

Karaciğer rejenerasyonunda mTOR sinyal yolağının önemi

The importance of mTOR signal pathway in liver regeneration

Burak Berber,¹ Mediha Canbek²

¹Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Klinik çalışmalarda, rejenerasyon yetersizlikleri genelde anormal bir karaciğer yapısı oluşması durumunda veya normal karaciğer yenilenmesinin ciddi şekilde etkilenmesi durumunda ortaya çıkar. Anormal rejeneratif yanıtları anlamak ve "normal sağlıklı rejenerasyon"dan farklılıkları göstermek, yeni tedavi stratejilerini belirlemek açısından kritik olacaktır. Örneğin aşırı fibröz, anormal duktal yanıtlar, karaciğer bozukluklarından kaynaklanan bağışıklık bozukluğu gibi hastalıkların tedavisi için karaciğer rejenerasyonu hedef olabilir. Hayvan modellerinden elde edilen veriler, klinik ortamda karaciğer rejenerasyonunu teşvik etmek ya da karaciğer yenilenmesi sırasında oluşan komplikasyonları önlemek için yeni tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olabilmektedir. Bu derlemede karaciğer rejenerasyonunun oluşum süreci ve mammalian target of rapamycin (mTOR) sinyal yolağının karaciğer rejenerasyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Anahtar sözcükler: Karaciğer; rejenerasyon; mammalian target of rapamycin.

ABSTRACT

In clinical trials, regeneration deficiencies usually occur when an abnormal liver structure is present or when normal liver regeneration is severely affected. Understanding abnormal regenerative responses and showing differences from "normal healthy regeneration" will be critical in determining new treatment strategies. For example, liver regeneration may be targeted for the treatment of diseases such as excessive fibrosis, abnormal ductal responses, immune disorders resulting from liver disorders. Data from animal models can help to develop new therapies to stimulate liver regeneration in the clinical setting or to prevent complications during liver regeneration. In this review, the occurrence process of liver regeneration and the effect of mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway on liver regeneration were investigated.

Keywords: Liver; regeneration; mammalian target of rapamycin.

Karaciğer vücudun en büyük organlarından olup metabolizma fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli görev alır. Plazma proteinleri, safra sentezi ve sekresyonu, kan glikozunun dengelenmesi, lipid ve lipoprotein sentezi, vitamin depolanması, endojen ve eksojen bileşiklerin biyotransformasyonu gibi birçok temel fizyolojik olaylarda merkezi bir rolü bulunmaktadır.^[1]

Karaciğer kendisini onarabilme yeteneği ile vücuttaki diğer tüm organlardan daha fazla avantaja sahiptir. Çeşitli nedenlerle zarar görmesi durumunda, fonksiyonel kütesini tamamlama yönünde replikasyon ve proliferasyona başlayabilir. Karaciğer loblarının bir kısmının

cerrahi olarak çıkarılması (PHx) ve hepatositlerin virüs ya da kimyasallardan zarar görmesi gibi durumlarda hepatosit replikasyonunun arttığı görülür.^[1-3]

Karaciğer rejenerasyonu yaygın şekilde araştırılmasına rağmen, birçok önemli temel mekanizmalar, hücresel hipertrofi, hücre bölünmesi, nükleer bölünme, anjiyogenez, poliploidi değişiklikleri ve organ büyüklüğü kontrol mekanizmaları halen yeterince aydınlatılamamıştır.^[4] Parsiyel hepatektomi, karaciğer rejenerasyonu gibi temel biyolojik soruyu çözmek için mükemmel bir deneysel sistemdir. Hepatektomi işlemi, karaciğer tümörleri için pratik bir tedavidir.

Karaciğer rejenerasyonunun mekanizmasını anlamak umut verici tedavi stratejilerinin geliştirilmesine öncülük edecektir.^[2]

Karaciğer rejenerasyonunun bir takım stimulator ve inhibitör uyarıların karşılıklı karmaşık ilişkileri sonucu düzenlendiği kabul edilmektedir. Büyüme yanıtının başlaması hepatositler ve non-parankimal hücreler, ekstra selüler matriks, metabolitler ve besinler arasındaki kompleks etkileşimler sonucu olmaktadır. Başlatıcı sinyaller, epidermal büyüme faktörü (EGF), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), insülin ve matriks değişikliklerini içerir iken; ilerletici sinyaller ise hepatosit büyüme faktörü (HGF), transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α), EGF ve insülin içermektedir.^[5]

Karaciğer hastalıkları, ölümlere ve artan sağlık harcamalarına neden olmaktadır. Karaciğer önemli yaralanmaları telafi etmesine rağmen, organ yetmezliğine yol açan fonksiyonunda önemli bir azalma olabilir. Deregülasyon bazı karaciğer hastalıkları ve karaciğer bağlantılı sendromların gelişiminde önemli bir faktördür ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)/AKT (protein kinaz B olarak da bilinmektedir)/mTOR (mammalian target of rapamycin) ağının düzgün işleyişi organ fonksiyonlarını koruyabilir.

Kanser veya metabolik bozukluklar gibi pek çok hastalık PI3K/Fosfataz ve tensin homolog (PTEN)/AKT yolunun anormal aktivitesi ile ilişkilidir. Birçok tümörde, PI3K veya PTEN'in aşırı ekspresyona ya da mutasyona uğraması sonucu PI3K/PTEN/AKT sinyal yolağı aktiftir. Aşağı sinyal yolağında AKT/ mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1)'i aktifler. PI3K/AKT/mTOR yolağının hepatik insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminde rol oynadığı kanıtlanmıştır.^[6]

Obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkili metabolik kökenli karaciğer hastalığı artık batı toplumlarında en yaygın karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir. Besin ve hormon giriş-çıkışında mTORC1'in merkezi bir rolü olması, mTORC1'in aşırı aktivitesi ile metabolik bozukluklara yol açmasına neden olur.^[7] Nitekim, yüksek besin konsantrasyonları nedeniyle aktif mTORC1 bir geri besleme döngüsünü indükleyebilir ve böylece çevre dokularında insülin duyarlılığını azaltarak karaciğer fizyolojisini etkiler. İnsülin direnci genellikle obezite ile görülmektedir. Yüksek yağ

içerikli diyet ile obez farelerin karaciğerlerinde mTOR ve S6K1 aktivasyonunun arttığı ve potansiyel olarak bu organda insülin direncine aracılık ettiği belirlenmiştir.^[6,8-10]

KARACİĞER REJENERASYONUNUN AŞAMALARI

Kısmi hepatektomi sonrası karaciğer yenilenmesinin neden etkili ve hızlı gerçekleştiği uzun yıllardır yapılan araştırmalara rağmen henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Oldukça karmaşık olan bu sistem tahmini olarak üç bölüme ayrılabilir:

1. *Başlangıç Fazı:* Hepatositlerin büyük bir çoğunluğu G0 (quiescent state) fazında beklemektedir. Hücre döngüsüne giriş G1 fazı ve G1/S kontrol noktası ile gerçekleşir. Ekstrasellüler matrix (ECM)'in çözünmesi ile başlar. sıçanlarda bu süreç 12-18 saat arası sürer. Üç fazın en kısa süreni olmasına rağmen, karaciğer rejenerasyonunu tetikleyen başlangıç olaylarının açıklanabilmesi için en çok analiz edilen fazdır.
2. *Çoğalma Fazı:* Hepatositler DNA sentezini gerçekleştirir, hücre döngüsünü tamamlar ve yeniden G0 fazına geçerler. Hepatositlerin çok az bir kısmı ikinci kez mitoz girer. Ekstrasellüler matrix yeniden oluşur. Diğer hepatik hücre tipleri örneğin kolanjiyositler ve sinüzodial endotel hücreleri (SEC) bölünür. Bu faz parsiyel hepatektomi sonrası kemirgenlerde 12-18 saatten yaklaşık dört güne kadar sürer.
3. *Sonlanma Fazı:* Regenerasyon sürecinin geri kalan (4 ile 7 gün arası) kısmıdır. Bu süreç; büyüme öncesi sinyallerin azalması, rejenerasyonu baskılayıcı sinyallerin başlaması, karaciğer kütesinin eski haline dönmesi ve hepatik homeostasisin yeniden oluşması olarak açıklanabilir.

Mekanik bozukluk, sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından hepatositlerin uyarılması ile oluşturulan ağ etkisi 70'den fazla genin uyarılmasını sağlar. Aktivasyonları PHx'den sonra ilk 1-2 saatte başlayan bu genler; EGR-1 (early growth response-1), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteini 1 (IGFBP-1) ve diğer gerekli proteinlerin sentezini kodlayarak hepatositlerin G0 fazından çıkmasını, DNA sentezini ve sonraki

aşamada da hücrenin replikasyona uğramasını sağlarlar.^[11]

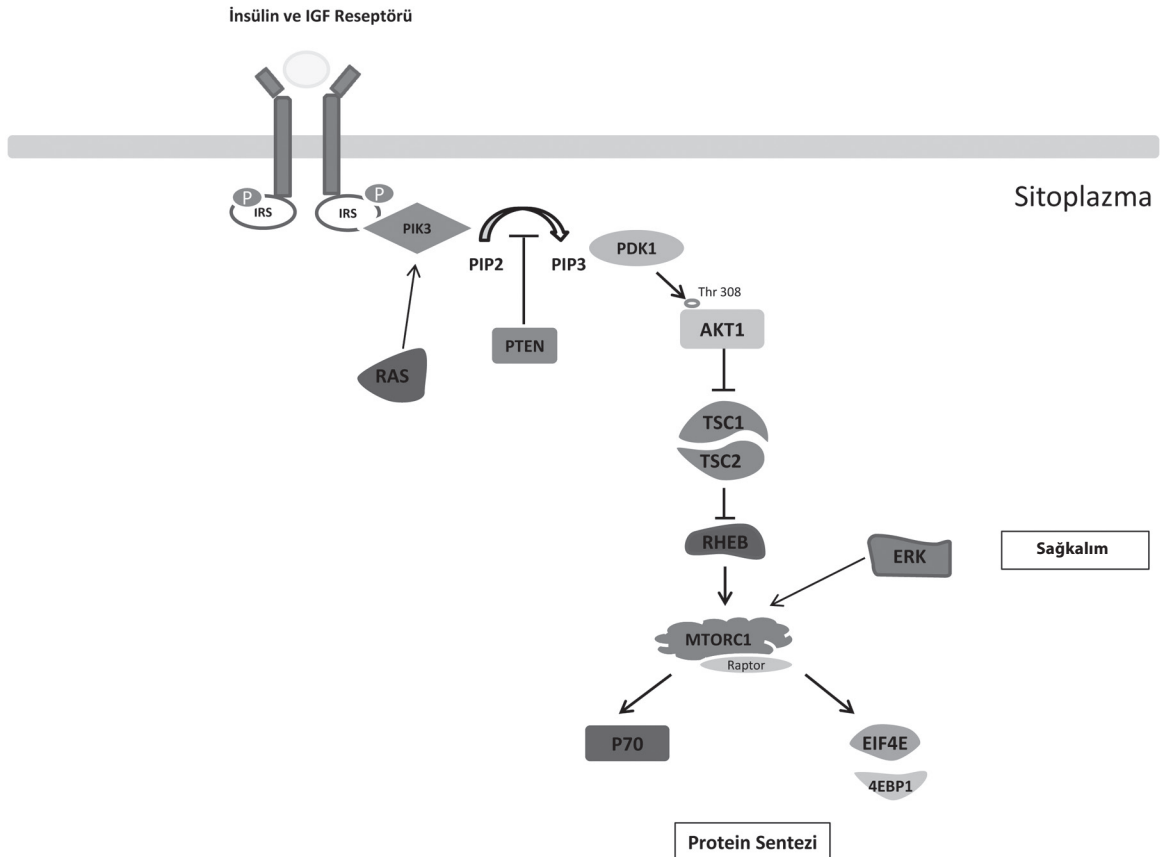
Birçok sinyal transdüksiyon yolağı PHx sonrası ilk fazda upregüle olmaktadır. Bu yolaklar büyüme hormonlarının bağlandığı reseptörler (örneğin: Met) ve sitokin sinyali ile birlikte uyarılırlar. Örneğin ilk 15 dakika sonrası TNF- α , Jun-N-Terminal Kinaz (JNK)'ı aktifleştirir (MAPK8 olarak da bilinir). Aktif Jun Kinaz, transkripsiyonel faktör olan c-jun'u fosforiller.^[12] Wortmannin (PI3K inhibitörü)'nin enjeksiyonu ile bloklanan PI3K, PHx sonrası 48. ve 72. saatler arasında kontrol grupları ile karşılaştırılan farelerin karaciğer hacim ve kütlesinde azalma olduğu görülmüştür. Karaciğer normal boyutuna yedi gün sonra ulaşmıştır.^[13] piruvat dehidrojenaz kinaz 1 (PDK1) yoksun spesifik karaciğerde, bir serin treonin kinaz PI3K'nın alt birimi olan transmembran protein PIP3'e bağlanarak AKT'nin fosforilasyonunu sağlar. Bunun sonucunda %70'lik PHx sonrası fare ölmüştür. Ancak %30'luk PHx sonrası PDK1

yoksun ve normal kontrol grubunda kayıp olmakla birlikte mitotik olarak önemli bir fark da gözlenmemiştir.^[14] p42/44 MAPK sinyali parsiyel hepatektomi sonrası bifazik upregülasyon gösterir. İlk bir saatte pik yapan MAPK sinyali daha sonra kaybolur ancak 5-16. saatler arasında sinyal tekrar aktif olarak pik yapar.^[15]

mTOR SİNYAL YOLAĞI

Karaciğerin büyümesinde insülinin hepatotrofik bir faktör olması ve hepatosit çoğalmasını uyarak etki ettiği bilinmektedir. Hücresel seviyede insülin etkisi, protein kinazlar ve fosfatazların uyarılması, hücresel büyüme ve farklılaşmada artış, gen transkripsiyonun aktivasyonu ya da baskılanması ile karakterize edilebilir.^[16] Phosphoinositide 3-kinase sinyal yolağı insülinin hücresel etkisinde başlıca ana sinyal yolağı olarak görülmektedir.

PI3K/AKT/mTOR, karaciğer rejenerasyonunda hipertrofi (aşırı büyüme) için önemli bir sinyal yolağıdır. PI3K/AKT/mTOR serin-treonin protein



Şekil 1. mTOR sinyal yolağının ana hattı ile şematik gösterimi.

kinazın hücre büyümesi, proliferasyon, sağkalım, farklılaşma ve hücre iskeleti değişiminin düzenlenmesi gibi birçok fonksiyonu vardır. Yüzde 70'lik parsiyel hepatektomi sonrası PI3K/AKT/mTOR aktive olur ve hepatositlerin çoğalmasında etkin rol oynar.^[2]

Fosfoinositid-3 kinaz ailesi I, II, III sınıflarını içerir. Sınıf I PI3K'lar farklı düzenleyici (p50-55/p85) ve katalitik (p110 α (PIK3CA), p110 β (PIK3CB), p110 δ (PIK3CD), p110 γ (PIK3CG) alt birimleriyle heterodimerdir.^[16,17] Büyüme faktörleri-insülin gibi uyarılar insülin reseptör substratı (IRS) reseptör üzerinde bulunan tyrosine bölgelerine bağlanarak sınıf I PI3K aktive olur. Alt birimlerin aktive olabilmeleri için fosfotidil inositol 4,5-bifosfat (PIP2)'in fosfotidil inositol 3,4,5-trifosfat (PIP3)'ü fosforile etmesi gerekir.^[18] Sınıf II ve sınıf III yapısal ve fonksiyonel olarak sınıf I'den farklılık gösterir.^[19] Fosfoinositid 3-kinaz ailesi; hücre büyümesi, çoğalma, farklılaşma, motilite, sağkalım ve hücre içi haberleşme gibi hücrel süreçlerin geniş bir düzenlenmesinde yer alarak AKT sinyal yolağının uyarılmasında rol oynar. Sınıf I PI3K'nın yapısal fonksiyonunda mutasyon olması (örneğin; p110 α alt ünitesi) ya da negatif düzenleyici olan fosfataz ve tensin homolog (PTEN) tarafından baskılanması birçok insan kanserinin çarpıcı özelliğidir.^[19-21]

Phosphoinositide 3-kinase, SH2 (Src homology 2) domaini içeren ve tirozin ile fosforillenmiş IRS ile etkileşime geçer ve böylece PIP3'ü aktive eder.^[22] Artan PIP3 konsantrasyonu (PKB)/AKT, PH (pleckstrin homology) domainin içeren kinazı ve fosfoinositid bağımlı kinaz olarak isimlendirilen (PDK1)'i aktive eder.^[23] Bununla birlikte AKT; Thr 308 ve Ser 473 bölgelerinden fosforillenerek aktive olur.^[24] Glikojen sentaz kinaz-3 beta (GSK3 β) proteini serin/treonin protein kinaz olarak ifade edilen temel bir AKT substratıdır. AKT, Ras düzenlenmesinde rol oynarak, PI3K ve MAPK sinyal iletim olay zincirleri arasındaki olası çapraz-haberleşmeyi sağlar.^[17] AKT'nin bileşen diğer hedefleri BAD (Bcl2-antagonist of cell death), FoxO1 (forkhead box protein 01A), FoxO3 (forkhead box protein 03A), FoxO4 (forkhead box protein 04), endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve mTOR'dur.^[25]

Protein kinaz B/AKT'nin yapısal aktivasyonu kontrolsüz hücre çoğalmasını tetiklemesi ve apoptozu baskılaması nedeniyle anormal hücre dön-

güsünün düzenlenmesine büyük katkıda bulunur. Bu hayatta kalma başlangıcı ve antiapoptotik aktivasyon hedef proteinlerin aktivasyonu ile aşağı yolak üzerinde diğer proteinlerin uyarılmasına ya da baskılanmasına neden olur. Baskın mekanizma PKB/AKT'nin düzenlediği hücre büyümesi mTORC1'in uyarılmasıyla devam eder. mTOR iki farklı multiprotein kompleksinden oluşmaktadır: mTORC1 ve mTORC2. mTOR besin, hormon ve büyüme faktörlerine yanıt olarak aktive olur. Örneğin aminosit gibi besinler ve glukoz girişi sınıf 3 PI3K (hVps34)'lar tarafından mTORC1'i aktive eder. mTORC1/mTORC2 sinyal yolu insülin reseptör (IR) aktivasyonu ile insülin benzeri büyüme faktörü ya da insülin ile aktive edilir. Ligand insülin reseptörüne bağlanır ve insülin reseptör substratı 1 (IRS1)'in tirozin fosforilasyonunda artışa neden olur. PDK1 ve PKB/AKT uyarılması sınıf 1 PI3K'yı uyararak PIP3 üretimini artırır. PKB/AKT'nin etkinleştirilmesi rapamisin duyarısız mTORC2 ve PDK1'in aktivasyonu ile ilgilidir. Aktif PKB/AKT inaktif tümör baskılayıcı kompleks (TSC2)'yi fosforiller. TSC2'nin uyarılmasıyla TSC1/2 kompleksi uyarılmış olur. TSC2'nin fosforilasyonu Rheb-GTP'yi aktive eder. Aktive ras homologue enriched in brain (Rheb), mTORC1'e bağlanarak mTORC1'i aktive eder. Bunun sonucunda translasyon başlangıcını ve ribozom biogenezini uyararak ribozomal protein S6 kinaz 1 (S6K1) ve Phosphorylation of the 4E- binding proteins (4E-BP1) uyarılmış olur.^[25-27]

Fosforillenmiş mTORC1, aşağı sinyal iletim etkötörleri; 4E-BP1 ve P70S6 kinaz aracılığıyla hücre büyümesini, hücre siklusu progresyonunu ve hücre metabolizması için gerekli proteinlerin mRNA ribozomal translasyonunu sağlar. Hücre çoğalmasının durduğu fazda fosforillenmiş 4E-BP1, ökaryotik transkripsiyon faktör 4E (eIF4E)'ye sıkıca bağlıdır ve protein translasyonunun bağlamasını inhibe etmiş olur. Büyüme faktörleri gibi uyarıcılar mTOR yolu üzerinden 4E-BP1'i fosforiller. Bu fosforilasyon 4E-BP1'in eIF4E'den ayrılmasına neden olur.^[28] Serbest kalan eIF4E hücre siklusunun ilerlemesinde yer alan proteinlerin mRNA translasyonlarını düzenler. c-Myc, cyclin D1 ve ornitin dekarboksilaz gibi uyarıcılar proteinlerin translasyonu ile G1'den S faza hücre siklusunun ilerlemesini sağlar. 4E-BP1'in dışında S6K1'in fosforilasyonu da mRNA translasyonunu artırır. Ayrıca S6K1, IRS-1 inhibasyonu yoluyla PI3K/AKT/mTOR'u negatif geribildirim ile inhibe etmektedir.^[25-27]

mTOR SINYAL YOLAĞI ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Jackson ve ark.^[13] PI3K büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından uyarılan, sinyali aşağı sinyal yollarına ileten, rejenerasyon için önemli bir proteindir. Bu nedenle rejenerasyonun ilk başlangıç fazında aktive olur. PI3K (Wortmanin)'in enjeksiyonu ile bloke edilen PI3K, PHx sonrası 48. ve 72. saatler arasında kontrol grupları ile karşılaştırıldığında fare karaciğerlerinde hacim ve kütleli olarak azalma görülmüştür. Karaciğer yedi gün sonra normal boyutuna ulaşmıştır.

Haga ve ark.^[14] yaptıkları çalışmada PDK1'in karaciğer rejenerasyonu üzerindeki etkisini belirlemişlerdir. PI3K sinyal iletiminin AKT'ye iletilmesinde rol alır. PDK1 yoksun karaciğerde, bir serin treonin kinaz PI3K'nın alt birimi olan transmembran protein PIP3'e bağlanarak AKT'nin sağkalım ve ölüm fonksiyonlarından, ölüm fonksiyonunun aktivitesine neden olarak hücrelerin apoptoza gitmesine neden olmuştur. Bu deney sonucunda fareler ölmüştür. Ancak %30'luk PHx sonrası PDK1 yoksun ve normal kontrol grubundan kayıp olmamakla birlikte mitotik olarak da önemli bir fark gözlenmemiştir. PDK1'in aşağı sinyal yolağında AKT aktivasyonunda önemli bir etken olduğu tespit edilmiştir. PDK1'in aktive olmaması AKT aktivasyonu ve aşağı sinyal yolağında bulunan AKT'nin uyarımı ile aktivasyonu sağlanan mTOR ve P70S6K1 aktivasyonlarında da önemli ölçüde düşüş tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışma ile PDK1-AKT-mTOR ve P70S6K1 arasındaki aşağı sinyal yolağı bağlantısı belirlenmiştir. AKT'nin aktivasyonu proliferasyon için önemli bir merkezi noktadır.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 sinyalinin PI3K/AKT sinyal kaskadı üzerinde önemli bir değer etken PTEN aktivasyonudur. PTEN 1997 yılında birbirinden bağımsız üç laboratuvar tarafından tümör süpressör olarak adlandırılmıştır. PTEN'in PI3K/AKT yolağını negatif yönde düzenlediği tespit edilmiştir. PTEN inhibe edilmiş yüksek-yağlı diyet ile obez yapılan farelerde; hücre büyümesinin ve kas yenilenmesinin arttığı gözlenmiştir. Birçok kanser türünde PTEN mutasyonu nedeni ile oluşan aşırı PI3K/AKT aktivasyonunun olduğu gözlenmiştir. Bunun dışında güncel çalışmalar yeni yollar ve moleküllerin de etkisini göstermektedir.^[29]

Fouraschen ve ark.nın^[30] rapamisin ile mTOR inhibasyonu yaptıkları karaciğer rejenerasyonu çalışmasında; mTOR inhibasyonu sonucu karaciğer rejenerasyonunun azaldığı ve parsiyel hepatektomiden sonra otofajinin arttığı tespit edilmiştir. Otofajinin artmasında IL-6 ve HGF sinyal yolağının etkisinin olduğu görülmüştür. Bu çalışma mTOR aktivasyonunun hepatik hücre proliferasyonunda önemli bir etken olduğunu göstermiştir.

Espeillac ve ark.^[31] yaptıkları bir çalışmada P70S6K1/K2 gen bölgesi susturulmuş transgenik farelerde parsiyel hepatektomi sonrası 72. saatte proliferasyonda önemli ölçüde düşüş gözlenmiştir. Çalışma P70 aktivasyonunun rejenerasyon sürecinde önemli bir etken olduğunu göstermiştir.

Lou ve ark.^[32] rosmarik asit ile karaciğer rejenerasyonu üzerinde yaptıkları bir çalışmada, rosmarik asitin karaciğer rejenerasyonunu tetikleyici bir etki gösterdiği mTOR sinyal yolağı üzerinden belirtilmiştir. Rosmarik asit PHx sonrası intra peritoneal olarak verilip, rejenerasyon süreci gözlenmiştir. Çalışma sonucunda rosmarik asitin mTOR sinyal yolağının aktivasyonunun artması ile birlikte karaciğer rejenerasyonunu arttırdığı western blot ve çoğalan hücre çekirdek antijeni (PCNA) sonuçları ile belirtilmiştir.

Karaciğerin kendini yenileyebilme özelliği birçok karaciğer hastalığı tedavisinde önemli bir noktadır. Karaciğerin kendini yenileyebilme kapasitesini artırma ya da kanser gibi durumlara karşı önlem konusunda moleküler sinyal yolları hedef olarak belirlenmektedir. PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağının çeşitli karaciğer hastalıklarında ve kanserde aktif rol oynadığı tespit edilmiştir. Derleme çalışmamızda PI3K/AKT/mTOR yolağını hedef alarak karaciğer rejenerasyonunda yapılan çalışmalar ve bu yolağın mekanizması ortaya konmuştur.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology* 2006;43:45-53.

2. Miyaoka Y, Miyajima A. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration. *Cell Div* 2013;8:8.
3. Çavuşoğlu T, Aydın MF, Çağıltay E, Yiğittürk G, Kızıloğlu İ, Meral A, et al. The effects of subacute deltamethrin exposure on rat liver: histochemical, immunohistochemical, and biochemical study. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2016;2:130-7.
4. Kilic KD, Uyanıkgil Y, Cetin EO, Turgut M. Melatonin as an Anti-angiogenetic, Immunomodulatory and Antitumoral Agent. *J Brain Tumors Neurooncol* 2016;1:102.
5. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:836-47.
6. Khamzina L, Veilleux A, Bergeron S, Marette A. Increased activation of the mammalian target of rapamycin pathway in liver and skeletal muscle of obese rats: possible involvement in obesity-linked insulin resistance. *Endocrinology* 2005;146:1473-81.
7. Gulati P, Thomas G. Nutrient sensing in the mTOR/S6K1 signalling pathway. *Biochem Soc Trans* 2007;35:236-8.
8. Um SH, D'Alessio D, Thomas G. Nutrient overload, insulin resistance, and ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1. *Cell Metab* 2006;3:393-402.
9. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:74-80.
10. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:369-80.
11. Haber BA, Mohn KL, Diamond RH, Taub R. Induction patterns of 70 genes during nine days after hepatectomy define the temporal course of liver regeneration. *J Clin Invest* 1993;91:1319-26.
12. Diehl AM, Yin M, Fleckenstein J, Yang SQ, Lin HZ, Brenner DA, et al. Tumor necrosis factor- α induces c-jun during the regenerative response to liver injury. *Am J Physiol* 1994;267:552-61.
13. Jackson LN, Larson SD, Silva SR, Rychahou PG, Chen LA, Qiu S, et al. PI3K/Akt activation is critical for early hepatic regeneration after partial hepatectomy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:1401-10.
14. Haga S, Ogawa W, Inoue H, Terui K, Ogino T, Igarashi R, et al. *J Hepatol* 2005;43:799-807.
15. Chen P, Yan H, Chen Y, He Z. The variation of Akt/TSC1-TSC1/mTOR signal pathway in hepatocytes after partial hepatectomy in rats. *Exp Mol Pathol* 2009;86:101-7.
16. Özdil B, Gürel Ç, Kılıç KD, Kuşçu GC, Adalı Y, Aktuğ H. Intracellular trafficking and cell behaviour characteristics. *Ege J Med* 2017;56:102-10.
17. Jaber N, Dou Z, Chen JS, Catanzaro J, Jiang YP, Ballou LM, et al. Class III PI3K Vps34 plays an essential role in autophagy and in heart and liver function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:2003-8.
18. Wymann MP, Marone R. Phosphoinositide 3-kinase in disease: timing, location, and scaffolding. *Curr Opin Cell Biol* 2005;17:141-9.
19. Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 2006;7:606-19.
20. Samuels Y, Diaz LA Jr, Schmidt-Kittler O, Cummins JM, Delong L, Cheong I, et al. Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells. *Cancer Cell* 2005;7:561-73.
21. Sung B, Prasad S, Yadav VR, Aggarwal BB. Cancer cell signaling pathways targeted by spice-derived nutraceuticals. *Nutr Cancer* 2012;64:173-97.
22. Gao T, Furnari F, Newton AC. PHLPP: a phosphatase that directly dephosphorylates Akt, promotes apoptosis, and suppresses tumor growth. *Mol Cell* 2005;18:13-24.
23. Yang J, Cron P, Thompson V, Good VM, Hess D, Hemmings BA, et al. Molecular mechanism for the regulation of protein kinase B/Akt by hydrophobic motif phosphorylation. *Mol Cell* 2002;9:1227-40.
24. Oshiro N, Takahashi R, Yoshino K, Tanimura K, Nakashima A, Eguchi S, et al. The proline-rich Akt substrate of 40 kDa (PRAS40) is a physiological substrate of mammalian target of rapamycin complex 1. *J Biol Chem* 2007;282:20329-39.
25. Janku F, Garrido-Laguna I, Tsimberidou AM, Naing A, Fu S, Falchook GS, et al. Loss of PTEN expression in patients treated with PI3K/AKT/mTOR signaling pathway inhibitors. *Cancer Res* 2011;71 (8 Suppl):1279.
26. Sancak Y, Thoreen CC, Peterson TR, Lindquist RA, Kang SA, Spooner E, et al. PRAS40 is an insulin-regulated inhibitor of the mTORC1 protein kinase. *Mol Cell* 2007;25:903-15.
27. Wang L, Harris TE, Lawrence JC Jr. Regulation of proline-rich Akt substrate of 40 kDa (PRAS40) function by mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1)-mediated phosphorylation. *J Biol Chem* 2008;283:15619-27.
28. Hara K, Yonezawa K, Kozłowski MT, Sugimoto T, Andrabi K, Weng QP, et al. Regulation of eIF-4E BP1 phosphorylation by mTOR. *J Biol Chem* 1997;272:26457-63.
29. Erdal Y, Kilic KD, Basaloglu HK, Turgut M. Critical role of a novel biological marker galnt14 expression in different cancer types. *J Brain Tumors Neurooncol* 2017;2:e106.
30. Fouraschen SM, de Ruiter PE, Kwekkeboom J, de Bruin RW, Kazemier G, Metselaar HJ, et al. mTOR signaling in liver regeneration: Rapamycin combined with growth factor treatment. *World J Transplant* 2013;3:36-47.
31. Espeillac C, Mitchell C, Celton-Morizur S, Chauvin C, Koka V, Gillet C, et al. S6 kinase 1 is required for rapamycin-sensitive liver proliferation after mouse hepatectomy. *J Clin Invest* 2011;121:2821-32.
32. Lou K, Yang M, Duan E, Zhao J, Yu C, Zhang R, et al. Rosmarinic acid stimulates liver regeneration through the mTOR pathway. *Phytomedicine* 2016;23:1574-82.