

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TİBBİ GENETİK ANABİLİM DALI
TİBBİ GENETİK DOKTORA PROGRAMI**

**KANSER OLGULARINDA VE AİLESEL KANSER YATKINLIĞI
NEDENİYLE KLİNİK EKZOM DİZİ ANALİZİ YAPILAN
OLGULARDA SİTOKİNLER VE İLİŞKİLİ SİNYAL
YOLAKLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER**

HAZIRLAYAN

DERYA YAMAN

DOKTORA TEZİ

ANKARA - 2022

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TİBBİ GENETİK ANABİLİM DALI
TİBBİ GENETİK DOKTORA PROGRAMI**

**KANSER OLGULARINDA VE AİLESEL KANSER YATKINLIĞI
NEDENİYLE KLİNİK EKZOM DİZİ ANALİZİ YAPILAN
OLGULARDA SİTOKİNLER VE İLİŞKİLİ SİNYAL
YOLAKLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER**

HAZIRLAYAN

DERYA YAMAN

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. FERİDE İFFET ŐAHİN

ANKARA - 2022

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Tıbbi Genetik Doktora Programı çerçevesinde Derya Yaman tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29.07.2022

Tez Adı: Kanser Olgularında ve Ailesel Kansere Yatkınlığı Nedeniyle Klinik Ekzom Dizi Analizi Yapılan Olgularda Sitokinler ve İlişkili Sinyal Yolaklarındaki Değişiklikler

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ONAY

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 13/07/2022

Öğrencinin Adı, Soyadı: Derya Yaman

Öğrencinin Numarası: 21710474

Anabilim Dalı: Tıbbi Genetik

Programı: Tıbbi Genetik Doktora Programı

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı:

Tez Başlığı: Kanser Olgularında ve Ailesel Kanser Yatkınlığı Nedeniyle Klinik Ekzom Dizi Analizi Yapılan Olgularda Sitokinler ve İlişkili Sinyal Yolaklarındaki Değişiklikler

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 48 sayfalık kısmına ilişkin, 13/07/2022 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 3'tür. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:.....

ONAY

Tarih: ... / ... /

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad, İmza:

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca bana yol gösteren, destek ve emeklerini esirgemeyen, beni yüreklendiren,engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım ve hayatıma kattığı önemi asla unutmayacağım tez danışmanım sayın [REDACTED] 'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın hazırlanması sürecinde bilgilerini, tecrübelerini ve değerli zamanlarını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan değerli hocalarım Sayın Prof. [REDACTED] ve [REDACTED] teşekkürü bir borç bilirim.

Doktora eğitimim boyunca bilgileriyle ışık tutan, yüreklendirici sözleriyle bana akademik yolda yürüme şevki kazandıran [REDACTED] sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmamın hazırlık sürecinde yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım [REDACTED], [REDACTED] ve [REDACTED] teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca büyük desteklerini aldığım sevgili aileme ve dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yaman D. Kanser Olgularında ve Ailesel Kanser Yatkınlığı Nedeniyle Klinik Ekzom Dizi Analizi Yapılan Olgularda Sitokinler ve İlişkili Sinyal Yolaklarındaki Değişiklikler. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Genetik Doktora Tezi, 2022.

Kontrolsüz hücre büyümesi ve çoğalması ile karakterize olan kanser, birçok etyolojik faktöre bağımlı kompleks ve çok aşamalı genetik bir hastalıktır. Kanser ve inflamasyon arasındaki ilişki karmaşık olmasına rağmen, epidemiyolojik çalışmalar, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların kanser riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. İmmün sistem, patojenlere karşı vücut savunmasının yanı sıra, kanser oluşumu ve yayılımında da önemli bir düzenleyicidir. Tümör mikroçevresi immün sistem ve kanser hücrelerinin etkileşiminde kritik öneme sahiptir. Tümör mikroçevresinde immün yanıtın önemli modülatörlerinden sitokin ve oksidan moleküllerin dinamik etkileşimi, kronik inflamasyon oluşumuna aracılık ederek tümör prognozunu etkiler. Kanser immünogenetiğini araştıran güncel çalışmalar, tümör mikroçevresindeki bu moleküler değişiklikleri kanser hastalarının tanı ve prognozunda önemli biyobelirteçler olarak kabul etmektedir. Bu nedenle bu çalışmada kanser tanısı almış hasta grubunda ve ailesel kanser öyküsü nedeniyle tarama amaçlı klinik ekzom dizi analizi yapılmış olgularda sitokin ve ilişkili sinyal yolaklarında görevli gen varyantlarının incelenmesi ve sonuçların klinik bulgularla ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde tanımlayıcı testlerden yararlanılmıştır. Çalışmamızda klinik ekzom dizi analizi endikasyonları sırasıyla invaziv duktal meme kanseri (%40, n=12/30), ailesel kanser öyküsü pozitifliği (%26.7, n=8/30), over kanseri (%13.3, n=4/30), endometriyum kanseri (%3.3, n=1/30), over ve endometriyum kanseri (%3.3, n=1/30), meme fibroblastik hiperplazisi (%3.3, n=1/30), meme ve mide kanseri (%3.3, n=1/30), mide kanseri (%3.3, n=1/30) ve gastrointestinal stromal tümörü (%3.3, n=1) tanılarını kapsamaktadır. Klinik ekzom dizi analizine göre tüm kohortta kanser ile ilişkili genlerde varyant tespit edilme oranı %83.3 (n=25/30) iken, sitokin ve ilişkili sinyal yolaklarını içeren genlerde varyant tespit edilme oranı %40 (n=12/30) idi. Klinik ekzom dizi analiz sonuçlarına göre hücre büyümesi ve çoğalması ile DNA onarımında görevli tümör baskılayıcı ve onkogenik fonksiyona sahip genlere ek olarak, mitokondriyal, lizozomal fonksiyonlarda görevli genlerde de (*ALK, ATM, BRCA2, CDKN2A, CHEK2, ERBB2, ERCC2, IGF2R, KIT, LZTR1, MET, MNI, MSH5, MUTYH, MYH1, NF1, NOTCH, NQO1, PARK2, PDGFRA,*

PMS1, POLE, PTCH1, RET, RUNX1, TP53, TSC1, TYR) varyasyon tespit edildi. Bu gen değişimlerine eşlik eden sitokin ve ilişkili sinyal yolaklarında görevli gen varyantları da belirlendi. Bu genler tümör mikroçevresi ve immün yanıt dengesinde etkisi literatürde gösterilmiş olan *CCR9, CXCR1, ILDR1, IL-2R γ , IL-6R, IL-7R, IL-10/10RB, IL-21R, IRAK3, IRAK4, SMAD3/6, STAT3, TGF- β 1, TLR2* genlerini kapsamaktadır. Özellikle DNA onarımında görevli tümör baskılayıcı gen ve onkogen değişimlerine eşlik eden sitokin ve ilişkili sinyal yolaklarında görevli gen polimorfizimleri 7 kanser tanısı almış hastamızda tespit edilmiştir. Tümör baskılayıcı gen ve onkogen varyantlarına eşlik eden sitokin gen varyantları immünreaktif tümör mikroçevresi ve genomik kararsızlık arasındaki bağlantıyı desteklemektedir. Çalışmamızın sınırlı örneklem büyüklüğüne rağmen, sonuçlarımız klinik ekzom dizi analizinin kanser immünogenetiğini aydınlatmada önemli bir moleküler genetik test olduğunu ve verilerimizin fonksiyonel çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, immün sistem, klinik ekzom dizi analizi, sitokin

ABSTRACT

Yaman D. Changes in Cytokines and Related Signaling Pathways in Cases with Cancer and Familial Cancer Susceptibility by Clinical Exome Sequencing Analysis. Baskent University Institute of Health Sciences, Medical Genetics Ph.D Thesis, Thesis, 2022.

Cancer, which is characterized by uncontrolled cell growth and proliferation, is a complex and multistage genetic disease dependent on many etiological factors. Although the relationship between cancer and inflammation is complex, epidemiological studies show that inflammatory and infectious diseases are associated with cancer risk. The immune system is an important regulator in formation and spreading of cancer, as well as the body's defense against pathogens. The tumor microenvironment is critical in the interaction of the immune system and cancer cells. The dynamic interaction of cytokine and oxidant molecules, which are important modulators of the immune response in the tumor microenvironment, affects tumor prognosis by mediating the formation of chronic inflammation. Current studies investigating cancer immunogenetics accept these molecular changes in the tumor microenvironment as important biomarkers in the diagnosis and prognosis of cancer patients. Therefore, in this study, it was aimed to examine the gene variants involved in cytokine and related signaling pathways and to correlate the results with clinical findings in the patient group diagnosed with cancer and in patients who underwent clinical exome sequencing analysis for screening purposes due to familial cancer history. Descriptive tests were used in the statistical analysis of the data. In our study, the indications for clinical exome sequencing analysis were invasive ductal breast cancer (40%, n=12/30), familial cancer history positivity (26.7%, n=8/30), ovarian cancer (13.3%, n=4/30), endometrial cancer (3.3%, n=1/30), ovarian and endometrial cancer (3.3%, n=1/30), breast fibroblastic hyperplasia (3.3%, n=1/30), breast and stomach cancer (3.3%, n=1/30), stomach cancer (3.3%, n=1/30) and gastrointestinal stromal tumor (3.3%, n=1) respectively. According to clinical exome sequencing analysis, the rate of variant detection in cancer-related genes in the entire cohort was 83.3% (n=25/30), while the rate of variant detection in genes containing cytokine and related signaling pathways was 40% (n=12/30). According to the results of clinical exome sequencing analysis, in addition to genes with tumor suppressor and oncogenic functions in cell growth and proliferation and DNA repair, variation was also detected in genes involved in mitochondrial and lysosomal functions (*ALK, ATM, BRCA2, CDKN2A, CHEK2, ERBB2, ERCC2, IGF2R, KIT, LZTR1, MET, MNI, MSH5, MUTYH, MYH1, NF1, NOTCH, NQO1,*

PARK2, PDGFRA, PMS1, POLE, PTCH1, RET, RUNX1, TP53, TSC1, TYR). The gene variants involved in cytokine and related signaling pathways accompanying these gene changes were also determined. These genes include *CCR9, CXCR1, ILDR1, IL-2R γ , IL-6R, IL-7R, IL-10/10RB, IL-21R, IRAK3, IRAK4, SMAD3/6, STAT3, TGF- β 1* and *TLR2* whose effects have been shown in the literature on tumor microenvironment and immune response balance. In particular, gene polymorphisms in cytokines and associated signaling pathways accompanying tumor suppressor gene and oncogene changes involved in DNA repair were detected in 7 patients diagnosed with cancer. Cytokine gene variants accompanying tumor suppressor gene and oncogene variants support the link between immunoreactive tumor microenvironment and genomic instability. Despite the limited sample size of our study, our results show that clinical exome sequencing analysis is an important molecular genetic test in elucidating cancer immunogenetics and our data should be supported by functional studies.

Keywords: Cancer, immune system, clinical exome sequencing analysis, cytokine

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser	3
2.1.1. Kanser epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Kanser etyopatogenezi	3
2.2. Kanser İmmünogenetiği	4
2.2.1. Sitokinler	6
2.2.2. İnterlökinler ve ilişkili sinyal yollarının kanser immünogenetiği üzerine etkisi.....	7
2.2.3. Kemokinlerin kanser immünogenetiği üzerine etkisi	14
2.3. İmmün Sistemle İlişkili Genlerin Kanser İmmünogenetiği Üzerine Etkisi.....	17
2.4. Mikrobiota ve Doğal İmmüntenin Kanser İmmünogenetiği Üzerine Etkisi	21
2.5. Oksidatif Stresin Kanser İmmünogenetiği Üzerine Etkisi.....	22
2.6. İmmün Sistem ile İlişkili Genlerin Polimorfizmi	22
2.7. Klinik Ekzom Dizi Analizi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Etik Kurul Onayı	24
3.2. Hasta Grubu	24
3.3. Yöntem	24
3.4. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49

KAYNAKLAR..... 51

EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

EK 2: ACMG Değerlendirmelerinin Açıklaması

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 3.1. Kanser immünogenetiği ile ilişkili genler	25
Tablo 4.1. Kohortun demografik özellikleri	27
Tablo 4.2. Klinik ekzom dizi analizi endikasyonu	28
Tablo 4.3. Kanser tanısı almış kadın hasta grubunun klinik özellikleri	29
Tablo 4.4. Klinik ekzom dizi analizi sonuçları.....	29
Tablo 4.5. Ailesel kanser öyküsü (+) grup ile kanser ve prekanseröz lezyon tanısı almış hasta grubunda tespit edilen gen varyantlarının karşılaştırılması	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 5.1. RET ve STAT3 protein etkileşimi.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACMG	Amerikan tıbbi genetik ve genomik koleji
AIP	aril hidrokarbon reseptörü etkileşimli protein
ALK	alk tirozin kinaz reseptörü
AP-1	aktivatör protein 1
ATM	atm serin treonin kinaz
BAX	bcl-2- ilişkili x protein
BCL2	b-hücre lenfoma 2
BCL-XL	b hücreli lenfoma-ekstra büyük
BLM	blm recq benzeri helikaz
BRCA2	meme kanseri geni 2
CC	motif kemokin
CD2	il-2 reseptörünün alfa zinciri
CD8 ⁺ T	sitotoksik t hücre
CDKN2A	siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2a
C-erbB2	erb-b2 reseptör tirozin kinaz 2
cGAS/STING	siklik gmp-amp/ interferon genlerinin siklik gmp-amp reseptörü uyarıcısı
CHEK2	kontrol noktası kinaz 2
C-JUN/JNK	c-jun n-terminal kinaz
CRK	crk proto-onkogen adaptör protein
CX3C	motif kemokin
CXC	motif kemokin
DNA	deoksiribo nükleik asit
DOK1	yerleştirme proteini 1
EGF (R)	epidermal büyüme faktörü (reseptörü)
EMT	epitelyal mezenkimal geçiş
ERCC2	eksizyon onarım çapraz tamamlama grubu 2
ESR1	östrojen reseptör 1
FasL	fas ligandı
FOXP3	forkhead box p3
GC-CSF	granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
GRB7	büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 7
GRB10	büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 10
H ₂ O ₂	hidrojen peroksit
HIF-1 α	hipoksi ile indüklenebilir faktör 1-alfa
HMGB1	yüksek mobilite grubu proteini 1
IFN	interferon
IgA	immunglobülin-a
IGF2R	insülin benzeri büyüme faktörü 2 reseptörü
IKBK κ	nükleer faktör kappa b kinaz düzenleyici alt birim gama inhibitörü
IKK	nükleer faktör kappa- β kinaz alt birim beta inhibitörü
IL	interlökin
IL18RAP	interlökin 18 reseptör aksesuar proteini
IRAK	interlökin-1 reseptörü ile ilişkili kinaz
JAK2	janus kinaz 2
KIT	c-kit, tirozin-protein kinaz
LZTR1	lösin-fermuar benzeri transkripsiyonel regülatör 1
MAPK	mitojenle aktifleştirilen protein kinaz

MET	met proto-onkogen, tirozin kinaz reseptörü
MHC1	majör histo-uyumluluk kompleks molekülü 1
MMP	matriks metalloproteinaz
MN1	mn1 proto-onkogen
MSH 2-5	mutS protein homologu 2-5
MUTYH	dna glikozilaz
MyD88	miyeloid farklılaşması birincil yanıt 88
MYH1	çizgili kas miyozin ağır zinciri 1
NF1	nörofibromatozis tip 1
NF-KB	nukleer faktör kappa b
NK	doğal öldürücü hücreler
NOTCH	nörojenik lokus çentik homolog protein 1
NQO1	na ^d (p) h dehidrojenaz [kinon] 1
O ²⁻	süperoksit anyonu
OCT4	oktamer-bağlayan transkripsiyon faktörü 4
P38	p38 mitojenle aktive olan protein kinaz
PARK2	parkin rbr e3 ubiquitin ligaz
PARP1	poli (adp-riboz) polymeraz 1
PD (L)-1	programlanmış ölüm proteini (ligandı) 1
PDGFRA	trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörü a
PI3K	fosfatidilinositol 3 kinaz
PLCG1	fosfolipaz c gama 1
PMS1	pms1 homolog 1, yanlış eşleşme onarım sistemi bileşeni
POLE	dna polimeraz epsilon, katalitik altünite
POLD	dna polimeraz delta
POLQ	dna polymeraz theta
PTC	papiller tiroid karsinom
PTCH1	protein yamalı homolog 1
PTEN	fosfataz ve tensin homolog
RAD51	rad51 rekombinaz
RAF	raf proto-onkogen serin / treonin-protein kinaz
RB	retinoblastoma
RET	ret proto-onkogen
RNaseH	ribonükleaz h
ROS	reaktif oksijen substratları
RUNX1	runx-ilişkili transkripsiyon faktör 1
SNP	tek nükleotid polimorfizmi
SOD	süperoksit dismutaz
SOX	sry tip hmg kutu gen
STAT3	sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3
TGF-β1	dönüştürücü büyüme faktörü beta 1
Th	t helper hücreleri
Th17	t helper 17 hücre
TIR	toll-interleukin receptor
TLR	toll benzeri reseptör
TNF- α	tümör nekroz faktörü α
TP53	tümör protein p53
Treg	düzenleyici t hücreleri
TREX1	three prime repair exonuclease 1
TRIF	tır-domaini içeren adaptör-indükleyici interferon

TSC1	tsc kompleks altünitesi 1
TYK2	tirozin-protein kinaz 2
TYR	tirozinaz
UV	ultraviyole
XPA-C	dna hasar tanıma ve onarım faktörü xpa-c
XRCC2	x-ray onarım çapraz tamamlayıcı 2
VEGF	vasküler endotelyal büyüme faktörü
ZEB1	çinko parmak e-kutusu bağlayıcı homeobox 1

1. GİRİŞ

Kanser kontrolsüz hücre büyümesi ve çoğalması, apoptoz inhibisyonu, anjiyogenez ve metastaz ile karakterize genetik bir hastalıktır (1). Kanser hücresinde izlenen bu metabolik değişimler birçok hücre içi ve hücreler arası dinamik sinyal süreçlerinin sonucudur.

Kanser duyarlılığı ve kanser tedavisinde bireysel cevap farklılıklarının ardındaki mekanizmalarda immün sistem önemli bir yer tutmaktadır (2). İmmün sistem hücrelerinin yabancı olarak algıladığı ve immün yanıt oluşumuna neden olabilen tümöre özgü antijenlerin veya neoantijen olarak adlandırılan değiştirilmiş amino asit dizileri olan proteinlerin üretilmesiyle sonuçlanabilen somatik değişiklikler kanser immünogenetiğinde önemli bir etkiye sahiptir (3,4). Günümüzde tümöre özgü neoantijen yükü, kanser immünoterapisinde bir biyobelirteç olarak kabul edilmekte ve bu antijen sınıfına karşı efektör T hücre yanıtı oluşturmayı hedefleyen yeni adjuvan terapötik yaklaşımlar üzerinde çalışılmaktadır (5). Yapılan çalışmalara göre yüksek neoantijen peptit yükünün düşük lenf nodu metastazı ile ilişkili olması kanser ve immün yanıt etkileşimini desteklemektedir (5).

İmmün sürveyans teorisinde belirtildiği üzere immün sistem kanser hücrelerinin anormal gelişimini kontrol altında tutarak tümör oluşumunu önleyebilmektedir. Bu hipoteze göre, doğal ve adaptif immün sistem hücrelerinin tümör dokusuna invazyonu kanserde prognostik ve prediktif bir değere sahiptir (6,7). Sitotoksik CD8⁺ T hücreleri, düzenleyici T hücreleri (Treg), doğal öldürücü (NK) hücreler, nötrofiller ve makrofajlar dahil olmak üzere immün sistem hücrelerinin tümör dokusuna infiltrasyonu birçok solid kanser türünün ortak özelliğidir (8). İmmün sistem hücreleri ve tümör hücreleri arasındaki etkileşimden sorumlu sitokinlerin ve inflamasyonla ilişkili birçok mediatörün (*IL-1 β* , *IL-2R γ* , *IL-4*, *IL-4R*, *IL-6*, *IL-6R*, *IL-7R*, *IL-31RA*, *IL-36RN*, *FOXP3*, *IL-10RB*, *IL-12B*, *IL12RB1*, *ILDRI*, *IL-17RD*, *IL-18*, *IL18RAP*, *IL21-IL-21R*, *SOD*, *SOX*, kemokin ve TLR ailesi gibi) tümör invazyon ve metastazını etkileyebileceği literatürde belirtilmiştir (9-11).

Tümör mikroçevresinde etkili olan sitokin ve ilişkili sinyal yollarını kodlayan gen mutasyonları ve/veya varyasyonları bu mediatörlerin düzeylerini de etkileyerek immün sistem hücrelerinin aktivasyonunu ve tümör dokusuna infiltrasyonunu etkilemektedir.

Literatürde immünite ve kanser arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma bulunmasına karşın ‘klinik ekzom dizi analiz yöntemi ile sitokin ve ilişkili sinyal yolaklarını kodlayan genlerin değerlendirildiği’ bir çalışma bulunmamaktadır. Sunulan bu çalışmayla klinik ekzom dizi analizi yapılmış kanser tanısı almış hastalar ve ailesel kanser öyküsü pozitif olan bireylerde bu genlerdeki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır. Elde edilecek veriler, sitokin ve ilişkili sinyal yolak değişimlerinin kanser oluşumu üzerine etkilerine yönelik ek bilgiler sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

2.1.1. Kanser epidemiyolojisi

Kanser, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Küresel demografik özellikler, 2025 yılına kadar her yıl beklenen >20 milyon yeni kanser vakası ile kanser insidansı artışını ortaya koymaktadır (12).

2.1.2. Kanser etyopatogenezi

Hücrede yoğun metabolik ve davranışsal değişikliklere yol açan kanser çok adımlı bir süreçtir. Kanser oluşumunda, hücre büyümesi ile farklılaşmasını düzenleyen ve anormal hücre çoğalmasına yol açan genlerin kontrol ve aktivitesindeki değişiklikler önemli bir etkiye sahiptir (13). Temel moleküler değişiklikler kanser hücresinin indüklenmiş anjiyogenezine, invazyonuna ve metastazına yol açan genom hasarını (nokta mutasyonları, delesyonlar ve translokasyonlar, telomer hasarı gibi), epigenetik değişikliklerini, mitokondriyal disfonksiyonlarını, kronik inflamasyonu ve immün sistemden kaçış mekanizmalarını kapsar (14,15).

Kanser oluşumu bu germinal ve somatik mutasyonların yanı sıra çevresel faktörlerle de bağlantılıdır. Ultraviyole (UV) radyasyon etkileşimi, çevre kirliliği ve alkol-sigara kullanımı gibi çevresel faktörler de hücre yaşlanma ile ilişkili kronik inflamasyona ve kronik DNA hasarına katkıda bulunur (16).

İnflamasyon ve kanser oluşumu arasındaki bağlantı Rudolf Virchow (17) tarafından tespit edilmiştir. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalara göre kanserlerin yaklaşık %25'i kronik enfeksiyon veya kronik inflamasyona bağlı ortaya çıkar (17-19). Kanserin karakteristik özelliği olan genomik kararsızlık ve inflamasyon ilişkisi, kanser immunogenetiğinde önemli bir yer tutar (20,21).

2.2. Kanser İmmünojenetiği

Yüksek düzeyde genomik kararsızlık, DNA onarım genlerindeki kalıtsal veya somatik mutasyonlar ve onkojen kaynaklı replikasyon stresi ile ilişkilidir (22). Özellikle, homolog rekombinasyonda (HR) görevli genlerdeki (*BRCA1/2*, *RAD51C*, *RD51D*, *PALB2*) mutasyonlar nedeniyle çift sarmallı DNA kırıklarının ve DNA çapraz bağlarının kusurlu onarımı veya Fanconi anemi (FA) gen mutasyonları, yüksek düzeyde genomik kararsızlıkla karakterizedir (22-24). DNA onarım kusurları sitoplazmik DNA oluşumuna yol açar. Sitoplazmik DNA'nın hücre içi sensörü olarak bilinen interferon (IFN) genlerinin siklik GMP-AMP sentaz uyarıcısı (cGAS/STING) sinyal yolak aktivasyonu ise immün yanıt oluşumunu tetikler (22-24). Bu inflamatuvar sinyal yolak aktivasyonu NF-κB aktivasyonu ile de ilişkili olup, bu etkileşim NF-κB hedef genleri üzerinden antiapoptotik süreç, epitelyal-mezenkimal geçiş, interferon düzenleyici faktör 3 (IRF3) fosforilasyonuna, IFN α/β ve JAK/STAT sinyal yolak transaktivasyonuna yol açar (22,25,26). IFN, CD8+ T hücrelerinin ve yardımcı T hücre (Th1) hücrelerinin gelişimi dahil olmak üzere belirli T hücre alt gruplarının proliferasyonunu ve aktivitesini doğrudan desteklerken, yardımcı T hücre 2 (Th2) hücre gelişimini kısıtlar (22). Sonuç olarak, bu inflamatuvar sinyal aktivasyonu, tümör yayılımı ile antitümör yanıt dengesinde önemli bir rol oynar.

BRCA1/2 ve diğer homolog rekombinasyonda görevli gen defektlerine bağlı DNA onarım kusurlarını içeren tümörler yüksek tümör mutasyon yükü ve neoantijen ifadenmesi ile karakterize olup, bu durum belirli kanser türlerinde artan genel sağkalım ile ilişkilidir (3,27). Bu sonuç tip II interferon gama (IFN γ), proinflamatuvar birçok sitokin (CXCL10, CCL5 ve TNF- α gibi), *STAT1* ve *TNFR* dahil olmak üzere immün yanıt oluşumunda görevli genlerin transkripsiyonunda artışla karakterize immünreaktif bir tümör mikroçevresi ile uyumludur (27-29). Buna göre tümör dokusunu infiltre eden CD3+ ve CD4+ T lenfosit düzeylerinde artış mevcuttur (30). Bu tümörlerde izlenen yüksek tümör infiltre edici lenfosit (TİL) aktivasyonu immün sistem kontrol noktası modülatörleri programlanmış ölüm 1 (PD-1) ve programlanmış ölüm 1 ligand (PD-L1)'inin yüksek ifadenmesi ile de ilişkilidir. Buna göre, CD3+ TİL hücrelerinin sayısı, PD-1 pozitifliğinin bir belirteci olarak kabul edilmektedir (27). Benzer şekilde, fare kanser modellerinde *Tp53* ve *Brcal* genlerindeki fonksiyon kayıpları, daha yüksek Th2 hücreleri, T düzenleyici hücreler (Treg'ler) ve tükenmiş T hücrelerinin (PD-1+ T hücresi) yanı sıra immün sistem kontrol noktası genlerinin (*Pd1* ve *Ctla4*) yüksek oranda ifadenmesi ile karakterize kanserlerin gelişmesine yol açar

(22). Diğer bir genomik kararsızlık sebeplerinden olan DNA replikasyonu ve onarımında görevli *POLD* ve *POLE* gen mutasyonları da tümör dokusunda yüksek T lenfosit infiltrasyonu ve PD-1 aktivasyonu ile karakterizedir (31). Preklinik verilere göre bu değişimler, DNA replikasyon ve onarım süreçleri kusurlu tümör hücrelerinin immün sistem kontrol noktası blokajına karşı yüksek hassasiyetine neden olmaktadır (31). Ancak mevcut klinik çalışmalar *BRCA1/2*-mutant ileri evre over ve triple negatif meme kanseri tanımlı hastaların çoğunun, PD-L1 blokajından belirgin bir klinik fayda sağlamadığını göstermektedir (22). Bu uyumsuzluğun nedenleri arasında az hasta sayısı ve kanserin ileri evresinde rastlanılan zayıf immün sistem kapasitesi yer alabilir (22). Ayrıca bu tip kanserlerde tümör mikroçevresinin sitokin ve ilişkili birçok faktöre bağımlı özellikleri intrinsik immunoterapi direncinde önemli bir rol oynar. DNA'ya bağlanma veya tetramerizasyon bölgelerini etkileyen *TP53* tümör supresör gen mutasyonları da cGAS/STING/IRF3/IFN aktivasyonunu önleyerek, tümör mikroçevresinin immünsupresyonunu destekler (32). STING bağımlı kemokin (CCL2, CCL7 ve CCL12) aktivasyonu da miyeloid kökenli baskılayıcı hücre aktivasyonu ile karakterize immünsupresif tümör mikroçevresinden sorumludur (33). *BRCA1/2* mutant kanserlerde genellikle amplifiye olan c-myc onkogen aktivitesi de *IFN* gen ifadenmesini doğrudan baskılayarak tümör mikroçevresinde kompleks değişimlere neden olabilmektedir (34,35).

Özellikle HR kusurlu over ve meme kanseri hücrelerinde moleküler hedefli diğer bir kanser terapisi olan PARP1 inhibisyonu ön plana çıkmaktadır. PARP inhibitörlerinin immünomodülatör etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Bu tedavi türünde uygulanan DNA tek zincir kırıklarının onarımında etkisi bilinen PARP protein inhibisyonu, önceden var olan HR DNA onarım bozukluğuna bağılı olarak kanser hücrelerini apoptoza sürüklemektedir. Ayrıca, PARP inhibitörleri HR kusuru olan tümör modellerinde sitoplazmik DNA birikimine bağılı cGAS/STING/IFN aktivasyonu aracılığı ile immün reaktif bir tümör mikroçevresinin oluşumuna yol açmaktadır (36,37). Buna göre, *BRCA1* mutant over kanser modelinde kullanılan PARP1 inhibitörü olan rucaparib'in tümör dokusuna CD8+ T hücre infiltrasyonunu ve CD8/CD4 oranını arttırdığı ve PD-1 veya PD-L1 inhibisyonu ile birleştirildiğinde etkisinin sinerjistik olduğu kaydedilmiştir (31).

BRCA1/2 mutant kanserlerde cGAS/STING sinyal yolak aktivasyonu tipik olarak IFN sinyali ve dolayısıyla immün sistem aracılı tümör hücrelerinin eliminasyonu ile sonuçlandığından, tümör gelişimi için bir zorluk teşkil eder. Bu nedenle, *BRCA1/2* mutant

tümör hücrelerinin, büyümelerini sürdürmek ve immün sistemden kaçmak için IFN yanıtını azaltması gerekir. Bu mekanizmalar HR kusurlu tümör hücrelerinin DNA hasarını POLQ-PARP1 aracılığı ile onarımı sonucunda sitoplazmik DNA oluşumunu azaltmasını, sitoplazmik DNA'nın degradasyonunda etkili TREX1 ve Ribonükleaz H1 enzim aktivasyonunu ve DNA sensörleri olan cGAS ve STING gibi efektör proteinlerin inhibisyonunu kapsamaktadır (22).

Bununla birlikte, genomik kararsızlığı yüksek olan kanserler de immün gözetimden kaçabilmektedir. Kanser hücrelerinin, tümör büyümesini, yayılımını ve kemoterapötik ajanlara direncini teşvik etmek için tümör mikroçevresinin yeniden programlamasına yardımcı olan sitokin ve büyüme faktörleri dahil olmak üzere çeşitli faktörleri salgıladığı da bilinmektedir (38-40). Tümör mikroçevresindeki inflamatuvar ve hipoksik ortam FoxP3⁺ Treg aktivasyonu aracılığı ile immünsupresyona neden olur (41). Buna ek olarak, kanser hücreleri, majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf I antijen ifadenmesini baskılayarak veya reaktif T hücrelerinde apoptotik sinyalleri indükleyen mekanizmaları (Fas Ligand (FasL)- PDL-1/2) aktive ederek, immün yanıt oluşumunu önleyebilir (2).

Genom stabilitesinde kritik öneme sahip olan DNA onarımı ve replikasyon süreçlerinde görevli genler (*ERCC1*, *XPA*, *XPC*, *RAD51*, *CHEK1/2*, *XRCC2*, *BLM*, *BRCA2*, *MSH2*) aynı zamanda tümör mutasyon yükü, neoantijen ifadenmesi ve tümör mikroçevresinin immünreaktivitesi ile yakından ilişkilidir (42). Li ve ark'nın yaptığı bir çalışmada *BLM*, *BRCA2*, *MSH2*, *XRCC2*, *RAD51*, *CHEK1/2* DNA onarım genlerinin aksine *ERCC1*, *XPA* ve *XPC* genleri ile tümör mutasyon yükü ve neoantijen ifadenmesi arasında negatif bir ilişki mevcuttur (42).

Sonuç olarak, tümör mikroçevresindeki birçok değişim kanser immünogenetiğinde kritik öneme sahiptir. Tümör mikroçevresinde, kanserle ilişkili fibroblastlar, immün sistem hücreleri, adipositler, endotel hücreleri, perisitler, stromal proteinler, sitokinler ve büyüme faktörlerinin birbirleriyle olan etkileşimleri kanser prognozunda çok önemlidir (6,38).

2.2.1. Sitokinler

Sitokinler, immün sistem dengesini düzenleyen ve hücreler arası sinyal iletimi araçları olarak görev yapan salgılanan veya hücre zarına bağlı proteinlerdir (11). Sitokin ağı, doğal

ve adaptif immün yanıtın önemli bir parçasıdır. Sitokin ve reseptörlerinde oluşabilecek genetik varyasyonlar immün yanıt düzeylerinde önemli değişikliklere neden olur (43,44).

2.2.2. İnterlökinler ve ilişkili sinyal yollarının kanser immünogenetiği üzerine etkisi

İnterlökinler (IL), immün sistem hücrelerinin aktivasyonu ve farklılaşmasının yanı sıra hücre çoğalması, farklılaşması, hücre göçü ve adezyonunda önemli rol oynar (45). Proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip olan bu sitokin alt grubu inflamasyon ve immün yanıt dengesinde görevlidir (45).

IL (*IL-1 α* , *IL-1 β* ve *IL-1 reseptör antagonisti (IL1RA/IL1RN)*) sitokin ailesi, Th1 ve Th2 aracılı inflamasyon ve anti-inflamatuvar yanıt oluşumunda görevli heterojen bir protein grubudur (46,47). *IL-1 α* , *IL-1 β* ve *IL-1RN* genleri, kromozom 2q12-2q14 üzerinde 430 kb'lik bir bölge içinde yer almaktadır. Bu gen ailesi tümör supresör genlerin metilasyonunu ve histon modifikasyonlarını modüle eder (48,49). Anti-inflamatuvar bir sitokin olan *IL-1RN*'nin aksine, *IL-1 α* ve *IL-1 β* , inflamatuvar yanıt oluşumunda etkilidir. *IL-1 α* , *IL-1 β* ve *IL-1RN* polimorfizmlerinin tümör immünogenetiğine etkileri birçok kanser türünde gösterilmiştir (50-51).

IL-2R γ (Xq13.1'de lokalize) etkileşimde olduğu IL-2, IL-4, IL-4R, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21 sitokinleri ve ilişkili sinyal yolları (PI3K, STAT5) aracılığı ile immün yanıt dengesinde önemli bir role sahiptir (52). *IL-2R γ* 'nin antitümörojenik özelliği meme kanserlerinde neoadjuvan kemoterapinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilir (53).

CD25 olarak da bilinen *IL-2* sitokini, reseptörleri *IL-2RA* (10p15.1'de lokalize) ve *IL-2RB* (22q12.3'te lokalize) aracılığı ile IL-15, STAT5, PI3K, AKT, NF-kB mediatörleri ile etkileşir. Özellikle Treg hücre ve nötrofil aktivitesi üzerinden otoimmünitede önemli bir rol oynamaktadır (53,54). Literatürde *IL-2RA* aktivasyonu ile hücre farklılaşması, çoğalması, apoptozisi ve kanser kök hücre devamlılığı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (55). Buna göre, *IL-2* ve *IL-2RA* gen polimorfizmleri meme ve akciğer dahil olmak üzere birçok kanser türünde tespit edilmiştir (54).

TNF geni, 6p21.3'de lokalize olup, etkileşimde olduğu sitokinlerle birlikte inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynar (56,57). *TNF-a*, hücre ölümü ile ilişkili hedef genlerin regülasyonu ile tümör apoptozisini tetikleyebildiği gibi, hücre döngüsü ve anti-apoptotik genlerin aktivasyonu ile de tümör gelişimini aktive edebilir (58,59). *TNF*'in onkojenik etkisi Ras/Raf/MEK1/ERK, PI3K/AKT sinyal yollarının ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF-C) gibi mediatörlerin aktivasyonuna bağlıdır (60,61).

TGF- β 'nin üç izoformu (TGF- β 1, β 2, β 3) inflamasyon, anjiyogenez, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi ve hücre dışı matris yeniden şekillenmesine katılır (62-64). *TGF- β 1* (19q13.1-13.3), *TGF- β 2* (1q41) ve *TGF- β 3* (14q24.3) genleri sırasıyla 7, 8 ve 7 ekzon içerir (65). *TGF- β '* nin biyolojik etkilerine iki transmembran serin/treonin kinazın heteromerik kompleksi (tip I ve tip II *TGF- β 1* reseptörleri (*TGF- β RI* ve *TGF- β RII*)) aracılık eder (66,67). *TGF- β RIII* ise, *TGF- β '* nin birçok reseptör ile etkileşimini kolaylaştırır ve multimerik reseptör komplekslerini stabilize eder (68). *TGF- β /SMAD* sinyal yolağı hücre büyümesinde, EMT kontrolünde ve epitel hücre apoptozunda ve anjiyogenezde etkilidir (69,70). Kanonik SMAD bağımlı sinyal yolağına ek olarak, TGF- β sitokini ERK, c-Jun JNK, p38, MAPK, PI3K-AKT ve Rho- GTPaz'ların aracılık ettiği proinflamatuvar sinyal yollarını da indükleyebilir (71). Tümör dokusundaki yüksek *TGF- β* aktivasyonu, tümör metastazı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (72,73). Tümör mutasyon yükünü oluşturan DNA yanlış eşleşme ve baz eksizyon onarımı defektleri de *TGF- β* aktivasyonu ile ilişkilidir (73).

SMAD ailesinin üyeleri üç gruba ayrılabilir: (1) reseptörle ilişkili *SMAD*'lar (*R-SMAD*'lar: *SMAD1*, *SMAD2*, *SMAD3*, *SMAD5* ve *SMAD9*), (2) koaktivatör *SMAD* (*SMAD4*) ve (3) inhibe edici *SMAD*'lar (*SMAD6* ve *SMAD7*) (74). Özellikle *SMAD2* (18q21.1) ve *SMAD3* (15q21-22) kanonik *TGF- β* sinyal yolağının hücre içi efektörleridir (75). *SMAD3*, hücre büyümesi ve apoptozu ve tümör metastazında önemli bir rol oynar (76-78). Birçok kanser türünde *SMAD3* genindeki yanlış anlamlı mutasyonlar, *TGF- β* hedef genlerinin transkripsiyonunu da etkiler (74,79,80). Bununla birlikte, *SMAD4* fonksiyon kaybı proinflamatuvar sitokin aktivasyonu ve *BRCA1* tumor baskılayıcı gen inhibisyonu ile koreledir (75,81). *SMAD6* (15q22.31) ise, *TGF- β 1*'in negatif bir regülatörü olup, *NF- κ B* ve proinflamatuvar sitokin inhibisyonu yapar (82,83). *SMAD7* (18q21.1) ve *TGF- β RI* etkileşimi *TGF- β 1* fonksiyonunun negatif regülatörüdür. Ayrıca, *SMAD7* *TGF- β 1/SMAD3* hedef gen transkripsiyonunu bu genlerin promotör bölgelerine bağlanarak inhibe eder (84). T

hücrelerinde SMAD7 aktivasyonu, efektör CD8⁺ T hücre infiltrasyonuna ve proinflamatuvar TNF-a ve IFN- γ aktivasyonuna neden olurken, Treg hücre sitokini IL-17 α 'nın inhibisyonuna neden olur (85). Bununla birlikte, *SMAD7* aktivasyonu skuamöz hücreli karsinom, papilloma, özofagus, mide ve endometriyum kanserlerinde görülmekle birlikte, bu durum yüksek nüks oranı ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (86,87). SMAD7'in onkojenik etkileri, c-myc, siklin bağımlı kinaz 4, siklin D1 ve p21 etkileşimleri sonucunda G1 hücre döngüsü aktivasyonu ile ilişkilidir (85). Ayrıca, *SMAD7* hücre döngüsü kontrolünde kritik öneme sahip ve tümör baskılayıcı fonksiyonu olan retinoblastoma protein fosforilasyonunu TGF- β 1'nin aksine aktive ederek hücre döngüsünü tetikler (85). Sonuçta bu veriler, farklı kanser türlerinde tümör mikroçevresi ve tümör gelişim yerine göre SMAD7' nin anti-tümörojenik veya pro-tümörijenik etkilerini vurgulamaktadır.

IL-3, 5q31.1'de lokalize doğal ve adaptif immün sistemi birbirine bağlayan ve birçok immünopatolojide etkisi gösterilmiş bir sitokindir (88). Otoimmün hastalıklar, alerji ve onkogenез üzerine etkileri mevcut olan *IL-3* sitokini, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (*GM-CSF*) ve *IL-5* ile benzer biyolojik etkilere sahiptir (89-91). *IL-3* düzeyleri proinflamatuvar *IL-1*, *IL-6*, *G-CSF*, IFN- γ veya TNF-a sitokinleri ve kök hücre faktörü (*SCF*) aktivasyonu ile uyumludur (92,93). *IL-3* sitokini p53, TGF- β / *SMAD*/*MAPK*/ *ERK* ve *JAK-STAT* sinyal yolları ile etkileşimdedir (94).

5q31-33'te lokalize *IL-4* geni, biyolojik etkilerini *IL-4* reseptörüne (*IL4R*) ve *IL2R γ* 'ye bağlanarak gösterir (95,96). Anti-inflamatuvar sitokin ailesinin önemli bir temsilcisi olan *IL-4*, hümmoral bağışıklıkta ve naif Th hücrelerinin Th2 fenotipine farklılaşmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca, *IL-4*' ün, tümör mikrovaskülaritesinde ve immünsuprese tümör mikroçevre oluşumunda anahtar rol oynayan tümörle ilişkili makrofaj aktivasyonunu tetiklediği bildirilmektedir (97,98). *IL-4*' ün tümör hücrelerinin apoptozunu etkileyerek tümör metastazını da destekleyebileceği gösterilmiştir (99,100). Etkileşimde olduğu *STAT6* aktivasyonu aracılığı ile *IL-4* sitokini kolon, meme ve akciğer karsinomlarında tümör hücrelerinde otokrin hayatta kalma faktörü olarak fonksiyon göstermektedir (99-101). Ligandları Th2 sitokinlerinden *IL-4* ve *IL-13* olan *IL4R* geni, 16p12' de lokalizedir (102). *IL-4R* geni ekzon ve regülatör bölgelerindeki polimorfizmler bu sitokinin aktivasyonunu da etkilemektedir (102). *IL-4R* etkileşimde olduğu inflamatuvar sinyal yolları üzerinden birçok solid kanserin prognozunda önemli bir rol oynar (47,101).

IL-6 (7p21.24) makrofaj, endotel hücreleri ve bazı efektör T hücreleri tarafından üretilen tip I sitokindir. Hücre içi sinyal iletiminde gp130 adı verilen *IL-6* reseptör (*IL6R*) alt ünitesi ile etkileşimi kritik bir öneme sahiptir (103,104). *IL-6/IL6R-gp130* aktivasyonu, hücre içi sinyal kaskadlarının aktivasyonuna yol açar (103). Bu sitokin, Th17 farklılaşmasında ve kök hücre çoğalmasında da kritik bir rol oynar (103,105). Kolon kanserini araştıran in vitro bir çalışmada *IL-6* ile *IL-6R* etkileşimi tümör yükünde önemli bir klinik belirteç olan karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeylerinde anlamlı bir artış ile ilişkilidir (106). Bu ilişki *IL-6*'nın tetiklediği EMT ve VEGF aktivasyonuna bağlanmıştır (107-110).

Memeli hücrelerinde yedi *STAT* molekülü tanımlanmıştır: *STAT1*, *STAT2*, *STAT3*, *STAT4*, *STAT5a*, *STAT5b* ve *STAT6* (111). *STAT* sinyal yolağı tümör oluşumunda etkisi gösterilmiş önemli immünomodülatördür (111). Özellikle, *STAT3* (17q21), tümör hücre çoğalması (*BCL-2*, *BCL-XL*, *BIRC5*, *CCND1*, *C-MYC*, *MCL-1* hedef genleri aracılığı ile), tümör invazyonu, EMT (*VIM*, *SNAIL*, *TWIST*, *MMP-7*, *MMP-2*, *MMP-9* etkileşimi ile), anjiyogenez (Hipoksi uyarılabilir faktör (*HIF-1α*), *VEGF* aktivasyonu ile) aktivasyonu ve immünosupresif etkileri nedeniyle onkogen olarak da kabul edilmektedir (112-117). *STAT3* aktivasyonu, baş ve boyun, beyin, meme, akciğer, pankreas, mide, prostat ve over kanserinin yanı sıra kanseri, lösemi, lenfoma ve melanom dahil olmak üzere birçok kanser türünde tespit edilmiştir (112,118-121). Proinflamatuvar immün yanıtın önemli bir diğer düzenleyicisi olan *STAT4* (2q32.2-q32.3), NK hücre, makrofaj ve CD8+ T, CD4+ Th1 hücre aktivasyonuna yol açarak anti-tümöral yanıt oluşumunu destekler (122-124). *STAT4* polimorfizmleri, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, sistemik skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, primer Sjögren sendromu, juvenil idiyopatik artrit ve primer antifosfolipid sendromu gibi birçok otoimmün hastalık ile de ilişkilendirilmiştir (125-127). *STAT5* (17q21.2) etkileşimde olduğu *IL-2* sitokin ailesi üyeleri ve büyüme faktörleri aracılığı ile immün yanıt dengesinin korunmasında ve onkogeneizde önemli bir rol oynar (120,128,129). *STAT5*, büyüme hormonu, eritropoietin, trombopoietin, GM-CSF, epidermal büyüme faktörü (EGF), *IL-2*, *IL-3*, *IL-5*, *IL-7*, *IL-9* ve *IL-15* gibi birçok mediatör tarafından aktive edilebilir (124,130). JAK-*STAT5* sinyal yolağı, hücre çoğalması, farklılaşması ve hücre apoptozunda görevlidir (128).

IL-7 (8q21.13) ve reseptörü *IL-7R*, T/B lenfositlerin gelişimi ve farklılaşması ile hafıza T hücrelerinin oluşumunda kritik öneme sahiptir (131). *IL-7/IL-7R* sinyal yolağı, etkileşimde

oldukları JAK1, JAK3, STAT1, STAT3 ve STAT5'in yanı sıra PI3K, AKT-mTOR ve MEK-ERK sinyal yolak aktivasyonu ile kanser hücre stabilitesinde de önemlidir (131). Bununla birlikte, T hücre onkogeni olan *NOTCH1* bağımlı IL-7 sitokin aktivasyonu kemoterapi veya hematopoietik kök hücre naklinden sonra T hücre iyileşmesi ve immün yanıt dengesinin oluşmasında kritik öneme sahiptir (131-133). Anormal *IL-7/IL-7R* aktivasyonu ise birçok immünopatolojik durumla ilişkilidir (131,134,135). Buna göre, diyabet ve multipl skleroz, romatoid artrit, ankilozan spondilit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi birçok otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıkta *IL-7* bağımlı anormal immün aktivasyon önemli rol oynar (135-137).

1q32.1'de lokalize *IL-10* sitokini, Th1 sitokinleri ve NF-κB aktivitesini inhibe eden bir immünosupresördür (138-140). Yapılan birçok in vitro ve in vivo araştırmada, *IL-10*' un otoimmün hastalık ve malignite oluşumu üzerindeki etkisi belirtilmiştir (141).

IL-10RA (11q23.3) ve *IL-10RB* (21q22.11) heterodimerlerinden oluşan IL-10 reseptörü (IL-10R) IL-10'un hücre içi sinyal yolları ile bağlantısında görevlidir (142,143). *IL-10RB*, IL-10'un yanısıra *IL-22*, *IL-26*, *IL-28A*, *IL-28B* ve *IL-29* sitokinleri için de bir reseptör fonksiyonu görür (144-147). Bu sitokin ve reseptör etkileşimi kanser oluşumu ve yayılımında etkisi bilinen proinflamatuvar AKT, ERK, MAPK, JAK-STAT ve NF-κB sinyal yollarının aktivasyonu ile ilişkilidir (148-152).

IL-11, *IL-6* sitokin ailesinden olup, reseptörü IL-11Ra'ya bağlanarak hücre içi JAK - STAT1/3, MAPK ve PI3K sinyal yolak aktivasyonu üzerinden hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler (153-159). Özellikle, hipoksik kanser hücrelerinde *IL-11*' in otokrin aktivasyonu, onkojenik sinyal yolları aktivasyonu üzerinden daha agresif bir fenotiple koreledir (153-159).

IL-12A (3q25.33) ve *IL-12B* (5q33.3) heterodimerik bir sitokin olup, efektör Th1, NK aktivasyonu ve IFN-γ üretimini tetikler (160-165). *IL-12* bağımlı IFN-γ aktivitesi p53 aktivasyonuna yol açarak kanser hücrelerinde apoptoz oluşumunu destekler (166,167). Ayrıca, *IL-12*, VEGF inhibisyonu aracılığı ile tümör anjiogenezini baskılayarak antitümörojenik fonksiyon gösterir (165). *IL-12*, hedef hücreler üzerinde ifadelenen *IL-12Rβ1* ve *IL-12Rβ2* reseptörleri aracılığıyla JAK2/ TYK2, MAPK 3/6 (MKK3/6) / P38/AP-1 ve STAT3/4 sinyal yollarının aktivasyonu ile hedef gen regülasyonundan da sorumludur

(161,162,164-167). Ayrıca, IL-12R β 1 tümör mikroçevresinde önemli bir etkiye sahip olan PD-1 ve PD-L1 ifadenmesinde etkilidir (168). Buna göre epidemiyolojik çalışmalarda, *IL-12* polimorfizmlerinin immün sistem bozuklukları ve kanser oluşumu ile yakından ilişkili olduğu tespit edilmiş olup, IL-12 sitokin aktivitesi potansiyel bir antitümör ilaç olarak kabul edilmektedir (168-172).

Proinflamatuvar bir sitokin olan *IL-13* (5q31.1), *IL-13RA1/STAT6/ZEB1*, *AKT* sinyal yolları aracılığı ile tümör metastazında etkili EMT'yi indükler (173,174). Reseptör *IL-13RA (IL-13R)* (Xq24), *IL-4R* ile de etkileşimde olup, birçok insan kanser hücre hattında da ifadenmiştir (175-177).

IL-17 (6p12.2), altı *IL-17* ailesi ligandından (*IL-17A-F*) ve beş reseptörden (*IL-17RA-RD* ve *SEF*) oluşan proinflamatuvar bir sitokin ailesidir (177-180). IL-17, proinflamatuvar IL-1 β , IFN- γ , IL-6, IL-8, CCL2, CXCL2 ve GC-CSF sitokinlerini, NF-kB transkripsiyon faktörü ve STAT3-MAPK sinyal yollarını aktive ederek kanser oluşumu ve yayılımında görev alır (181-185). IL-17' nin, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde VEGF-C aktivasyonuna neden olarak tümör lenfanjiyogenezini desteklediği de bildirilmiştir (182,186). IL-17 sitokini küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tümör mikroçevresinde M2 makrofaj polarizasyonundan sorumludur (184).

IL-18 (11q23.1), *IL-1* süper ailesine ait doğal ve adaptif immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynayan bir sitokindir (187,188). Reseptörü *IL-18RA* (2q12.1) ve bu reseptöre afinitesinde etkili olan *IL-18RAP (IL-18RB)* (2q12.1), *IL-18*'in biyolojik fonksiyonu için gereklidir (189,190). IL-18, IFN- γ , JNK ve NF-kB aktivasyonu aracılığı ile hücrel immün yanıtta kritik öneme sahiptir (191,192). Bu nedenle bu sitokin otoimmün, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda da anahtar rol oynar (188-192). Ayrıca, IL-18 aktivitesi immün sistem hücrelerinde FasL ve anjiyogenez indüksiyonunda etkilidir (188-192).

IL-21 (4q26-q27), IL-2, IL-4RA ve IL-15 sitokinleri ile benzer yapıda bir sitokindir (193-196). IL-21 sitokini, NK, T ve B hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını destekler (193-196). Hücre apoptozu üzerindeki etkileri doğal ve adaptif immün sistem dengesinde etkilidir (193-199). Reseptörü *IL-21R* (16p12.1)'ye bağlanarak proinflamatuvar JAK/STAT, PI3K ve MAPK hücre içi sinyal yollarının aktivasyonuna neden olur (195-199).

Çalışmalar *IL2/IL-21* lokusu olarak bilinen 4q27' nin inflamatuvar hastalıklar için önemli bir risk bölgesi olduğunu göstermiştir (200). *IL-21* polimorfizmleri birçok inflamatuvar hastalığın yanısıra meme ve tiroid kanseri ile de ilişkilidir (195,200,201).

IL-12 ailesinden olan *IL-23* sitokini *IL-12B* (5q31.1-33.1) ve *IL-23A* (12q13.3) alt ünitelerinden oluşur. *IL-23* biyolojik fonksiyonlarını *IL-23R* (1p31.3) reseptörüne bağlanarak *JAK2*, *TYK2*, *STAT3* sinyal yolları aktivasyonu aracılığı ile gerçekleştirir (202-204). *IL-23* hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda hem pro-tümör hem de anti-tümör etkileri olan bir sitokindir (205). *IL-23* sitokini *IL-10*, *TGF-β*, *IL-17* ve *VEGF* gibi sitokin ve büyüme faktörlerini aktive ederek protümörojenik etki gösterir. Ayrıca M2 makrofaj aktivasyonu ile de efektör CD4+ and CD8+ T hücrelerinin infiltrasyonunu önleyerek immünsuprese bir tümör mikroçevresi oluşumuna katkı sağlar (203,206). Ayrıca, *IL-23* ve *IL-17* sitokinleri, tümörle ilişkili makrofajların ve miyeloid kökenli baskılayıcı hücrelerin tümör mikroçevresine gelmesini tetikleyen NF-kB transkripsiyon faktörünü de aktive eder (203,207). Genetik çalışmalar, *IL17A/F* ve *IL-23R* genlerindeki polimorfizmlerin inflamatuvar bağırsak hastalığının yanı sıra mesane, meme, endometriyum ve mide kanseri gibi birçok kanserin oluşumunda da risk faktörü olduğunu göstermiştir (208-212).

İmmün sistemle ilişkili birçok sitokin ve sinyal yolağı ile etkileşimde olan *IL-31*(12q24.31), reseptörü *IL31RA* (5q11.2) aracılığı ile Th2 farklılaşmasında ve kronik inflamasyon oluşumunda önemlidir (213-215). In vitro ve in vivo çalışmalar *IL31RA* inhibisyonunun kanser metastazında ve kanser hücrelerinin tedaviye direncinde kritik öneme sahip kanser kök hücre stabilitesini baskıladığını göstermiştir (213,216,217).

IL-1 sitokin ailesinden olan *IL-36* (2q14.1), spesifik reseptörüne (*IL-36R*) bağlanarak Th1, Th17 sitokin ve kemokin aktivasyonu aracılığı ile *p38*, miyeloid farklılaştırılmış protein 88 (MyD88) ve NF-kB sinyal yollarını tetikler (218-220). Fonksiyonel çalışmalar, *IL-36*'nın makrofaj, T hücre ve epitel hücreleri gibi geniş bir immün sistem ve immün sistem dışı hücre popülasyonunu *IL-1*'den bağımsız bir şekilde aktive edebileceğini ve böylece deri, akciğer, böbrek, karaciğer ve bağırsak gibi birçok organda inflamatuvar veya onkojenik süreçleri kontrol edebileceğini göstermiştir (218). Bununla birlikte, *IL-36* sinyal yolağı inhibitörü *IL-36 RA* (2q14.1) *IL-4* aktivasyonu aracılığı ile antiinflamatuvar bir etkiye sahiptir (221).

2.2.3. Kemokinlerin kanser immünojenetiği üzerine etkisi

Kemokinler (*C*, *CC*, *CXC* ve *CX3C* alt grupları) hücre göçü, immün sürveyans, inflamasyon, fibrojeniz ve anjiyogenez mekanizmalarında önemli bir rol oynayan protein ailesidir (222-226). Tümör mikroçevresine doğal ve adaptif immün sistem hücrelerinin invazyonunu tetikleyen kemokinler, güncel kanser tedavisinde önemli terapötik hedeflerdendir. Buna göre, *CX3CR1-CX3CL1* ve *CXCR3-CXCL9 / CXCL10 / CXCL11* kemokinleri NK hücrelerinin, *XCRI-XCLI*, *CCR5-CCL4 / CCL5* ve *CCR1-CCL4* kemokinleri ise dendritik hücrelerinin, *CXCR3-CXCL9 / CXCL10/CXCL11* aksı ise Th1 hücreleri ve CD8+ T hücrelerinin tümör mikroçevresine infiltrasyonunu tetikler (227). Bununla birlikte, *CCL2-CCR2* ve *CXCL1/CXCL8-CXCR2*, *CXCR3-CXCL9 / CXCL10/CXCL11*, *CCR10-CCL27*, *CCR6-CCL20*, *CCR4-CCL17/CCL22* ve *CCR5-CCL3/CCL4/CCL5* kemokinleri tümörle ilişkili makrofaj, miyeloid kökenli baskılayıcı hücre, Treg hücre infiltrasyonu aracılığı ile immünsupresif tümör mikroçevresi oluşumuna da neden olabilir (227). Kemokinler hücre iskeleti yapısı ve dinamiklerinde yapmış oldukları değişimler üzerinden, hücre göçü ve tümör invazyonunu da tetikler (228). Bu mekanizmalar *PI3K*, fokal adezyon kinaz, fosfolipaz C, protein kinaz C, ERK1/2 ve Rho GTPaz ailesi (Rho, Rac, Cdc42) sinyal yollarının aktivasyonunu kapsamaktadır (229-233). Kemokinlerin aktivitesindeki değişimler, melanom, meme, over, pankreas, mide, kolon, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, akut lenfoblastik lösemi ve hodgkin lenfoma gibi birçok malignitede tespit edilmiştir (8).

Tümör anjiyogenezi ve metastazında rol oynayan *CC* ailesi üyesi olan *CCL2* (17q12) kemokini kanser hücrelerinin büyümesinde etkili *beta-katenin* sinyal yolağının bir hedefidir (234-236). Hipoksik tümör mikroçevresinde indüklenen bu kemokin tümörle ilişkili makrofaj infiltrasyonuna katkı sağlayarak tümör metastazına yol açar (237,238). *CC* kemokin ailesi üyesi olan *CCL2* reseptörü *CCR2* (3p21.31) ve *CX3C* kemokin aile üyesi *CX3CR1* (3p22.2), etkileşimde oldukları JAK-STAT, MAPK veya PI3K dahil olmak üzere birçok sinyal yolları üzerinden immün sistem hücrelerinin kemotaksisinde, hücre adezyonunda ve inflamatuvar sitokin aktivasyonunda rol oynar (239,240).

Karaciğer kanseri ve T hücreli akut lenfoblastik lösemide önemli rol oynayan ve 3p21.31 kromozomunda lokalize *CC* kemokin ailesinden olan *CCR9* gen aktivitesi *TNF-α* ve *NOTCH* sinyal yolağı ile etkileşimdedir (241,242). Çalışmalar, *CCR9*'un ektopik

ifadelenmesinin hepatoselüler karsinomda *p21/p27* inhibisyonu ve *siklin D1* aktivasyonu ile hücre proliferasyonunu teşvik ettiğini göstermiştir (241). Ayrıca, *CCR9* kemokini *STAT* sinyal yolağı üzerinden sitotoksik T hücrelerini inhibe ederek immünsuprese tümör mikroçevresi oluşumundan sorumludur (241). *CC* kemokin ailesinin üyesi olarak *kemokin ligandı 25 (CCL25) /kemokin reseptörü 9 (CCR9)* etkileşimi lenfosit hücre çoğalması, farklılaşması ve kemotaksis süreçlerindeki etkileri aracılığı ile over kanseri, prostat kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi birçok kanser türünde etkilidir (241-244). Bu kemokin biyolojik etkisini PI3K/AKT, RAS-MAPK, RhoA-Rock sinyal yolları ve MMP-2 ve MMP-9 aktivasyonu aracılığı ile göstererek tümör kemorezistansı ve metastazında aktif bir rol oynar (241-246).

CXC kemokin ailesinden *CXCL1*, *CXCL2* ve *CXCL3* genleri 4q13.3'te lokalize olup, pankreas kanseri, melanom, akciğer kanseri ve mide kanserinde rol oynadığı gösterilmiştir (247). Diğer bir *CXC* aile üyesi *CXCL12* (10q11.21) ise, akut lenfoblastik lösemi, kronik B hücreli lösemi, glioma, meme kanseri, over kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri ve kolon kanseri dahil olmak üzere birçok kanser için risk faktörüdür (248-250).

CXC kemokin ailesi üyesi olan *IL-8 (CXCL8)* (4q13.3) immünsuprese miyeloid kökenli baskılayıcı hücrelerin tümör dokusuna invazyonunda, NF-KB, PI3K/ AKT sinyal yollarının aktivasyonunda, kanser kök hücre stabilitesinde ve anjiogenez ile EMT oluşumunda görevli proinflamatuvar bir sitokindir (251). *IL-8* aktivasyonu, beyin, meme, servikal, kolon, mide, akciğer, melanom, mezotelyoma, over, prostat, böbrek ve tiroid gibi birçok solid kanser türünde ve hematolojik malignitede tespit edilmiştir (252).

CXC ailesi üyelerinden *CXCR1*, homologu *CXCR2* ve psödogeni (2q34-35) ile birlikte 2q35'te lokalizedir. *CXCR1* ve *CXCR2* sırasıyla *IL-8* reseptör A (IL-8RA) ve *IL-8* reseptör B (IL-8RB) olarak da bilinir (253). İmmün sistem hücrelerinde ifadelenen bu kemokinlerden *CXCR1*, *CXCL6* ve *CXCL8* ile etkileşime girerken; *CXCR2*, *CXCL1*, *CXCL2*, *CXCL3*, *CXCL5*, *CXCL6*, *CXCL7* ve *CXCL8'* e yüksek afinite ile bağlanır (254,255). Bu etkileşimler proinflamatuvar tümör mikroçevresi ve EMT aktivasyonu için kritiktir (256-258). Özellikle *CXCR1*, inflamatuvar birçok transkripsiyon faktörünün aktivasyonunda multipleks bağlanma bölgelerine sahip olmasıyla anahtar fonksiyonu görmektedir (259). *CXCR1* aktivitesi, birçok inflamatuvar hastalık ve kanser prognozu ile ilişkilidir (260-263).

Birçok moleküler epidemiyolojik çalışma, *CXCR4* gen (2q22.1) varyantları ile renal hücreli karsinom, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, oral kanser, hepatoselüler karsinom, akut miyeloid lösemi ve meme kanserini dahil olmak üzere birçok kanser türünde pro-onkojenik bir role sahiptir (264-270).

CXCR5 (*CD185*) (11q23.3), G proteini-bağlı *CXC* kemokin ailesine ait reseptör proteindir (271-273). *CXCR5* ve ligantı *CXCL13* (4q21.1)'nin aktive ettiği PI3K/AKT, MEK/ERK1 ve EGF/Rac gibi hücre içi sinyal yolları kanser hücrelerinin canlılığı, çoğalması ve göçü ile ilişkilidir (271-273).

Hücre büyümesinin pozitif bir regülatörü olan *CXCR6* (3p21.31) ve ligantı *CXCL16* (17p13.2) kemokin etkileşimleri hücre içi AKT/mTOR sinyal yolak aktivasyonunda etkili olup, meme, prostat kanseri ve pankreas duktal adenokarsinomunda önemli bir rol oynar (274).

Tümör anjiogenezi, hücre çoğalması ve migrasyonunda aktif rol oynayan *CXCR4* ve *CXCL12* kemokinleri ile de etkileşimde olan *CXCR7* (2q37.3), birçok kanser türünde aktif rol oynamaktadır (275,276). Güncel kanser tedavisinde hedeflenen molekül olarak kabul edilen bu kemokin aktivitesi östrojen hormonu, MAPK ve NF- κ B aktivasyonu ile de yakından ilişkilidir (275-278).

Güncel çalışmalar, kemokinlerin ve reseptörlerinin, birçok onkogenin aktivasyonunda da rol aldığını göstermiştir. Onkojenik *RET* tirozin kinazı ve *RAS-RAF* sinyal yolak aktivasyonu *NF- κ B* bağımlı birçok inflamatuvar kemokin ve sitokin aktivitesi ile koreledir (278,279). Birçok tümörde yüksek oranda ifadelenen *MYC* onkojenik transkripsiyon faktörü, hücrelerin otonom proliferasyonunu tetiklemesinin yanı sıra, hücre dışı mikroçevrenin inflamatuvar hücreler ve kemokinler ile yeniden şekillenmesine katkı sağlar (280). Akut lenfositik lösemide etkili *NOTCH1* onkogen mutasyonu ise *CCR7* aktivasyonu ile ilişkilidir (281).

Kemokinler ile tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu arasında da anlamlı bir ilişki mevcuttur. *HIF-1 α* transkripsiyon faktörünü hedefleyen *von Hippel-Lindau* tümör baskılayıcı geni *CXCR4* kemokin aktivasyonundan sorumludur (282). Tümör hücrelerinde p53 mutasyonu ise *CXCL1* aktivasyonu ile ilişkilidir (283). Benzer şekilde, *PTEN* fonksiyon

kaybı, *CCR9* kaynaklı tümör proliferasyonu ve migrasyon aktivitesinde artış ile koreledir (284).

Sonuçta, interlökin, kemokin, büyüme faktörleri, tümör baskılayıcı genler, onkogenler ve kronik inflamasyonda etkili birçok mediatörün ve reseptörlerinin dinamik etkileşimleri, tümör mikroçevresi üzerindeki etkileri nedeniyle kanser immünogenetiğinde önemli bir yere sahiptir (38).

2.3. İmmün Sistemle İlişkili Genlerin Kanser İmmünogenetiği Üzerine Etkisi

İmmün sistem modülatörü *FOXP3* geni (Xp11.23), DNA onarımı ve farklılaşması, embriyogenez ve Treg hücre gelişiminde görevlidir (285,286). *FOXP3* hem tümör baskılayıcı gen hem de onkogen fonksiyonu ile kanser genetiğinde önemli bir role sahiptir (287,288). *MYC*, *C-erbB2 (HER-2/neu)* gibi onkogenlerin negatif regülatörü olan *FOXP3* tümör suprese bir gen olarak da kabul edilmektedir (287-289). Literatürde *FOXP3* inhibisyonu meme, prostat ve over gibi birçok kanser türünün oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (287-289). Bununla birlikte, tümör mikroçevresinde *FOXP3* aktivasyonunun immünsuprese bir ortam oluşmasına yol açarak tümör yayılımını arttırdığı da bildirilmiştir (290,291). İmmün sistem homeostazisinde önemli role sahip olan *FOXP3* varyantları, endometriozis, idiyopatik artrit, atopi, Crohn hastalığı, diyabet gibi birçok kronik inflamatuvar hastalık ve meme kanseri ile ilişkilidir (292-294).

IL- Arttırıcı Bağlama Faktörü 3 (ILF3) gen ailesi (19p13.2), *ILF3* transkripsiyonunda splice bölge varyantları olan *NF90a*, *NF90b*, *NF110a* ve *NF110b* olmak üzere dört üye içerir (295,296). *ILF3* proteinleri, antiviral immün yanıt, DNA metabolizması, transkripsiyon, translasyon, RNA stabilitesi ve mikroRNA biyogenezi dahil olmak üzere birçok hücrel süreçte yer alır (297-300). *ILF3*'ün hepatoselüler karsinom, meme ve over kanseri gibi birçok kanser türünde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (301-303). *HIF-1α* stabilitesi üzerindeki etkileri aracılığı ile *ILF3* tümör metastazında da etkilidir (304). Buna ek olarak, *ILF3* hücre döngüsünde görevli siklin ve p53 protein aktivitesinde de etkili olup, VEGF, CXCL1 ve IL-8 gibi proanjyogenik transkriptlerin stabilizasyonu yoluyla da anjyogenezi destekler (305).

İnterferon Düzenleyici Faktör transkripsiyon faktörleri ailesi (IRF1-9), viral enfeksiyona yanıt olarak tip I interferonların düzenleyicileri olup, immün yanıt (T yardımcı

hücre farklılaşması), hücre canlılığı ve onkogenез süreçlerinde önemlidir (306-308). Proinflamatuvar IFN- γ , TNF- α , IL-1/6 sitokinleri ve NF-kB tarafından aktive olan *IRF1* (5q31.1), birçok sitokin (IL-4, IL-5, IL-12 ve IL-13) regülasyonunda önemlidir (309-311). IRF1, tümör kaynaklı eksozom aktivitesi, mitokondri dinamikleri, glikoliz mekanizmaları ve PD-L1 ile etkileşimleri aracılığı ile antitümöral immün yanıt ve metabolizmasında önemli bir rol oynar (312-317). Buna ek olarak, IRF1, tümör baskılayıcı genlerin aktivasyonu, hücre döngüsü inhibisyonu ve otofaji / apoptoz regülasyonu süreçlerinde etkili bir mediatördür (309,318,319). Western blot analizlerinde, IRF1'nin bax, kaspaz 3 ve kaspaz 9 aktivasyonu ve Bcl2 inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir (320). Buna göre, *IRF1*'in hepatoselüler karsinom, pankreas duktal adenokarsinomu, meme, serviks, prostat ve kolorektal kanser dahil olmak üzere birçok kanser patogeneğinde yer aldığı gösterilmiştir (320-327). IRF-1 ve p53'ün negatif regülatörü olan *IRF-2* (4q34.1-q35.1) ise hücrelerin onkojenik dönüşümünde etkili bir transkripsiyon faktörüdür (307,328).

IRF4 (6p25-p23) T hücre farklılaşmasındaki etkileri aracılığı ile doğal ve adaptif immün sistem aktivasyonunu düzenleyen ve c-myc inhibisyonu ile tümör baskılayıcı fonksiyona sahip bir transkripsiyon faktörüdür (328,329).

Immüoglobulin benzeri domain içeren reseptör (ILDR1, Angulin-2) geninin (3q13.33), kodladığı protein hücrelerin sıkı bağlantılarında lokalizedir (330). Immüoglobulin benzeri bir bölgeye de sahip olan bu protein epitel tabakaların bariyer fonksiyonlarını sürdürmelerine yardımcı olur ve prostat, testis, pankreas, böbrek, karaciğer ve kalp gibi birçok organda ifadelenir (331,332). *ILDR2* (1q24.1) immün hücre ve inflame dokuda ifadelenen B7 benzeri protein ailesi olarak fonksiyon görür, hücre farklılaşması ve T hücre inhibisyonunda görevli *ILDR2* birçok otoimmün hastalık ve kanser türünde etkilidir (332,333).

IL-1 reseptörü ile ilişkili kinazlar (IRAK) sinyal yolağı, enfeksiyöz ajanların ve kanser hücrelerinin eliminasyonunda, yara iyileşmesinde kritik öneme sahip serin/treonin kinazlardır (334). *IRAK* ailesi, immün sistem hücrelerinde ifadelenen *IRAK 1-4*'ten oluşur (334). Özellikle *IRAK-3* (12q14.3) doğal immün yanıtın önemli bir modülatörü olan *Toll benzeri reseptör (TLR)* sinyal yolağının negatif düzenleyicisi olarak görev yapar (335). Çalışmalar, *IRAK-3*'ün, proinflamatuvar IL-1 β , NF-kB, TLR, IL-1R, *IRAK2/4*, IL-6, IL-12 ve TNF- α gibi sitokinleri ve Th1 ve Th17 hücre aktivitelerini inhibe ettiğini göstermiştir

(334,335). Anti-inflamatuar etkideki IRAK-3, immünsuprese tümör mikroçevresi oluşumunda etkili tümörle ilişkili makrofaj aktivitesini ve M2 polarizasyonunu tetikler (334, 335).

Diğer bir *IRAK* ailesi üyesi *IRAK4* (12q.12) ise, proinflammatuar IL-1 reseptör ailesi (IL-1, IL18 ve IL-33 reseptörleri) ve TLR 7-9 sinyal yolağı aktivitesinden sorumludur (334, 336). IRAK3' ün aksine anormal IRAK4 sinyal yolak aktivasyonu inflammatuar sitokin kaskadını tetikleyerek hücrel ve humoral immün yanıt artışına yol açar (336). Th17 farklılaşmasında da etkisi olan IRAK4 kinaz aktivitesi MAPK, p38/JNK ve NF-κB aktivasyonu aracılığı ile inflamasyonu tetikler (336). Bu nedenle, IRAK4'ün kinaz aktivitesi sitokin fonksiyonları ile yakından ilişkilidir (336). IRAK4, ayrıca IRAK2' yi aktive ederek pro-apoptotik fonksiyon da gösterir (337).

İnterferon düzenleyici faktör 2 bağlayıcı protein 2 (IRF2BP2) (1q42.3) ailesi, evrimsel olarak korunmuş üç proteinden oluşan bir transkripsiyonel düzenleyicidir: *IRF2BP1*, *IRF2BP2 (A ve B izoformu)* ve *IRF2BPL* (338, 339). *IRF2BP2*, makrofajların CD4+ T hücre ve M2 polarizasyonunu ve IFN-γ bağımlı PD-L1 ifadenmesini teşvik ederek immün yanıt ve inflamasyon oluşumunda önemli bir rol oynar (338,340-343). Ayrıca, *IRF2BP2* hücre apoptozu, hücre döngüsü ve hücre farklılaşması, anjiyogenez gibi çeşitli biyolojik süreçlerde de yer alır (344,345). *IRF2BP2* biyolojik etkilerini, p38-JNK, IL-2 bağımlı JAK-STAT5, MAPK'yı kapsayan proinflammatuar kinaz sinyal yolak modülasyonu aracılığı ile gerçekleştirir (344,345). *IRF2BP2* inaktivasyonu, TNF bağımlı SOD2 aktivite artışı ile de ilişkilidir (339). Klinik örneklerde *IRF2BP2* aktivitesinin birçok kanser türünde vasküler invazyon ile korele olduğu tespit edilmiştir (339).

NF-κB geni (4q24) kronik inflamasyon, antioksidan aktivite, hücre apoptozu, EMT ve anjiogenez mekanizmalarında görevli birçok hedef genin ifadenmesinde etkilidir (81,346). Etkileşimde olduğu CXCL5, CCL20 ve CCL22 kemokinleri aracılığı ile de immünsupresif bir tümör mikroçevresi oluşumuna katkı sağlar (347,348). Klinik çalışmalarda *NF-κB* aktivasyonu, pankreas, meme, prostat, kolorektal, oral ve mide kanserleri dahil olmak üzere birçok malignite ile ilişkili bulunmuştur (349-354).

Beyinde yüksek oranda ifadelenen *IL1RAPL1* geni (Xp21.2-21.3), serebellar gelişim, zeka geriliği ve bilişsel defekt gelişiminde önemli rol oynar (46). Bununla birlikte, sadece

beyin fizyolojisinde değil, aynı zamanda immün sistem ve tümör biyolojisinde de etkileri mevcuttur (355-357). IL1RAPL1'in aşırı aktivasyonu, proinflamatuvar IL-1 β , IL-6 sitokinleri ve JNK sinyal yolağı aktivasyonuna neden olur (46,358-360).

Serin/treonin-protein kinaz olan *RAF1* (3p25.2) protoonkogeni etkileşimde olduğu IL-2, IL-4 sitokinleri ve MAPK/ERK ve NF- κ B proinflamatuvar sinyal yolaklarının aktivasyonu aracılığı ile hücre döngüsü, farklılaşması ve hücre apoptoz mekanizmalarında görevlidir (361,362).

Cinsiyet belirleyici bölge Y içeren (SOX) gen ailesi üyeleri (SOX1-13, SOX15, SOX17 ve SOX18), tümör büyümesi ve invazyonunda önemli rolü olan transkripsiyon faktörleridir (363-367). Pluripotent kök hücrelerinin transkripsiyonel regülasyonunda etkisi olan SOX2 (3q26.33), wnt ve sitokin ile ilişkili sinyal yolak aktivasyonunda da görevlidir (368, 369). SOX4 (6p22.3)'ün tümör oluşumunda etkisi bilinmekle birlikte bu transkripsiyon faktörü apoptoz oluşumunda da rol oynar (370). Buna göre SOX4 tümör baskılayıcı fonksiyonunu, DNA hasarına yanıt olarak p53 stabilizasyonu ve aktivasyonu aracılığı ile göstermektedir (371). Embriyonik gelişimin düzenlenmesinde etkili olan SOX5 geni (12p12.1) prostat kanseri, glioblastoma, hepatoselüler karsinom, osteosarkom dahil olmak üzere birçok kanser türü ile ilişkilidir (372,373). SOX5, inflamatuvar MMP-9 aktivasyonu aracılığı EMT'yi indükleyerek kanser invazyonuna neden olur (372,373). SOX9 (17q24.3) ve TNF- α sitokin etkileşimi inflamasyon ve immün yanıt oluşumu aracılığı ile kanser yayılımında önemli bir rol oynar (374). Bu transkripsiyon faktörü ile hücre çoğalmasında aktif rol oynayan ER α -RUNX2 kompleksi arasındaki etkileşim meme kanserinde, kemoterapötik ajanlara direnç gelişimi ile yakından ilişkilidir (375). Bununla birlikte, SOX9 wnt/ β -catenin sinyal yolağı ve c-myc onkogen inhibisyonu ile tümör baskılayıcı olarak da fonksiyon göstermektedir (376).

FOXL2 (3q22.3) geni gelişmekte olan fare göz kapaklarının mezenşiminde ve yetişkin over foliküllerinde seçici olarak ifade edilen bir transkripsiyon faktörünü kodlar (377,378). FOXL2 memelilerde over farklılaşmasının bilinen en erken belirteci olup overin somatik hücre farklılaşmasında ve folikül gelişiminde rol oynar (379,380). FOXL2 ve SMAD3 sinerjistik olarak gonadotropin aktivitesinde önemli olan FSHb transkripsiyonunu düzenler (381). FOXL2 sirtuin 1 ile etkileşimi aracılığı ile hücre apoptozu ve yaşlanmasında, MnSOD ile etkileşimi aracılığı ile de reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonu ve inflamasyon süreçlerinin düzenlenmesinde yer alır (382,383). Proinflamatuvar FOXL2'nin anormal

fonksiyonu, tümör hücrelerinde inflamatuvar IL-11, IL-29, CCL3, CCL3L1/3, CCL20, CXCL2 ve CXCL3 aktivasyonu ile uyumludur (382,383).

2.4. Mikrobiota ve Doğal İmmüitenin Kanser İmmünogenetiği Üzerine Etkisi

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansına göre enfeksiyöz hastalıklar kanser olgularının %18'ini oluşturmaktadır (384). Mikrobiyota kronik inflamasyonu tetikleyerek tümör oluşumuna neden olabilmektedir (385,386). *TLR* gen ailesi doğal immün yanıt ve kronik inflamasyonda önemli bir role sahiptir. Bu nedenle *TLR* gen ailesindeki polimorfizmler kanser duyarlılığı ve kanser prognozunda önemli bir belirteçtir (387,388).

TLR'ler, bakteriler, virüsler, mantarlar ve çeşitli mikroplarla ilişkili moleküler motiflerin tanınmasında hayati bir rol oynadığı bilinen evrimsel olarak korunmuş doğal immün sistemin önemli reseptörleridir (389-391). *TLR* 1, 2, 4, 5 ve 6 hücre yüzeyinde eksprese edilen reseptörler olup bakteriyel ve fungal bileşenleri (lipopeptid, flagellin, glikolipit) tanır. Hücre içi sensörleri olan *TLR* 3, 7, 8 ve 9 viral ve bakteriyel nükleik asitleri tanır (392-394).

TLR sinyal aktivasyonundan *MyD88* bağımlı (kanonik) ve *TRIF* bağımlı (kanonik olmayan) olmak üzere iki yolak sorumludur (395-397). *TLR3* dışında, *MyD88*'e bağlı yolak aktivasyonu *NF- κ B* ve *MAPK* aracılı proinflamatuvar sitokin aktivasyonu ile karakterizedir (395-397). *TRIF* bağımlı yolak aktivasyonu ise, interferon üretiminde etkili *IRF-3*'ü aktive eder (395-397). *TLR4*, bu iki sinyal yolağını kullanan tek reseptördür (395-397). *MyD88* bağımlı *TLR2-4* aktivasyonu *IL-6* ve *TNF- α* gibi proinflamatuvar sitokin salınımını indükler (398).

TLR ve *MyD88* sinyal yolağı etkileşimi karsinogenez üzerinde etkilidir (385). Bununla birlikte, ısı şoku proteinleri, beta-defensin-2, hyaluronik asit, endoplazmin, fibrinojen, fibronektin, heparan sülfat ve *HMGB1* de endojen *TLR4* ligandları olarak *TLR4* sinyal yolağını aktive etmektedir (399). Apoptoz sürecindeki tümör hücrelerinin, endojen *TLR* ligandı salgılayarak immün yanıt oluşumuna neden oldukları da bildirilmiştir (400,401).

2.5. Oksidatif Stresin Kansere İmmünojenetiği Üzerine Etkisi

Reaktif oksijen substratları (ROS), DNA hasarını tetikleyerek tümör hücrelerinin karakteristik bir özelliği olan genomik kararsızlığa neden olur (402,403). Enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidan sistemleri ROS bağımlı genomik hasarı ve onkojenik dönüşümü azaltır (404).

Süperoksit dismutaz enzimleri (SOD) O_2^- radikalinin H_2O_2 'ye dönüşümünü katalize ederek redoks dengesinin korunmasına yardımcı olan enzimatik antioksidanlardır (405). SOD antioksidan ailesi, SOD1, SOD2 ve SOD3 olmak üzere üç üyeden oluşur. Tümör hücrelerinin ROS toksisitesine bağlı DNA zincir kırıklarından korunması ve tümör hücrelerinin proliferasyona devam etmesi SOD1 (21q22.11) aktivitesine bağlıdır (406,407). Akciğer adenokarsinomu ve meme kanseri dahil olmak üzere çok sayıda kanserde yüksek düzeyde SOD1 aktivitesi gözlemlenmiş olup kötü prognosis ile ilişkilendirilmiştir (408-410). Glasauer ve ark. SOD1 inhibisyonunun hücre içi H_2O_2 artışına yol açarak inflamatuvar p38, MAPK sinyal yolak aktivasyonu aracılığı ile hücre ölümünü tetiklediğini bildirmiştir (406).

SOD2 (6q25.3) geni oksidan- antioksidan dengesinde etkili *manganez süperoksit dismutaz* enzimini (*Mn-SOD*) kodlar (411-413). Proinflamatuvar NF- κ B ve TLR aktivasyonu SOD2 fonksiyonu ile koreledir (414). SOD2 gen varyantları, nörodejenerasyon, mitokondriyal disfonksiyon, erken hücre yaşlanma, anjiyogenez ve kanser oluşumu dahil olmak üzere birçok metabolik bozuklukla ilişkilidir (415-418). Metastatik süreçte yüksek SOD2 aktivitesi literatürde birçok kanser türünde bildirilmiştir (419). SOD2'nin onkojenik aktivitesinde, PTEN, AKT ve P130 mediatörleri ve sinyal yolları ile etkileşimi önemlidir (420).

2.6. İmmün Sistem ile İlişkili Genlerin Polimorfizmi

Toplumda nispeten yüksek insidansları nedeniyle, tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) kanser dahil birçok hastalık riski ile ilişkileri literatürde yaygın olarak araştırılmaktadır. Yaklaşık 1.5 milyon SNP'nin insan genomu boyunca dağıldığı tahmin edilmektedir (421). Sitokin gen polimorfizmleri, sitokinlerin aktivitesinde değişimlere bağlı olarak immün yanıt ve inflamasyon dengesinde bozulmalara yol açabilir. In vitro

çalışmalarda, mutant sitokin reseptörlerinin anormal aktivasyonunun onkogen olarak fonksiyon gösterebileceği tespit edilmiştir (422).

Bununla birlikte, karsinogenezde önemli bir risk faktörü olan inflamasyonla ilişkili genlerdeki varyasyonlar etnik gruplar arasında farklılık gösterebilir. Bu tür farklılıklar, bu gruplar arasındaki kanser prevalansındaki değişimleri açıklamaya yardımcı olabilir (423). Sitokin genlerinin polimorfizmleri ile kanser riski arasındaki korelasyonları araştıran birçok çalışma mevcut olmakla birlikte sonuçlar çoğu zaman çelişkilidir, bu nedenle sitokin ve ile ilişkili sinyal yolak değişimlerinin analizi ve sistematizasyonu tümör immünojenetiğinin anlaşılması için kritik öneme sahiptir (424).

2.7. Klinik Ekzom Dizi Analizi

Ekzom dizi analizi, son zamanlarda, özellikle genetik olarak kompleks ve klinik olarak heterojen birçok hastalıkta tercih edilen moleküler tanısal bir genetik testtir (425-427).

Klinik ekzom analizi herhangi bir gende hastalığa neden olan genetik mutasyonları (nokta mutasyonları, küçük insersiyon/delesyon ve splice bölgesi mutasyonları) hızlı ve verimli bir şekilde tespit etme potansiyeline sahiptir ve bu nedenle klinik uygulamada yaygın olarak kullanılması büyük önem taşımaktadır (427-430).

Bu teknoloji, bir hastadan genomik DNA'nın izole edilmesini, bu DNA'nın küçük nükleotid segmentlerine bölünmesini, bu fragmanların yapay bağlayıcılara bağlanmasını, ekzomik dizilere karşılık gelen spesifik fragmanların izole edilmesini ve ardından bu fragmanların bir in situ amplifikasyon yöntemi kullanılarak paralel olarak dizilenmesini içerir (430).

Elde edilen dizi okumaları daha sonra bir dizi örtüşen parça olarak birleştirilir ve insan genomunun bir referans dizisine göre hizalanır, böylece hasta ve referans diziler arasındaki farklar analiz edilir. Bu farklılıklar varyantlar olarak adlandırılır (430).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma [REDACTED] tarafından onaylanmıştır.

3.2. Hasta Grubu

Aralık 2019- Ekim 2021 tarihleri arasında [REDACTED] Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda klinik ekzom dizi analizi yapılmış kendisinde veya ailesinde kanser tanısı olan olguların verileri çalışmaya dahil edildi.

3.3. Yöntem

Tanımlayıcı, gözlemsel, retrospektif bu çalışmaya seçilen hasta grubunun demografik özellikleri (yaş, cins, sigara kullanımı, toksik ajan maruziyeti, hormon tedavisi), klinik özellikler (klinik tanı, patoloji sonuçları, pedigrî analizi) ve klinik ekzom dizi analiz sonuçları hasta takip dosyaları ve hastane veri sisteminden yararlanılarak kaydedildi. Hastane bünyesinde kullanılan kanser ile ilişkili klinik ekzom dizi analiz sonuçlarına ek olarak literatür taraması da yapılarak kanser immünogenetiğinde etkisi olan genler tespit edildi (Tablo 3.1). Oluşturulan gen paneli seçilen hastalarda yeniden analiz edilerek veriler kaydedildi.

Tablo 3.1. Kanser immünojenetiği ile ilişkili genler

Proinflamatuvar İnterlökinler	Antiinflamatuvar İnterlökinler	Kemokin Ailesi	İnflamasyon ile İlişkili Transkripsiyon Faktörleri	TLR Ailesi	Oksidatif Stres ile İlişkili Transkripsiyon Faktörleri
<i>IL-1 Ailesi</i>	<i>IL-1RN</i>	<i>CXCR1-6</i>	<i>FOXP3</i>	<i>TLR1</i>	<i>SOD1/2</i>
<i>IL-1β</i>	<i>IL-4R</i>	<i>CCR2-6/7/9</i>	<i>FOXL2</i>	<i>TLR2</i>	
<i>IL-18</i>	<i>IL-6</i>	<i>CCL2/4/5</i>	<i>ILDR1</i>	<i>TLR3</i>	
<i>IL-18RAP</i>	<i>IL-6R</i>	<i>CX3CR1</i>	<i>IL1RAPL1</i>	<i>TLR4</i>	
<i>IL-36RN</i>	<i>IL-10</i>	<i>CXCL9/10</i>	<i>ILF3</i>	<i>TLR5</i>	
<i>IL-2Rα</i>	<i>IL-10Rα/β</i>	<i>CXCL8/12/13</i>	<i>IRAK3/4</i>	<i>TLR7</i>	
<i>IL-2Rγ</i>	<i>IL-12Rβ1</i>	<i>XCR1</i>	<i>IRF1</i>	<i>TLR8</i>	
<i>IL-3Rα</i>		<i>XCL1</i>	<i>IRF2BP2</i>	<i>TLR9</i>	
TNF			<i>RAF1</i>		
TGF Ailesi*			<i>NF-κB</i>		
<i>TGFB1-3</i>			<i>SMAD2</i>		
<i>TGFR1/3</i>			<i>SMAD3 SMAD4</i>		
<i>IL7R</i>			<i>SMAD6</i>		
<i>IL-10Rα/β</i>			<i>SMAD7</i>		
<i>IL-11Rα</i>			<i>SMAD9</i>		
<i>IL-12β</i>			<i>STAT</i>		
<i>IL-12Rβ1</i>			<i>(1-5B)</i>		
IL-17 Ailesi			<i>SOX2/5/8/9</i>		
<i>IL-17F</i>					
<i>IL-17RA/C/D</i>					
<i>IL-21</i>					
<i>IL-21R</i>					
<i>IL-23R</i>					
<i>IL-31Rα</i>					

* Antiinflamatuvar interlökin grubuna da dahildir.

Klinik ekzom dizi analizlerinde ‘Sophia Clinical Exome Solution v2’ ve ‘Berry Genomics Clinical Exome’ testleri kullanılmıştır. Bu kapsamda sırasıyla 4490 ve 5462 genin tüm ekzomları Illumina platformu kullanılarak yeni nesil dizi analizi ile dizilenmiştir. Elde edilen diziler sırasıyla SOPHiA DDM yazılımı ve ILL1XG1G2_CNV_exome_1 / v5.5.32 / GEN1GN1FSQ2 pipeline’ı ve Verita Trekker® Variants Detection System ve the Enliven®

Variants Annotation Interpretation System ile analiz edilmiştir. Analizler sırasında varyantların yorumlanması için farklı veri tabanlarının belirli versiyonları kullanılmıştır. Bunlar: Human Genome hg19/GRCh37, Refseq (release 61), OMIM, Pubmed, Genecards, dbSNP (v151), 1000Genomes, gnomAD, ExAc, VARSOME, CLINVAR'dır. Her bir varyant için, varyantın protein dizilimi üzerindeki etkisi (yanlış anlamlı, dur kodonu, sessiz gibi), çeşitli populasyonlardaki (1000Genom, ExAc, ESP, GnomAD) görülme sıklığı, varyant tahminleme algoritmaları (SIFT, Polyphen, Mutation Taster vb gibi) ile varyantın yıkıcılık etkisi analiz edilmiştir. Minör alel frekansı veri tabanlarında %5'ten yüksek olan (1000Genomes, gnomAD, ExAc), mutasyonlar değerlendirmeye alınmamıştır. Analizler sonucunda hastanın kliniği ile ilişkili olabilecek patojenik, muhtemel patojenik ve klinik önemi bilinmeyen olarak sınıflandırılmış varyantlar raporlanır. Benign ve muhtemel benign varyantlar raporlanmamıştır. Tespit edilen varyantlar ACMG (Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji) 2015 kriterlerine göre sınıflandırılmıştır (EK 2).

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri IBM SPSS Statistics 22.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlere ilişkin uygun tanımlayıcı istatistikler kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen tüm kohortun (n=30) demografik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Buna göre kanser ve prekanseröz lezyon tanısı almış hastaların %77.3 (n=17/22)’ü 60 yaşından küçüktür. Bu hasta grubunun %72.7 (n=16/22)’sinde ise herediter kanser öyküsü pozitifdir. Ayrıca bu grubun %9.1 (n=2/22)’inde çoklu primer kanser tanısı mevcuttur.

Kanser ve prekanseröz lezyon tanısı almış hastaların %13.6 (n=3/22)’sinde akraba evliliği mevcut iken, ailesel kanser öyküsü nedeniyle klinik ekzom dizi analiz yapılmış bireylerde bu oran %25 (n=2/8)’tir.

İnflamasyon üzerindeki etkileri bilinen sigara ve toksik ajana maruziyet oranı kanser ve prekanseröz lezyon tanısı almış hasta grubunda sırasıyla %22.7 (n=5/22) ve %31.8 (n=7/22)’dir. Aile öyküsü nedeniyle klinik ekzom dizi analiz yapılmış bireylerin %87.5 (n=7/8) ve %100 (n=8/8)’inde ise sırasıyla sigara ve toksik ajan maruziyeti tespit edilmemiştir.

Tablo 4.1. Kohortun demografik özellikleri

Karakteristik	Kanser ve Prekanseröz Lezyon Tanısı Almış Hasta Grubu (n=22)	Ailesel Kanser Öyküsü (+) Kanser Tanısı Almamış Hasta Grubu (n=8)
Yaş		
30	2 (%9.1)	3 (%37.5)
31-45	8 (%36.4)	5 (%62.5)
46-60	7 (%31.8)	-
61-75	5 (%22.7)	-
Cinsiyet		
Kadın	21 (% 95.5)	8 (%100)
Erkek	1 (% 4.5)	-
Herediter Kanser Öyküsü		
Var	16 (%72.7)	8 (%100)
Yok	6 (%27.3)	-
Çoklu Primer Kanser		
Tanısı	2 (%9.1)	-
Var	20 (%90.9)	-

Yok		
Akraba Evliliği		
Var	3 (%13.6)	2 (%25)
Yok	19 (%86.4)	6 (%75)
Sigara Kullanımı		
Aktif	3 (%13.6)	1 (%12.5)
Maruziyet Öyküsü	2 (%9.1)	-
Kullanmamış	17 (%77.3)	7 (%87.5)
Toksik Ajan Maruziyeti		
Var	7 (%31.8)	-
Yok	15 (%68.2)	8(%100)

Klinik ekzom dizi analiz endikasyonları sırasıyla invaziv duktal meme kanseri (%40, n=12/30), aile öyküsü (%26.6, n=8/30), over kanseri (%13.3, n=4/30), over ve endometrium kanseri (%3.3, n=1/30), endometriyum kanseri (%3.3, n=1/30), meme fibroblastik hiperplazi (%3.3, n=1/30), meme ve mide kanseri (%3.3, n=1/30), mide kanseri (%3.3, n=1/30) ve gastrointestinal stromal kanser (%3.3, n=1/30) tanılarını kapsamaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Klinik ekzom dizi analizi endikasyonu

	Hasta Sayısı (n=30)	%
Meme Kanseri	12	40
Aile Öyküsü (+)	8	26.6
Tarama Amaçlı		
Over Kanseri	4	13.3
Endometriyum Kanseri	1	3.3
Over ve Endometriyum Kanseri	1	3.3
Meme Fibroblastik Hiperplazi	1	3.3
Mide Kanseri	1	3.3
Meme ve Mide Kanseri	1	3.3
Gastrointestinal Stromal Tümör	1	3.3

Kanser ve prekanseröz lezyon tanısı almış kadın hastaların %66.7 (n=14/21)'inde menarş yaşı <14'tür (Tablo 4.3). Gebelik yaşı bu hastaların %85.7 (n=18/21)'inde >19' dur (Tablo 4.3). Ayrıca bu gruptaki hastaların %61.9 (n=13/21)'u menapoza girmemiştir (Tablo 4.3). Bu hasta grubunun %66.7 (n=14/21)'i herhangi bir oral kontraseptif veya hormon tedavisi almamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kanser ve prekanseröz lezyon tanısı almış kadın hasta grubunun klinik özellikleri

Kanser ve Prekanseröz Lezyon Tanısı	
Almış Kadın Hasta Grubu	
(n =21)	
Menarş Yaşı	
< 14	14 (%66.7)
>14	7 (%33.3)
Gebelik Yaşı	
<19	1 (%4.8)
>19	18 (%85.7)
-	2 (%9.5)
Menopoz	
Var	8 (%38.1)
Yok	13 (%61.9)
Hormon Tedavisi	
Var	7 (%33.3)
Yok	14 (%66.7)

Kanser tanısı almış grubun tümör patoloji sonuçlarına göre hastaların %61.9 (n=13/21)'unda hormon reseptör aktivitesi de pozitifdir.

Tüm kohortta klinik ekzom dizi analiz sonuçlarına göre *ALK, ATM, BRCA2, CDKN2A, CHEK2, ERBB2, ERCC2, IGF2R, KIT, LZTR1, MET, MNI, MSH5, MUTYH, MYH1, NF1, NOTCH, NQO1, PARK2, PDGFRA, PMS1, POLE, PTCH1, RET, RUNX1, TP53, TSC1, TYR* genlerinde polimorfizm tespit edilmiştir. Bu gen varyantlarına tümör mikroçevresinde etkileri literatürde gösterilmiş sitokin ve ilişkili sinyal yollarında görevli *CCR9, CXCR1, ILDR1, IL-2R γ , IL-6R, IL-7R, IL-10/10RB, IL-21R, IRAK3, IRAK4, SMAD3/6, STAT3, TGF- β 1* ve *TLR2* gen polimorfizmleri de eşlik etmektedir (Tablo 4.4). Ailesel kanser öyküsü pozitif olan grup ile kanser tanısı almış hasta grubunda tespit edilen gen polimorfizmleri Tablo 4.5'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.4. Klinik ekzom dizi analizi sonuçları

Tanı	Gen	c.DNA	dbSNP	Referans Dizi	Protein	ACMG*
1. MK	<i>ERBB2</i>	c.3044G>A	rs140272156	NM_004448.4	p.G1015E	KÖB <i>pm2</i> <i>pp2</i> <i>bp4</i>

Tanı	Gen	c.DNA	dbSNP	Referans Dizi	Protein	ACMG*
	<i>PMS1</i>	c.1076T>C	-	NM_000534.5	p.V359A	KÖB <i>pm2</i>
	<i>TSC1</i>	c.862C>G	-	NM_000368.5	p.R288G	KÖB <i>pm2</i> <i>pp3</i>
2.MK	<i>POLE</i>	c.5438A>T	rs752559134	NM_006231.4	p.Y1813F	KÖB <i>pm2</i>
	<i>LZTR1</i>	c.1333G>A	rs201070853	NM_006767.4	p.V445M	KÖB <i>pm2</i> <i>pp2</i> <i>bp6</i>
	<i>IGF2R</i>	c.2321C>T	rs202147312	NM_000876.4	p.T774M	KÖB <i>pm2</i> <i>bp4</i>
	<i>IRAK4</i>	c.333del	rs766515269	NM_016123.4	p.L112fs*	MP <i>pvs1</i> <i>pm2</i>
3.MK	<i>PARK2</i>	c.719C>T	rs137853054	NM_004562.3	p.T240M	P <i>pm2</i> <i>pm5</i> <i>pp3</i> <i>pp5</i>
	<i>MUTYH</i>	c.841C>T	rs138089183	NM_001048174.2	p.R281C	KÖB <i>pm2</i> <i>bp6</i>
4.MK	<i>CDKN2A</i>	c.170C>T	rs372266620	NM_000077.5	p.A57V	KÖB <i>pm2</i> <i>bp6</i>
5.MK	<i>ATM</i>	c.6997A>G	-	NM_000051.4	p.T2333A	KÖB <i>pm2</i>
6.MK	<i>NOTCH</i>	c.3788G>A	rs377594681	NM_017617.5	p.R1263H	KÖB <i>pm2</i> <i>pp2</i>
7.EK	<i>MUTYH</i>	c.1103G>A	rs36053993	NM_001048174.2	p.G368D	P <i>pm2</i> <i>pm5</i> <i>pp3</i> <i>pp5</i>
	<i>ILDRI</i>	c.1116T>C	rs1200145211	NM_001199799.2	p.H372H	KÖB <i>pm2</i> <i>bp7</i>
	<i>TGF-β1</i>	c.1154G>A	rs201700967	NM_000660.7	p.R385H	KÖB

Tam	Gen	c.DNA	dbSNP	Referans Dizi	Protein	ACMG*
						<i>pm2</i>
8.MK	<i>BRCA2</i>	c.9097dup	rs397507419	NM_000059.4	p.T3033fs	P <i>pm2</i> <i>pvs1</i> <i>pp5</i>
9.OK	<i>TP53</i>	c.783-1G>T	-	NM.000546.6	-	P <i>pm2</i> <i>pvs1</i> <i>pp5</i>
	<i>MNI</i>	c.1303C>T	-	NM_002430.3	p.Q435*	MP <i>pm2</i> <i>pvs1</i>
	<i>SMAD3</i>	c.597C>T	rs769225687	NM_005902.4	p.S199S	KÖB <i>pm2</i> <i>bp7</i>
	<i>TLR2</i>	c.2258G>A	rs5743708	NM_001318789.2	p.R753Q	RF (-)
10.MK	<i>BRCA2</i>	c.7879A>T	rs80359014	NM_000059.4	p.I2627F	P <i>pm2</i> <i>pm5</i> <i>pm1</i> <i>pp3</i> <i>pp5</i>
11.OK+ EK	<i>ERCC2</i>	c.1832T>C	rs759116129	NM_000400.4	p.V611A	MP <i>pm2</i> <i>pp2</i> <i>pp3</i>
	<i>CXCR1</i>	c.998G>A	rs149021594	NM_000634.3	p.R333H	KÖB <i>pm2</i> <i>bp4</i>
12.MK	<i>BRCA2</i>	c.8504C>A	rs80359102	NM_000059.4	p.S2835*	P <i>pm2</i> <i>pvs1</i> <i>pp5</i>
	<i>IRAK3</i>	c.799C>T	rs367600113	NM_007199.3	p.R267*	KÖB <i>pm2</i> <i>pvs1</i>
13.OK	<i>TP53</i>	c.811G>T	-	NM_000546.6	p.E271*	P <i>pm2</i> <i>pvs1</i> <i>pp5</i>

Tanı	Gen	c.DNA	dbSNP	Referans Dizi	Protein	ACMG*
	<i>RET</i>	c.2657G>A	rs373594744	NM_020975.6	p.R886Q	MP <i>pm1</i> <i>pm2</i> <i>pp2</i> <i>pm5</i>
	<i>PDGFRA</i>	c.2402del	-	NM_001347827.2	p.P801fs*	MP <i>pm2</i> <i>pvs1</i>
	<i>NQO1</i>	c.355C>T	rs140464487	NM_000903.3	p.R119*	MP <i>pm2</i> <i>pvs1</i>
	<i>STAT3</i>	c.1744G>A	rs1064796762	NM_139276.3	p.E582K	MP <i>pm2</i> <i>pp2</i> <i>pp5</i>
	<i>IL-10</i>	c.371G>A	rs201365412	NM_000572.3	p.R124Q	KÖB <i>pm2</i>
14.MK	<i>NF1</i>	c.1223A>G	rs876660344	NM_001042492.3	p.Y408C	KÖB <i>pm2</i> <i>pp2</i>
	<i>IL21R</i>	c.77A>G	-	NM_181078.3	p.Y26C	KÖB <i>pm2</i> <i>pp3</i>
15.MFH	<i>IL-6R</i>	c.428C>T	rs147394499	NM_000565.4	p.T143M	KÖB <i>pm2</i>
16.OK	<i>TYR</i>	c.1217C>T	rs104894313	NM_000372.5	p.P406L	P <i>pm1</i> <i>pm2</i> <i>pp2</i> <i>pp3</i> <i>pp5</i>
17.GIST	<i>KIT</i>	c.1727T>C	rs121913513	NM_000222.3	p.L576P	MP <i>pm1</i> <i>pm2</i> <i>pp2</i> <i>pp3</i> <i>pp5</i>
	<i>KIT</i>	c.1961T>A	rs121913523	NM_000222.3	p.V654E	MP <i>pm1</i> <i>pm2</i> <i>pm5</i> <i>pp3</i> <i>pp5</i>
	<i>MET</i>	c.3169G>A	-	NM_000245.4	p.A1057T	KÖB <i>pm2</i>
18.AKÖ (+)	<i>IL-7R</i>	c.399del	-	NM_002185.5	p.F133fs	MP <i>pm2</i> <i>pvs1</i>

Tam	Gen	c.DNA	dbSNP	Referans Dizi	Protein	ACMG*
	<i>SMAD6</i>	c.171C>G	rs753456441	NM_005585.5	p.R57R	KÖB <i>pm2</i> <i>bp7</i>
19.AKÖ (+)	<i>IL-7R</i>	c.602A>G	rs145810271	NM_002185.5	p.Y201C	KÖB <i>pm2</i> <i>pp3</i>
	<i>IL2Ry</i>	c.1006C>T	-	NM_000206.3	p.P336S	KÖB <i>pm2</i>
20.AKÖ (+)	<i>CCR9</i>	c.767C>T	rs149823113	NM_031200.3	p.T256I	KÖB <i>pm1</i> <i>pm2</i>
21.AKÖ (+)	<i>IL-10RB</i>	c.707T>C	rs752218442	NM_000628.5	p.L236P	KÖB <i>pm2</i>
	<i>TLR2</i>	c.1742C>T	rs1411329660	NM_001318789.2	p.S581L	KÖB <i>pm2</i>
22.AKÖ (+)	<i>ALK</i>	c.1201C>T	rs865931787	NM_004304.5	p.R401*	P <i>pm1</i> <i>pm2</i> <i>pvs1</i>
	<i>MYH11</i>	c.1076T>C	rs201658620	NM_002474.3	p.I359T	MP <i>pm2</i> <i>pp3</i>
23.AKÖ (+)	<i>CHEK2</i>	c.1427C>T	rs142763740	NM_007194.4	p.T476M	MP <i>pm2</i> <i>pm5</i> <i>pp5</i>
24.AKÖ (+)	<i>PTCH1</i>	c.1128C>G	rs863224648	NM_000264.5	p.F376L	KÖB <i>pm2</i>
	<i>CHEK2</i>	c.1312G>T	rs200050883	NM_007194.4	D438Y	KÖB <i>pm2</i>
25.AKÖ (+)	<i>RUNX1</i>	c.1270T>C	-	NM_001754.5	p.S424P	KÖB <i>pm2</i> <i>pm5</i> <i>pp5</i>
	<i>MSH5</i>	c.1794G>A	-	NM_172166.4	p.K598K	KÖB <i>pm2</i> <i>bp7</i>

MK: Meme Kanseri, **EK:** Endometriyum Kanseri, **OK:** Over Kanseri, **MFH:** Meme Fibroplastik Hiperplazi, **GİST:** Gastrointestinal Stromal Tümör, **AKÖ:** Ailesel Kanser Öyküsü, **KÖB:** Klinik Önemi Bilinmiyor, **P:** Patojenik, **MP:** Muhtemel Patojenik, **RF:** Risk Faktörü

* ACMG değerlendirmelerinin açıklaması EK 2'de verilmiştir.

Tablo 4.5. Ailesel kanser öyküsü (+) grup ile kanser ve prekanseröz lezyon tanısı almış hasta grubunda tespit edilen gen varyantlarının karşılaştırılması

Ailesel Kanser Öyküsü (+) Kanseri Tanı Almamış Hasta Grubu (n=8)	Kanser ve Prekanseroz Lezyon Tanısı Almış Hasta Grubu (n=22)	
<i>IL-7R</i> (c.399del)	<i>ERBB2</i> (c.3044G>A)	<i>TP53</i> (c.783-1G>T)
<i>SMAD6</i> (c.171C>G)	<i>PMS1</i> (c.1076T>C)	<i>MNI</i> (c.1303C>T)
	<i>TSC1</i> (c.862C>G)	<i>SMAD3</i> (c.597C>T)
		<i>TLR2</i> (c.2258G>A)
<i>IL-7R</i> (c.602A>G)	<i>POLE</i> (c.5438A>T)	<i>TP53</i> (c.811G>T)
<i>IL2Rγ</i> (c.1006C>T)	<i>LZTR1</i> (c.1333G>A)	<i>RET</i> (c.2657G>A)
	<i>IGF2R</i> (c.2321C>T)	<i>PDGFRA</i> (c.2402del)
	<i>IRAK4</i> (c.333del)	<i>NQO1</i> (c.355C>T)
		<i>STAT3</i> (c.1744G>A)
		<i>IL-10</i> (c.371G>A)
<i>CCR9</i> (c.767C>T)	<i>PARK2</i> (c.719C>T)	<i>ERCC2</i> (c.1382T>C)
	<i>MUTYH</i> (c.841C>T)	<i>CXCR1</i> (c.998G>A)
<i>IL-10RB</i> (c.707T>C)	<i>CDKN2A</i> (c.170C>T)	<i>BRCA2</i> (c.8504C>A)
<i>TLR2</i> (c.1742C>T)		<i>IRAK3</i> (c.799C>T)
<i>ALK</i> (c.1201C>T)	<i>ATM</i> (c.6997A>G)	<i>IL-6R</i> (c.428C>T)
<i>MYH11</i> (c.1076T>C)		
<i>CHEK2</i> (c.1427C>T)	<i>NOTCH</i> (c.3788G>A)	<i>BRCA2</i> (c.7879A>T)
<i>PTCH1</i> (c.1128C>G)	<i>MUTHY</i> (c.1103G>A)	<i>KIT</i> (c.1727T>C)
<i>CHEK2</i> (c.1312G>T)	<i>ILDRI</i> (c.1116T>C)	<i>KIT</i> (c.1961T>A)
	<i>TGF-β1</i> (c.1154 G>A)	<i>MET</i> (c.3169G>A)
<i>RUNX1</i> (c.1270T>C)	<i>BRCA2</i> (c.9097dup)	<i>NF1</i> (c.1223A>G)
<i>MSH5</i> (c.1794C>T)		<i>IL21R</i> (c.77A>G)
		<i>TYR</i> (c.1217C>T)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kanser tanısı almış hastalar ile ailesel kanser öyküsü pozitif olan bireylerde sitokin ve ilişkili sinyal yollarını kodlayan genlerdeki varyantlar klinik ekzom dizi analiz sonuçlarına göre değerlendirilmiş olup, sonuçlar klinik özellikler ile korele edilmiştir. Buna göre analiz yapılan kohortun %40'ını meme kanseri tanısı almış hastalar oluşturmaktaydı.

Kanser hastalarında tespit edilen yüksek hormonal aktivite (erken menarş yaşı ve yüksek hormon reseptör aktivitesi düzeyleri) literatürü desteklemektedir (431-433). Östrojen ve progesteron gibi steroid hormonlar meme epitel dokusu üzerinde belirgin bir proliferatif etkiye sahiptir (431-433). Hem endojen hem de ekzojen östrojen-progesteron aktivitesi ve C-erbB2 reseptör pozitifliği meme epitel hücresinde genomik hata oluşumuna neden olabilecek yüksek mitotik indeks ile karakterizedir (431-433). Hormon tedavisi önceden var olan lezyonların tümör hücresine dönüşümünde destekleyici bir etkiye sahiptir (431,432).

BRCA1 ve BRCA2'deki germinal mutasyonları, ailesel meme kanserlerinin yaklaşık %25'ini ve tüm meme kanseri vakalarının ise %5-10 riskini oluşturur (434). Bu tümör baskılayıcı gen aktivitesi kanser hücrelerinde hormon ve büyüme faktörü aktivitesi ile de ilişkilidir. Moleküler düzeyde heterojen bir hastalık olan meme kanseri C-erbB2, östrojen ve progesteron reseptörü aktivasyonunun ve/veya BRCA mutasyonlarına göre alt gruplara ayrılır. Kanser genom dizi çalışmalarına göre ER (-), C-erbB2 (+) ve triple (-) meme kanseri alt grupları, ER (+) ve C-erbB2 (-) alt gruplarından daha immünojenik bir tümör mikroçevresine sahiptir (435,436). *BRCA1* gen mutasyonu pozitif meme kanserinde triple (-) ve C-erbB2 (+) meme kanseri türü daha sık görülürken, *BRCA2* gen mutasyonu taşıyıcılarında daha çok genel popülasyonla benzer ER (+) meme kanseri görülmektedir (437). Çalışmamızda *BRCA2* mutasyonu mevcut meme kanseri tanılı 3 (Tablo 4.4'teki 8., 10. ve 12. hastalar) hastamızda da tespit edilen ER, PR ve C-erbB2 pozitifliği literatür sonuçlarını destekler nitelikteydi.

Çalışmamızda DNA onarımı, hücre büyümesi ve çoğalmasında görevli tümör supresör ve onkogen fonksiyonuna sahip genlerine ek olarak mitokondriyal ve lizozomal fonksiyonlarda görevli genlerde de (*ALK*, *ATM*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *ERBB2*, *ERCC2*, *IGF2R*, *KIT*, *LZTR1*, *MET*, *MN1*, *MSH5*, *MUTYH*, *MYH1*, *NF1*, *NOTCH*, *NQO1*,

PARK2, PDGFRA, PMS1, POLE, PTCH1, RET, RUNX1, TP53, TSC1, TYR) varyasyon tespit edildi. Bu gen varyasyonlarına immün yanıt ve inflamasyonda etkileri bilinen *CCR9, CXCR1, ILDR1, IL-2R γ , IL-6R, IL-7R, IL-10/10RB, IL-21R, IRAK3, IRAK4, SMAD3/6, STAT3, TGF- β 1* ve *TLR2* gen varyantları eşlik etmektedir.

Reaktif oksijen ve nitrojen radikallerine bağlı oluşan DNA hasarları genom bütünlüğünün korunmasında kritik öneme sahip baz eksizyon onarımı ile düzeltilir (438-441). Baz eksizyon onarım mekanizmalarında bozulma genomik kararsızlığın yanısıra inflamatuvar mikroçevre oluşumuna da neden olur (442). Endometriyum kanseri tanılı hastamızda (Tablo 4.4'teki 7. hasta) DNA baz eksizyon onarımında görevli *MUTYH* gen varyantına (*MUTYH:c.1103G>A, rs36053993*) eşlik eden *ILDR1* (*ILDR1:c.1116T>C, rs1200145211*) ve *TGF- β 1* (*TGF- β 1:c.1154G>A, rs201700967*) gen varyantlarını tespit ettik. Güncel verilere göre, DNA hasarı immün yanıt oluşumunda da rol oynar (443,444). DNA onarım defektlerine bağlı sitoplazmik DNA fragmanları proinflamatuvar *NF- κ B* ve *IRF* sinyal yolak aktivasyonu aracılığı ile doğal ve adaptif immün yanıtı aktive eder (81,442,445). Bu transkripsiyon faktörleri, inflamatuvar sitokinler ve kemokinler dahil olmak üzere çeşitli immün genlerin ekspresyonunu indükler. *MUTYH* geni, proinflamatuvar *IL-6, IL-17* sitokinleri ve Treg etkileşimleri aracılığı ile immün sistem modülatörü olarak da fonksiyon gösterir (443,446,447). Proinflamatuvar sitokin aktivitesi DNA yanlış eşleşme tamiri ve baz eksizyon onarımında etkili tümör baskılayıcı genlerin metilasyonunda da etkilidir (448). Bu etkileşimler kanser oluşumunda kritik öneme sahip anti-apoptotik gen aktivasyonu ve EMT süreçlerinden de sorumludur (449).

ILDR1 aktivitesi proinflamatuvar sitokin, büyüme faktörü ve hücrel stres indükleyici birçok ajanın varlığından etkilenir (450). *VEGFA* etkileşimleri ile tümör anjiogenezinde önemli bir yer tutan *ILDR1* ayrıca efektör CD8⁺ T, makrofaj ve dendritik hücrelerin tümör dokusuna invazyonunu inhibe ederek immünsupresif bir tümör mikroçevresi oluşumuna neden olmaktadır (451). Buna göre *ILDR1* geninde kopya sayısı varyasyonları tümör dokusundaki immün hücre dengesini etkileyerek kanser prognozunda önemli bir rol oynamaktadır (451). Çalışmamızda endometriyum kanseri tanısı alan hastamızın (Tablo 4.4'teki 7. hasta) *ILDR1* geni 7. ekzonunda c.1116T>C değişimine yol açan sinonim bir varyant gözlemledik. Bu varyantın mevcut varyant veri tabanları ve in siliko programlarında klinik etkisi belirtilmemiştir. Ancak sinonim varyantların da mRNA stabilitesi-

degradasyonunda değişime neden olarak protein düzeylerini ve fonksiyonunu etkileyebileceği belirtilmektedir (452).

Tümör mikroçevresinde kompleks role sahip TGF- β 1'in tümör oluşumunun erken evrelerinde bir tümör baskılayıcı fonksiyonuna karşın, son evrelerinde onkogen olarak görev yaptığı tespit edilmiştir (453). TGF- β 'nin epitelyal, endotelyal ve hematopoyetik hücrelerin proliferasyonunu güçlü bir şekilde inhibe etme yeteneği tümör baskılayıcı özelliğini oluşturur (454). Bununla birlikte, birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışmada belirtilen TGF- β 1 bağımlı EMT ve anjiogenez aktivasyonuna eşlik eden p53 inhibisyonu, bu genin onkojenik etkisini desteklemektedir (455-457). TGF- β sitotoksik T hücrelerinde perforin, granzim A, granzim B, Fas ligandı ve IFN- γ 'yı kapsayan sitolitik gen ifadenmesini doğrudan inhibe eder (458). Ayrıca, tümör hücrelerinde TGF- β aktivasyonu, MHC sınıf II antijenlerinin tümör hücrelerinde ifadenmesini inhibe ederek tümör hücrelerinin immünojenitesini de azaltır (459,460). Bu da tümör hücrelerinin immün yanıtta kaçışına yardımcı olur. TGF- β 1 mikrotübül stabilitesi üzerindeki etkileri aracılığı ile kanser hücrelerinin göçünde önemli bir rol oynar (461). TGF- β 1 fonksiyon kaybı, fokal adezyon kinaz, Rho GTPaz ve integrin aktivasyonunu bozarak mikrotübül stabilizasyonunu değiştirir. Bu özellikle kanser tedavisinde kemoterapötik ajanlardan paklitaksele spesifik direnç artışı ile ilişkilidir (462). Bu nedenle, pro ve anti-inflamatuar birçok sitokin düzeylerini etkileyen TGF β -1 gen polimorfizmleri, kanser prognozunu da etkileyebilir (463). Bu çalışmamızda endometriyum kanseri tanılı hastamızda (Tablo 4.4'teki 7. hasta) TGF- β 1 geni 7. ekzonunda c.1154G>A değişimine yol açan yanlış anlamlı bir varyant tespit ettik. Bu varyant TGF- β 1 proteininin 385. pozisyonunda arginin aminoasiti yerine histidinin geçmesi ile karakterizedir. Bu değişimin TGF- β 1 protein stabilizasyonu ve aktivasyonuna etkisi üzerine net bir veri bulunmamaktadır. Ancak güncel yayınlar hücre içi pH artışlarının belirli genlerin transkripsiyonel aktivasyonunda değişime yol açarak kanser hücrelerinin çoğalması ve metastazında etkili olduğunu savunmaktadır (464). Bu hipoteze göre fibroblast ve meme kanseri hücrelerinde EGFR ve TP53 genlerinde arjininden histidine dönüşüm ile karakterize yanlış anlamlı gen varyantlarının transkripsiyonel aktiviteleri hücre pH'sında artışa bağlı olarak değişmektedir (464). Bu değişim onkojenik EGFR'nin transkripsiyonel aktivasyonuna yol açarken, TP53 tümör baskılayıcı gen transkripsiyonel aktivitesini baskılamaktadır (464).

Over ve endometriyum kanseri tanılı hastamızda (Tablo 4.4'teki 11. hasta) nükleotid eksizyon onarımında görevli gen varyantına (*ERCC2*:c.1382T>C, rs759116129) ek olarak *CXCR1* geninde (*CXCR1*:c.998G>A, rs149021594) polimorfizm tespit ettik. Bu hastamızda *CXCR1* geni 2. ekzonunda c.998G>A değişimine yol açan yanlış anlamlı bir varyant tespit ettik. Bu varyantta CXCR1 proteininin 333. pozisyonuna arginin yerine histidin aminoasiti geçmiştir. Bu varyant in siliko protein tahmin programlarına göre klinik önemi bilinmiyor olarak kabul edilmiştir. İlgili varyantın protein aktivitesine etkisi için ek fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır. *CXCR1* polimorfizmleri ile kanser gelişimi arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (465-467). *CXCR1* geni, inflamasyon süreçlerine katılan birçok transkripsiyon faktörü için ligand olarak işlev görür (259). Literatürde CXCR1'in; Ras/Rho, PI3K/AKT, MAPK/ERK ve fosfolipaz C'ye bağımlı protein kinaz C aracılığı ile doku hasarını, tümör hücresi oluşumunu, anjiyogenez, EMT ve metastaz sürecini desteklediği rapor edilmiştir (259,260,263,465). IL-8/CXCR1 sinyal yolağı, kanser kök hücrelerin stabilizasyonu ve kanser prognozu ile yakından ilişkilidir (468). Buna ek olarak, CXCR1 aktivitesi C-erbB2 reseptör aktivitesi ile de bağlantılıdır (259,465).

Meme kanseri tanılı başka bir hastamızda (Tablo 4.4'teki 2. hasta) ise DNA onarımı ve replikasyonunda etkili *POLE* (*POLE*:c.5438A>T, rs752559134) ve tümör baskılayıcı gen olarak bilinen *IGF2R* gen (*IGF2R*:c.2321C>T, rs202147312) varyantlarına eşlik eden *IRAK4* (*IRAK4*:c.333del, rs766515269) gen varyantını gözlemledik. IRAK4, tümör mikroçevresi immünreaktivitesinde önemli etkilere sahip GM-CSF, CCL2, CXCL1, CXCL2, IL-8 ve IL- β dahil olmak üzere çok sayıda sitokin ve kemokinin ana düzenleyicisidir (469). *IRAK4* fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar, anlamsız, yanlış anlamlı, çerçeve kayması ve erken durdurma kodonlarını oluşturmaktadır (470). *IRAK4* varyantları kinaz aktivite değişikliği üzerinden IL-1R, IL-6, IL-8, CXCL-1 ve CXCL-2 sinyal yollarını da etkilemektedir (471,472). Tespit ettiğimiz IRAK4 genindeki c.333del varyantı çerçeve kaymasına neden olarak protein değişimine yol açmaktadır. Bu varyantın etkisi in siliko protein tahminlerinde muhtemel patojen olarak belirtilse de literatürde net bir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle bu varyantın klinik etkileri için ileri fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Over kanseri tanılı hastamızda (Tablo 4.4'teki 9. hasta) tümör baskılayıcı *TP53* (*TP53*:c.783-1G>T) ve onkogen *MNI* (*MNI*:c.1303C>T) gen mutasyonlarına eşlik eden *SMAD3* (*SMAD3*:c.597C>T, rs769225687) ve *TLR2* (*TLR2*:c.2258G>A, rs5743708) gen

varyantlarını tespit ettik. Tümör baskılayıcı genler DNA hasarı onarımının, hücre çoğalmasının, protein döngüsünün, otofaji ve apoptozisin önemli düzenleyicileridir (473). *TP53*, *TGF-β*, *APC* ve *PTEN* gibi tümör baskılayıcı genlerin fonksiyon kaybı immün yanıt ve inflamasyon oluşumunu tetikleyen büyüme faktörleri, sitokin ve kemokin aktivasyonu ile ilişkilidir (473). Reaktif oksijen türleri, nitrik oksit ve bakteriyel/ viral enfeksiyonların tetiklediği kronik inflamasyon *TP53* tümör supresör gen aktivasyonunda etkilidir (474). Klinik çalışmalar, inflamatuvar tümör mikroçevresinde, p53 fonksiyon kaybına neden olan mutasyonların inflamatuvar sitokin ve ilişkili sinyal yolak aktivasyonuna neden olduğunu göstermektedir (475-479). Kanser hücrelerinde mutant *TP53* inhibisyonu *TNF-α* bağımlı apoptoza duyarlılık artışından da sorumludur (480). Bu nedenle, p53'ün fonksiyon kaybı, hücre farklılaşması, kanser kök hücre stabilitesinde etkilidir. Ayrıca, primer meme kanseri tanılı 833 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, *TP53* mutasyonları ile VEGF aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (477). Sonuç olarak, *TP53*'ün tümör baskılayıcı fonksiyonundaki kayıplar inflamatuvar tümör mikroçevre gelişimini ve kanser hücre canlılığını destekler (473). Bununla birlikte, *TP53* ve *BRCAl*'in birlikte fonksiyon kaybı, M2 polarizasyonu, Th2, Treg ve PD1⁺/CTLA-4⁺ T hücre aktivitesine bağlı immüsupresif tümör mikroçevresi ile de karakterizedir (481,482). Bu veriler, tümör baskılayıcı gen mutasyonlarının kanser immünogenetiği üzerindeki farklı etkilerini göstermektedir.

SMAD3, TGF-β aktivasyonu ile ilişkili immüsupresif fenotip oluşumundaki rolüne ek olarak hücre dışı matriks, hücre iskeletinin yeniden yapılanması ve EMT süreçlerinde de görevlidir (483-490). *In silico* analiz sonuçlarına göre, önemli bir tümör baskılayıcı gen olan *TP53* SMAD3'ün transkripsiyonel aktivitesini inhibe etmektedir (457). Buna ek olarak, *SMAD3*'ün 3-UTR bölgesindeki polimorfizmler, SMAD3-miRNA etkileşimini bozarak SMAD3 aktivitesinde değişime neden olmaktadır (491,492). SMAD3 polimorfizmleri meme, küçük hücreli olmayan AC kanseri, kolorektal, deri, prostat kanseri dahil olmak üzere birçok kanserde yüksek tümör evrelemesi ve hormon reseptör negatifliği ile ilişkili bulunmuştur (491-498). TGF/aktivin /SMAD3 sinyal yolağı, organizmaların büyüme ve gelişmesinde, doku onarımında önemli bir rol oynar (499). Çalışmamızda, *SMAD3* geni 4. ekzonunda c.597C>T değişimine yol açan bir varyant tespit ettik. Bu sinonim varyant, SMAD3 mRNA sında 199. kodonu etkileyen 'sessiz' bir değişimdir (500). Literatürde bu polimorfizmin klinik etkilerini belirten çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, hücre büyüme performansı ve doku onarımının bu değişime bağlı etkilenebileceği belirtilmiştir (499).

Sinonim mutasyonların da gen transkripsiyonu ve protein translasyonunu değiştirebileceği bilinmektedir (452). Bununla birlikte, mevcut kanıtlar bu varyantın klinik üzerine etkilerini belirlemek için yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle klinik önemi bilinmeyen olarak sınıflandırılmıştır (500).

TLR sinyal yolağı pro ve anti-inflamatuar sitokin dengesini etkileyerek enfeksiyon, kronik inflamasyon ve kanser duyarlılığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (501-505). Kronik ve düzensiz TLR sinyal aktivasyonu, kromozomal translokasyon ve DNA hasarına bağlı genomik kararsızlığa yol açmaktadır (506,507). TLR2, IL-6/STAT sinyal yolağı ve ERK aktivasyonu ile de tümör hücre büyümesi ve çoğalmasında etkilidir (508). Literatürde p53'ün TLR'nin transkripsiyonel regülasyonunda etkili olduğu belirtilmiştir (509,510). Özellikle TLR4'ün meme kanserindeki etkisi tümör dokusundaki p53 fonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Buna göre doğal fenotipteki p53 varlığında TLR4 aktivasyonu antiinflamatuar sitokin ve p21 aktivasyonu ile karakterize immünsuprese bir tümör mikroçevresi oluştururken, p53 mutasyonu olan tümör dokusunda TLR4 aktivitesi inflammatuar sitokin aktivasyonuna yol açmaktadır (509,510). Çalışmamızda over kanseri tanılı hastamızın (Tablo 4.4'teki 9. hasta) *TLR2* geni 3. ekzonunda c.2258G>A değişimi ile karakterize yanlış anlamlı bir varyant tespit ettik. Bu varyant, TLR-2 proteininin sitoplazmik yapısını etkilemektedir. Oluşan değişim, TLR2 proteinin 753 pozisyonunda arjinin amino asitinin yerini glisinin alması nedeniyle işlevsel olmayan bir protein oluşumuna yol açmaktadır (503,511,512). Protein yapısı ve stabilizasyonunda aminoasit polaritesi önemlidir. Polar arjinin aminoasiti yerine apolar glisinin geçmesi TLR2 proteinin biyokimyasal yapısında ve fonksiyonunda değişiklikleri beraberinde getirir. TLR-2'deki fonksiyon kaybı, TLR2'nin TLR6 ile etkileşiminden sorumlu TIR2 bölgesinin elektrostatik potansiyelini de değiştirebilmekte bu da MyD88 bağımlı sitokin ve *NF-κB* ifadenmesinde değişikliklere neden olabilmektedir (511,513,514). Heterozigot *TLR-2* R753Q mutasyonu, Th2 polarizasyonu ve proinflamatuar IL-8 sitokin aktivasyonuna yol açabilmektedir (501). Bu varyant VEGF aktivitesine bağlı subretinal neovaskülarizasyon ile karakterize yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile ilişkilidir (504). Ailede kanser öyküsü pozitif olan hastamızda da (Tablo 4.4'teki 21. hasta) *TLR2* geni (*TLR2*:c.1742C>T, rs1411329660) 3. ekzonunda c.1742C>T değişimine yol açan yanlış anlamlı bir varyant tespit ettik. Bu varyant TLR2 proteininde 581. pozisyonundaki polar serin aminoasiti yerine apolar lösinin geçmesi ile karakterizedir. Bu varyantın protein dizilimi üzerindeki etkisi literatürde mevcut olmamakla

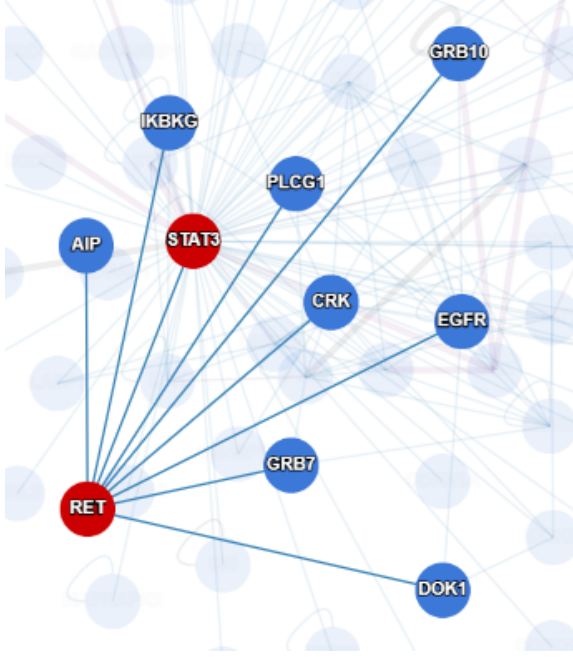
birlikte, aminoasit polaritesindeki değişimler protein fonksiyonu ve stabilitesinde değişimlere neden olabilir.

Çalışmamızda meme kanseri tanılı bir hastamızın (Tablo 4.4'teki 12. hasta) *BRCA2* gen mutasyonuna (*BRCA2*:c.8504C>A, rs80359102) eşlik eden *IRAK3* gen varyantı (*IRAK3*:c.799C>T, rs367600113) tespit ettik. Tümör baskılayıcı genlerden *BRCAl*, *BRCA2*'nin inaktivasyonu, genom kararsızlığındaki etkilerinin yanısıra proinflamatuvar sitokinlerin ve immün sistem hücrelerin aktivasyonu ile de ilişkilidir (29). *BRCAl* fonksiyon kaybı ile VEGF-A aktivasyonu arasında doğrudan ilişki ileri evre over kanseri patogeneğinde gösterilmiştir (515). Tümör hücresi ve tümör ile ilişkili makrofajlarda IRAK-3 aktivitesi, kanser mortalitesinin önemli bir göstergesidir (385,516,517). Bu varyant *IRAK3* geninde 7.ekzonda lokalize, IRAK3 proteinin 267. pozisyonunda arjinin aminoasiti yerine translasyonun erken sonlanması ile karakterizedir. Protein trunkasyonu ve fonksiyon kaybına yol açabilen bu anlamsız varyantın ciddi etkileri olabileceği düşünülse de patojenitesi ile ilgili net bir bilgi mevcut protein varyant tahmin datalarında bulunmamaktadır. Bu nedenle klinik önemi bilinmeyen olarak sınıflandırdığımız bu varyantın protein aktivitesine etkileri ile ilgili fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Over kanseri tanısı almış bir hastamızda (Tablo 4.4'teki 13. hasta) *TP53* (*TP53*:c.811G>T), *RET* (*RET*:c.2657G>A, rs373594744) ve *NQO1* (*NQO1*:c.355C>T, rs140464487) gen mutasyonlarına eşlik eden *STAT3* (*STAT3*:c.1744G>A, rs1064796762) ve *IL-10* (*IL-10*:c.371G>A, rs201365412) gen varyantlarını tespit ettik. Onkogen aktivitesi tümör mikroçevresinin immün reaktivitesinde etkilidir. *RET* protoonkogeni, RAS, ERK1/2, PI3K/AKT, STAT1/3, JNK/p38 MAPK gibi proinflamatuvar sinyal yolak aktivasyonunda görevli birçok kemokin (CX3CL1, CCL20, CCL2, CXCL8, CXCL12/SDF1), sitokin (IL-1 β , CSF-1, IL-17, IL-23, GM-CSF ve G-CSF), matrix degrade eden enzimler (MMP'lar) ve adezyon molekülleri ile etkileşimdedir (278,518-520). Oksidatif stres inflamatuvar sitokin ve ilişkili sinyal yolaklarında görevli birçok transkripsiyon faktörünün aktivitesinde önemli bir role sahiptir (521). Bir kinon redüktaz olan *NQO1* ise strese karşı hücre adaptasyonda etkileşimde olduğu *PARP1* ve sirtuin aracılığı ile önemli bir rol oynar (522).

RET/PTC tirozin kinaz tarafından STAT3'un 705. pozisyonundaki tirozin rezidüsünde fosforilasyon STAT3 aktivasyonunda önemlidir (523). Bu etkileşim, *STAT3*'e bağımlı

spesifik genlerin düzenlenmesi ve hücrel transformasyon için kritik sinyal yollarından biridir (523,524) (Şekil 5.1). Bu etkileşim sonucunda, birçok kanser türünde *STAT3* aktivasyonu hücre proliferasyonu (*siklin D1*, *c-Myc*, *p53* ve *p21* dahil), hücre canlılığı-apoptozu (*Bcl-2*, *Bcl-xL*, *MCL1* apoptoz düzenleyici ve *survivin* dahil), tümör metastazı (*MMP2* ve *MMP9* dahil) ve anjiyojenezde (*VEGF*, *ICAM1*) görevli hedef genleri regüle eder (525). Proinflamatuvar sitokin ve mediatörlere (IL-6, CXCL8/IL-8, wnt, Notch, p53 gibi) bağlı *STAT3* aktivasyonu kanser kök hücre stabilitesinde önemli bir role sahiptir (115,526-528). Tümör baskılayıcı genler birçok proinflamatuvar sitokinin aktive ettiği *STAT3* sinyal yolağının negatif düzenleyicileridir (529). *STAT3* ve doğal fenotipteki p53 birbirlerinin negatif olarak düzenleyicisi olmakla birlikte, mutant p53 ve *STAT3* kanser oluşumu ve progresyonunda birbirlerini desteklemektedir (479). Ayrıca, p53, *STAT1* inhibisyonu aracılığı ile proinflamatuvar sitokin inhibisyonuna yol açarken, p53'ün *STAT5* ile etkileşimi Th17 hücre farklılaşmasını inhibe eder (530,531). Bu nedenle, çalışmamızda tespit ettiğimiz *RET* ve *TP53*'ün patojenik mutasyonları *STAT3* fonksiyonu üzerinde değişikliklere neden olabilir. Ayrıca, over kanseri tanısı almış bu hastamızda bu değişimlere ek olarak *STAT3* c.1744G>A değişimi ile karakterize bir varyant da tespit ettik. Bu yanlış anlamlı varyant durumunda *STAT3* proteininde 582. pozisyondaki glutamat aminoasiti yerine lizin aminoasiti geçmektedir (532,533). Polarite ve boyut açısından farka sebep olabilecek bu değişim proteinin ikincil yapısında değişimlerle karakterizedir. Bu varyantın SH2 domaininde oluşması *STAT3* dimerizasyonu ve hücre içi sinyal iletimi üzerindeki etkilerini desteklemektedir. Bu nedenle mevcut protein tahmin datalarında olası patojen olarak sınıflandırılmıştır (532,533). Sonuç olarak bu çalışmamızda tespit ettiğimiz *RET*, *TP53* ve *STAT3* mutasyon ve varyantları kompleks protein etkileşimi ve fonksiyonlarında anlamlı değişimlere neden olabilir.



Şekil 5.1. RET ve STAT3 protein etkileşimi

AIP: Aril Hidrokarbon Reseptörü Etkileşimli Protein, IKKKG: Nükleer Faktör Kappa B Kinaz Düzenleyici Alt Birim İnhibitörü Gama, PLCG1: Fosfolipaz C Gama 1, GRB10: Büyüme Faktörü Reseptörüne Bağlı Protein 10, CRK: CRK Proto-Onkogen, Adaptör Protein, EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü, GRB7: Büyüme Faktörü Reseptörüne Bağlı Protein 7, DOK1: Yerleştirme Proteini 1 (524).

IL-10 polimorfizmlerinin DNA onarımında etkili gen varyantları ile etkileşimi birçok kanser türünde gösterilmiştir (534,535). Deneysel hayvan çalışmaları DNA hasarı ile immünesupresif *IL-10* aktivasyonu arasında etkileşim mevcuttur (536). In vivo çalışmalarda *TP53* fonksiyon kaybının *IL-10* bağımlı hücre yaşlanmasını azalttığı belirtilmiştir (537). *IL-10/STAT3* sinyal yolağı, kanserde fonksiyon kaybının sıkça izlendiğı ve hücre yaşlanmasının önemli belirteçlerinden olan p53 ve p21'in aktivasyonunuyla da ilişkilidir (538). Ayrıca, anormal *IL10/IL10R/STAT3* sinyal yolak aktivasyonu, ileri evre kanserlerin karakteristik özelliğı olan immünesupresif tümör mikroçevre oluşumuyla bağlantılıdır (148,539). Ancak, terapötik olarak yüksek *IL-10* konsantrasyonlarının, düşük konsantrasyonlardaki *IL-10*'un immünesupresif etkisinin aksine, CD8+ T hücre sitotoksitesini ve proliferasyonunu doğrudan tetikleyebildiğı de belirtilmiştir (540). Bu kapsamda *IL10*'un murin meme kanseri modellerinde antitümör ve antianjiyogenik etkilere sahip olduğı gösterilmiştir (541,542). Bununla birlikte, yüksek oranda polimorfik olan *IL-10* geni, mide, böbrek, akciğer ve cilt kanseri gibi birçok kanser türü ile ilişkilidir (543-546). Bu çalışmamızda over kanseri tanılı bir hastamızda (Tablo 4.4'teki 13. hasta) *RET*, *TP53*, *STAT* mutasyonlarına eşlik eden *IL-10* geni 3. exonunda c.371G>A değışimine yol açan

yanlış anlamlı bir varyant tespit ettik. Bu varyant, IL-10 proteininde 124. pozisyondaki bazik arginin aminoasiti yerine nötral glutamin geçişi ile karakterizedir (547). Arginin ve glutamin aminoasiti arasında fizyokimyasal farklılıklar çok azdır. Mevcut bulgular bu varyantın hastalıkla ilişkili rolünü belirlemek için yetersiz olduğundan bu varyant klinik önemi bilinmiyor olarak sınıflandırılmıştır (547). Bununla birlikte, bu varyantın IL-10 protein fonksiyonu üzerindeki etkilerinin ve *TP53* ve *STAT3* mutasyonları ile ilişkisinin fonksiyonel çalışmalarla araştırılması önem arz etmektedir.

IL-10/IL-10R etkileşimde olduğu PI3K/AKT/OCT4 sinyal yolak aktivasyonu ile kanser kök hücre stabilizasyonundan da sorumludur (548). Bu çalışmamızda ailede kanser öyküsü olan bir hastamızda (Tablo 4.4'teki 21. hasta) *IL10-Rβ* (*IL10-Rβ*:c.707T>C, rs752218442) geni 6. ekzonunda c.707T>C değişimi ile sonuçlanan yanlış anlamlı bir varyant tespit ettik. Bu varyant, *IL10-Rβ* proteininin 236. pozisyonunda lösin aminoasiti ile prolinin yer değiştirmesi ile karakterizedir. Lösin ile prolin arasında orta düzeyde bir fizyokimyasal fark vardır. Bu varyantın protein yapısı ve işlevi üzerindeki etkisi ile ilgili literatürde bir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle, bu varyant klinik önemi bilinmiyor olarak sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte, Henrion ve ark'nın bir çalışmasına göre, *IL-10R* geni 6. ekzonundaki duplikasyon bu reseptörün 7. ekzonu tarafından kodlanan transmembran ve intraselüler yapısında bozulmaya da neden olmaktadır. Bu nedenle bu varyant IL-10R ile STAT1/3 sinyal yolak etkileşiminde bozulma ile ilişkili bulunmuştur (549). Benzer şekilde, *IL-10R* geni 6. ekzonunda tespit ettiğimiz yanlış anlamlı varyantın reseptörün ekstraselüler ve transmembran kısmı üzerinde yapısal ve fonksiyonel etkileri olabilir.

Ras onkogen aktivasyonu ile ilişkili *NF1* gen mutasyonları TGF- β ve IL-4 sitokin aktivasyonu üzerinden immün yanıt dengesinde etkilidir (550). Meme kanseri tanı hastamızda (Tablo 4.4'teki 14. hasta) *NF1* (*NF1*:c.1223A>G, rs876660344) ve *IL21R* (*IL21R*:c.77A>G) genlerinde sırasıyla klinik önemi bilinmeyen varyantlar tespit ettik. IL-21/IL-21R etkileşimi, doğal ve adaptif immün yanıt oluşumunda pleiotropik etkiye sahiptir. B hücrelerinin plazma hücresine farklılaşması, IL-4 bağımlı IgE üretiminin baskılanması, Treg farklılaşmasının inhibisyonu, NK bağımlı IFN- γ ve CD8⁺ T hücre aktivasyonu bu sitokin aktivasyonunun sonuçlarıdır (551). Mukozal bariyer savunmasında etkili IgA + plazmablast oluşumunda da IL-21'in CCR9, TGF- β 1, IL-4 ve IL-10 sitokinleri ile etkileşimleri önemlidir (552-556). Bununla birlikte, IL-21/ IL-21R sinyal yolağı Th17 aktivasyonu, MMP ve VEGF bağımlı anjiogenez regülasyonundaki etkileri tümör

büyümesini desteklemektedir (557). Çalışmamızda meme kanseri tanısı almış bu hastamızda *IL-21R* geni 3. ekzonunda c.77A>G değişimi ile karakterize yanlış anlamlı bir varyant tespit ettik. Bu varyantta IL-21R proteininde 26. pozisyona tirozin aminoasiti yerine sistein amino asiti geçmiştir. Bu varyantın protein fonksiyonu ve stabilitesi üzerine literatürde bir veri mevcut değildir. Bununla birlikte, hidrofobik, aromatik ve polar yapıda tirozin yerine hidrofilik, nonpolar ve yüksüz sistein aminoasitinin geçmesi protein konfigürasyonu ve fonksiyonunda değişimlere neden olabilir. Bu nedenle bu varyantın klinik etkilerinin tespit edilmesinde ileri fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ailede kanser öyküsü olan bir hastamızda (Tablo 4.4'teki 18. hasta) *IL-7R* (*IL7R*:c.399del) ve *SMAD6* (*SMAD6*:c.171C>G, rs753456441) genlerinde sırasıyla muhtemel patojenik ve klinik önemi bilinmeyen varyantlar tespit ettik. In vitro ve in vivo çalışmalara göre, IL-7/IL-7R sinyal aksı, EMT aktivitesinde, immün yanıt dengesinde, lenfanjiyogenez ve kemoterapik ajanlara direnç gelişiminde önemli bir rol oynar (131,558-560). Özellikle, lenfoid ve epitelyal kanserlerde yüksek IL-7/IL-7R aktivitesi, lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile ilişkilidir (131,561,562). IL-7 sitokini onkojenik aktivitesi siklin D1 aktivasyonu ile tümör hücrelerinin proliferasyonu, kanserle ilişkili fibroblast ve tümör kanser kök hücre stabilitesinde de önemlidir (131,562,563). *IL-7R* aktivitesinde, IL-2, 4, 7, 9 ve 15 dahil olmak üzere birçok sitokin reseptörü tarafından paylaşılan IL2R γ gereklidir (564). Bu reseptör lenfosit gelişimi ve farklılaşmasında etkili V(D)J rekombinasyonunda kritik bir rol oynar (564). Bu nedenle *IL-7R* fonksiyon kayıpları, immün yetmezlik sendromları ile ilişkilidir (564). *IL-7R* geni 4. ekzonunda çerçeve kaymasına neden olan c.399del varyantı ACMG kriterleri ve in silico protein tahminlerinde muhtemel patojenik etkide olduğu kabul edilmektedir. *IL-7R* geni 4. ekzonu reseptörün ekstraselüler kısmını kodlamaktadır (565). Bu nedenle bu varyant reseptörün ekstraselüler kısmında yapısal ve fonksiyonel değişimlere yol açarak hücre içi sinyal aktivitesinde değişimlere neden olabilir. Ancak literatürde bu varyantın kanserle ilişkili klinik önemi belirtilmemiştir. Bu nedenle varyant ve protein etkileşiminin fonksiyonel çalışmalarla incelenmesi gerekmektedir. Bir diğer ailesel kanser öyküsü pozitif hastamızda ise (Tablo 4.4'teki 19. hasta) *IL-7R* geni 5.ekzonunda c.602A>G değişimi ile karakterize yanlış anlamlı bir varyant tespit ettik. Protein tahmin analizleri sınırlı olan bu varyant in silico protein tahminlerine göre klinik önemi bilinmiyor olarak sınıflandırılmıştır. Bu varyantta benzer şekilde IL-7R'nin ekstraselüler kısmını kodlamaktadır ve IL-7R proteininde 201. pozisyonunda aromatik tirozin aminoasiti yerine sistein değişimini ile karakterizedir (565). Sistein

aminoasiti içerdiği tiol grupları aracılığı ile oksidatif reaksiyonlarda görevli olup, diğer aminoasit veya proteinlerle etkileşimi sonucu oluşan disülfid bağı protein katlanması, fonksiyonu ve stabilitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (566,567). Bu nedenle, bu aminoasit değişimlerinin protein üçüncül yapısına olası etkilerinin fonksiyonel çalışmalarla araştırılması gereklidir.

TGF- β bağımlı antiinflamatuvar sinyal yolağının önemli bir mediatörü olan SMAD6 TLR-MyD88-NF-kB sinyal yollarının önemli bir modülatörüdür (568). SMAD6 aktivitesi, kanser hücresi büyümesi ve JNK/RB/PARP inhibisyonu aracılığı ile kanser hücrelerinin apoptoz direnci ile karakterizedir (569). Ayrıca, nükleer SMAD6 aktivasyonu STAT3 hedef gen transkripsiyonlarını indükleyerek tümör hücrelerinin yayılımı ve angiogenezine katkı sağlar (570). *SMAD6*, meme, over, pankreas ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi birçok kanser türünde kötü prognoz ile ilişkilidir (82,570,571). Bununla birlikte, meme ve over kanserinde sitoplazmik SMAD6 aktivitesi tümör baskılayıcı olarak da kabul edilmektedir (570). Bu hipoteze göre, SMAD6'nın sitoplazmik veya nükleus lokalizasyonları tümör prognozunda farklı etkilere sahiptir ve ileri araştırmaları gerektirir (570). Bu çalışmamızda Tablo 4.4'teki 18. hastamızda *SMAD6* geni 1. ekzonunda c.171C>G (rs753456441) varyantını tespit ettik. Bu sinonim varyant, SMAD6 mRNA'sında 57. Kodonunda amino asit dizisini değiştirmeyen 'sessiz' bir değişikliktir (572). Bu varyantın RNA splicing mekanizmasını değiştirebileceği düşünülmekle birlikte bu hipotez transkripsiyonel çalışmalar tarafından doğrulanmamıştır (572).

Çalışmamızda ailede kanser öyküsü olan bir hastamızda (Tablo 4.4'teki 19. hasta) *IL2R γ* (*IL2R γ* :c.1006C>T) geni 8. ekzonunda c.1006C>T değişimi ile karakterize yanlış anlamlı bir varyant tespit ettik. Bu varyant *IL2R γ* proteininde 336. pozisyona polar ve hidrofobik olan prolin aminoasiti yerine nonpolar ve hidrofilik serinin geçmesi ile karakterizedir. *IL2R γ* , IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve IL-21 sinyal iletiminde önemli bir bileşendir (573,574). İnflamasyon ve immün yanıt dengesinde etkili bu gendeki mutasyonların %48'ini yanlış anlamlı ve anlamsız mutasyonlar, %29'unu insersiyon ve delesyonlar, %23'ünü ise ekzon ve intron birleşim bölge mutasyonları oluşturmaktadır (573). *IL2R γ* gen mutasyonları çoğunlukla korunmuş sistein rezidülerine sahip 3. ekzon ile bu reseptörün 3 boyutlu yapısı ve hücre içi sinyal iletiminde etkili ekstraselüler bölgesini kodlayan 5. ekzonda izlenmektedir (573). Bununla birlikte *IL2R γ* geninin özellikle 5. ve 7. ekzonlarında tespit edilen mutasyonlar ile atipik ağır immün yetmezlik sendromları arasında

anlamli bir iliŒi mevcuttur (573). IL2R γ 'nın intraselöler bölgelerini kodlayan 7 ve 8. ekzon mutasyonları JAK3 fosforilasyonunda bozulmaya baēlı olarak hücre içi sinyal yolak aktivasyonunda deēiŒimlere neden olmaktadır (573-576). Bununla birlikte, 8. ekzonda protein trunkasyonuna neden olan mutasyonlar da birçok tipik aēır immün yetmezlik sendromlarından sorumludur (577-580).

Ailede kanser öyküsü olan bir hastamızda (Tablo 4.4'teki 20. hasta) *CCR9* (*CCR9:c.767C>T*, rs149823113) geni 3. ekzonunda c.767C>T deēiŒimi ile karakterize yanlış anlamli bir varyant tespit ettik. Bu varyant CCR9 proteininin 256. pozisyonunda polar, hidrofilik treonin aminoasiti yerine apolar ve hidrofobik izolösin geçmesini öngörmektedir. Meme, akciēer, baŒ ve boyun kanserleri ile gliomada CC kemokin ailesi üyesi olan CCR9 aktivasyonu, hücre çoēalması, EMT ve AKT/PI3K yolak aktivasyonu ile kemoterapötik ilaç direncinde etkilidir (244,579). CCR9 aktivasyonu immün sistem hücre infiltrasyonu ve Th1/Th17 kaynaklı inflamatuvar sitokin aktivitesinden de sorumludur (581).

IL-6/IL-6R (gp130)/JAK-STAT3 etkileŒimi inflamasyon, oksidatif stres, hücre apoptoz inhibisyonu, anjiogenez, EMT aktivitesinde önemli bir rol oynar (582,583). Meme kanserinde mitotik aktivitesi bilinen östrojen hormonu IL-6 transkripsiyonunu tetikleyerek inflamasyonu desteklemektedir (583,584). alıŒmamızda meme fibroblastik hiperplazisi tanısı almıŒ bir hastamızda (Tablo 4.4'teki 15. hasta) *IL-6R* geni 3. ekzonunda (*IL-6R:c.428C>T*, rs147394499) c.428C>T deēiŒimine yol açan yanlış anlamli bir varyant tespit ettik. Bu varyant IL-6R'nin ekstraselöler kısmında 143. pozisyondaki hidrofilik polar ve yüksüz treonin aminoasiti yerine hidrofobik, nonpolar ve sülfür içeren metionin geçmesi ile karakterizedir. Bu deēiŒim proteinin 3 boyutlu yapısında ve stabilizasyonunda deēiŒimlere yol açabilir. Mevcut data bu varyantın klinik etkisini belirlemekte yetersiz olduēundan klinik önemi bilinmiyor olarak sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte, fonksiyonel protein veri tabanında 140. pozisyondaki nonpolar prolin aminoasiti yerine yüksüz polar glisin geçmesinin IL-6R ligand etkileŒimi ve sinyal iletimine bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (585).

Sonuç olarak, alıŒmamızda meme kanseri, over kanseri ve ailede kanser öyküsü olan hastalarımızda sırasıyla *IRAK4*, *STAT3* ve *IL-7R* genlerinde muhtemel patojenik varyantlar tespit ettik. Diēer immün sistemle iliŒkili gen varyantları (*ILDR1*, *TGF- β 1*, *SMAD3*, *TLR2*, *CXCR1*, *IRAK3*, *IL-10*, *IL-10RB*, *IL-21R*, *IL-6R*, *SMAD6*, *IL-2R γ* , *CCR9*) klinik önemi

bilinmiyor olarak sınıflandırılmıştır. Klinik önemi bilinmiyor terimi, popülasyonda yeni veya nadir görülen ve hastalıkla bağlantılı olarak henüz rapor edilmemiş, ilgilenilen bir gendeki genetik bir değişikliği ifade eder (586). Mevcut biyoinformatik analiz yöntemleri klinik yorumlamaya rehberlik etmek için yetersiz olabilir (587,588). Bu varyantlar, henüz doğrulanmamış gerçek patojenik mutasyonları da temsil edebildiklerinden önemlidir. Popülasyonda düşük frekansta tespit edilen bir varyantın varlığı eksik penetrasyon, ifadelenme, uygun olmayan fenotipleme, kalıtım biçimleri nedeniyle patojenik olmadığı anlamına gelmez (429,586-592). İnsan genomik araştırmalarında daha iyi biyoinformatik analiz yöntemleri, genetik varyasyonların daha kapsamlı yorumlandığı veritabanları, yeni nesil dizi metodlarındaki gelişmeler ve genom dizi analizlerinin daha yaygın klinik kullanımı dahil olmak üzere birçok yeniliğe ihtiyaç duyulmaktadır (586-592). Bununla birlikte, örneklem büyüklüğümüzün nispeten küçük olması çalışmamızın major limitasyonunu oluşturmaktadır. Etnik kökenin mevcut sonuçları etkileyebilme potansiyeli sonuçlarımızın daha geniş örnekleme sahip gen-gen ve gen-çevre etkileşimini de kapsayan fonksiyonel çalışmalarla doğrulanmasını gerektirmektedir.

Sonuç olarak, kanser immünoterapisinin klinik etkilerini genişletmek için kanser hücrelerinin tümör mikroçevresindeki inflamatuvar sinyal aktivasyonuna nasıl adapte olduğunun anlaşılması ve bu adaptif mekanizmalara yönelik terapötik hedef uygulamaları önem kazanmaktadır. Bu yeni bilgiler ışığında, bireysel kanser duyarlılığı ve tedavi yanıtlarındaki farklılıkları ve mevcut kanser tedavisine direnç mekanizmalarını hedefleyen yeni terapilerin yanı sıra intrinsik immün yanıt oluşumunda etkili kişiselleştirilmiş tedavilerin kombinasyonu da mümkün olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Kohortun çoğunluğunu (% 40) meme kanseri tanısı almış hastalar oluşturmaktadır. Bu grupta hastaların çoğunluğunda tespit edilen erken menarş yaşı hormonal aktivite ve kanser ilişkisini desteklemektedir. Hastalarımızın yaş ortalamasının genç olmasıyla uyumlu olarak menopozda olan hasta sayımızın da düşük olması bu ilişkiyi güçlendirmektedir.
- *BRCA 1/2* mutasyonları hormon reseptör aktiviteleri arasında anlamlı etkileşim mevcuttur. Çalışmamızda *BRCA2* mutasyonu mevcut meme kanseri tanısı almış 3 hastamızın tümünde hormon reseptör aktivitesi (ER/PR/C-erbB2 +) pozitifdir.
- Tüm kohortta kanser oluşumunda etkili *ALK, ATM, BRCA2, CDKN2A, CHEK2, ERBB2, ERCC2, IGF2R, KIT, LZTR1, MET, MNI, MSH5, MUTYH, MYH1, NF1, NOTCH, NQO1, PARK2, PDGFRA, PMS1, POLE, PTCH1, RET, RUNX1, TP53, TSC1, TYR* genlerinde varyasyon tespit edilmiştir. Bu gen varyantlarına sitokin ve ilişkili sinyal yollarında görevli *CCR9, CXCR1, ILDR1, IL-2R γ , IL-6R, IL-7R, IL-10/10RB, IL-21R, IRAK3, IRAK4, SMAD3/6, STAT3, TGF- β 1, TLR2* gen polimorfizmleri de eşlik etmektedir.
- Kanser tanısı almış hasta grubunda DNA onarımı, replikasyonu ve hücre büyümesi-apoptozunda görevli birçok tümör baskılayıcı gende (*BRCA2, POLE, IGF2R, MUTYH, TP53, MNI, ERCC2, RET, NF1*) tespit edilen varyantlara ek olarak, immün yanıt oluşumunda etkili birçok gende de (*IRAK3, IRAK4, ILDR1, TGF- β 1, SMAD3, TLR2, CXCR1, STAT3, IL-10 ve IL-21R*) varyant mevcuttur. Bu ilişki kanser hücrelerindeki genomik kararsızlığın immün yanıt oluşumu üzerindeki etkileri ile uyumludur.
- Patojenik etkideki *RET, TP53 ve STAT3* gen varyantlarına eşlik eden *IL-10* varyantı tümör mikroçevresinde bu proteinlerin birbirleri ile olan etkileşimleri ve fonksiyonları üzerinde değişikliklere neden olabilir. Bu değişimlerin protein fonksiyonu üzerindeki etkileri fonksiyonel çalışmalarda gösterilmelidir.

- Anti-tümör immün yanıtın düzenlenmesinde sitokinlerin karmaşık ve çok yönlü etkilerini anlamak, bireysel kanser duyarlılığı ve tedavisine yönelik etkili immünoterapötik stratejilerin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir.
- Etnik kökenin mevcut sonuçları etkileyebilme potansiyeli ve kısıtlı örneklem sayısına bağlı kohortumuzun homojenize olmaması sonuçlarımızın daha geniş örneklem gruplarında immün yanıt ile ilişkili spesifik genlerin araştırılmasını öngören çalışmalarla desteklenmesini gerektirir. Bununla birlikte çalışmamızda tespit ettiğimiz genomik kararsızlık oluşumundan sorumlu gen varyantlarına eşlik eden immün yanıt ile ilişkili gen polimorfizmleri, gen-gen ve gen-çevre etkileşimini de kapsayan daha büyük örneklem grubuna sahip fonksiyonel çalışmalar için bir rehber niteliğindedir.

KAYNAKLAR

1. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019;18(3):121-126.
2. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013;39(1):1-10.
3. Ren Y, Cherukuri Y, Wickland DP, Sarangi V, Tian S, Carter JM, et al. HLA class-I and class-II restricted neoantigen loads predict overall survival in breast cancer. *Oncoimmunology.* 2020;9(1):1744947.
4. Castle JC, Uduman M, Pabla S, Stein RB, Buell JS. Mutation derived neoantigens for cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2019;10:1856.
5. Wang Z, Liu W, Chen C, Yang X, Luo Y, Zhang B. Low mutation and neoantigen burden and fewer effector tumor infiltrating lymphocytes correlate with breast cancer metastasization to lymph nodes. *Sci Rep.* 2019;9(1):253.
6. Venmar KT, Carter KJ, Hwang DG, Dozier EA, Fingleton B. IL4 receptor ILR4 α regulates metastatic colonization by mammary tumors through multiple signaling pathways. *Cancer Res.* 2014;74(16):4329-40.
7. Candeias SM, Gaipal US. the immune system in cancer prevention, development and therapy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2016;16(1):101-7.
8. Sarvaiya PJ, Guo D, Ulasov I, Gabikian P, Lesniak MS. Chemokines in tumor progression and metastasis. *Oncotarget.* 2013;4(12):2171-85.
9. Galon J, Angell HK, Bedognetti D, Marincola FM. The continuum of cancer immunosurveillance: prognostic, predictive, and mechanistic signatures. *Immunity.* 2013;39:11–26.
10. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454:436–44.
11. Lee S, Margolin K. Cytokines in cancer immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2011;3(4):3856-93.
12. Zugazagoitia, J, Guedes C, Ponce S, Ferrer I, Molina-Pinelo S, Paz-Ares L. Current challenges in cancer treatment. *Clinical Therapeutics.* 2016;38(7):1551-1566.
13. Weir B, Zhao X, Meyerson M. Somatic alterations in the human cancer genome. *Cancer Cell.* 2004;6:433-438.

14. Elkhattouti A, Hassan M, Gomez CR. Stromal fibroblast in age-related cancer: role in tumorigenesis and potential as novel therapeutic target. *Frontiers in Oncology*. 2015;5:158.
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144:646-674.
16. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet*. 2014;383(9916):549-57.
17. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet*. 2001;357(9255):539-545.
18. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2373–2380.
19. Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol*. 2012;22:33–40.
20. Mikhed Y, Görlach A, Knaus UG, Daiber A. Redox regulation of genome stability by effects on gene expression, epigenetic pathways and DNA damage/repair. *Redox Biol*. 2015;5:275–289.
21. Moritz E, Pauly K, Bravard A, Hall J, Radicella JP, Epe B. hOGG1-Cys326 variant cells are hypersensitive to DNA repair inhibition by nitric oxide. *Carcinogenesis*. 2014;35:1426–1433.
22. van Vugt MATM, Parkes EE. When breaks get hot: inflammatory signaling in BRCA1/2-mutant cancers. *Trends Cancer*. 2022;8(3):174-189.
23. Schlacher K, Wu H, Jasin M. A distinct replication fork protection pathway connects Fanconi anemia tumor suppressors to RAD51-BRCA1/2. *Cancer Cell*. 2012;22(1):106-16.
24. Pettitt SJ, Frankum JR, Punta M, Lise S, Alexander J, Chen Y, et al. Clinical *BRCA1/2* Reversion Analysis Identifies Hotspot Mutations and Predicted Neoantigens Associated with Therapy Resistance. *Cancer Discov*. 2020;10(10):1475-1488.
25. Ghulam J, Stuerken C, Wicklein D, Pries R, Wollenberg B, Schumacher U. Immunohistochemical analysis of transcription factors and markers of Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in human tumors. *Anticancer Res*. 2019;39:5437-5448.
26. Wang B, Liu T, Wu JC, Luo SZ, Chen R, Lu LG, et al. STAT3 aggravates TGF- β 1-induced hepatic Epithelial-to-mesenchymal transition and migration. *Biomed Pharmacother*. 2018;98:214-221.

27. Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, Rodig S, Ritterhouse LL, Liu JF, et al. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget*. 2016;7(12):13587-98.
28. Bruand M, Barras D, Mina M, Ghisoni E, Morotti M, Lanitis E, et al. Cell-autonomous inflammation of BRCA1-deficient ovarian cancers drives both tumor-intrinsic immunoreactivity and immune resistance via STING. *Cell Rep*. 2021;36(3):109412.
29. Heijink AM, Talens F, Jae LT, van Gijn SE, Fehrmann RSN, Brummelkamp TR, et al. BRCA2 deficiency instigates cGAS-mediated inflammatory signaling and confers sensitivity to tumor necrosis factor-alpha-mediated cytotoxicity. *Nat Commun*. 2019;10(1):100.
30. Wieser V, Gaugg I, Fleischer M, Shivalingaiah G, Wenzel S, Sprung S, et al. *BRCA1/2* and *TP53* mutation status associates with *PD-1* and *PD-L1* expression in ovarian cancer. *Oncotarget*. 2018;9(25):17501-17511.
31. Bever KM, Le DT. DNA repair defects and implications for immunotherapy. *J Clin Invest*. 2018;128(10):4236-4242.
32. Ghosh M, Saha S, Bettke J, Nagar R, Parrales A, Iwakuma T, et al. Mutant p53 suppresses innate immune signaling to promote tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2021;39(4):494-508.e5.
33. Liang H, Deng L, Hou Y, Meng X, Huang X, Rao E, et al. Host STING-dependent MDSC mobilization drives extrinsic radiation resistance. *Nat Commun*. 2017;8(1):1736.
34. Annunziato S, de Ruiter JR, Henneman L, Brambilla CS, Lutz C, Vaillant F, et al. Comparative oncogenomics identifies combinations of driver genes and drug targets in BRCA1-mutated breast cancer. *Nat Commun*. 2019;10(1):397.
35. Zimmerli D, Brambilla CS, Talens F, Bhin J. MYC promotes immune-suppression in TNBC via inhibition of IFN signaling. *bioRxiv* Published online February 24, 2021. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.02.24.432659>.
36. Chabanon RM, Muirhead G, Krastev DB, Adam J, Morel D, Garrido M, et al. PARP inhibition enhances tumor cell-intrinsic immunity in ERCC1-deficient non-small cell lung cancer. *J Clin Invest*. 2019;129(3):1211-1228.

37. Pantelidou C, Sonzogni O, De Oliveria Taveira M, Mehta AK, Kothari A, Wang D, et al. PARP inhibitor efficacy depends on CD8⁺ T-cell recruitment via intratumoral STING pathway Activation in BRCA-Deficient Models of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Discov.* 2019;9(6):722-737.
38. Bhat AA, Nisar S, Maacha S, Carneiro-Lobo TC, Akhtar S, Siveen KS, et al. Cytokine-chemokine network driven metastasis in esophageal cancer; promising avenue for targeted therapy. *Mol Cancer.* 2021;20(1):2.
39. Ha SY, Yeo SY, Xuan YH, Kim SH. The prognostic significance of cancer-associated fibroblasts in esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One.* 2014 Jun;9(6):99955
40. Wang FT, Sun W, Zhang JT, Fan YZ. Cancer-associated fibroblast regulation of tumor neo-angiogenesis as a therapeutic target in cancer. *Oncol Lett.* 2019;17(3):3055-3065.
41. Clambey ET, McNamee EN, Westrich JA, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha-dependent induction of FoxP3 drives regulatory T-cell abundance and function during inflammatory hypoxia of the mucosa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109:2784–2793.
42. Li W, Amei A, Bui F, Norouzifar S, Lu L, Wang Z. Impact of neoantigen expression and t-cell activation on breast cancer survival. *Cancers (Basel).* 2021;13(12):2879.
43. Smith AJ, Humphries SE. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009;20(1):43–59.
44. Kimman TG, Vandebriel RJ, Hoebee B. Genetic variation in the response to vaccination. *Community Genet.* 2007;10(4):201–217.
45. Justiz Vaillant AA, Qurie A. Interleukin. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
46. Mora J, Schlemmer A, Wittig I, Richter F, Putyrski M, Frank AC, et al. Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses. *J Mol Cell Biol.* 2016;8(5):426-438.
47. Méndez-García LA, Nava-Castro KE, Ochoa-Mercado TL, Palacios-Arreola MI, Ruiz-Manzano RA, Segovia-Mendoza M, et al. Breast cancer metastasis: Are cytokines important players during its development and progression? *J Interferon Cytokine Res.* 2019;39(1):39-55.
48. Jiménez-Garduño AM, Mendoza-Rodríguez MG, Urrutia-Cabrera D, Domínguez-Robles MC, Pérez-Yépez EA, Ayala-Sumuano JT, et al. IL-1 β induced methylation of the estrogen receptor ER α gene correlates with EMT and chemoresistance in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;490(3):780-785.

49. Lee KY, Ito K, Hayashi R, Jazrawi EP, Barnes PJ, Adcock IM. NF-kappaB and activator protein 1 response elements and the role of histone modifications in IL-1beta-induced TGF-beta1 gene transcription. *J Immunol.* 2006;176(1):603-15.
50. Liu L, Zhai Z, Wang D, Ding Y, Chen X, Wang Q, et al. The association between IL-1 family gene polymorphisms and colorectal cancer: A meta-analysis. *Gene.* 2021;769:145187.
51. Liu F, Li L, Lan M, Zou T, Kong Z, Cai T, et al. Key Factor Regulating Inflammatory Microenvironment, Metastasis, and Resistance in Breast Cancer: Interleukin-1 Signaling. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:7785890.
52. Genecards. (2022). Genecards web sitesi. Erişim: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL2RG> Erişim Tarihi: 04.06.2022.
53. Liu X, Jin G, Qian J, Yang H, Tang H, Meng X, et al. Digital gene expression profiling analysis and its application in the identification of genes associated with improved response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):82.
54. Slattery ML, Herrick JS, Torres-Mejia G, John EM, Giuliano AR, Hines LM, et al. Genetic variants in interleukin genes are associated with breast cancer risk and survival in a genetically admixed population: the Breast Cancer Health Disparities Study. *Carcinogenesis.* 2014;35(8):1750-9.
55. Nguyen CH, Schlerka A, Grandits AM, Koller E, van der Kouwe E, Vassiliou GS, et al. *IL2RA* promotes aggressiveness and stem cell-related properties of acute myeloid leukemia. *Cancer Res.* 2020;80(20):4527-4539.
56. Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, Seeburg PH, Derynck R, Palladino MA, et al. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature.* 1984;312(5996):724-729.
57. Varfolomeev, EE, Ashkenazi A. Tumor necrosis factor: an apoptosis JuNKie? *Cell.* 2004;116(4):491-497.
58. Donato NJ, Klostergaard J. Distinct stress and cell destruction pathways are engaged by TNF and ceramide during apoptosis of MCF-7 cells. *Exp Cell Res.* 2004;294(2):523-33.
59. Balkwill F. TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25(3):409-16.
60. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer.* 2003;3(1):11-22.

61. Ji H, Cao R, Yang Y, Zhang Y, Iwamoto H, Lim S, et al. TNFR1 mediates TNF- α -induced tumour lymphangiogenesis and metastasis by modulating VEGF-C-VEGFR3 signalling. *Nat Commun.* 2014;5:4944.
62. Penn JW, Grobbelaar AO, Rolfe KJ. The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: A review. *Int J Burns Trauma.* 2012;2:18-28.
63. Moon J, Yoon JY, Yang JH, Kwon HH, Min S, Suh DH. Atrophic acne scar: A process from altered metabolism of elastic fibres and collagen fibres based on transforming growth factor- β 1 signalling. *Br J Dermatol.* 2019;181:1226-1237.
64. Rabello FB, Souza CD, Farina Júnior JA: Update on hyper-trophic scar treatment. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69: 565-573.
65. Schepers D, Tortora G, Morisaki H, MacCarrick G, Lindsay M, Liang D, et al. A mutation update on the LDS-associated genes TGFB2/3 and SMAD2/3. *Hum Mutat.* 2018;39(5):621-634.
66. Shi Y, Massagu J. Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell.* 2003;113:685-700.
67. Massague J. How cells read TGF-beta signals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000;1:169-78.
68. Zippert R, Bässler A, Holmer SR, Hengstenberg C, Schunkert H. Eleven single nucleotide polymorphisms and one triple nucleotide insertion of the human TGF-beta III receptor gene. *J Hum Genet.* 2000;45(4):250-3.
69. Gordon KJ, Blobel GC. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008;1782:197-228.
70. Wang C, Liu P, Wu H, Cui P, Li Y, Liu Y, et al. MicroRNA-323-3p inhibits cell invasion and metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma via direct suppression of SMAD2 and SMAD3. *Oncotarget.* 2016;7(12):14912-24.
71. Zhang YE. Non-Smad signaling pathways of the TGF-beta family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(2):022129.
72. Levy L, Hill CS. Alterations in components of the TGFbeta superfamily signaling pathways in human cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 2006;17:41-58.
73. Yang B, Bai J, Shi R, Shao X, Yang Y, Jin Y, et al. TGFB2 serves as a link between epithelial-mesenchymal transition and tumor mutation burden in gastric cancer. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:106532.
74. Fleming NI, Jorissen RN, Mouradov D, Christie M, Sakthianandeswaren A, Palmieri M, et al. SMAD2, SMAD3 and SMAD4 mutations in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2013;73(2):725–735.

75. Bornstein S, White R, Malkoski S, Oka M, Han G, Cleaver T, et al. Smad4 loss in mice causes spontaneous head and neck cancer with increased genomic instability and inflammation. *J Clin Invest.* 2009;119:3408–19.
76. Xue J, Lin X, Chiu WT, Chen YH, Yu G, Liu M, et al. Sustained activation of SMAD3/SMAD4 by FOXM1 promotes TGF-beta-dependent cancer metastasis. *J Clin Invest.* 2014;124(2):564–579.
77. Tang PM, Zhou S, Meng XM, Wang QM, Li CJ, Lian GY, et al. Smad3 promotes cancer progression by inhibiting E4BP4-mediated NK cell development. *Nat Commun.* 2017;8:14677.
78. Slattery ML, Herrick JS, Lundgreen A, Wolff RK. Genetic variation in the TGF- β signaling pathway and colon and rectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(1):57-69.
79. Ku JL, Park SH, Yoon KA, Shin YK, Kim KH, Choi JS, et al. Genetic alterations of the TGF-beta signaling pathway in colorectal cancer cell lines: a novel mutation in Smad3 associated with the inactivation of TGF-beta-induced transcriptional activation. *Cancer Lett.* 2007;247(2):283–292.
80. Schiro MM, Stauber SE, Peterson TL, Krueger C, Darnell SJ, Satyshur KA, et al. Mutations in protein-binding hot-spots on the hub protein Smad3 differentially affect its protein interactions and Smad3-regulated gene expression. *PLoS One.* 2011;6(9):25021.
81. Kidane D, Chae WJ, Czocho J, Eckert KA, Glazer PM, Bothwell AL, et al. Interplay between DNA repair and inflammation, and the link to cancer. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2014;49(2):116-39.
82. Wang H, Ji X. SMAD6, positively regulated by the DN3OS-miR-134-5p axis, confers promoting effects to cell proliferation, migration and EMT process in retinoblastoma. *Cancer Cell Int.* 2020;22:20:23.
83. Genecards. (2022). Genecards web sitesi. Erişim: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SMAD6&keywords=smad6> Erişim Tarihi: 04.06.2022.
84. Zhang S, Fei T, Zhang L, Zhang R, Chen F, Ning Y, et al. Smad7 antagonizes transforming growth factor beta signaling in the nucleus by interfering with functional Smad-DNA complex formation. *Mol. Cell Biol.* 2007;27:4488–4499.
85. Troncione E, Monteleone G. Smad7 and colorectal carcinogenesis: A double-edged sword. *Cancers (Basel).* 2019;11(5):612.

86. Dowdy SC, Mariani A, Reinholz MM, Keeney GL, Spelsberg TC, Podratz KC, et al. Overexpression of the TGF-beta antagonist Smad7 in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2005;96:368–373.
87. Kim YH, Lee HS, Lee HJ, Hur K, Kim WH, Bang YJ, et al. Prognostic significance of the expression of Smad4 and Smad7 in human gastric carcinomas. *Ann Oncol.* 2004;15:574–580.
88. Broughton SE, Hercus TR, Hardy MP, McClure BJ, Nero TL, Dottore M, et al. Dual mechanism of interleukin-3 receptor blockade by an anti-cancer antibody. *Cell Rep.* 2014;8(2):410-9.
89. Broughton SE, Dhagat U, Hercus TR, Nero TL, Grimbaldston MA, Bonder CS, et al. The GM-CSF/IL-3/IL-5 cytokine receptor family: from ligand recognition to initiation of signaling. *Immunol Rev.* 2012;250:277–302.
90. Korpelainen EI, Gamble JR, Smith WB, Goodall GJ, Qiyu S, Woodcock JM, et al. The receptor for interleukin 3 is selectively induced in human endothelial cells by tumor necrosis factor alpha and potentiates interleukin 8 secretion and neutrophil transmigration. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993;90:11137–11141.
91. Sato N, Caux C, Kitamura T, Watanabe Y, Arai K, Banchereau J, et al. Expression and factor-dependent modulation of the interleukin-3 receptor subunits on human hematopoietic cells. *Blood.* 1993;82(3):752-61.
92. Kitamura T, Tange T, Terasawa T, Chiba S, Kuwaki T, Miyagawa K, et al. Establishment and characterization of a unique human cell line that proliferates dependently on GM-CSF, IL-3, or erythropoietin. *J Cell Physiol.* 1989;140:323.
93. Kitamura T, Takaku F, Miyajima A. IL-1 upregulates the expression of cytokine receptors on a factor-dependent human hemopoietic cell line, TF- 1. *Int Immunol* 1991;3:571.
94. Genecards. (2022). Genecards web sitesi. Erişim: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL3&keywords=IL-3> Erişim Tarihi: 13.01.2021.
95. Chen G, Hu C, Song Y, Zhang H, Li S, Lai P, et al. Effects of IL-4-590C/T (rs2243250) polymorphism on the susceptibility of smoking-related cancer: A meta-analysis involving 11,407 Subjects. *Biomed Res Int.* 2019;2019:3104176.
96. Chen YC, Hsiao CC, Chen KD, Hung YC, Wu CY, Lie CH, et al. Peripheral immune cell gene expression changes in advanced non-small cell lung cancer patients treated with first line combination chemotherapy. *PLoS One.* 2013;8(2):57053.

97. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*. 2010;32(5):593-604.
98. Wang HW, Joyce JA. Alternative activation of tumor-associated macrophages by IL-4: priming for protumoral functions. *Cell Cycle*. 2010;9(24):4824-35.
99. Genin M, Clement F, Fattaccioli A, Raes M, Michiels C. M1 and M2 macrophages derived from THP-1 cells differentially modulate the response of cancer cells to etoposide *BMC Cancer*. 2015;15:577.
100. Culig Z. Cytokine disbalance in common human cancers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2011;1813(2):308-314.
101. Hallett MA, Venmar KT, Fingleton B. Cytokine stimulation of epithelial cancer cells: the similar and divergent functions of IL-4 and IL-13. *Cancer Research*. 2012;72(24):6338-6343.
102. Nakamura E, Megumi Y, Kobayashi T, Kamoto T, Ishitoya S, Terachi T, et al. Genetic polymorphisms of the interleukin-4 receptor alpha gene are associated with an increasing risk and a poor prognosis of sporadic renal cell carcinoma in a Japanese population. *Clin Cancer Res*. 2002;8:2620-5.
103. Trikha M, Corringham R, Klein B, Rossi JF. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: A review of the rationale and clinical evidence. *Clin Cancer Res*. 2003;9:4653-4665.
104. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci*. 2012;122:143–59.
105. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441:235–38.
106. Holmer R, Wätzig GH, Tiwari S, Rose-John S, Kalthoff H. Interleukin-6 trans-signaling increases the expression of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules 5 and 6 in colorectal cancer cells. *BMC Cancer*. 2015;15:975.
107. Turano M, Cammarota F, Duraturo F, Izzo P, De Rosa M. A potential role of IL-6/IL-6R in the development and management of colon cancer. *Membranes (Basel)*. 2021;11(5):312.
108. Shao J, Sheng GG, Mifflin RC, Powell DW, Sheng H. Roles of myofibroblasts in prostaglandin E2-stimulated intestinal epithelial proliferation and angiogenesis. *Cancer Res*. 2006;66:846–855.

109. Nagasaki T, Hara M, Nakanishi H, Takahashi H, Sato M, Takeyama H. Interleukin-6 released by colon cancer-associated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: Anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction. *Br J Cancer*. 2014;110:469–478.
110. Toyoshima Y, Kitamura H, Xiang H, Ohno Y, Homma S, Kawamura H, et al. IL6 Modulates the Immune Status of the Tumor Microenvironment to Facilitate Metastatic Colonization of Colorectal Cancer Cells. *Cancer Immunol Res*. 2019;7:1944–1957.
111. Haricharan S, Li Y. STAT signaling in mammary gland differentiation, cell survival and tumorigenesis. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):560–569.
112. Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(11):798–809.
113. Chai EZ, Shanmugam MK, Arfuso F, Dharmarajan A, Wang C, Kumar AP, et al. Targeting transcription factor STAT3 for cancer prevention and therapy. *Pharmacol Ther*. 2016;162:86-97.
114. Banerjee K, Resat H. Constitutive activation of STAT3 in breast cancer cells: A review. *Int J Cancer*. 2016;138(11):2570-8.
115. Yu H, Lee H, Herrmann A, Buettner R, Jove R. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(11):736–746.
116. Lee HJ, Zhuang G, Cao Y, Du P, Kim HJ, Settleman J. Drug resistance via feedback activation of Stat3 in oncogene-addicted cancer cells. *Cancer Cell*. 2014;26(2):207-21.
117. Zhao L, Zhang Q, Luan X, Huang X, Zhao S, Zhao H. STAT3 and STAT5b polymorphism contributes to breast cancer risk and clinical outcomes. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(2):2033-2038.
118. Buettner R, Mora LB, Jove R. Activated STAT signaling in human tumors provides novel molecular targets for therapeutic intervention. *Clin Cancer Res*. 2002; 8(4):945–954.
119. Bowman T, Garcia R, Turkson J, Jove R. STATs in oncogenesis. *Oncogene*. 2000; 19(21):2474–2488.
120. Lin TS, Mahajan S, Frank DA. STAT signaling in the pathogenesis and treatment of leukemias. *Oncogene*. 2000;19(21):2496–2504.
121. Walch-Rückheim B, Pahne-Zeppenfeld J, Fischbach J, Wickenhauser C, Horn LC, Tharun L, et al. STAT3/IRF1 pathway activation sensitizes cervical cancer cells to chemotherapeutic drugs. *Cancer Res*. 2016;76(13):3872-3883.

122. Kaplan MH. STAT4: a critical regulator of inflammation in vivo. *Immunol Res.* 2005;31(3):231–242.
123. Chang HC, Han L, Goswami R, Nguyen ET, Pelloso D, Robertson MJ, et al. Impaired development of human Th1 cells in patients with deficient expression of STAT4. *Blood.* 2009;113(23):5887–5890.
124. Takeda K, Akira S. STAT family of transcription factors in cytokine-mediated biological responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000;11(3):199–207.
125. Liang YL, Wu H, Shen X, Li PQ, Yang XQ, Liang L, et al. Association of STAT4 rs7574865 polymorphism with autoimmune diseases: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2012;39(9):8873–8882.
126. Han JW, Zheng HF, Cui Y, Sun LD, Ye DQ, Hu Z, et al. Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2009;41(11):1234–1237.
127. Harley JB, Alarcon-Riquelme ME, Criswell LA, Jacob CO, Kimberly RP, Moser KL, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet.* 2008;40(2):204–210.
128. Rani A, Murphy JJ. STAT5 in Cancer and immunity. *J Interferon Cytokine Res.* 2016;36(4):226-37.
129. Schwaller J, Parganas E, Wang D, Cain D, Aster JC, Williams IR, et al. Stat5 is essential for the myelo- and lymphoproliferative disease induced by TEL/JAK2. *Mol Cell.* 2000;6(3):693–704.
130. Groner B, Stöcklin E, Berchtold S, Merkle C, Moriggl R, Pfitzner E. Regulation of the trans-activation potential of STAT5 through its DNA-binding activity and interactions with heterologous transcription factors. *Growth Horm IGF Res.* 2000;10(1):15-20.
131. Barata JT, Durum SK, Seddon B. Flip the coin: IL-7 and IL-7R in health and disease. *Nat Immunol.* 2019;20(12):1584-1593.
132. Pearson C, Silva A, Seddon B. Exogenous amino acids are essential for interleukin-7 induced CD8 T cell growth. *PLoS One.* 2012;7:33998.
133. Barata JT, Cardoso AA, Nadler LM, Boussiotis VA. Interleukin-7 promotes survival and cell cycle progression of T-cell acute lymphoblastic leukemia cells by down-regulating the cyclin-dependent kinase inhibitor p27(kip1). *Blood.* 2001;98(5):1524-31.

134. Pellegrini M, Calzascia T, Toe JG, Preston SP, Lin AE, Elford AR, et al. IL-7 engages multiple mechanisms to overcome chronic viral infection and limit organ pathology. *Cell*. 2011;144(4):601-613.
135. Lee LF, Logronio K, Tu GH, Zhai W, Ni I, Mei L, et al. Anti-IL-7 receptor- α reverses established type 1 diabetes in nonobese diabetic mice by modulating effector T-cell function. *Proc Natl Acad Sci*. 2012;109(31):12674-12679.
136. Krzystek-Korpacka M, Zawadzki M, Neubauer K, Bednarz-Misa I, Górska S, Wiśniewski J, et al. Elevated systemic interleukin-7 in patients with colorectal cancer and individuals at high risk of cancer: association with lymph node involvement and tumor location in the right colon. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66(2):171-179.
137. Gracey E, Qaiyum Z, Almaghlouth I, Lawson D, Karki S, Avvaru N, et al. IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the T17-axis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:2124–2132.
138. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet*. 1997;24:1–8.
139. Rousset F, Garcia E, Defrance T, Péronne C, Vezzio N, Hsu DH, et al. Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci*. 1992;89(5):1890-1893.
140. Genecards. (2022). Gencards web sitesi. Erişim: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL10&keywords=IL-10> Erişim Tarihi: 04.06.2022
141. Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy-review of a new approach. *Pharmacol Rev*. 2003;55(2):241-69.
142. Hoffmann D, Sens J, Brenning S, Brand D, Philipp F, Vollmer Barbosa P, et al. Genetic correction of IL-10RB deficiency reconstitutes anti-inflammatory regulation in iPSC-derived macrophages. *J Pers Med*. 2021;11(3):221.
143. Walter MR. The molecular basis of IL-10 function: from receptor structure to the onset of signaling. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;380:191-212.
144. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2033-45.
145. Ma HL, Liang S, Li J, Napierata L, Brown T, Benoit S, et al. IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest*. 2008;118(2):597-607.

146. Voloudakis G, Hoffman G, Venkatesh S, Lee KM, Dobrindt K, Vicari JM, et al. IL10RB as a key regulator of COVID-19 host susceptibility and severity. medRxiv. 2021. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8183086/> Erişim Tarihi: 04.06.2022
147. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:71-109.
148. Zadka Ł, Kulus MJ, Kurnol K, Piotrowska A, Glatzel-Plucińska N, Jurek T, et al. The expression of IL10RA in colorectal cancer and its correlation with the proliferation index and the clinical stage of the disease. *Cytokine.* 2018;110:116-125.
149. Pereira L, Font-Nieves M, Van den Haute C, Baekelandt V, Planas AM, Pozas E. IL-10 regulates adult neurogenesis by modulating ERK and STAT3 activity. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:57.
150. Liu BS, Cao Y, Huizinga TW, Hafler DA, Toes RE. TLR-mediated STAT3 and ERK activation controls IL-10 secretion by human B cells. *Eur J Immunol.* 2014;44:2121-2129.
151. Genecards. (2022). Gencards web sitesi. Erişim: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL10RA&keywords=IL-10R> Erişim Tarihi: 04.06.2022.
152. Genecards. (2022). Gencards web sitesi. Erişim: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL10RB&keywords=IL-10R> Erişim Tarihi: 04.06.2022.
153. Yin T, Yang YC. Mitogen-activated protein kinases and ribosomal S6 protein kinases are involved in signaling pathways shared by interleukin-11, interleukin-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M in mouse 3T3-L1 cells. *J Biol Chem.* 1994;269(5):3731–3738.
154. Fuhrer DK, Yang YC. Activation of Src-family protein tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 mouse preadipocytes by interleukin-11. *Exp Hematol.* 1996;24(2):195–203.
155. Onnis B, Fer N, Rapisarda A, Perez VS, Melillo G. Autocrine production of IL-11 mediates tumorigenicity in hypoxic cancer cells. *J Clin Invest.* 2013;123(4): 1615-29.
156. Xiang ZL, Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, Zeng HY. Expression of connective tissue growth factor and interleukin-11 in intratumoral tissue is associated with poor survival after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Mol Biol Rep.* 2012;39(5):6001–6006.

157. Lay V, Yap J, Sonderegger S, Dimitriadis E. Interleukin 11 regulates endometrial cancer cell adhesion and migration via STAT3. *Int J Oncol.* 2012;41(2):759–764.
158. Yamazumi K, Nakayama T, Kusaba T, Wen CY, Yoshizaki A, Yakata Y, et al. Expression of interleukin-11 and interleukin-11 receptor alpha in human colorectal adenocarcinoma; immunohistochemical analyses and correlation with clinicopathological factors. *World J Gastroenterol.* 2006;12(2):317-21.
159. Bellone G, Smirne C, Mauri FA, Tonel E, Carbone A, Buffolino A, et al. Cytokine expression profile in human pancreatic carcinoma cells and in surgical specimens: implications for survival. *Cancer Immunol Immunother.* 2006;55(6):684-98.
160. Trinchieri, G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology.* 2003;3(2):133-146.
161. Vignali DA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol.* 2012;13:722-728.
162. Morinobu A, Gadina M, Strober W, Visconti R, Fornace A, Montagna C, et al. STAT4 serine phosphorylation is critical for IL-12-induced IFN-gamma production but not for cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99:12281-6.
163. Wang KS, Frank DA, Ritz J. Interleukin-2 enhances the response of natural killer cells to interleukin-12 through upregulation of the interleukin-12 receptor and STAT4. *Blood.* 2000;95(10):3183–3190.
164. Wojno EDT, Hunter CA, Stumhofer JS. The immunobiology of the interleukin-12 family: room for discovery. *Immunity.* 2019;50(4):851-870.
165. Cavallo F, Quaglino E, Cifaldi L, Di Carlo E, Andre' A, Bernabei P, et al. Interleukin 12- activated lymphocytes influence tumor genetic programs. *Cancer Res.* 2001;61(8):3518–3523.
166. Slatter TL, Wilson M, Tang C, Campbell HG, Ward VK, Young VL, et al. Antitumor cytotoxicity induced by bone-marrow-derived antigen-presenting cells is facilitated by the tumor suppressor protein p53 via regulation of IL-12. *Oncoimmunology.* 2015;5(3):1112941.
167. Takaoka A, Hayakawa S, Yanai H, Stoiber D, Negishi H, Kikuchi H, et al. Integration of interferon-alpha/beta signalling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence. *Nature.* 2003;424(6948):516–523.
168. Chen Z, Chen Q, Li S, Tu S, Chen Q, Wang A. IL-12RB1: a novel immune prognostic biomarker for oral squamous cell carcinoma and linked to PD-1/PD-L1 expression in the tumor immune microenvironment. *Ann Transl Med.* 2022;10(3):144.

169. Ullrich KA, Schulze LL, Paap EM, et al. Immunology of IL-12: An update on functional activities and implications for disease. *EXCLI J*. 2020;19:1563-89.
170. Núñez-Marrero A, Arroyo N, Godoy L, Rahman MZ, Matta JL, Dutil J. SNPs in the interleukin-12 signaling pathway are associated with breast cancer risk in Puerto Rican women. *Oncotarget*. 2020;11:3420-3431.
171. Tait Wojno ED, Hunter CA, Stumhofer JS. The Immunobiology of the Interleukin-12 Family: Room for Discovery. *Immunity*. 2019;50:851-70.
172. Robinson RT. IL12R β 1:the cytokine receptor that we used to know. *Cytokine*. 2015;71:348-59.
173. Cao H, Zhang J, Liu H, Wan L, Zhang H, Huang Q, et al. IL-13/STAT6 signaling plays a critical role in the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells. *Oncotarget*. 2016;7:61183–61198.
174. Fujisawa T, Joshi B, Nakajima A, Puri RK. A novel role of interleukin-13 receptor alpha2 in pancreatic cancer invasion and metastasis. *Cancer Res*. 2009;69: 8678–8685.
175. Song X, Traub B, Shi J, Kornmann M. Possible Roles of Interleukin-4 and -13 and Their Receptors in Gastric and Colon Cancer *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):727.
176. Genecards. (2022). Genecards web sitesi. Erişim: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL13&keywords=IL-13> Erişim Tarihi: 04.06.2022.
177. Niu YM, Yuan H, Zhou Y. Interleukin-17 gene polymorphisms contribute to cancer risk. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:128490.
178. Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, Kokubu F, Huang SK. IL-17 cytokine family. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1265-1273.
179. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005;6(11):1133-41.
180. Song X, Qian Y. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases. *Cell Signal*. 2013;25:2335-47.
181. Shibata T, Tahara T, Hirata I, Arisawa T. Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis. *Hum Immunol*. 2009;70(7):547-51.
182. Wilke CM, Kryczek I, Wei S, Zhao E, Wu K, Wang G, et al. Th17 cells in cancer: help or hindrance? *Carcinogenesis*. 2011;32(5):643-9.
183. Reppert S, Boross I, Koslowski M, Türeci Ö, Koch S, Lehr HA, et al. A role for T-bet-mediated tumour immune surveillance in anti-IL-17A treatment of lung cancer. *Nat Commun*. 2011;2:600.

184. Liu L, Ge D, Ma L, Mei J, Liu S, Zhang Q, et al. Interleukin-17 and prostaglandin E2 are involved in formation of an M2 macrophage-dominant microenvironment in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(7):1091-100.
185. Zhou Y, Toh ML, Zrioual S, Miossec P. IL-17A versus IL-17F induced intracellular signal transduction pathways and modulation by IL-17RA and IL-17RC RNA interference in AGS gastric adenocarcinoma cells. *Cytokine.* 2007;38:157–164.
186. Omrane I, Medimegh I, Baroudi O, Ayari H, Bedhiafi W, Stambouli N, et al. Involvement of IL17A, IL17F and IL23R Polymorphisms in Colorectal Cancer Therapy. *PLoS One.* 2015;10(6):0128911.
187. Lee JK, Kim SH, Lewis EC, Azam T, Reznikov LL, Dinarello CA. Differences in signaling pathways by IL-1beta and IL-18. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101:8815-8820.
188. Park CC, Morel JC, Amin MA, Connors MA, Harlow LA, Koch AE. Evidence of IL-18 as a novel angiogenic mediator. *J Immunol.* 2001;167:1644-1653.
189. Fiszer D, Rozwadowska N, Rychlewski L, Kosicki W, Kurpisz M. Identification of IL-18RAP mRNA truncated splice variants in human testis and the other human tissues. *Cytokine.* 2007;39(3):178-83.
190. Debets R, Timans JC, Churakova T, Zurawski S, de Waal Malefyt R, Moore KW, et al. IL-18 receptors, their role in ligand binding and function: anti-IL-1RAcPL antibody, a potent antagonist of IL-18. *J Immunol.* 2000;165:4950–6.
191. Tomura M, Maruo S, Mu J, Zhou XY, Ahn HJ, Hamaoka T, et al. Differential capacities of CD4+, CD8+, and CD4-CD8- T cell subsets to express IL-18 receptor and produce ifn-gamma in response to IL-18. *J. Immunol.* 1998;160:3759-3765.
192. Genecards. (2022). Genecards web sitesi. Erişim: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL18&keywords=IL-18> Erişim Tarihi: 04.06.2022.
193. Parrish-Novak J, Dillon SR, Nelson A, Hammond A, Sprecher C, et al. Interleukin 21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function. *Nature.* 2000;408:57–63.
194. Lebre MC, Vieira PL, Tang MW, Aarrass S, Helder B, Newsom-Davis T, et al. Synovial IL-21/TNF-producing CD4⁺ T cells induce joint destruction in rheumatoid arthritis by inducing matrix metalloproteinase production by fibroblast-like synoviocytes. *J Leukoc Biol.* 2017;101(3):775-783.
195. Spolski R, Leonard WJ. Interleukin-21: a double-edged sword with therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(5):379-395.

196. Hecker M, Bohnert A, König IR, Bein G, Hackstein H. Novel genetic variation of human interleukin-21 receptor is associated with elevated IgE levels in females. *Genes Immun.* 2003;4(3):228-33.
197. Wan CK, Andraski AB, Spolski R, Li P, Kazemian M, Oh J, et al. Opposing roles of STAT1 and STAT3 in IL-21 function in CD4⁺ T cells. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112(30):9394-9399.
198. Liu T, Song J, Zhang M, Li S, Zhang J, Hu X, et al. Interleukin-21 receptor gene polymorphism is associated with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in Chinese patients. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(5):22860.
199. Guan LJ, Wang X, Meng S, Shi LF, Jiang WJ, Xiao L, et al. Increased IL-21/IL-21R expression and its proinflammatory effects in autoimmune thyroid disease. *Cytokine.* 2015;72(2):160-5.
200. You Y, Deng J, Zheng J, Hu M, Li N, Wu H, et al. IL-21 gene polymorphism is associated with the prognosis of breast cancer in Chinese populations. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(3):893-901.
201. Xiao M, Hu S, Tang J, Zhang L, Jiang H. Interleukin (IL)-21 promoter polymorphism increases the risk of thyroid cancer in Chinese population. *Gene.* 2014;537(1):15-9.
202. Nie W, Yu T, Sang Y, Gao X. Tumor-promoting effect of IL-23 in mammary cancer mediated by infiltration of M2 macrophages and neutrophils in tumor microenvironment. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;482(4):1400-1406.
203. Pastor-Fernández G, Mariblanca IR, Navarro MN. Decoding IL-23 Signaling Cascade for New Therapeutic Opportunities. *Cells.* 2020;9(9):2044.
204. Floss DM, Klöcker T, Schröder J, Lamertz L, Mrotzek S, Strobl B, et al. Defining the functional binding sites of interleukin 12 receptor β 1 and interleukin 23 receptor to Janus kinases. *Mol Biol Cell.* 2016;27:2301-16.
205. Yan J, Smyth MJ, Teng MWL. Interleukin (IL)-12 and IL-23 and Their Conflicting Roles in Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(7):028530.
206. Kortlever RM, Sodir NM, Wilson CH, Burkhart DL, Pellegrinet L, Brown Swigart L, et al. Myc cooperates with ras by programming inflammation and immune suppression. *Cell.* 2017;171(6):1301-1315.
207. Wang K, Kim MK, Di Caro G, Wong J, Shalapour S, Wan J, et al. Interleukin-17 receptor α signaling in transformed enterocytes promotes early colorectal tumorigenesis. *Immunity.* 2014;41(6):1052-1063.

208. Yu P, Shen F, Zhang X, Cao R, Zhao X, Liu P, et al. Association of single nucleotide polymorphisms of IL23R and IL17 with ulcerative colitis risk in a Chinese Han population. *PloS One*. 2012;7(9):44380.
209. Suzuki H, Ogawa H, Miura K, Haneda S, Watanabe K, Ohnuma S, et al. IL-23 directly enhances the proliferative and invasive activities of colorectal carcinoma. *Oncology Letters*. 2012;4(2):199–204.
210. Chen J, Lu Y, Zhang H, Ding Y, Ren C, Ren C, et al. A nonsynonymous polymorphism in IL23R gene is associated with risk of gastric cancer in a Chinese population. *Molecular Carcinogenesis*. 2010;49(10):862–8.
211. Zhou B, Zhang P, Wang Y, Shi S, Zhang K, Liao H, et al. Interleukin-17 gene polymorphisms are associated with bladder cancer in a chinese han population. *Molecular Carcinogenesis*. 2012;52(11):871–8.
212. Zheng J, Jiang L, Zhang L, Yang L, Deng J, You Y, et al. Functional genetic variations in the IL-23 receptor gene are associated with risk of breast, lung and nasopharyngeal cancer in Chinese populations. *Carcinogenesis*. 2012;33(12):2409–16.
213. He Y, Zhang X, Pan W, Tai F, Liang L, Shi J. Interleukin-31 Receptor α Is Required for Basal-Like Breast Cancer Progression. *Front Oncol*. 2020;10:816.
214. Feld M, Shpacovitch VM, Fastrich M, Cevikbas F, Steinhoff M. Interferongamma induces upregulation and activation of the interleukin-31 receptor in human dermal microvascular endothelial cells. *Exp Dermatol*. 2010;19:921-923.
215. Genecards. (2022). Genecards web sitesi. Erişim: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL31&keywords=IL-31> Erişim Tarihi: 04.06.2022.
216. Ferretti E, Tripodo C, Pagnan G, Guarnotta C, Marimpietri D, Corrias MV, et al. The interleukin (IL)-31/IL-31R axis contributes to tumor growth in human follicular lymphoma. *Leukemia*. 2015;29:958–67.
217. Zeng X, Zhang Z, Gao QQ, Wang YY, Yu XZ, Zhou B, et al. Clinical significance of serum interleukin-31 and interleukin-33 levels in patients of endometrial cancer: a case control study. *Dis Markers*. 2016;2016:9262919.
218. Neurath MF. IL-36 in chronic inflammation and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;55:70-79.
219. Bassoy EY, Towne JE, Gabay C. Regulation and function of interleukin-36 cytokines. *Immunol Rev*. 2018;281:169.
220. Zhou L, Todorovic V. Interleukin-36: Structure, signaling and function. *Adv Exp Med Biol*. 2021;21:191-210.

221. Ding L, Wang X, Hong X, Lu L, Liu D. IL36 cytokines in autoimmunity and inflammatory disease. *Oncotarget*. 2017;9(2):2895-2901.
222. Li XW, Qiu SJ, Zhang X. Overexpression of miR-215-3p sensitizes colorectal cancer to 5-fluorouracil induced apoptosis through regulating CXCR1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(21):7240-7250.
223. Raman D, Sobolik-Delmaire T, Richmond A. Chemokines in health and disease. *Experimental Cell Research*. 2011;317(5):575-589.
224. Mukaida N, Sasaki S, Baba T. Chemokines in cancer development and progression and their potential as targeting molecules for cancer treatment. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:170381.
225. Strieter RM, Belperio JA, Phillips RJ, Keane MP. CXC chemokines in angiogenesis of cancer. *Semin Cancer Biol*. 2004;14(3):195-200.
226. Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. CXC chemokines in cancer angiogenesis and metastases. *Adv Cancer Res*. 2010;106:91-111.
227. Ozga AJ, Chow MT, Luster AD. Chemokines and the immune response to cancer. *Immunity*. 2021;54(5):859-874.
228. Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3(5):362-374.
229. Tan W, Martin D, Gutkind JS. The Gα13-Rho signaling axis is required for SDF-1-induced migration through CXCR4. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(51):39542-39549.
230. Li S, Guan JL, Chien S. Biochemistry and biomechanics of cell motility. *Annu Rev Biomed Eng*. 2005;7:105-150.
231. Zhao M, Mueller BM, DiScipio RG, Schraufstatter IU. Akt plays an important role in breast cancer cell chemotaxis to CXCL12. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;110(2):211-222.
232. Weiss-Halajiti C, Pasquali C, Ji H, Gillieron C, Chabert C, Curchod ML, et al. Involvement of phosphoinositide 3-kinase gamma, Rac, and PAK signaling in chemokine-induced macrophage migration. *J Biol Chem*. 2004;279(41):43273-84.
233. Fernandis AZ, Cherla RP, Ganju RK. Differential regulation of CXCR4-mediated T-cell chemotaxis and mitogen-activated protein kinase activation by the membrane tyrosine phosphatase, CD45. *J Biol Chem*. 2003;278(11):9536-9543.

234. Ueno T, Toi M, Saji H, Muta M, Bando H, Kuroi K, et al. Significance of macrophage chemoattractant protein-1 in macrophage recruitment, angiogenesis, and survival in human breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2000;6:3282–3289.
235. Mestdagt M, Polette M, Buttice G, Noël A, Ueda A, Foidart JM, et al. Transactivation of MCP-1/CCL2 by beta-catenin/TCF-4 in human breast cancer cells. *Int J Cancer.* 2006;118:35–42.
236. Takahashi M, Miyazaki H, Furihata M, Sakai H, Konakahara T, Watanabe M, et al. Chemokine CCL2/MCP-1 negatively regulates metastasis in a highly bone marrow-metastatic mouse breast cancer model. *Clin Exp Metastasis.* 2009;26:817–828.
237. Murdoch C, Giannoudis A, Lewis CE. Mechanisms regulating the recruitment of macrophages into hypoxic areas of tumors and other ischemic tissues. *Blood.* 2004;104:2224–2234.
238. Zhang J, Patel L, Pienta KJ. CC chemokine ligand 2 (CCL2) promotes prostate cancer tumorigenesis and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21:41–48.
239. Wolf MJ, Hoos A, Bauer J, Boettcher S, Knust M, Weber A, et al. Endothelial CCR2 signaling induced by colon carcinoma cells enables extravasation via the JAK2-Stat5 and p38MAPK pathway. *Cancer Cell.* 2012;22:91–105.
240. Franklin RA, Liao W, Sarkar A, Kim MV, Bivona MR, Liu K, et al. The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages. *Science.* 2014;344:921–925.
241. Tu Z, Xiao R, Xiong J, Tembo KM, Deng X, Xiong M, et al. CCR9 in cancer: oncogenic role and therapeutic targeting. *J Hematol Oncol.* 2016;9:10.
242. Zhang Z, Qin C, Wu Y, Su Z, Xian G, Hu B. CCR9 as a prognostic marker and therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep.* 2014;31(4):1629–1636.
243. Johnson EL, Singh R, Singh S, Johnson-Holiday CM, Grizzle WE, Partridge EE, et al. CCL25-CCR9 interaction modulates ovarian cancer cell migration, metalloproteinase expression, and invasion. *World Journal of Surgical Oncology.* 2010;8:62.
244. Singh S, Singh UP, Stiles JK, Grizzle WE, Lillard Jr JW. Expression and functional role of CCR9 in prostate cancer cell migration and invasion. *Clin Cancer Res.* 2004;10(24):8743–50.
245. Gupta P, Sharma PK, Mir H, Singh R, Singh N, Kloecker GH, et al. CCR9/ CCL25 expression in non-small cell lung cancer correlates with aggressive disease and mediates key steps of metastasis. *Oncotarget.* 2014;5(20):10170-9.

246. Wang Y, Yu J, Luo X, Wang X, Li M, Wang L, et al. Abnormal regulation of chemokine TECK and its receptor CCR9 in the endometriotic milieu is involved in pathogenesis of endometriosis by way of enhancing invasiveness of endometrial stromal cells. *Cellular & Molecular Immunology*. 2010;7(1):51–60.
247. Bendall L. Chemokines and their receptors in disease. *Histol Histopathol*. 2005;20(3):907-26.
248. Hall JM, Korach KS. Stromal cell-derived factor 1, a novel target of estrogen receptor action, mediates the mitogenic effects of estradiol in ovarian and breast cancer cells. *Molecular Endocrinology*. 2003;17(5):792-803.
249. Barbero S, Bonavia R, Bajetto A, Porcile C, Pirani P, Ravetti JL, et al. Stromal cell-derived factor 1alpha stimulates human glioblastoma cell growth through the activation of both extracellular signal-regulated kinases 1/2 and Akt. *Cancer Res*. 2003;63(8):1969-74.
250. Scotton CJ, Wilson JL, Milliken D, Stamp G, Balkwill FR. Epithelial cancer cell migration: a role for chemokine receptors? *Cancer Res*. 2001;61(13):4961-5.
251. David JM, Dominguez C, Hamilton DH, Palena C. The IL-8/IL-8R Axis: A Double Agent in Tumor Immune Resistance. *Vaccines (Basel)*. 2016;4(3):22.
252. Xie, K. Interleukin-8 and human cancer biology. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2001;12:375–391.
253. Park SH, Das BB, Casagrande F, Tian Y, Nothnagel HJ, Nothnagel HJ, Chu M, Kiefer H, Maier K, De Angelis AA, Marassi FM, Opella SJ. Structure of the chemokine receptor CXCR1 in phospholipid bilayers. *Nature*. 2012; 491:779–783.
254. Matsuo Y, Raimondo M, Woodward TA, Wallace MB, Gill KR, Tong Z, et al. CXC-chemokine/ CXCR2 biological axis promotes angiogenesis in vitro and in vivo in pancreatic cancer. *Int J Cancer*. 2009;125:1027–1037.
255. Chuntharapai A, Lee J, Hebert CA, Kim KJ, Monoclonal antibodies detect different distribution patterns of IL-8 receptor A and IL-8 receptor B on human peripheral blood leukocytes. *J Immunol*. 1994;153:5682–5688.
256. Fernando RI, Castillo MD, Litzinger M, Hamilton DH, Palena C. IL-8 signaling plays a critical role in the epithelial-mesenchymal transition of human carcinoma cells. *Cancer Res*. 2011;71(15):5296-306.
257. Genecards. (2022). Genecards web sitesi. Erişim: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CXCR1&keywords=CXCR1> Erişim Tarihi: 04.06.2022.

258. Genecards. (2022).Genecards web sitesi. Erişim: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CXCR2&keywords=CXCR2> Erişim Tarihi: 04.06.2022.
259. Raghuwanshi SK, Su Y, Singh V, Haynes K, Richmond A, Richardson RM. The chemokine receptors CXCR1 and CXCR2 couple to distinct G protein-coupled receptor kinases to mediate and regulate leukocyte functions. *J Immunol.* 2012;189: 2824- 2832.
260. Chen X, Liu L, Wang J, Lin Z, Xiong Y, Qu Y, et al. CXCR1 expression predicts benefit from tyrosine kinase inhibitors therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2018;36(5):242.e15-242.e21.
261. Gallegos-Arreola MP, Briseño-Zuno CJ, Figuera LE, Sánchez-López JY, Zúñiga-González GM, Puebla-Pérez AM, et al. The rs1008562, rs2234671, and rs3138060 polymorphisms of the CXCR1 gene are associated with breast cancer risk in a Mexican population. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(19):9990-10002.
262. Liu Y, Yang S, Lin AA, Cavalli-Sforza LL, Su B. Molecular evolution of CXCR1, a G protein-coupled receptor involved in signal transduction of neutrophils. *J Mol Evol.* 2005;61(5):691-6.
263. Ha H, Debnath B, Neamati N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases. *Theranostics.* 2017;7:1543-1588.
264. Cai C, Wang LH, Dong Q, Wu ZJ, Li MY, Sun YH. Association of CXCL12 and CXCR4 gene polymorphisms with the susceptibility and prognosis of renal cell carcinoma. *Tissue Antigens.* 2013;82:165–70.
265. Lee YL, Kuo WH, Lin CW, Chen W, Cheng WE, Chen SC, et al. Association of genetic polymorphisms of CXCL12/SDF1 gene and its receptor, CXCR4, to the susceptibility and prognosis of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2011;73:147–52.
266. Teng YH, Liu TH, Tseng HC, Chung TT, Yeh CM, Li YC, et al. Contribution of genetic polymorphisms of stromal cell-derived factor-1 and its receptor, CXCR4, to the susceptibility and clinicopathologic development of oral cancer. *Head Neck.* 2009;31:1282–8.
267. Chang CC, Chen SC, Hsieh YH, Chen YC, Chen TY, Chu YH, et al. Stromal cell-derived factor-1 but not its receptor, CXCR4, gene variants increase susceptibility and pathological development of hepatocellular carcinoma. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47:412–8.

268. Zheng Q, Shuai X, Ye Y, Jin Y, Jiang N, Chen X, et al. The role of polymorphisms of stromal derived factor-1 and CXC receptor 4 in acute myeloid leukemia and leukemia cell dissemination. *Gene*. 2016;588:103–8.
269. Lin GT, Tseng HF, Yang CH, Hou MF, Chuang LY, Tai HT, et al. Combinational polymorphisms of seven CXCL12-related genes are protective against breast cancer in Taiwan. *OMICS*. 2009;13:165–72.
270. Crowther-Swanepoel D, Qureshi M, Dyer MJ, Matutes E, Dearden C, Catovsky D, et al. Genetic variation in CXCR4 and risk of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114:4843–6.
271. Yan Q, Yuan Y, Yankui L, Jingjie F, Linfang J, Yong P, et al. The expression and significance of CXCR5 and MMP-13 in colorectal cancer. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73:253–9.
272. Mitkin NA, Hook CD, Schwartz AM, Biswas S, Kochetkov DV, Muratova AM, et al. p53-dependent expression of CXCR5 chemokine receptor in MCF-7 breast cancer cells. *Sci Rep*. 2015;5:9330.
273. Lennikov A, Mukwaya A, Saddala MS, Huang H. Deficiency of C-X-C chemokine receptor type 5 (CXCR5) gene causes dysfunction of retinal pigment epithelium cells. *Lab Invest*. 2021;101(2):228-244.
274. La Porta CA. CXCR6: the role of environment in tumor progression. Challenges for therapy. *Stem Cell Rev Rep*. 2012;8(4):1282-5.
275. Han X. Constitutively active chemokine CXC receptors. *Adv Pharmacol*. 2014;70:265-301.
276. Wang C, Chen W, Shen J. CXCR7 Targeting and Its Major Disease Relevance. *Front Pharmacol*. 2018;9:641.
277. Hao M, Zheng J, Hou K, Wang J, Chen X, Lu X, et al. Role of chemokine receptor CXCR7 in bladder cancer progression. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(2):204-14.
278. Borrello MG, Alberti L, Fischer A, Degl'innocenti D, Ferrario C, Gariboldi M, et al. Induction of a proinflammatory program in normal human thyrocytes by the RET/PTC1 oncogene. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(41):14825-30.
279. Sparmann A, Bar-Sagi D. Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis. *Cancer Cell*. 2004;6(5):447-58.
280. Soucek L, Lawlor ER, Soto D, Shchors K, Swigart LB, Evan GI. Mast cells are required for angiogenesis and macroscopic expansion of Myc-induced pancreatic islet tumors. *Nat Med*. 2007;13(10):1211-8.

281. Buonamici S, Trimarchi T, Ruocco MG, Reavie L, Cathelin S, Mar BG, et al. CCR7 signalling as an essential regulator of CNS infiltration in T-cell leukaemia. *Nature*. 2009;459(7249):1000-4.
282. Schioppa T, Uranchimeg B, Saccani A, Biswas SK, Doni A, Rapisarda A, et al. Regulation of the chemokine receptor CXCR4 by hypoxia. *Exp Med*. 2003;198(9):1391-402.
283. Yan W, Chen X. Identification of GRO1 as a critical determinant for mutant p53 gain of function. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(18):12178-12187.
284. Miething C, Scuoppo C, Bosbach B, Appelman I, Nakitandwe J, Ma J, et al. PTEN action in leukaemia dictated by the tissue microenvironment. *Nature*. 2014;510(7505):402–6.
285. Katoh M, Igarashi M, Fukuda H, Nakagama H, Katoh M. Cancer genetics and genomics of human FOX family genes. *Cancer Lett*. 2013;328(2):198–206.
286. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, Paepers B, Clark LB, Yasayko SA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet*. 2001;27(1):68–7.
287. Triulzi T, Tagliabue E, Balsari A, Casalini P. FOXP3 expression in tumor cells and implications for cancer progression. *J Cell Physiol*. 2013;228(1):30–35.
288. Douglass S, Ali S, Meeson AP, Browell D, Kirby JA. The role of FOXP3 in the development and metastatic spread of breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31(3–4):843–854.
289. Tan B, Anaka M, Deb S, Freyer C, Ebert LM, Chueh AC, et al. FOXP3 over-expression inhibits melanoma tumorigenesis via effects on proliferation and apoptosis. *Oncotarget*. 2014;5(1):264–276.
290. Martin F, Ladoire S, Mignot G, Apetoh L, Ghiringhelli F. Human FOXP3 and cancer. *Oncogene*. 2010;29(29):4121–4129.
291. Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol*. 2012;30: 531–564.
292. Shen Z, Chen L, Hao F, Wang G, Fan P, Liu Y. Intron-1 rs3761548 is related to the defective transcription of Foxp3 in psoriasis through abrogating E47/c-Myb binding. *J Cell Mol Med*. 2010;14:226–241.

293. Cezar-Dos-Santos F, Ferreira RS, Okuyama NCM, Trugilo KP, Sena MM, Pereira ÉR, et al. FOXP3 immunoregulatory gene variants are independent predictors of human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145(8):2013-2025.
294. Oda JMM, Hirata BKB, Guembarovski RL, Watanabe MAE. Genetic polymorphism in FOXP3 gene: imbalance in regulatory T-cell role and development of human diseases. *J Genet.* 2013;92:163–171.
295. Reichman TW, Parrott AM, Fierro-Monti I, Caron DJ, Kao PN, Lee CG, et al. Selective regulation of gene expression by nuclear factor 110, a member of the NF90 family of double-stranded RNA-binding proteins. *J Mol Biol.* 2003;332:85–98.
296. Chaumet A, Castella S, Gasmi L, Fradin A, Clodic G, Bolbach G, et al. Proteomic analysis of interleukin enhancer binding factor 3 (Ilf3) and nuclear factor 90 (NF90) interactome. *Biochimie.* 2013;95:1146–1157.
297. Sakamoto S, Aoki K, Higuchi T, Todaka H, Morisawa K, Tamaki N, et al. The NF90-NF45 complex functions as a negative regulator in the microRNA processing pathway. *Mol Cell Biol.* 2009;29:3754–3769
298. Shamanna RA, Hoque M, Lewis-Antes A, Azzam EI, Lagunoff D, Pe'ery T, Mathews MB. The NF90/ NF45 complex participates in DNA break repair via nonhomologous end joining. *Mol Cell Biol.* 2011;31:4832–4843.
299. Castella S, Bernard R, Corno M, Fradin A, Larcher JC. Ilf3 and NF90 functions in RNA biology. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2015;6:243-256.
300. Li T, Li X, Zhu W, Wang H, Mei L, Wu S, et al. NF90 is a novel influenza A virus NS1-interacting protein that antagonizes the inhibitory role of NS1 on PKR phosphorylation. *FEBS Lett.* 2016;590:2797-2810.
301. Jiang W, Huang H, Ding L, Zhu P, Saiyin H, Ji G, et al. Regulation of cell cycle of hepatocellular carcinoma by NF90 through modulation of cyclin E1 mRNA stability. *Oncogene.* 2015;34:4460–4470.
302. Guo Y, Fu P, Zhu H, Reed E, Remick SC, Petros W, et al. Correlations among ERCC1, XPB, UBE2I, EGF, TAL2 and ILF3 revealed by gene signatures of histological subtypes of patients with epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep.* 2012;27:286–292.
303. Hu Q, Lu YY, Noh H, Hong S, Dong Z, Ding HF, et al. Interleukin enhancer-binding factor 3 promotes breast tumor progression by regulating sustained urokinasetype plasminogen activator expression. *Oncogene.* 2013;32:3933–3943.

304. Wen X, Liu X, Mao YP, Yang XJ, Wang YQ, Zhang PP, et al. Long non-coding RNA DANCR stabilizes HIF-1 α and promotes metastasis by interacting with NF90/NF45 complex in nasopharyngeal carcinoma. *Theranostics*. 2018;8(20):5676-5689.
305. Vrakas CN, Herman AB, Ray M, Kelemen SE, Scalia R, Autieri MV. RNA stability protein ILF3 mediates cytokine-induced angiogenesis. *FASEB J*. 2019;33(3):3304-3316.
306. Lohoff M, Duncan GS, Ferrick D, Mittrücker HW, Bischof S, Prechtel S, et al. Deficiency in the transcription factor interferon regulatory factor (IRF)-2 leads to severely compromised development of natural killer and T helper type 1 cells. *J Exp Med*. 2000;192(3):325-36.
307. Savitsky D, Tamura T, Yanai H, Taniguchi T. Regulation of immunity and oncogenesis by the IRF transcription factor family. *Cancer Immunol Immunother*. 2010;59(4):489-510.
308. Tamura T, Yanai H, Savitsky D, Taniguchi T. The IRF family transcription factors in immunity and oncogenesis. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:535-84.
309. Alsamman K, El-Masry OS. Interferon regulatory factor 1 inactivation in human cancer. *Biosci Rep*. 2018;38:20171672.
310. Campos Carrascosa L, Klein M, Kitagawa Y, Lückel C, Marini F, König A, et al. Reciprocal regulation of the Il9 locus by counteracting activities of transcription factors IRF1 and IRF4. *Nat Commun*. 2017;8:15366.
311. Murtas D, Maric D, De Giorgi V, Reinboth J, Worschech A, Fetsch P, et al. IRF-1 responsiveness to IFN- γ predicts different cancer immune phenotypes. *Br J Cancer*. 2013;109(1):76-82.
312. Gao Z, Li Y, Wang F, Huang T, Fan K, Fan K, et al. Mitochondrial dynamics controls anti-tumour innate immunity by regulating CHIP-IRF1 axis stability. *Nat Commun*. 2017;8:1805.
313. Cascone T, McKenzie JA, Mbofung RM, Punt S, Wang Z, Xu C, et al. Increased tumor glycolysis characterizes immune resistance to adoptive T cell therapy. *Cell Metab*. 2018;27:977-987.
314. Xiong W, Deng H, Huang C, Zen C, Jian C, Ye K, et al. MLL3 enhances the transcription of PD-L1 and regulates anti-tumor immunity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865:454-463.

315. Lu C, Redd PS, Lee JR, Savage N, Liu K. The expression profiles and regulation of PD-L1 in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells. *Oncoimmunology*. 2016;5:1247135.
316. Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH, Saco J, Escuin-Ordinas H, Rodriguez GA, et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression. *Cell Rep*. 2019;29:3766.
317. Yang MQ, Du Q, Varley PR, Goswami J, Liang Z, Wang R, et al. Interferon regulatory factor 1 priming of tumour-derived exosomes enhances the antitumour immune response. *Br J Cancer*. 2018;118: 62-71.
318. Rettino A, Clarke NM. Genome-wide identification of IRF1 binding sites reveals extensive occupancy at cell death associated genes. *J Carcinog Mutagen*. 2013;6–9.
319. Schwartz-Roberts JL, Cook KL, Chen C, Shajahan-Haq AN, Axelrod M, Wärrri A, et al. Interferon regulatory factor-1 signaling regulates the switch between autophagy and apoptosis to determine breast cancer cell fate. *Cancer Res*. 2015;75:1046–55.
320. Xu X, Wu Y, Yi K, Hu Y, Ding W, Xing C. IRF1 regulates the progression of colorectal cancer via interferon-induced proteins. *Int J Mol Med*. 2021;47(6):104.
321. Yu M, Xue H, Wang Y, Shen Q, Jiang Q, Zhang X, et al. miR-345 inhibits tumor metastasis and EMT by targeting IRF1-mediated mTOR/STAT3/AKT pathway in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*. 2017;50:975-983.
322. Ebine K, Kumar K, Pham TN, Shields MA, Collier KA, Shang M, et al. Interplay between interferon regulatory factor 1 and BRD4 in the regulation of PD-L1 in pancreatic stellate cells. *Sci Rep*. 2018;8:13225.
323. Kanayama M, Hayano T, Koebis M, Maeda T, Tabe Y, Horie S, et al. Hyperactive mTOR induces neuroendocrine differentiation in prostate cancer cell with concurrent up-regulation of IRF1. *Prostate*. 2017;77:1489-1498.
324. Bachmann SB, Frommel SC, Camicia R, Winkler HC, Santoro R, Hassa PO. DTX3L and ARTD9 inhibit IRF1 expression and mediate in cooperation with ARTD8 survival and proliferation of metastatic prostate cancer cells. *Mol Cancer*. 2014;13:125.
325. Yuan L, Zhou C, Lu Y, Hong M, Zhang Z, Zhang Z, et al. IFN- γ -mediated IRF1/miR-29b feedback loop suppresses colorectal cancer cell growth and metastasis by repressing IGF1. *Cancer Lett*. 2015;359:136-147.
326. Hong M, Zhang Z, Chen Q, Lu Y, Zhang J, Lin C, et al. IRF1 inhibits the proliferation and metastasis of colorectal cancer by suppressing the RAS-RAC1 pathway. *Cancer Manag Res*. 2019;11:369-378.

327. Cook KL, Schwartz-Roberts JL, Baumann WT, Clarke R. Linking autophagy with inflammation through IRF1 signaling in ER+ breast cancer. *Mol Cell Oncol.* 2015;3:1023928.
328. Yanai H, Negishi H, Taniguchi T. The IRF family of transcription factors: Inception, impact and implications in oncogenesis. *Oncoimmunology.* 2012;1(8):1376-1386.
329. Jefferies CA. Regulating IRFs in IFN Driven Disease. *Front Immunol.* 2019;10:325.
330. Hempstock W, Sugioka S, Ishizuka N, Sugawara T, Furuse M, Hayashi H. Angulin-2/ILDR1, a tricellular tight junction protein, does not affect water transport in the mouse large intestine. *Sci Rep.* 2020;10(1):10374.
331. Genecards. (2022). Genecards web sitesi. Erişim: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ILDR1&keywords=ILDR1> Erişim Tarihi: 04.06.2022.
332. Eskandari M, Chaichian S, DeKoning J, Moazzami B , Faroughi P, Karimi A, et al. Identifying the most appropriate pattern for identification of gene expression changes in ovarian cancer using microarray. *Iran Red Crescent Med J In Press.* (In Press):85420.
333. Watanabe K, Nakayama K, Ohta S, Matsumoto A, Tsuda H, Iwamoto S. ILDR2 stabilization is regulated by its interaction with GRP78. *Sci Rep.* 2021;11(1):8414.
334. Jain A, Kaczanowska S, Davila E. IL-1 Receptor-associated kinase signaling and its role in inflammation, cancer progression, and therapy resistance. *Front Immunol.* 2014;5:553.
335. Liu B, Gu Y, Pei S, Peng Y, Chen J, Pham LV, et al. Interleukin-1 receptor associated kinase (IRAK)-M -mediated type 2 microglia polarization ameliorates the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *J Autoimmun.* 2019;102:77-88.
336. Chaudhary D, Robinson S, Romero DL. Recent advances in the discovery of small molecule inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) as a therapeutic target for inflammation and oncology disorders. *J Med Chem.* 2015;58(1):96-110.
337. Kumar DM, Patil V, Ramachandran B, Nila MV, Dharmalingam K, Somasundaram K. Temozolomide-modulated glioma proteome: role of interleukin-1 receptor-associated kinase-4 (IRAK4) in chemosensitivity. *Proteomics.* 2013;13(14):2113-24.
338. Palmroth M, Viskari H, Seppänen MRJ, Keskitalo S, Virtanen A, Varjosalo M, et al. *IRF2BP2* mutation is associated with increased STAT1 and STAT5 activation in two family members with inflammatory conditions and lymphopenia. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(8):797.

339. Manjur ABMK, Lempiäinen JK, Malinen M, Palvimo JJ, Niskanen EA. IRF2BP2 modulates the crosstalk between glucocorticoid and TNF signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;192:105382.
340. Chen HH, Keyhanian K, Zhou X, Vilmundarson RO, Almontashiri NA, Cruz SA, et al. IRF2BP2 Reduces Macrophage inflammation and susceptibility to atherosclerosis. *Circ Res.* 2015;117(8):671-683.
341. Soliman H, Khalil F, Antonia S. PD-L1 expression is increased in a subset of basal type breast cancer cells. *PLoS One.* 2014;9(2):88557.
342. Bhadra R, Gigley JP, Weiss LM, Khan IA. Control of Toxoplasma reactivation by rescue of dysfunctional CD8+ T-cell response via PD-1-PDL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108(22):9196-201.
343. Wu A, Wu Q, Deng Y, Liu Y, Lu J, Liu L et al. Loss of VGLL4 suppresses tumor PD-L1 expression and immune evasion. *EMBO J.* 2019;38(1):99506.
344. Kim I, Kim JH, Kim K, Seong S, Kim N. The IRF2BP2-KLF2 axis regulates osteoclast and osteoblast differentiation. *BMB Rep.* 2019;52(7):469-474.
345. Yao Y, Wang Y, Li L, Xiang X, Li J, Chen J, et al. Down-regulation of interferon regulatory factor 2 binding protein 2 suppresses gastric cancer progression by negatively regulating connective tissue growth factor. *J Cell Mol Med.* 2019;23(12):8076-8089.
346. Maeda S, Omata M. Inflammation and cancer: role of nuclear factor- κ B activation. *Cancer Sci.* 2008;99:836–842.
347. Wang D, Yang L, Yu W, Wu Q, Lian J, Li F, et al. Colorectal cancer cell-derived CCL20 recruits regulatory T cells to promote chemoresistance via FOXO1/CEBPB/NF- κ B signaling. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):215.
348. Sun J, Sun J, Song B, Zhang L, Shao Q, Liu Y, et al. Fucoidan inhibits CCL22 production through NF- κ B pathway in M2 macrophages: A potential therapeutic strategy for cancer. *Sci Rep.* 2016;6:35855.
349. Biswas DK, Dai SC, Cruz A, Weiser B, Graner E, Pardee AB. The nuclear factor kappa B (NF-kappa B): a potential therapeutic target for estrogen receptor negative breast cancers. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98:10386-91.
350. Tai DI, Tsai SL, Chang YH, Huang SN, Chen TC, Chang KS, et al. Constitutive activation of nuclear factor kappaB in hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2000;89:2274-81.

351. Chen CD, Sawyers CL. NF-kappa B activates prostatespecific antigen expression and is upregulated in androgen-independent prostate cancer. *Mol Cell Biol.* 2002;22:2862-70.
352. Lind DS, Hochwald SN, Malaty J, Rekkas S, Hebig P, Mishra G, et al. Nuclear factor-kappa B is upregulated in colorectal cancer. *Surgery.* 2001;130:363-9.
353. Lin SC, Liu CJ, Yeh WI, Lui MT, Chang KW, Chang CS. Functional polymorphism in NFKB1 promoter is related to the risks of oral squamous cell carcinoma occurring on older male areca (betel) chewers. *Cancer Lett.* 2006;243:47-54.
354. Sasaki N, Morisaki T, Hashizume K, Yao T, Tsuneyoshi M, Noshiro H, et al. Nuclear factor-kappaB p65 (RelA) transcription factor is constitutively activated in human gastric carcinoma tissue. *Clin Cancer Res.* 2001;7:4136-42.
355. Chiyomaru T, Yamamura S, Zaman MS, Majid S, Deng G, Shahryari V, et al. Genistein suppresses prostate cancer growth through inhibition of oncogenic microRNA-151. *PLoS One.* 2012;7:e43812.
356. Galindo RC, Ayllon N, Smrdel KS, Boadella M, Beltrán-Beck B, Mazariegos M, et al. Gene expression profile suggests that pigs (*Sus scrofa*) are susceptible to *Anaplasma phagocytophilum* but control infection. *Parasit Vectors.* 2012;5:181.
357. Xu H, Zhu X, Hu Y, Li Z, Zhang X, Nie Q, et al. DNA methylome in spleen of avian pathogenic *Escherichia coli*-challenged broilers and integration with mRNA expression. *Sci Rep.* 2014;4:4299.
358. Khan JA, Brint EK, O'Neill LA, Tong L. Crystal structure of the Toll/ interleukin-1 receptor domain of human IL-1RAPL. *J Biol Chem.* 2004;279:31664–31670.
359. Arthur JS, Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:679–692.
360. Pavlowsky A, Zanchi A, Pallotto M, Giustetto M, Chelly J, Sala C, et al. Neuronal JNK pathway activation by IL-1 is mediated through IL1RAPL1, a protein required for development of cognitive functions. *Commun Integr Biol.* 2010;3:245–247.
361. Lappas M. RAF1 is increased in labouring myometrium and modulates inflammation-induced pro-labour mediators. *Reproduction.* 2016;151(4):411-20.
362. Alessi DR, Saito Y, Campbell DG, Cohen P, Sithanandam G, Rapp U, et al. Identification of the sites in MAP kinase kinase-1 phosphorylated by p74 raf-1. *EMBO Journal.* 1994;13(7):1610-9.

363. Ohira T, Nakagawa S, Takeshita J, Aburatani H, Kugoh H. PITX1 inhibits the growth and proliferation of melanoma cells through regulation of SOX family genes. *Scientific Reports*. 2021;11(1):18405, 2021.
364. Chen J, Dang Y, Feng W, Qiao C, Liu D, Zhang T, et al. SOX18 promotes gastric cancer metastasis through transactivating MCAM and CCL7. *Oncogene*. 2020;39(33):5536–5552.
365. Jiang L, Yang H, Chen T, Zhu X, Ye J, Lv K. Identification of HMG-box family establishes the significance of SOX6 in the malignant progression of glioblastoma. *Aging*. 2020;12:8084–8106.
366. Liu J, Qiu J, Zhang Z, Zhou L, Li Y, Ding D, et al. SOX4 maintains the stemness of cancer cells via transcriptionally enhancing HDAC1 revealed by comparative proteomics study. *Cell & Bioscience*. 2021;11(1):23.
367. Liu Y, Guo W. SOX factors as cell-state regulators in the mammary gland and breast cancer. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2021;114:126–133.
368. Qin S, Liu G, Jin H, Chen X, He J, Xiao J, et al. The dysregulation of SOX family correlates with dna methylation and immune microenvironment characteristics to predict prognosis in hepatocellular carcinoma. *Hindawi Disease Markers*. 2022;2676114.
369. Genecards. (2022). Genecards web sitesi. Erişim: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SOX2&keywords=SOX2> Erişim Tarihi: 04.06.2022.
370. Genecards. (2022). Genecards web sitesi. Erişim: <https://www.genecards.org/Search/Keyword?queryString=SOX4> Erişim Tarihi: 04.06.2022.
371. Pan X, Zhao J, Zhang WN, Li HY, Mu R, Zhou T, et al. Induction of SOX4 by DNA damage is critical for p53 stabilization and function. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(10):3788-93.
372. Sun C, Ban Y, Wang K, Sun Y, Zhao Z. SOX5 promotes breast cancer proliferation and invasion by transactivation of EZH2. *Oncol Lett*. 2019;17(3):2754-2762.
373. Shi Y, Wu Q, Xuan W, Feng X, Wang F, Tsao BP, et al. Transcription factor SOX5 promotes the migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes in part by regulating mmp-9 expression in collagen-induced arthritis. *Front Immunol*. 2018;9:749.
374. Luo H, Wang C, Liu M, Yin B, A P, Huang D, et al. Inhibition of SOX9 promotes inflammatory and immune responses of dental pulp. *J Endod*. 2018;44(5):792-799.

375. Jeselsohn R, Cornwell M, Pun M, Buchwalter G, Nguyen M, Bango C, et al. Embryonic transcription factor SOX9 drives breast cancer endocrine resistance. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(22):4482-4491.
376. Prévostel C, Rammah-Bouazza C, Trauchessec H, Canterel-Thouennon L, Busson M, Ychou M, et al. SOX9 is an atypical intestinal tumor suppressor controlling the oncogenic Wnt/ β -catenin signaling. *Oncotarget.* 2016;7(50):82228-82243.
377. Cocquet J, Pailhoux E, Jaubert F, Servel N, Xia X, Pannetier M, et al. Evolution and expression of FOXL2. *J Med Genet.* 2002;39:916–921.
378. Crisponi L, Deiana M, Loi A, Chiappe F, Uda M, Amati P, et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nature Genet.* 2001;27:159–166.
379. Schmidt D, Ovitt CE, Anlag K, Fehsenfeld S, Gredsted L, Treier AC, et al. The murine winged-helix transcription factor Foxl2 is required for granulosa cell differentiation and ovary maintenance. *Development.* 2004;131:933–942.
380. Uda M, Ottolenghi C, Crisponi L, Garcia JE, Deiana M, Kimber W, et al. Foxl2 disruption causes mouse ovarian failure by pervasive blockage of follicle development. *Hum Mol Genet.* 2004;13:1171–1181.
381. Tran S, Lamba P, Wang Y, Bernard DJ. SMADs and FOXL2 synergistically regulate murine FSHbeta transcription via a conserved proximal promoter element. *Mol Endocrinol.* 2011;25(7):1170-83.
382. Batista F, Vaiman D, Dausset J, Fellous M, Veitia RA. Potential targets of FOXL2, a transcription factor involved in craniofacial and follicular development, identified by transcriptomics. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104(9):3330-5.
383. Benayoun BA, Dipietromaria A, Bazin C, Veitia RA. FOXL2: at the crossroads of female sex determination and ovarian function. *Adv Exp Med Biol.* 2009;665:207-26.
384. IARC. Chronic infections. In Boyle P, Levin B, editors. *World Cancer Report.* Lyon, France: IARC Press, 2008. p. 128–135.
385. Kesselring R, Glaesner J, Hiergeist A, Naschberger E, Neumann H, Brunner SM, et al. IRAK-M expression in tumor cells supports colorectal cancer progression through reduction of antimicrobial defense and stabilization of STAT3. *Cancer Cell.* 2016;29(5):684-696.
386. Grivennikov SI. Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia. *Semin Immunopathol.* 2013;35(2):229-44

387. Misch EA, Hawn TR. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to human disease. *Clin Sci*. 2008;114:347–60.
388. El-Omar EM, Ng MT, Hold GL. Polymorphisms in Toll-like receptor genes and risk of cancer. *Oncogene*. 2008;27:244–52.
389. Rock FL, Hardiman G, Timans JC, Kastelein RA, Bazan JF. A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95:588–93.
390. Hashimoto C, Hudson KL, Anderson KV. The Toll gene of *Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein. *Cell*. 1988;52:269–79
391. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11:373–84.
392. Oblak A, Jerala R. Toll-like receptor 4 activation in cancer progression and therapy. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:609579.
393. Rakof-Nahoum S, Medzhitov R. Toll-like receptors and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:57–63.
394. Huyton T, Rossjohn J, Wilce M. Toll-like receptors: structural pieces of a curve-shaped puzzle. *Immunol Cell Biol*. 2007;85:406–10.
395. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004;4:499–511.
396. Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways. *Semin Immunol*. 2004;16:03–9.
397. Zhao S, Zhang Y, Zhang Q, Wang F, Zhang D. Toll-like receptors and prostate cancer. *Front Immunol*. 2014;5:352.
398. Garcia PV, Seiva FR, Carniato AP, de Mello Júnior W, Duran N, Macedo AM, et al. Increased toll-like receptors and p53 levels regulate apoptosis and angiogenesis in non-muscle invasive bladder cancer: mechanism of action of P-MAPA biological response modifier. *BMC Cancer*. 2016;16:422.
399. Yu L, Wang L, Chen S. Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance. *J Cell Mol Med*. 2010;14:2592–603.
400. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med*. 2007;13:1050–9.
401. Götte M, Yip GW. Heparanase, hyaluronan, and CD44 in cancers: a breast carcinoma perspective. *Cancer Res*. 2006;66:10233–7.
402. Storz P. Reactive oxygen species in tumor progression. *Front. Biosci*. 2005;10:1881–1896.

403. Jackson, AL, Loeb LA. The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer. *Mutat Res.* 2001; 477:7–21.
404. Janicka A, Szymańska-Pasternak J, Bober J. Polymorphisms in the oxidative stress-related genes and cancer risk. *Ann Acad Med Stetin.* 2013;59:18–28.
405. Younus H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *Int J Health Sci (Qassim).* 2018;12(3):88-93.
406. Glasauer A, Sena LA, Diebold LP, Mazar AP, Chandel NS. Targeting SOD1 reduces experimental non-small-cell lung cancer. *J Clin Invest.* 2014;124(1):117-28.
407. Sajesh BV, Bailey M, Lichtensztejn Z, Hieter P, McManus KJ. Synthetic lethal targeting of superoxide dismutase 1 selectively kills RAD54B deficient colorectal cancer cells. *Genetics.* 2013;195(3):757-67.
408. Somwar R, Erdjument-Bromage H, Larsson E, Shum D, Lockwood WW, Yang G, et al. Superoxide dismutase 1 (SOD1) is a target for a small molecule identified in a screen for inhibitors of the growth of lung adenocarcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108(39):16375-80.
409. Papa L, Hahn M, Marsh EL, Evans BS, Germain D. SOD2 to SOD1 switch in breast cancer. *J Biol Chem.* 2014;289(9):5412-6.
410. Huang P, Feng L, Oldham EA, Keating MJ, Plunkett W. Superoxide dismutase as a target for the selective killing of cancer cells. *Nature.* 2000;407(6802):390-395.
411. Alateyah N, Gupta I, Rusyniak RS, Ouhtit A. *SOD2*, a potential transcriptional target underpinning CD44-promoted breast cancer progression. *Molecules.* 2022;27(3):811
412. Aguirre JD, Culotta VC. Battles with iron: Manganese in oxidative stress protection. *J Biol Chem.* 2012;287:13541–13548.
413. Becuwe P, Ennen M, Klotz R, Barbieux C, Grandemange S. Manganese superoxide dismutase in breast cancer: From molecular mechanisms of gene regulation to biological and clinical significance. *Free Radic Biol Med.* 2014;77:139–151.
414. Ishihara Y, Takemoto T, Itoh K, Ishida A, Yamazaki T. Dual role of superoxide dismutase 2 induced in activated microglia: oxidative stress tolerance and convergence of inflammatory responses. *J Biol Chem.* 2015;290(37):22805-17.
415. Flynn JM, Melov S. SOD2 in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Free Radic Biol Med.* 2013;62:4–12.
416. Treiber N, Maity P, Singh K, Ferchiu F, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. The role of manganese superoxide dismutase in skin aging. *Dermato-Endocrinology.* 2012;4:232–235.

417. Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: Role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15:1583–1606.
418. Juan CM, Rosa MS, Isabel QG. MnSOD/SOD2 in Cancer: The Story of a Double Agent. *React Oxyg Species*. 2018;5: 86–106.
419. Hempel N, Carrico PM, Melendez JA. Manganese superoxide dismutase (SOD2) and redox-control of signaling events that drive metastasis. *Anticancer Agents Med Chem*. 2011;11:191–201.
420. Hempel N, Melendez JA. Intracellular redox status controls membrane localization of pro- and anti-migratory signaling molecules. *Redox Biol*. 2014;2:245–250.
421. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*. 2001;409(6822):928-934.
422. Yoshimura A, Longmore G, Lodish HF. Point mutation in the exoplasmic domain of the erythropoietin receptor resulting in hormone-independent activation and tumorigenicity. *Nature*. 1990;348(6302):647-649.
423. Zabaleta J, Schneider BG, Ryckman K, Hooper PF, Camargo MC, Piazuelo MB, et al. Ethnic differences in cytokine gene polymorphisms: potential implications for cancer development. *Cancer Immunology Immunotherapy*. 2008;57(1):107-114.
424. Campa D, Hung RJ, Mates D, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Lack of association between polymorphisms in inflammatory genes and lung cancer risk. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2005;14(2):538-539.
425. Fogel BL, Lee H, Strom SP, Deignan JL, Nelson SF. Clinical exome sequencing in neurogenetic and neuropsychiatric disorders. *Ann NY Acad Sci*. 2016;1366(1):49-60.
426. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, Strom SP, Kantarci S, Quintero-Rivera F, et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA*. 2014;312:1880–1887.
427. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA*. 2014;312:1870–1879.
428. Fogel BL, Satya-Murti S, Cohen BH. Clinical exome sequencing in neurologic disease. *Neurol Clin Pract*. 2016;6(2):164-176.
429. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The human genome project: Lessons from large-scale biology. *Science*. 2003;300:286–290.

430. Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, Bemben LA, et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*. 2005;437:376–380.
431. Gompel A. Hormone and breast cancer. *Presse Med*. 2019;48(10):1085-1091.
432. Trabert B, Sherman ME, Kannan N, Stanczyk FZ. Progesterone and breast cancer. *Endocr Rev*. 2020;41(2):320-44.
433. Carney WP, Neumann R, Lipton A, Leitzel K, Ali S, Price CP. Monitoring the circulating levels of the HER2/neu oncoprotein in breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004;5(2):105-16.
434. Li W, Amei A, Bui F, Norouzifar S, Lu L, Wang Z. Impact of neoantigen expression and t-cell activation on breast cancer survival. *Cancers (Basel)*. 2021;13(12):2879.
435. Loi S, Sirtaine N, Piette F, Salgado R, Viale G, Van Eenoo F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol*. 2013;31:860-7.
436. Budczies J, Bockmayr M, Denkert C, Klauschen F, Lennerz JK, Györfy B, et al. Classical pathology and mutational load of breast cancer—integration of two worlds. *J Pathol Clin Res*. 2015;1:225-38.
437. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(1):134-47.
438. Ferguson LR. Chronic inflammation and mutagenesis. *Mutation Res* 2010; 690:3–11.
439. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009;30:1073–81.
440. Nathan C, Cunningham-Bussel A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:349–361.
441. Wallace SS, Murphy DL, Sweasy JB. Base excision repair and cancer. *Cancer Lett*. 2012;327:73–89.
442. W Liu, Q Zeng, Y Zeng, Y Tang, R Luo. Association between the genetic variants of base excision repair pathway genes and allergic rhinitis susceptibility in Chinese children. *World Allergy Organ J*. 2022;15(5):100650.

443. Stilmann M, Hinz M, Arslan SC, Zimmer A, Schreiber V, Scheidereit C. A nuclear poly(ADPribose)-dependent signalosome confers DNA damage induced I κ B kinase activation. *Mol Cell*. 2009;36:365–378.
444. Ba X, Bacsı A, Luo J, Aguilera-Aguirre L, Zeng X, Radak Z, et al. 8-oxoguanine DNA glycosylase-1 augments proinflammatory gene expression by facilitating the recruitment of site-specific transcription factors. *J Immunol*. 2014;192:2384–2394.
445. McCool KW, Miyamoto S. DNA damage-dependent NF- κ B activation: NEMO turns nuclear signaling inside out. *Immunol Rev*. 2012;246:311–26.
446. Casorelli I, Pannellini T, De Luca G, Degan P, Chiera F, Iavarone I, et al. The Mutyh base excision repair gene influences the inflammatory response in a mouse model of ulcerative colitis. *PLoS One*. 2010;5(8):12070.
447. Alex P, Zachos NC, Nguyen T, Gonzales L, Chen TE, et al. Distinct cytokine patterns identified from multiplex profiles of murine DSS and TNBS induced colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:341–352.
448. Kuniyasu H, Sasaki T, Sasahira T, Chihara Y, Ohmori H. Repression of MLH1 and MGMT genes in colon mucosa adjacent to implanted cancer in athymic mouse. *J Exp Clin Cancer Res*. 2004;23:317–23.
449. Gilmore TD. Introduction to NF- κ B: players, pathways, perspectives. *Oncogene*. 2006;25(51):6680-6684.
450. Hauge H, Patzke S, Delabie J, Aasheim HC. Characterization of a novel immunoglobulin-like domain containing receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(3):970-8.
451. Ma Y, Qi WB, Gu BH, Li XM, Yin ZY, Liu Q, et al. ILDR1 Is a prognostic biomarker and associated with immune infiltration in gastric Cancer. Erişim: https://assets.researchsquare.com/files/rs-944596/v1_covered.pdf?c=1634386225 Erişim Tarihi: 04.06.2022.
452. Sauna ZE, Kimchi-Sarfaty C. Understanding the contribution of synonymous mutations to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011;12(10):683-691.
453. Reiss M, Barcellos-Hoff MF. Transforming growth factor- β in breast cancer: a working hypothesis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1997;45(1):81-95.
454. Samanta D, Datta PK. Alterations in the Smad pathway in human cancers. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17(4):1281-1293.
455. Bierie B, Moses HL. Tumour microenvironment: TGF β : the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2006;6(7):506-520.

456. Galliher AJ, Neil JR, Schiemann WP. Role of transforming growth factor- β in cancer progression. *Future Oncol.* 2006;2(6):743-63.
457. Hu Y, Yu J, Wang Q, Zhang L, Chen X, Cao Y, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5/ACP5 interacts with p53 to control the expression of SMAD3 in lung adenocarcinoma. *Mol Ther Oncolytics.* 2020;16:272-288.
458. Thomas DA, Massague J. TGF- β directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance. *Cancer Cell.* 2005;8(5):369–80.
459. Geiser AG, Letterio JJ, Kulkarni AB, Karlsson S, Roberts AB, Sporn MB. Transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) controls expression of major histocompatibility genes in the postnatal mouse: aberrant histocompatibility antigen expression in the pathogenesis of the TGF- β 1 null mouse phenotype. *Proc Natl Acad Sci.* 1993;90(21):9944–9948.
460. Letterio JJ, Geiser AG, Kulkarni AB, Dang H, Kong L, Nakabayashi T, et al. Autoimmunity associated with TGF- β 1-deficiency in mice is dependent on MHC class II antigen expression. *J Clin Invest.* 1996;98(9):2109–2119.
461. Steitz AM, Steffes A, Finkernagel F, Unger A, Sommerfeld L, Jansen JM, et al. Tumor-associated macrophages promote ovarian cancer cell migration by secreting transforming growth factor beta induced (TGFBI) and tenascin C. *Cell Death Dis.* 2020;11:249.
462. Ahmed AA, Mills AD, Ibrahim AEK, Temple J, Blenkinsop C, Vias M, et al. The extracellular matrix protein TGFBI induces microtubule stabilization and sensitizes ovarian cancers to paclitaxel. *Cancer Cell.* 2007;12:514–27.
463. Le Marchand L, Haiman CA, van den Berg D, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE. T29C polymorphism in the transforming growth factor beta1 gene and postmenopausal breast cancer risk: The multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(3):412-5.
464. White KA, Ruiz DG, Szpiech ZA, Strauli NB, Hernandez RD, Jacobson MP, et al. Cancer-associated arginine-to-histidine mutations confer a gain in pH sensing to mutant proteins. *Sci Signal.* 2017;10(495):9931.
465. Han X, Feng Y, Chen X, Gerard C, Boisvert WA. Characterization of G protein coupling mediated by the conserved D134(3.49) of DRY motif, M241(6.34), and F251(6.44) residues on human CXCR1. *FEBS Open Bio.* 2015;5:182-190.
466. Liu Q, Li A, Tian Y, Wu JD, Liu Y, Li T, et al. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016;31:61-71.

467. Sharafeldin N, Slattery ML, Liu Q, Franco-Villalobos C, Caan BJ, Potter JD, et al. Multiple gene-environment interactions on the angiogenesis gene-pathway impact rectal cancer risk and survival. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(10):1146.
468. Chen L, Fan J, Chen H, Meng Z, Chen Z, Wang P, et al. The IL-8/CXCR1 axis is associated with cancer stem cell-like properties and correlates with clinical prognosis in human pancreatic cancer cases. *Sci Rep*. 2014;4:5911.
469. Zhang D, Li L, Jiang H, Knolhoff BL, Lockhart AC, Wang-Gillam A, et al. Constitutive IRAK4 activation underlies poor prognosis and chemoresistance in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(7):1748-1759.
470. Yamamoto T, Tsutsumi N, Tochio H, Ohnishi H, Kubota K, Kato Z, et al. Functional assessment of the mutational effects of human IRAK4 and MyD88 genes. *Mol Immunol*. 2014;58(1):66-76.
471. De S, Karim F, Kiessu E, Cushing L, Lin LL, Ghandil P, et al. Mechanism of dysfunction of human variants of the IRAK4 kinase and a role for its kinase activity in interleukin-1 receptor signaling. *J Biol Chem*. 2018;293(39):15208-15220.
472. Wang H, Song C, Qi Q, Huang T, Wang L, Chen J, et al. Functional polymorphisms in *IRAKs* are related to hepatocellular carcinoma risk in Chinese population. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1252849.
473. Yang L, Karin M. Roles of tumor suppressors in regulating tumor-associated inflammation. *Cell Death Differ*. 2014;21(11):1677-86.
474. Uehara I, Tanaka N. Role of p53 in the Regulation of the Inflammatory Tumor Microenvironment and Tumor Suppression. *Cancers (Basel)*. 2018;10(7):219.
475. Gudkov AV, Komarova EA. p53 and the Carcinogenicity of Chronic Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(11):026161.
476. Ubertini V, Norelli G, D'Arcangelo D, Gurtner A, Cesareo E, Baldari S, et al. Mutant p53 gains new function in promoting inflammatory signals by repression of the secreted interleukin-1 receptor antagonist. *Oncogene*. 2015;34:2493–2504.
477. Linderholm B, Lindh B, Tavelin B, Grankvist K, Henriksson R. p53 and vascular endothelial-growth-factor (VEGF) expression predicts outcome in 833 patients with primary breast carcinoma. *Int J Cancer*. 2000;89:51–62.
478. Komarova EA, Krivokrysenko V, Wang K, Neznanov N, Chernov MV, Komarov PG et al. p53 is a suppressor of inflammatory response in mice. *FASEB J*. 2005;19:1030–1032.

479. D'Orazi G, Cordani M, Cirone M. Oncogenic pathways activated by pro-inflammatory cytokines promote mutant p53 stability: clue for novel anticancer therapies. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(5):1853-1860.
480. Weisz L, Damalas A, Lontos M, Karakaidos P, Fontemaggi G, Maor-Aloni R, et al. Mutant p53 enhances nuclear factor kappaB activation by tumor necrosis factor alpha in cancer cells. *Cancer Res.* 2007;67:2396–2401.
481. Hollern DP, Contreras CM, Dance-Barnes S, Silva GO, Pfefferle AD, Xiong J, et al. A mouse model featuring tissue-specific deletion of p53 and Brca1 gives rise to mammary tumors with genomic and transcriptomic similarities to human basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(1):143-155.
482. Davoli T, Uno H, Wooten EC, Elledge SJ. Tumor aneuploidy correlates with markers of immune evasion and with reduced response to immunotherapy. *Science.* 2017;355(6322):eaaf8399.
483. Vanpouille-Box C, Diamond JM, Pilonis KA, Zavadil J, Babb JS, Formenti SC, et al. TGF β Is a master regulator of radiation therapy-induced antitumor immunity. *Cancer Res.* 2015;75:2232–2242.
484. Tauriello DVF, Batlle E. Targeting the microenvironment in advanced colorectal cancer. *Trends Cancer.* 2016;2:495–504.
485. Farhood B, Khodamoradi E, Hoseini-Ghahfarokhi M, Motevaseli E, Mirtavoos-Mahyari H, Eleojo Musa A, et al. TGF- β in Radiotherapy: Mechanisms of tumor resistance and normal tissues injury. *Pharmacol Res.* 2020;155:104745.
486. Liu S, Ren J, Ten Dijke P. Targeting TGF β signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:8.
487. Datto MB, Frederick JP, Pan L, Borton AJ, Zhuang Y, Wang XF. Targeted disruption of Smad3 reveals an essential role in transforming growth factor β -mediated signal transduction. *Mol Cell Biol.* 1999;19(4):2495–504.
488. Yang X, Letterio JJ, Lechleider RJ, Chen L, Hayman R, Gu H, et al. Targeted disruption of SMAD3 results in impaired mucosal immunity and diminished T cell responsiveness to TGF- β . *EMBO J.* 1999;18(5):1280–91.
489. Maggio-Price L, Treuting P, Zeng W, Tsang M, Bielefeldt-Ohmann H, Iritani BM. Helicobacter infection is required for inflammation and colon cancer in SMAD3-deficient mice. *Cancer Res.* 2006;66(2):828–38.

490. Zavadil J, Bitzer M, Liang D, Yang YC, Massimi A, Kneitz S, et al. Genetic programs of epithelial cell plasticity directed by transforming growth factor- β . *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98(12):6686–6691.
491. Hu H, Xu Z, Li C, Xu C, Lei Z, Zhang HT, et al. MiR-145 and miR-203 represses TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition and invasion by inhibiting SMAD3 in non-small cell lung cancer cells. *Lung Cancer*. 2016;97:87–94.
492. Yu J, Dong Y, Tang W, Pan H, Lv L, Long T, et al. The relationship between single nucleotide polymorphisms of *SMAD3/SMAD6* and risk of esophageal squamous cell carcinoma in chinese population. *Pharmgenomics Pers Med*. 2020;13:355-363.
493. Xie W, Mertens JC, Reiss DJ, Rimm DL, Camp RL, Haffty BG, et al. Alterations of Smad signaling in human breast carcinoma are associated with poor outcome: a tissue microarray study. *Cancer Research*. 2002;62(2):497-505.
494. Jeruss JS, Sturgis CD, Rademaker AW, Woodruff TK. Down-regulation of activin, activin receptors, and Smads in high-grade breast cancer. *Cancer Research*. 2003;63(13):3783-3790.
495. Xie W, Rimm DL, Lin Y, Shih WJ, Reiss M. Loss of Smad signaling in human colorectal cancer is associated with advanced disease and poor prognosis. *The Cancer Journal*. 2003;9(4):302-312.
496. Tannehill-Gregg SH, Kusewitt DF, Rosol TJ, Weinstein M. The roles of Smad2 and Smad3 in the development of chemically induced skin tumors in mice. *Veterinary Pathology*. 2004;41(3):278-282.
497. Perttu MC, Martikainen PM, Huhtala HS, Bläuer M, Tammela TL, Tuohimaa PJ, et al. Altered levels of Smad2 and Smad4 are associated with human prostate carcinogenesis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2006;9(2):185-189.
498. Piestrzeniewicz-Ulanska D, Brys M, Semczuk A, Jakowicki JA, Krajewska WM. Expression and intracellular localization of Smad proteins in human endometrial cancer. *Oncology Reports*. 2003;10(5):1539-1544.
499. Fu L, Chi Q, Bao Y, Yao H, Lin Z, Dong Y. Identification and expression characterization of the Smad3 gene and SNPs associated with growth traits in the hard clam (*meretrix meretrix*). *Fishes*. 2021;6:83.
500. CLINVAR-NCBI. (2022). CLINVAR-NCBI web sitesi. Erişim: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/1010026/?new_evidence=false Erişim Tarihi: 04.06.2022.

501. Mrabet-Dahbi S, Dalpke AH, Niebuhr M, Frey M, Draing C, Brand S, et al. The Toll-like receptor 2 R753Q mutation modifies cytokine production and Toll-like receptor expression in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1013–1019.
502. McGarry T, Biniecka M, Gao W, Cluxton D, Canavan M, Wade S, et al. Resolution of TLR2-induced inflammation through manipulation of metabolic pathways in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2017;22:7.
503. Nedoszytko B, Lange M, Renke J, Niedozytko M, Zabłotna M, Gleń J, et al. The possible role of gene variant coding nonfunctional toll-like receptor 2 in the pathogenesis of mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(1):80-86.
504. Güven M, Batar B, Mutlu T, Bostancı M, Mete M, Aras C, et al. Toll-like receptors 2 and 4 polymorphisms in age-related macular degeneration. *Curr Eye Res.* 2016;41(6):856-61.
505. Niebuhr M, Langnickel J, Draing C, Renz H, Kapp A, Werfel T. Dysregulation of toll-like receptor-2 (TLR-2)-induced effects in monocytes from patients with atopic dermatitis: impact of the TLR-2 R753Q polymorphism. *Allergy.* 2008;63(6):728-34.
506. Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Regulation of spontaneous intestinal tumorigenesis through the adaptor protein MyD88. *Science.* 2007;317:124–7.
507. Ferrero RL. Innate immune recognition of the extracellular mucosal pathogen, *Helicobacter pylori*. *Mol Immunol.* 2005;42:879–85.
508. Flynn CM, Garbers Y, Lokau J, Wesch D, Schulte DM, Laudes M, et al. Activation of Toll-like Receptor 2 (TLR2) induces Interleukin-6 trans-signaling. *Sci Rep.* 2019 ;9(1):7306.
509. Taura M, Eguma A, Suico MA, Shuto T, Koga T, Komatsu K, et al. p53 regulates Toll-like receptor 3 expression and function in human epithelial cell lines. *Mol. Cell Biol.* 2008;28:6557–6567.
510. Menendez D, Shatz M, Azzam K, Garantziotis S, Fessler MB, Resnick MA. The Toll-like receptor gene family is integrated into human DNA damage and p53 networks. *PLoS Genet.* 2011;7:1001360.
511. Xiong Y, Song C, Snyder GA, Sundberg EJ, Medvedev AE. R753Q polymorphism inhibits Toll-like receptor (TLR) 2 tyrosine phosphorylation, dimerization with TLR6, and recruitment of myeloid differentiation primary response protein 88. *J Biol Chem.* 2012;287(45):38327-37.

512. Gao Y, Xiao H, Wang Y, Xu F. Association of single-nucleotide polymorphisms in toll-like receptor 2 gene with asthma susceptibility: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(20):e6822.
513. Potaczek DP, Nastalek M, Okumura K, Wojas-Pelc A, Undas A, Nishiyama C. An association of TLR2- 16934A >T polymorphism and severity/phenotype of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:715–21.
514. Smit LA, Siroux V, Bouzigon E, Oryszczyn MP, Lathrop M, Demenais F, et al. CD14 and toll-like receptor gene polymorphisms, country living, and asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:363–8.
515. Ruscito I, Cacsire Castillo-Tong D, Vergote I, Ignat I, Stanske M, Vanderstichele A, et al. Characterisation of tumour microvessel density during progression of high-grade serous ovarian cancer: clinico-pathological impact (an OCTIPS Consortium study). *Br J Cancer*. 2018;119(3):330-338.
516. Standiford TJ, Kuick R, Bhan U, Chen J, Newstead M, Keshamouni VG. TGF- β -induced IRAK-M expression in tumor-associated macrophages regulates lung tumor growth. *Oncogene*. 2011;30(21):2475-84.
517. Wu J, Jiang Z, Chen C, Hu Q, Fu Z, Chen J, et al. Circ IRAK3 sponges miR-3607 to facilitate breast cancer metastasis. *Cancer Lett*. 2018;430:179-192.
518. Plaza-Menacho I, Mologni L, McDonald NQ. Mechanisms of RET signaling in cancer: current and future implications for targeted therapy. *Cell Signaling*. 2014;26:1743–1752.
519. Puxeddu E, Knauf JA, Sartor MA, Mitsutake N, Smith EP, Medvedovic M, et al. RET/PTC-induced gene expression in thyroid PCCL3 cells reveals early activation of genes involved in regulation of the immune response. *Endocrine-Related Cancer*. 2005;12:319–334.
520. Castellone MD, Melillo RM. RET-mediated modulation of tumor microenvironment and immune response in multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2). *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(2):105-119.
521. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MC, Rahu N. Oxidative stress and inflammation: What polyphenols can do for us? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7432797.
522. Ross D, Siegel D. Functions of NQO1 in cellular protection and CoQ₁₀ metabolism and its potential role as a redox sensitive molecular switch. *Front Physiol*. 2017;8:595.

523. Hwang JH, Kim DW, Suh JM, Kim H, Song JH, Hwang ES, et al. Activation of signal transducer and activator of transcription 3 by oncogenic RET/PTC (rearranged in transformation/papillary thyroid carcinoma) tyrosine kinase: roles in specific gene regulation and cellular transformation. *Mol Endocrinol.* 2003;17(6):1155-66.
524. HuRI Home. (2022). HuRI web sitesi. Erişim: <http://www.interactome-atlas.org/search#> Erişim Tarihi: 04.06.2022.
525. Chen L, Shi Y, Zhu X, Guo W, Zhang M, Che Y, et al. IL-10 secreted by cancer-associated macrophages regulates proliferation and invasion in gastric cancer cells via c-Met/STAT3 signaling. *Oncol Rep.* 2019;42(2):595-604.
526. Ginestier C, Liu S, Diebel ME, Korkaya H, Luo M, Brown M, et al. CXCR1 blockade selectively targets human breast cancer stem cells in vitro and in xenografts. *J Clin Invest.* 2010;120:485–497.
527. Hwang WL, Yang MH, Tsai ML, Lan HY, Su SH, Chang SC, et al. SNAIL regulates interleukin-8 expression, stem cell-like activity, and tumorigenicity of human colorectal carcinoma cells. *Gastroenterology.* 2011;141(1):279-91, 291.e1-5.
528. Takebe N, Miele L, Harris PJ, Jeong W, Bando H, Kahn M, et al. Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:445–464.
529. Bhowmick NA, Ghiassi M, Bakin A, Aakre M, Lundquist CA, Engel ME, et al. Transforming growth factor- β 1 mediates epithelial to mesenchymal transdifferentiation through a RhoA-dependent mechanism. *Mol Biol Cell.* 2001;12(1):27–36.
530. Zheng, SJ, Lamhamedi-Cherradi SE, Wang P, Xu L, Chen YH. Tumor suppressor p53 inhibits autoimmune inflammation and macrophage function. *Diabetes.* 2005;54:1423–1428.
531. Park JS, Lim MA, Cho ML, Ryu JG, Moon YM, Jhun JY, et al. p53 controls autoimmune arthritis via STAT-mediated regulation of the Th17 cell/Treg cell balance in mice. *Arthritis Rheum.* 2013;65:949–959.
532. Koskela HL, Eldfors S, Ellonen P, van Adrichem AJ, Kuusanmäki H, Andersson EI, et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1905-13.
533. CLINVAR-NCBI (2022). CLINVAR-NCBI web sitesi. Erişim: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/424041/?oq=rs1064796762&m=NM_139276.3\(STAT3\):c.1744G%3EA%20\(p.Glu582Lys\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/424041/?oq=rs1064796762&m=NM_139276.3(STAT3):c.1744G%3EA%20(p.Glu582Lys)) Erişim Tarihi: 04.06.2022.

534. Dluzniewski PJ, Wang MH, Zheng SL, De Marzo AM, Drake CG, Fedor HL, et al. Variation in IL10 and other genes involved in the immune response and in oxidation and prostate cancer recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention*. 2012; 21:1774–82.
535. Festa F, Kumar R, Sanyal S, Undén B, Nordfors L, Lindholm B, et al. Basal cell carcinoma and variants in genes coding for immune response, DNA repair, folate and iron metabolism. *Mutation Res*. 2005;574:105–11.
536. Nishigori C, Yarosh DB, Ullrich SE, Vink AA, Bucana CD, Roza L, et al. Evidence that DNA damage triggers interleukin 10 cytokine production in UV-irradiated murine keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci*. 1996;93:10354–9.
537. Guo Q, Chen M, Chen Q, Xiao G, Chen Z, Wang X, et al. Silencing p53 inhibits interleukin 10-induced activated hepatic stellate cell senescence and fibrotic degradation in vivo. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(4):447-458.
538. Huang YH, Chen MH, Guo QL, Chen ZX, Chen QD, Wang XZ. Interleukin-10 induces senescence of activated hepatic stellate cells via STAT3-p53 pathway to attenuate liver fibrosis. *Cell Signal*, 2020;66:109445.
539. Jones LM, Broz ML, Ranger JJ, Ozcelik J, Ahn R, Zuo D, et al. STAT3 Establishes an Immunosuppressive Microenvironment during the Early Stages of Breast Carcinogenesis to Promote Tumor Growth and Metastasis. *Cancer Res*, 2016;76(6):1416-28.
540. Hanna BS, Llaó-Cid L, Iskar M, Roessner PM, Klett LC, Wong JKL, et al. Interleukin-10 receptor signaling promotes the maintenance of a PD-1^{int} TCF-1⁺ CD8⁺ Tcell population that sustains anti-tumor immunity. *Immunity*. 2021; 54(12): 2825-2841.e10.
541. Kundu N, Beaty TL, Jackson MJ, Fulton AM. Antimetastatic and antitumor activities of interleukin 10 in a murine model of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(8):536-41.
542. Huang S, Ullrich SE, Bar-Eli M. Regulation of tumor growth and metastasis by interleukin-10: the melanoma experience. *J Interferon Cytokine Res*. 1999;19(7):697-703.
543. Dai ZM, Liu J, Cao XM, Zhang Y, Wang M, Liu XH, et al. Association between interleukin-10-3575T>A (rs1800890) polymorphism and cancer risk. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015;19(6):324-30.

544. Howell WM, Rose-Zerilli MJ. Cytokine gene polymorphisms, cancer susceptibility, and prognosis. *J Nutr.* 2007;137(1):194-199.
545. Nikolova PN, Pawelec GP, Mihailova SM, Ivanova MI, Myhailova AP, Baltadjieva DN, et al. Association of cytokine gene polymorphisms with malignant melanoma in Caucasian population. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56(3):371-379.
546. Seifart C, Plagens A, Dempfle A, Clostermann U, Vogelmeier C, von Wichert P, et al. TNF-alpha, TNF-beta, IL-6, and IL-10 polymorphisms in patients with lung cancer. *Dis Markers.* 2005;21(3):157-65.
547. CLINVAR-NCBI. (2022). CLINVAR web sitesi. Erişim: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/1432945/?new_evidence=false Erişim Tarihi: 04.06.2022.
548. Chen N, Xu Y, Mou J, Rao Q, Xing H, Tian Z, et al. Targeting of IL10R on acute myeloid leukemia blasts with chimeric antigen receptor expressing T cells. *Blood Cancer J.* 2021;11(8):144.
549. Charbit-Henrion F, Bègue B, Sierra A, Hanein S, Stolzenberg MC, Li Z, et al. Copy number variations and founder effect underlying complete IL-10R β deficiency in Portuguese kindreds. *PLoS One.* 2018;13(10):0205826.
550. Torres KC, Lima G, Simões E, Silva AC, Lubambo I, Rodrigues LO, et al. Immune markers in the RASopathy neurofibromatosis type 1. *J Neuroimmunol.* 2016 J;295-296:122-9.
551. Sondergaard H, Skak K. IL-21: roles in immunopathology and cancer therapy. *Tissue Antigens.* 2009;74(6):467–479.
552. Xiong N, Hu S. Regulation of intestinal IgA responses. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(14):2645-55.
553. Hu S, Yang K, Yang J, Li M, Xiong N. Critical roles of chemokine receptor CCR10 in regulating memory IgA responses in intestines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2011;108(45):1035–1044.
554. Pabst O, Ohl L, Wendland M, Wurbel MA, Kremmer E, Malissen B, et al. Chemokine receptor CCR9 contributes to the localization of plasma cells to the small intestine. *J Exp Med.* 2004;199(3):411–416.
555. Gohda M, Kunisawa J, Miura F, Kagiya Y, Kurashima Y, Higuchi M, et al. Sphingosine 1-phosphate regulates the egress of IgA plasmablasts from Peyer's patches for intestinal IgA responses. *J Immunol.* 2008;180(8):5335–5343.

556. Hieshima K, Kawasaki Y, Hanamoto H, Nakayama T, Nagakubo D, Kanamaru A, et al. CC chemokine ligands 25 and 28 play essential roles in intestinal extravasation of IgA antibody secreting cells. *J Immunol.* 2004;173(6):3668–3675.
557. Wang LN, Cui YX, Ruge F, Jiang WG. Interleukin 21 and its receptor play a role in proliferation, migration and invasion of breast cancer cells. *Cancer Genomics Proteomics.* 2015;12(5):211-221.
558. Ming J, Zhang Q, Qiu X, Wang E. Interleukin 7/interleukin 7 receptor induce c-Fos/c-Jun-dependent vascular endothelial growth factor-D up-regulation: a mechanism of lymphangiogenesis in lung cancer. *Eur. J. Cancer.* 2009;45:866–873.
559. Roato I, Caldo D, Godio L, D'Amico L, Giannoni P, Morello E, et al. Bone invading NSCLC cells produce IL-7: mice model and human histologic data. *BMC Cancer.* 2010;10:12.
560. Cui L, Fu J, Pang JC, Qiu ZK, Liu XM, Chen FR, et al. Overexpression of IL-7 enhances cisplatin resistance in glioma. *Cancer Biol Ther.* 2012;13(7):496-503.
561. Yang J, Zeng Z, Peng Y, Chen J, Pan L, Pan D. IL-7 splicing variant IL-7 δ 5 induces EMT and metastasis of human breast cancer cell lines MCF-7 and BT-20 through activation of PI3K/Akt pathway. *Histochem Cell Biol.* 2014;142:401–410.
562. Boesch M, Onder L, Cheng HW, Novkovic M, Mörbe U, Sopper S, et al. Interleukin 7-expressing fibroblasts promote breast cancer growth through sustenance of tumor cell stemness. *OncoImmunology.* 2018;7:1414129.
563. Ming J, Jiang G, Zhang Q, Qiu X, Wang E. Interleukin-7 up-regulates cyclin D1 via activator protein-1 to promote proliferation of cell in lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;61(1):79-88.
564. Genecards. (2022). Genecards web sitesi. Erişim: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL7R&keywords=IL-7R> Erişim Tarihi: 04.06.2022.
565. Zago CA, Jacob CM, de Albuquerque Diniz EM, Lovisolo SM, Zerbini MC, Dorna M, et al. Autoimmune manifestations in SCID due to IL7R mutations: Omenn syndrome and cytopenias. *Hum Immunol.* 2014;75(7):662-666.
566. Combs JA, DeNicola GM. The Non-Essential Amino Acid Cysteine Becomes Essential for Tumor Proliferation and Survival. *Cancers (Basel).* 2019;11(5):678.
567. Butturini E, Butera G, Pacchiana R, Carcereri de Prati A, Mariotto S, Donadelli M. Redox sensitive cysteine residues as crucial regulators of wild-type and mutant p53 isoforms. *Cells.* 2021;10(11):3149.

568. Zhang T, Wu J, Ungvijanpunya N, Jackson-Weaver O, Gou Y, Feng J, et al. Smad6 Methylation Represses NFκB Activation and Periodontal Inflammation. *J Dent Res.* 2018 Jul;97(7):810-819.
569. Jeon HS, Dracheva T, Yang SH, Meerzaman D, Fukuoka J, Shakoori A, et al. SMAD6 contributes to patient survival in non-small cell lung cancer and its knockdown reestablishes TGF-beta homeostasis in lung cancer cells. *Cancer Res.* 2008;68(23):9686-92.
570. Jiao J, Zhang R, Li Z, Yin Y, Fang X, Ding X, et al. Nuclear Smad6 promotes gliomagenesis by negatively regulating PIAS3-mediated STAT3 inhibition. *Nat Commun.* 2018;9(1):2504.
571. Li Q, Wu H, Chen B, Hu G, Huang L, Qin K, et al. SNPs in the TGF-β signaling pathway are associated with increased risk of brain metastasis in patients with non-small-cell lung cancer. *PLoS One.* 2012;7(12):51713.
572. CLINVAR-NCBI. (2022). CLINVAR-NCBI web sitesi. Erişim: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/471750/?oq=rs753456441&m=NM_005585.5\(SMAD6\):c.171C%3EG%20\(p.Arg57=\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/471750/?oq=rs753456441&m=NM_005585.5(SMAD6):c.171C%3EG%20(p.Arg57=)) Erişim Tarihi: 04.06.2022.
573. Lim CK, Abolhassani H, Appelberg SK, Sundin M, Hammarström L. *IL2RG* hypomorphic mutation: identification of a novel pathogenic mutation in exon 8 and a review of the literature. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019(5);15:2.
574. Hofmann SR, Lam AQ, Frank S, Zhou YJ, Ramos HL, Kanno Y, et al. Jak3-independent trafcking of the common gamma chain receptor subunit: chaperone function of Jaks revisited. *Mol Cell Biol.* 2004;24(11):5039–5049.
575. Mishra J, Waters CM, Kumar N. Molecular mechanism of interleukin2-induced mucosal homeostasis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012;302(5):735–747.
576. Russell SM, Johnston JA, Noguchi M, Kawamura M, Bacon CM, Friedmann M, et al. Interaction of IL-2R beta and gamma c chains with Jak1 and Jak3: implications for XSCID and XCID. *Science.* 1994;266(5187):1042–1045.
577. Niemela JE, Puck JM, Fischer RE, Fleisher TA, Hsu AP. Efficient detection of thirty-seven new *IL2RG* mutations in human X-linked severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2000;95(1):33–38.
578. Puck JM, Pepper AE, Henthorn PS, Candotti F, Isakov J, Whitwam T, et al. Mutation analysis of *IL2RG* in human X-linked severe combined immunodeficiency. *Blood.* 1997;89(6):1968–1977.

579. Ting SS, Leigh D, Lindeman R, Ziegler JB. Identification of X-linked severe combined immunodeficiency by mutation analysis of blood and hair roots. *Br J Haematol.* 1999;106(1):190–4.
580. Kumaki S, Ochs HD, Kuropatwinski KK, Konno T, Timour MS, Cosman D, et al. A novel mutant gamma chain from a patient with typical phenotype of X-linked severe combined immunodeficiency (SCID) has partial signalling function for mediating IL-2 and IL-4 receptor action. *Clin Exp Immunol.* 1999;115(2):356–61.
581. Wu X, Sun M, Yang Z, Lu C, Wang Q, Wang H, et al. The roles of CCR9/CCL25 in inflammation and inflammation-associated diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:686548.
582. Yin Y, Yao S, Hu Y, Feng Y, Li M, Bian Z, et al. The immune-microenvironment confers chemoresistance of colorectal cancer through macrophage-derived IL6. *Clin Cancer Res.* 2017;23(23):7375-7387.
583. Kumari N, Dwarkanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biol.* 2016;37(9):11553-11572.
584. Tsoi H, Man EPS, Chau KM, Khoo US. Targeting the IL-6/STAT3 signalling cascade to reverse tamoxifen resistance in estrogen receptor positive breast cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(7):1511.
585. UniProt. (2022). UniProt web sitesi. Erişim: <https://www.uniprot.org/uniprot/?query=IL-6R&sort=score> Erişim Tarihi: 04.06.2022.
586. van Zelst-Stams WA, Scheffer H, Veltman JA. Clinical exome sequencing in daily practice: 1,000 patients and beyond. *Genome Med.* 2014;6:2.
587. Krumm N, O'Roak BJ, Shendure J, Eichler EE. A de novo convergence of autism genetics and molecular neuroscience. *Trends Neurosci.* 2014;37:95–105.
588. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013;15:565–574.
589. Castellana S, Mazza T. Congruency in the prediction of pathogenic missense mutations: state-of-the-art web-based tools. *Brief Bioinform.* 2013;14:448–459.
590. Arrieta-Bolaños E, Madrigal JA, Shaw BE. Transforming growth factor- β 1 polymorphisms and the outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Immunogenet.* 2012;39(3):192-202.
591. Lelbach A, Muzes G, Feher J. Current perspectives of catabolic mediators of cancer cachexia. *Med Sci Monit.* 2007;13(9):168-173.

592. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Foster JG, et. al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-423.

EK 1: Etik Kurul Onayı



Sayı :
Konu :

26.01.2021

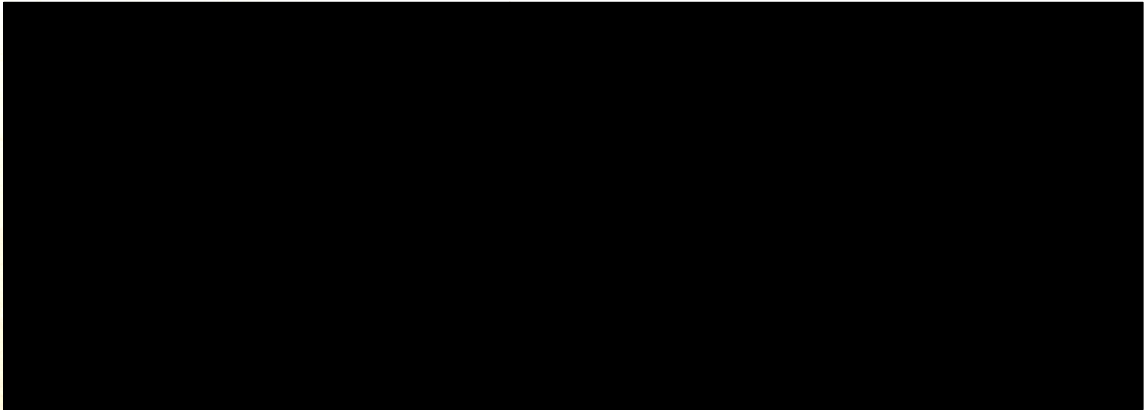
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

Tıbbi Genetik Doktora Programı öğrencisi Derya Yaman tarafından yürütülecek olan "Kanser olgularında ve ailesel kanser yatkınlığı nedeniyle klinik ekzom dizi analizi da sitokinler ve ilişkili sinyal yollarındaki değişiklikler" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz tarafından uygun bulunmuştur. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.



EK 2: ACMG Değerlendirmelerinin Açıklaması (592)

PATOJENİK ETKİ

Çok Güçlü Patojenite

PVS1: Bu tanım, hastalıkta etkili genlerdeki fonksiyon kaybının değerlendirilmesinde kullanılır. Patojenik fonksiyon kaybı mutasyonuna sahip olan genlerde kanonik transkriptin çerçeve kayması, anlamsız mutasyon ve splice bölgesi mutasyonlarını kapsar.

Güçlü Patojenite

PS1: Nükleotid değişikliğinden bağımsız olarak önceden patojenik varyant olarak belirlenmiş aynı amino asit değişikliklerini kapsar.

PS2: Hastalığı olan ve aile öyküsü olmayan bir hastada de novo varyant oluşumunu kapsar.

PS3: Gen veya gen ürünü üzerinde zararlı bir etkiyi destekleyen iyi yapılandırılmış in vitro veya in vivo fonksiyonel çalışmalarda ortaya konmuş varyantları kapsar.

PS4: Etkilenen bireylerde varyantın prevalansı, kontrollerdeki prevalansa kıyasla önemli ölçüde artmıştır.

Orta Patojenite

PM1: Mutasyonel sıcak noktada ve/veya kritik işlevsel bir alanda (örn. bir enzimin aktif bölgesinde) benign bir değişikliği olmayan varyantlar için kullanılır.

PM2: Ekzom Dizileme Projesi, 1000 Genom Projesi veya Ekzom Toplama Konsorsiyumu'nda kontrollerde bulunmayan veya resesif paterndeysede aşırı düşük frekansta tespit edilen varyantları kapsar.

PM3: Ebeveynlerin (veya çocuklarının) test edilmesini gerektiren patojenik varyanta sahip trans-gen özellikle resesif bozukluklarda mevcut varyantları kapsar.

PM4: Tekrar bölgelerinde yer almayan ve çerçeve kaymasına neden olmayan indel değişimlerine bağlı protein uzunluğunda değişimlerle karakterize varyantları tanımlar.

PM5: Patojenik olduğu belirlenen farklı bir yanlış anlamlı varyantın daha önce görüldüğü bir amino asit kalıntısında yeni yanlış anlamlı varyantların varlığı ile karakterizedir.

PM6: Ebeveyn teyidi olmadan de novo kabul edilen varyantları kapsar.

Destekleyici Patojenite

PP1: Hastalığa neden olduğu kesin olarak bilinen bir genin, etkilenen birden fazla aile üyesinde hastalık ile birlikte segregasyonu ile karakterizedir.

PP2: Düşük oranda benign yanlış anlamlı varyasyona sahip olan ve yanlış anlamlı varyantların yaygın bir hastalık mekanizması ile ilişkili olduğu varyantı tanımlar.

PP3: Birden fazla sayısal veri algoritmaları, gen veya gen ürünü üzerinde varyanta bağlı oluşan zararlı etkiyi destekler.

PP4: Hastanın fenotipi veya aile öyküsü, tek bir genetik etiyojolojiye sahip bir hastalık için oldukça spesifiktir.

PP5: Saygın kaynakların varyantı patojenik olarak bildirdiği, ancak laboratuvarın bağımsız bir değerlendirme yapması için gerekli verinin mevcut olmadığı varyantları kapsar.

BENİGN ETKİ

Bağımsız Benign Etki

BA1: Alel sıklığı, Ekzom Dizileme Projesi, 1000 Genom Projesi veya Ekzom Toplama Konsorsiyumu'nda >%5'tir.

Güçlü Benign Etki

BS1: Alel sıklığı, hastalık için beklenenden daha fazladır.

BS2: Sağlıklı bir yetişkin bireyde, erken yaşta tam penetrasyonun beklendiği, resesif (homozigot), dominant (heterozigot) veya X'e bağlı (hemizigot) bozuklukları kapsar.

BS3: İyi kurulmuş in vitro veya in vivo fonksiyonel çalışmalarda, protein fonksiyonu veya splicing üzerinde hiçbir zararlı etki göstermeyen varyantlarla karakterizedir.

BS4: Bir ailenin etkilenen üyelerinde segregasyon eksikliği ile karakterize varyantlardır.

Destekleyici Benign Etki

BP1: Hastalık patogenezinden sorumlu olduğu bilinen ve temelde trunkasyona yol açan yanlış anlamlı gen varyantlarıdır.

BP2: Tamamen penetran dominant bir gen/bozukluk için patojenik bir trans- gen varyantı veya herhangi bir kalıtım modelinde patojenik cis- gen varyantı mevcuttur.

BP3: Bilinen bir işlevi olmayan tekrarlayan bir bölgede çerçeve içi delesyon ve insersiyonla karakterizedir.

BP4: Çoklu sayısal veri algoritmalarına göre gen veya gen ürünü üzerinde hiçbir etki göstermeyen varyantları kapsar.

BP5: Hastalığa sebep olabilecek alternatif moleküler temel ile ilişkili varyantları kapsar.

BP6: Saygın kaynakların varyantı benign olarak bildirdiği, ancak laboratuvarın bağımsız bir değerlendirme yapması için yeterli verinin olmadığı varyantları içerir.

BP7: Splicing tahmin algoritmalarına göre splicing konsensüs dizisine hiçbir etkisi olmayan veya yeni bir splicing bölgesi yaratılmasında rolü gösterilmemiş ve nükleotidin yüksek oranda korunmadığı sinonim (sessiz) bir varyant ile karakterizedir.