

DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2025.4.011>

UŞAQLIQ BOYNUNUN İNSAN PAPİLLOMAVİRUSU İLƏ ƏLAQƏLİ OLMAYAN XƏRÇƏNGİ ZAMANI ŞİŞ TOXUMASI HÜCEYRƏLƏRİNDƏ PI3K/AKT YOLUNUN GENETİK DƏYİŞİKLİKLƏRİ

K.S.Mərdanova*Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan*

Xülasə. Məqalədə şərh edilən tədqiqat işi insan papilloma virusu (Human PapillomaVirus-HPV) infeksiyası aşkarlanmamış uşaqlıq boynu xərçəngi zamanı PI3K/AKT/mTOR siqnal yoluna aid genetik dəyişikliklərin tezliyinin və bu dəyişikliklərin klinik xüsusiyyətlərlə əlaqəsinin öyrənilməsinə həsr edilmişdir. Tədqiqata 2017-2020-ci illərdə müvafiq diaqnoz qoyulmuş 116 xəstə daxil edilmişdir. Genetik analizlər şiş toxumasından əldə olunmuş DNT üzərində aparılmışdır. PAM siqnal yolunda yer alan gen dəyişiklikləri PZR metodu ilə qiymətləndirilmişdir. Ümumi mutasiya tezliyi 42,2% olmuş və ən çox rast gəlinən dəyişiklik PIK3CA genində qeydə alınmışdır (24,1%). AKT1 və PTEN mutasiyaları müvafiq olaraq xəstələrin 10,3% və 7,8%-də aşkarlanmışdır. Bakı şəhərindən olan xəstələrdə PAM siqnal yoluna aid mutasiyaların tezliyi region mənşəli xəstələrlə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur (45,8% vs 25,0%; $p < 0,05$). Mutasiya aşkarlanma tezliyinin yaş qrupları ($p = 0,042$), FIGO mərhələləri ($p = 0,042$) və histoloji tiplər ($p = 0,038$) üzrə də statistik fərqlilik göstərdiyi müəyyən edilmişdir. PIK3CA geninin mutasiyaları daha çox erkən mərhələlərdə, AKT1 və PTEN mutasiyaları isə irəliləmiş xəstəlik mərhələlərində üstünlük təşkil etmişdir. Nəticələr göstərir ki, PI3K/AKT/mTOR siqnal yolunun genetik pozulmaları uşaqlıq boynu xərçəngi xəstələrində xəstəliyin gedişatı, mərhələsi və histoloji tipi üzrə fərqli paylanır və həm proqnostik, həm də potensial prediktiv biomarker kimi klinik əhəmiyyət daşıyır.

Açar sözlər: HPV-mənfi uşaqlıq boynu xərçəngi, PI3K/AKT*/mTOR** (PAM) siqnal yolu, genetik dəyişikliklər, molekulyar biomarker, proqnoz

Ключевые слова: HPV-негативный рак шейки матки, PI3K/AKT/mTOR (PAM) сигнальный путь, генетические изменения, молекулярный биомаркер, прогноз

Keywords: HPV-negative cervical cancer, PI3K/AKT/mTOR (PAM) signaling pathway, genetic alterations, molecular biomarker, prognosis

Uşaqlıq boynu xərçəngi (UBX) iqtisadi cəhətdən inkişaf etmiş ölkələrdə skrininq proqramları və HPV peyvəndinin geniş tətbiqi nəticəsində azalmaqda olsa da, bir çox regionlarda diaqnostikanın gecikməsi səbəbindən gec mərhələlərdə aşkarlanır və nəticədə xəstələrin yaşama müddəti əhəmiyyətli dərəcədə məhdudlaşır [1].

Uşaqlıq boynu xərçənginin əsas etioloji amili yüksək riskli HPV infeksiyası olsa da, xəstəliyin klinik müxtəlifliyini və müalicəyə cavab xüsusiyyətlərini təkcə viral təsirlə izah etmək mümkün deyil. Son tədqiqatlar göstərir ki, şişin molekulyar mənzərəsində xüsusilə PI3K/AKT/mTOR siqnal yolu (ədəbiyyatda çox vaxt PAM kimi göstərilir) pozuntuları əsas

patogen mexanizmlərdən biri kimi ön plana çıxır [2]. Genom miqyaslı analizlər və müxtəlif kohort tədqiqatlarının nəticələri göstərir ki, fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat 3-kinaza (PIK3CA – phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase) geninin mutasiyaları uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələrdə ən çox rast gəlinən molekulyar dəyişikliklərdən biridir. Bununla yanaşı, fosfataza və tensin homoloqu (PTEN – phosphatase and tensin homolog) geninin hər hansı bir səbəbdən funksiyasını itirməsi — mutasiya və ya metiliasiyaya bağlı fəaliyyətin zəifləməsi daxil olmaqla — PAM siqnal yolunun aktivləşməsində mühüm rol oynayır. Nisbətən az hallarda isə AKT1 serin-treonin kinaza 1 (AKT1-serine-threonine kinase-1)

* PI3K/AKT (ingiliscə PI3K/AKT pathway) – fosfatidilinozitol-3-kinaza/protein kinaza B yolu

** mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin) – Rapamisinə həssas mexaniki siqnal yolu

1) kimi “driver” dəyişikliklərə rast gəlinir ki, bunlar da PAM signal yolunun disrequlyasiyasına və şişin bioloji davranışına əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərir [3]. Bu dəyişikliklər proliferasiya, metabolizm, DNT zədəsinin reparasiyası və immun xəbərdarlıq yollarına təsir etməklə invazivlik, metastaz, eləcə də radio- və kimyaterapiyaya rezistentlik fenotiplərinin formalaşmasına səbəb olur [4]. PIK3CA mutasiyalarının (xüsusən E542K/E545K spiral quruluş və H1047R kinaza hotspotları) müxtəlif tədqiqatlarda ~25-40% həddində olduğu bildirilib; bu dəyişikliklər çox vaxt 3q26 amplifikasiyası, FBXW7 və ARID1A kimi genlərlə birgə baş verir və bəzi işlərdə daha yüksək maliqnezasiya yükü ilə əlaqələndirilir.

Bununla yanaşı, PIK3CA-nın proqnostik dəyəri barədə nəticələr birmənalı deyil: bir sıra tədqiqatçılar proqnoza mənfi təsirini göstərdikləri halda, digərləri assosiasiyanın zəif olduğunu və ya ümumiyyətlə olmadığını iddia edirlər [5].

PTEN-in metilləşmə ilə əlaqəli olan ekspressiya itkisi və ya zülal səviyyəsinin azalması şişin daha böyük olması diferensiasiyasının zəifliyi, limfa düyününə metastaz və daha yüksək FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) mərhələsi ilə əlaqələndirilmişdir [6].

PAM yolunun aktivləşməsi UBX-nin müalicə strategiyalarını da maraq dairəsinə gətirir: preklinik modellərdə PI3K, AKT və mTOR inhibitorları sinergistik kombinasiyalarda sınaqdan keçirilir; klinik şəraitdə isə bu siniflərin seçilmiş biomarker-müsbət xəstələrdə perspektivi araşdırılır [7]. Lakin real klinik praktikada xəstə seçimi üçün etibarlı biomarkerlərin müəyyənləşdirilməsi və bu dəyişikliklərin klinik-patoloji xüsusiyyətlərlə (histoloji tip, FIGO mərhələsi, limfa düyünlərinin statusu, yaş, müalicə modalizasiyası) əlaqəsinin dəqiq xəritələnməsi zəruridir. Bu səbəbdən də, məqalədə haqqında məlumat verilən tədqiqatın məqsədi UBX xəstələrində PAM signal yolunun genetik dəyişikliklərinin klinik-patoloji göstəricilərə görə paylanmasını müəyyənləşdirmək, mümkün proqnostik və prediktiv assosiasiyaları qiymətləndirmək və gələcək biomarker yönümlü müalicə üçün əsaslı dəlillər təqdim etməkdir.

Tədqiqatın material və metodları. Retropektiv-kohort tipli klinik və molekulyar-genetik analizlərə əsaslanan bu tədqiqat işi, Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya

Mərkəzinin (MOM) Onkoginekologiya və Molekulyar Onkologiya Laboratoriyalarında (MOL) 2017-2020-ci illər ərzində həyata keçirilmişdir. Tədqiqat Milli Onkologiya Mərkəzinin Etik Komissiyası tərəfindən təsdiqlənmişdir (Protokol № D/8-1074). Tədqiqata MOM-un şişönü xəstəliklərin diaqnostikası və müalicəsi şöbəsinə müraciət etmiş və uşaqlıq boynu xərçəngi diaqnozu qoyulmuş qadınlar cəlb edilmişdir. Molekulyar-genetik analizlər MOM-un Molekulyar Onkologiya Laboratoriyasında həyata keçirilib. Tədqiqata HPV-negativ 116 xəstə daxil edilib.

Genetik materialın (DNT) ayrılması parafin bloklardakı (FFPE) şiş nümunələrindən Qiagen firmasının reaktiv dəstləri (kitləri) vasitəsilə istehsalçının protokoluna uyğun olaraq aparılmışdır.

PIK3CA geninin genotiplənmə analizi EntroGen firmasının PIK3CA (cat. PI3K-RT48, EntroGen Inc., CA, USA) dəsti ilə istehsalçının təlimatına uyğun şəkildə aparılmışdır. Analiz FFPE şiş nümunələrindən ayrılmış genom DNT üzərində real-time PCR (qPCR) prinsipi əsasında həyata keçirilmişdir. Bu dəst PIK3CA genində 11 somatik mutasiyanı (C420R; Exon 9: E542K, E545A, E545D, E545G, E545K, Q546E, Q546R; Exon 20: H1047L, H1047R, H1047Y) 6 reaksiya/sınaq formatında aşkarlayır və FAM, ROX və Cy5 kanalları üzrə signal oxunuşunu tələb edir. Daxili və xarici nəzarətlər istehsalçı tərəfindən təmin olunur. Ölçmələr FAM/ROX/Cy5 kanallarını oxuya bilən real-time PCR cihazında aparılmış, nəticələrin interpretasiyası və keyfiyyət meyarları (daxili kontrolun keçməsi və mutasiya-spesifik signalın görünməsi) istehsalçının alqoritminə əsasən qiymətləndirilmişdir.

Gen ifadə analizi (PTEN, AKT1, mTOR). Gen ifadəsinin kəmiyyətə qiymətləndirilməsi bir addımlı RT-qPCR protokolu ilə həyata keçirilmişdir. Nümunələr (oligonukleotidlər) DİT (Türkiyə) şirkətində hazırlanmışdır. Reaksiyalar istehsalçının təlimatına uyğun qurulmuş, ölçmələr BioRad firmasının CFX96 Real-Time PCR platformasında (USA) aparılmışdır.

Öldə edilən məlumatın statistik təhlili. IBM SPSS Statistics proqramının (versiya 20.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) köməyi ilə aparılmışdır. Məlumatların paylanması Shapiro-Wilk testi vasitəsilə qiymətləndirilmişdir. Normal paylanma müşahidə olunan hallarda parametrik testlər (Student t-testi, ANOVA), qeyri-normal paylanma zamanı isə Mann-Whitney (U) və Kruskal-Wallis testləri tətbiq edilmişdir. Kateqorik dəyişənlərin müqayisəsi üçün χ^2 (chi-square) və ya Fisher exact testindən istifadə edilmişdir.

Yaşama müddətinin analizi Kaplan-Meier

metodu ilə aparılmış, qruplararası fərqlər log-rank testi ilə qiymətləndirilmişdir. Çox-dəyişkənli analiz üçün Cox-un proporsional risklər modeli tətbiq edilmişdir. Nəticələr orta göstərici $\pm$ standart meyl ($M \pm SD$) və ya median (minimum–maksimum) şəklində təqdim edilmişdir. Statistik əhəmiyyət səviyyəsi $p < 0,05$ olaraq qəbul edilmişdir. Ümumi yaşama müddəti (ÜY) median dəyərlərə əsasən qiymətləndirilmiş və müvafiq nəticələr mətn-də təqdim edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Tədqiqata cəlb edilmiş 116 uşaqlıq boynu xərçəngi (UBX) xəstəsindən 49-da (42,2%) PAM siqnal yoluna aid genetik dəyişikliklər aşkarlanmışdır. Ən yüksək mutasiya tezliyi PIK3CA genində müşahidə edilmişdir, 28 xəstədə (24,1%). AKT1 mutasiyası 12 xəstədə (10,3%), PTEN genində dəyişiklik isə 9 xəstədə (7,8%) müəyyən edilmişdir. 67 xəstədə (57,8%) bu yola aid hər hansı genetik dəyişiklik aşkarlanmamış və bu qrup “vəhşi tip” (və ya normal tip) kimi qiymətləndirilmişdir. Bu nəticələr göstərir ki, PAM siqnal yolunun aktivləşməsi uşaqlıq boynu xərçəngi xəstələrinin yarıya yaxın qisminə müşahidə edilir və bu da yolun onkogenezdə mühim iştirakını təsdiqləyir. Xüsusilə, PIK3CA mutasiyaları bu xəstələrdə əsas dəyişiklik kimi iştirak edir və bu genin aktivləşməsi hüceyrə proliferasiyası, metabolik aktivlik və müalicəyə qarşı davamlılıqla əlaqələndirilə bilər.

Əldə edilən nəticələr bir sıra əcnəbi tədqiqatçıların nəticələrinə uyğun gəlir. Son illərdə aparılan genişmiqyaslı genom analizləri də PIK3CA mutasiyalarının uşaqlıq boynu xərçəngi hallarında ən çox rast gəlinən molekulyar dəyişikliklərdən biri olduğunu göstərmişdir [4-6]. Bu mutasiyalar adətən ekson 9 (E542K, E545K) və ekson 20 (H1047R, H1047Y) bölgələrində cəmlənir və PI3K/AKT/mTOR yolunun hiperaktivləşməsinə səbəb olur [5].

PTEN mutasiyalarının nisbətən aşağı tezlikdə olması (7,8%) bu genin funksional itkisinin daha çox epigenetik səviyyədə (metilləşmə və ya zülal səviyyəsində azalma)

olduğunu ehtimal etmək olar [6]. AT1 genində mutasiyaların aşkarlanması (10,3%) isə bu yolun aşağı hissəsində də aktivləşmə mexanizmlərinin olduğunu göstərir və bəzi hallarda PIK3CA ilə müştərək mutasiyalar şəklində rast gəlinə bilər [6-8].

Vəhşi tip (adı çəkilən genlərdə dəyişiklik olmayan) qrupun üstünlük təşkil etməsi (57,8%), xəstələrin bir hissəsində xərçəngin inkişafında alternativ siqnal yollarının, məsələn, RAS/RAF/MEK/ERK və ya WNT/ β -catenin kaskadlarının – iştirak etdiyini göstərə bilər. Bu səbəbdən, PAM siqnal yoluna aid mutasiyaların aşkarlanması yalnız diaqnostik deyil, həm də proqnostik və prediktiv biomarker kimi əhəmiyyət daşıyır. Aparılan tədqiqatlar göstərir ki, PIK3CA və AKT1 mutasiyaları ümumi yaşama müddətinin (YM) qısalması ilə müşayiət edilə bilər və hədəflənmiş terapiyalar (məsələn, mTOR inhibitorları və PI3K inhibitorları) bu pasiyent qrupunda potensial fayda verə bilər [7].

1-ci cədvəldə göstəriləndiyi kimi, uşaqlıq boynunda xərçəng olan xəstələrin genetik dəyişikliklərinin tezliyi yaşayış yerindən asılı olaraq fərqlənmişdir. Bakı şəhərindən olan 48 xəstədən 22-də (45,8%) PAM siqnal yoluna aid genetik dəyişikliklər (PIK3CA, AKT1 və ya PTEN mutasiyası) müəyyən edilmişdir.

Bu qrupda PIK3CA mutasiyası 14 xəstədə (29,2%), AKT1 mutasiyası 6 xəstədə (12,5%), PTEN mutasiyası isə 2 xəstədə (4,2%) aşkarlanmışdır. Bakı qrupunda yalnız 26 xəstədə (54,1 %) vəhşi tip aşkarlanmışdır. Regionlardan olan 68 xəstədən isə yalnız 17-də (25,0 %) PAM yoluna aid mutasiyalar aşkarlanmışdır. Bu qrupda PIK3CA mutasiyası 11 xəstədə (16,2 %), AKT1 və PTEN mutasiyalarının hər biri 3 xəstədə (müvafiq olaraq 4,4 %) qeydə alınmışdır. Region mənşəli xəstələrin böyük əksəriyyəti, 51 nəfər (75,0 %), “vəhşi tip” genetik profilə malik olmuşdur. Bu nəticə göstərir ki, şəhər mühitində yaşayan xəstələrdə PAM siqnal yoluna aid genetik mutasiyalar daha tez-tez qeydə alınmışdır. Mutasiya tezliyinin şəhər xəstələrində region xəstələri ilə müqayisədə iki dəfəyə ya-

Cədvəl 1. Xəstələrin yaşayış yerinə görə ümumi genetik bölgüsü

Yaşayış yeri	Xəstə sayı (n)	PIK3CA (+)	AKT1 (+)	PTEN (+)	Vəhşi-tip
Bakı ş.	48	14 (29,2%)	6 (12,5%)	2 (4,2%)	26 (54,1%)
Regionlar	68	11 (16,2%)	3 (4,4%)	3 (4,4%)	51 (75,0%)

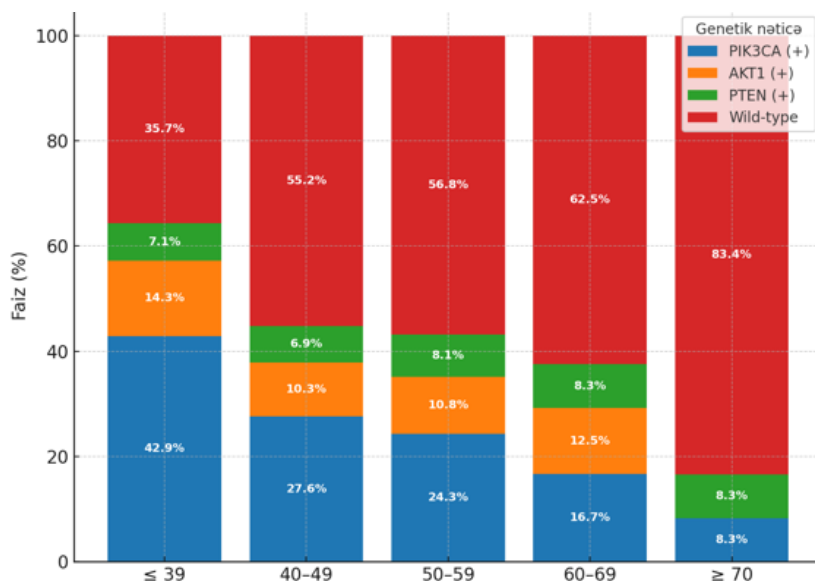
xın yüksək olması (45,8% vs 25,0%) və fərqlin statistik olaraq əhəmiyyətli çıxması ($p < 0,05$) şəhər mühitinə xas olan faktorların — ekoloji təsirlər, həyat təzi, qidalanma fərqləri və ya digər sosiodemoqrafik amillərin genetik dəyişikliklərin yaranmasına təsir göstərə biləcəyi ehtimalını gücləndirir.

Bu nəticələr göstərir ki, yaşayış yeri və urbanizasiya səviyyəsi uşaqlıq boynu xərçəngi hüceyrələrində genetik dəyişikliklərin tezliyinə təsir göstərə bilən mümkün epidemioloji amillərdən biridir. Bakı əhatəsində olan xəstələrdə PIK3CA və AKT1 mutasiyalarının daha çox olması, böyük şəhərlərdə ətraf mühit amillərinin (hava çirklənməsi, ağır metallar, pestisidlər, siqaret və passiv tütünə məruz qalma, stress və həyat təzi faktorları) mənfi təsiri ilə əlaqələndirilə bilər. Fərqlər həm də sosial-iqtisadi və tibbi infrastruktur fərqləri ilə bağlı ola bilər. Şəhər xəstələrində daha erkən diaqnostika və molekulyar testlərə çıxış imkanı olduğu üçün mutasiyaların aşkar tezliyi daha yüksək görünə bilər. Lakin oxşar tendensiya digər ölkələrdə də müşahidə edilmişdir. Məsələn, Hindistan və Braziliya kimi inkişaf etməkdə olan ölkələrdə şəhər əhalisində PIK3CA mutasiyası tezliyinin daha çox olduğu bildirilmişdir [9, 10]. Bu fərqlilik ətraf mühit və genetik amillərin qarşılıqlı təsirini əks etdirə bilər və gələcəkdə molekulyar-epidemioloji tədqiqatlarda nəzərə alınmalıdır.

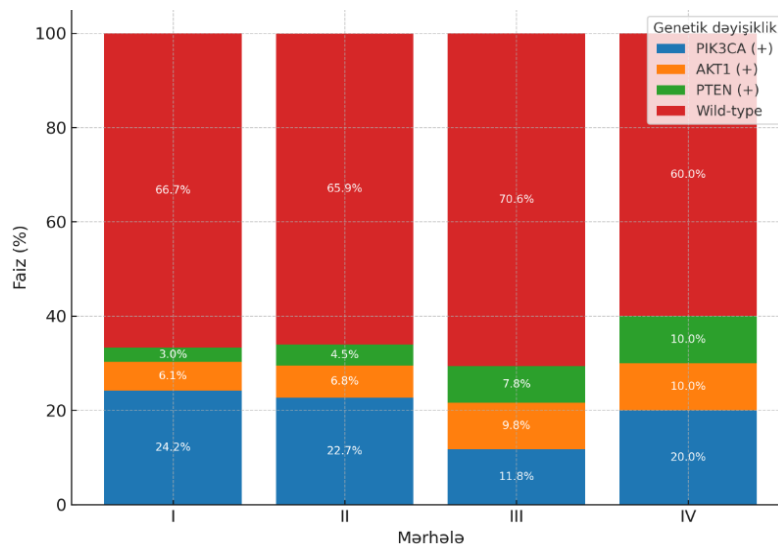
Bakı qrupunda yüksək mutasiya yükü olan xəstələrdə ümumi yaşama müddətinin (YM)

nisbətən aşağı olması müşahidə edilərsə, bu, həm bioloji (molekulyar aktivlik), həm də həyat təzi faktorları ilə əlaqələndirilə bilər.

1-ci şəkildə uşaqlıq boynu xərçəngi olan qadınlarda PIK3CA, AKT1, PTEN mutasiyaları və vəhşi tip statusunun yaş qrupları üzrə paylanması göstərilmişdir. Hər bir yaş qrupu üçün sütunlar yüz faiz strukturlu şəkildə təqdim olunmuş və həmin qrupda müxtəlif mutasiya növlərinin hansı faizlə müşahidə edildiyi əks etdirilmişdir. Şəkildən göründüyü kimi, gənc yaş qrupunda 39 yaşdan aşağı olanlar arasında mutasiya tezliyi nisbətən aşağıdır və (vəhşi tip) halların payı daha yüksəkdir. 40-dan 69 yaşadək olan şəxslərdə PIK3CA və digər mutasiyaların tezliyi tədricən artır, 70 yaşdan yuxarı şəxslərdə isə mutasiyasız vəhşi tip hallar aydın şəkildə üstünlük təşkil edir. Ən yüksək mutasiya yükü 50-dən 59 yaşadək olan qrupda, ən aşağı isə 39 yaşdan aşağı olanlarda qeydə alınmışdır. Bu nəticələr UBX xəstələrində PI3K/AKT siqnal yoluna aid genetik dəyişikliklərin daha gec yaş dövrlərində toplanma ehtimalının artdığını göstərir. Bu isə yaşlanma ilə əlaqəli kumulativ epigenetik dəyişikliklərin zamanla hüceyrələrdə ardıcıl şəkildə toplanaraq gen ifadəsini dəyişməsi və mutasiya prosesini gücləndirməsi ilə izah oluna bilər [11]. **1-ci şəkildə** müxtəlif yaş qrupundan olan UBX-li xəstələrdə mutasiyaların paylanma səviyyəsi əks etdirilmişdir. Müşahidə edilən fərqlərin təsadüfi olub-olmamasını qiymətləndirmək



Şəkil 1. Uşaqlıq boynu xərçəngi olan qadınlarda mutasiyaların yaş qruplarına görə paylanması



Şəkil 2. Uşaqlıq boynu xərçəngi xəstələrində PAM siqnal yoluna aid genetik dəyişikliklərin FİGO mərhələlərinə görə paylanması

üçün aparılan chi-square (χ^2) testi mutasiya tezliklərinin yaş qrupları üzrə statistik olaraq əhəmiyyətli dərəcədə fərqləndiyini göstərmişdir ($\chi^2=8,21$; $p=0,042$). Bu nəticə yaş artdıqca PAM siqnal yoluna aid genetik dəyişikliklərin paylanma strukturunda əhəmiyyətli dəyişikliklərin baş verdiyini göstərir.

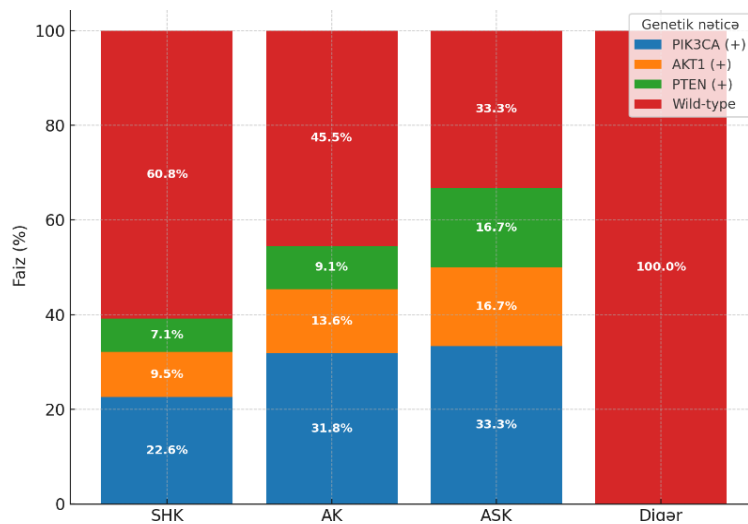
Əvvəlki tədqiqatlar da göstərmişdir ki, PIK3CA mutasiyaları daha çox 40 yaşdan aşağı qadınlarda müşahidə edilir və bu mutasiyalar erkən başlanğıclı, HPV-mənfi və proqressiv gedişli hallar üçün xarakterik ola bilər [10, 12].

2-ci şəkildə uşaqlıq boynu xərçəngi xəstələrində PAM siqnal yoluna aid genetik dəyişikliklərin FİGO mərhələlərinə görə paylanması göstərilir. Aparılmış analiz göstərir ki, PAM siqnal yoluna aid genetik dəyişikliklər uşaqlıq boynu xərçənginin müxtəlif mərhələlərində fərqli paylanır. Ən çox rast gəlinən mutasiya PIK3CA olub, xüsusilə erkən mərhələlərdə üstünlük təşkil edir. AKT1 və PTEN dəyişikliklərinin payı isə daha çox irəliləmiş mərhələlərdə artır və bu, xəstəliyin proqressiyası ilə əlaqəli ola bilər. Wild-type hallarının mərhələlər artdıqca azalması, ümumilikdə genomik qeyri-sabitliyin dərinləşdiyini və çoxgenli zədələnmələrin şişin aqressivliyinə təsir etdiyini göstərir.

3-cü şəkildə PIK3CA, AKT1, PTEN mutasiyalarının və “vəhşi tip”ə aid olan qrupun histoloji tiplərə görə paylanması göstərilir. Araşdırmalar göstərmişdir ki, müxtəlif histoloji alt tiplər arasında PI3K/AKT/PTEN (PAM) yoluna aid genetik dəyişikliklərin yayılma tezliyi fərqlənir və bu fərqlər şişin bioloji

davranışını əhəmiyyətli dərəcədə müəyyən edə bilər. Analiz nəticəsində histoloji tiplə genetik dəyişikliklərin tezliyi arasında statistik əhəmiyyətli əlaqə müəyyən olunmuşdur ($\chi^2 = 14,83$, $df = 6$, $p = 0,038$). Bu, mutasiya paylanmasının təsadüfi olmadığını, əksinə, müəyyən histoloji strukturların spesifik molekulyar xüsusiyyətlərə malik olduğunu göstərir. Əldə edilən nəticələr PAM yolunun genetik pozulmaları xüsusilə adenoskvamöz və adenokarsinoma alt tiplərində daha yüksək tezliklə müşahidə olunduğunu göstərir. Bu alt tiplərdə PIK3CA mutasiyalarına dominant şəkildə rast gəlinir ki, bu da həmin şişlərin daha aqressiv fenotip və invaziv potensiala malik olması ehtimalını artırır. Skvamoz hüceyrəli karsinomada isə vəhşi tip halları daha geniş yayılmış şəkildə müşahidə edilmişdir, bu isə həmin histoloji tiptə PI3K/AKT/PTEN yolunda genetik dəyişikliklərin nisbətən daha az rol oynadığını göstərmişdir. Bununla belə, skvamöz karsinomada müşahidə olunan az saylı mutasiya hallarının da şişin inkişaf dinamikasına təsir göstərə biləcəyi istisna etmək olmaz [11].

Bu məlumatlar ümumilikdə göstərir ki, uşaqlıq boynu xərçənginin histoloji müxtəlifliyi molekulyar səviyyədə də öz əksini tapır və xüsusilə adenokarsinoma spektrində PAM yolunun aktivliyini artıran mutasiyaların üstünlük təşkil etməsi həmin xəstə qrupunda hədəfli terapiyaların — PI3K inhibitorları və ya AKT/MTOR yolunu tənzimləyən dərmanların potensial effektivliyinə dair mühüm ipuçları verir.



Şəkil 3. Uşaqlıq boynu xərçəngi (UBX) xəstələrində PI3K/AKT/mTOR siqnal yoluna aid genetik dəyişikliklərin histoloji tiplərə görə paylanması

Beləliklə, müəyyən edilmişdir ki, uşaqlıq boynu xərçəngi xəstələrində PAM siqnal yolunun genetik dəyişiklikləri xəstəliyin klinik-patoloji göstəriciləri ilə sıx əlaqəlidir. Ən çox rast gəlinən mutasiya PIK3CA (24,1%) olub və əsasən I–II mərhələlərdə aşkarlanmışdır, bu da erkən mərhələdə hədəflənmiş terapiya üçün potensial biomarkeri kimi onun rolunu göstərir. AKT1 (10,3%) və PTEN (7,8%) mutasiyaları isə daha çox III-IV mərhələlərdə müşahidə edilmiş, xəstəliyin proqressiv gedişatı və pis proqnozla assosiasiyada olmuşdur. Mutasiya

yükünün 50-59 yaş qrupunda daha yüksək olması, bu genetik dəyişikliklərin artımının yaşla əlaqəli olması ehtimalını artırır. Ümumilikdə, PI3K/AKT yolunun genetik dəyişiklikləri uşaqlıq boynu xərçənginin bioloji gedişatına və proqnozuna təsir edən mühüm molekulyar mexanizmlər kimi qiymətləndirilməlidir. Xərçəngin bu növü olan xəstələrdə PAM siqnal yolunun genetik dəyişiklikləri, xüsusilə PIK3CA, AKT1 və PTEN mutasiyaları, xəstəliyin mərhələsi və proqnozu ilə sıx assosiasiya göstərmişdir.

ƏDƏBİYYAT – REFERENCES –ЛІТЕРАТУРА

1. Apostolia G., Athanasios Z., Efthalia M., Anastasios P., Maria P., Pavlos M., et al. Cervical Cancer Screening in the HPV-Vaccinated and Digital Era: Reassessing Strategies in Light of Artificial Intelligence and Evolving Risk // *Cancers*, 2025, 17(19); 3179
2. Jiang M., Zhang H., Li J., Zhenwang Z., Xinran Z., Zihang H., Peizhuo Q., et al. PI3K/AKT/mTOR axis in cancer: Mechanisms and therapeutic opportunities // *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 30;6(8):e70295.
3. Martell K., Rahman S., Choi M. Prevalence and prognostic significance of PIK3CA pathway biomarkers in cervical cancer: A systematic review // *Current Oncology*, 2024, v.31, №2, p.120-135.
4. De la Rochefordière A., Kamal M., Floquet A. et al. PIK3CA-pathway mutations predictive of poor response to chemoradiation in cervical cancer // *Clinical Cancer Research*, 2015, v.21, №11, p.2530-2537.
5. Voutsadakis I. PIK3CA mutations in uterine cervix carcinoma // *Journal of Clinical Medicine*, 2021, v.10, №2, p.220.
6. Wen H., Zhang X., Liu D. Genomic profiling of Chinese cervical cancer patients identifies frequent PIK3CA, PTEN and FBXW7 alterations // *Frontiers in Oncology*, 2022, №12, p.825559.
7. Broege A., Kim E., Lee H. Functional assessments of gynecologic cancer models with PAM inhibitors (gedatolisib, alpelisib, capivasertib, everolimus) // *Cancer Treatment and Research Communications*, 2024, v.38, p.100674.
8. Delva, M., Hrin, Y., Delva, İ. Pinçuk, V., Krivçun, A., Silenko. et.al. A Clinical Case of Adult Diagnosis of Microduplication Syndrome of Chromosome 15 at Site 15q11.2 // *Azerbaijan Medical Journal*, 2024, №1, s. 170–178.
9. Priyanka G., Yuvaraj K., Pritam H., Sathish R., Madhur V., Ankita K., et al. Urban–rural disparities in the molecular landscape of cervical cancer in India // *BMC Cancer*, 2025, v.25:67, p.886-905

10. Li S. Age-related differences in PI3K/AKT/mTOR pathway alterations in cervical carcinoma // *Frontiers in Oncology*, 2023, v.13, p.1105839
11. Litvinenko, M., Sevelev, S., Koşelnik, O., Narbutova, T., Buryačkovski, E., Qulbs, O., et.al. The Status of Cervical Cytology in Hiv-Infected Women // *Azerbaijan Medical Journal*, 2022, №3, p. 45–50.
12. Majidova N.B.. Analysis of Risk Factors of the Benign Cervix Diseases Depending on Age Groups // *Azerbaijan Medical Journal*, 2022, №2, 57–63.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПУТИ PI3K/AKT ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ НЕСВЯЗАННОМ С ПАПИЛЛОМАВИРУСОМ ЧЕЛОВЕКА

К.С.Марданова

Национальный Центр Онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан

Резюме. Было проведено исследование с целью изучения частоты генетических изменений, относящихся к сигнальному пути PI3K/AKT/mTOR (РАМ), а также их связи с клиническими характеристиками у пациентов с раком шейки матки, у которых не выявлена инфекция вируса папилломы человека (HPV). В исследование были включены 116 пациентов, у которых соответствующий диагноз был установлен в 2017-2020 годах. Генетический анализ проводился на ДНК, выделенной из опухолевой ткани. Изменения генов, относящихся к сигнальному пути РАМ, оценивались методом ПЦР.

Общая частота мутаций составила 42,2%, при этом наиболее распространённой оказалась мутация в гене PIK3CA (24,1%). Мутации AKT1 и PTEN были выявлены соответственно у 10,3% и 7,8% пациентов. У больных из города Баку частота мутаций, связанных с путем РАМ, была значительно выше по сравнению с пациентами из других регионов Азербайджана (45,8% против 25,0%; $p < 0,05$). Также было установлено, что частота выявления мутаций статистически различается по возрастным группам ($p = 0,042$), стадиям FIGO ($p = 0,042$) и гистологическим типам ($p = 0,038$). Мутации PIK3CA чаще регистрировались на ранних стадиях заболевания, тогда как изменения AKT1 и PTEN преобладали на поздних стадиях. Полученные данные свидетельствуют о том, что генетические нарушения сигнального пути РАМ при раке шейки матки распределяются неодинаково в зависимости от течения болезни, стадии и гистологического типа, что делает их важными как прогностическими, так и потенциальными предиктивными биомаркерами.

GENETIC CHANGES IN THE PI3K/AKT PATHWAY IN HUMAN PAPILLOMAVIRUS NEGATIVE CERVICAL CANCER CELLS

K.S.Mardanova

Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Summary. The article investigates the frequency of genetic alterations in the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and their association with clinical characteristics among patients with cervical cancer who tested negative for human papillomavirus (HPV) infection. The study included 116 patients diagnosed between 2017 and 2020. Genetic analyses were performed on DNA extracted from tumor tissue. Alterations in the genes of the PAM pathway were assessed using PCR. The overall mutation frequency was 42,2%, with the most common alteration detected in the PIK3CA gene (24,1%). AKT1 and PTEN mutations were identified in 10,3% and 7.8% of patients, respectively. Patients from Baku exhibited a significantly higher frequency of PAM pathway mutations compared to those from other regions (45,8% vs 25,0%; $p < 0,05$). Mutation frequencies also showed statistically significant differences across age groups ($p = 0,042$), FIGO stages ($p = 0,042$), and histological types ($p = 0.038$). PIK3CA gene mutations were more common in early stages of disease, whereas AKT1 and PTEN mutations predominated in advanced stages. These findings indicate that genetic disruptions in the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway demonstrate heterogeneous distribution depending on disease course, stage, and histological type in cervical cancer patients, highlighting their clinical relevance as both prognostic and potentially predictive biomarkers.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Könül Səmərqənd qızı Mərdanova, Milli Onkologiya Mərkəzi

E-mail: konul.mardanova@gmail.com

Təqdim edilmişdir: 15.09.2025

Qəbul edilmişdir: 04.11.2025