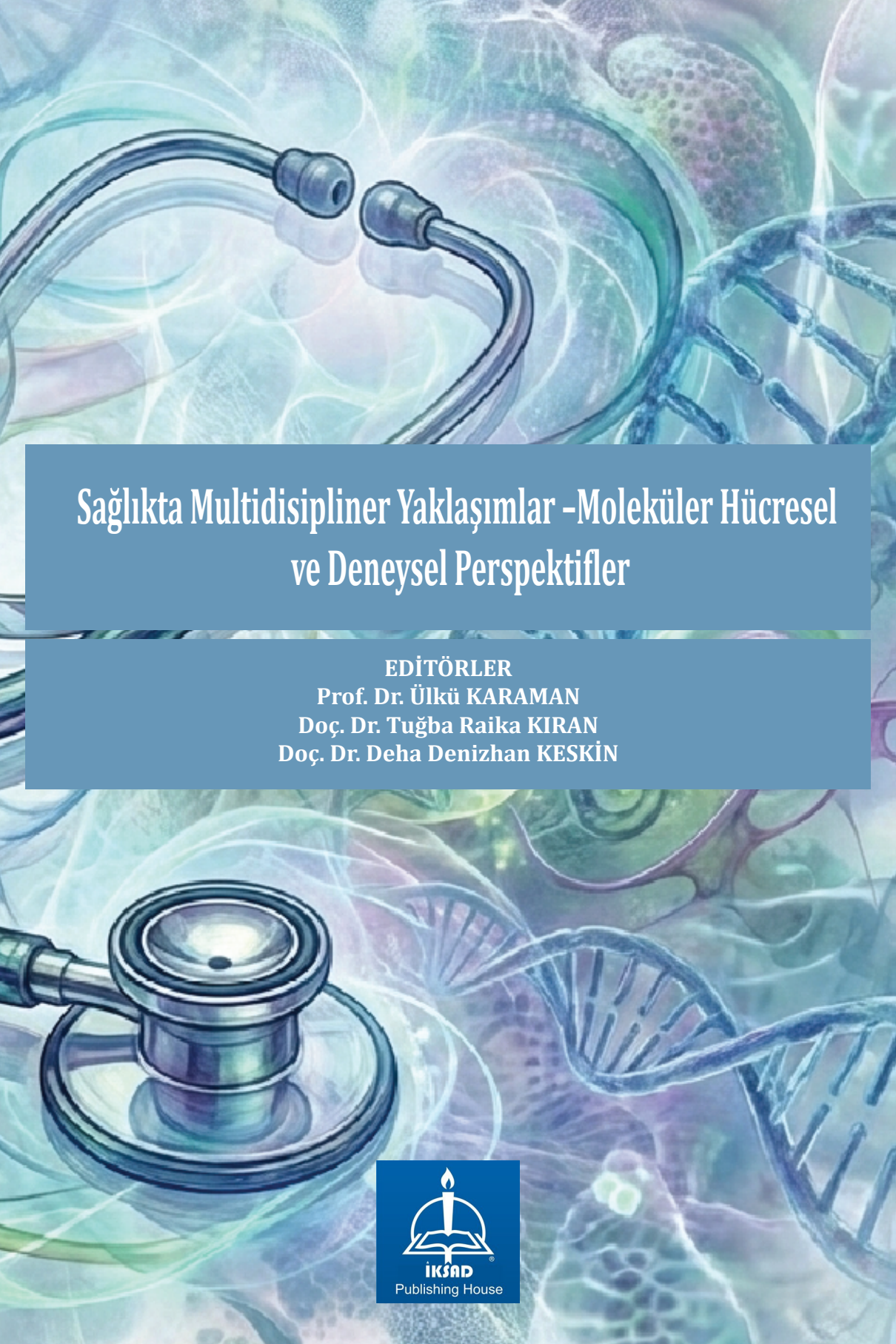


The background of the cover is a vibrant, abstract illustration. It features a blue and green DNA double helix structure on the right side. In the lower left, there is a detailed illustration of a stethoscope. The background is filled with soft, glowing, ethereal shapes in shades of blue, green, and purple, suggesting a molecular or cellular environment.

Sağlıkta Multidisipliner Yaklaşımlar -Moleküler Hücresel ve Deneysel Perspektifler

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Ülkü KARAMAN

Doç. Dr. Tuğba Raika KIRAN

Doç. Dr. Deha Denizhan KESKİN



IKSAD
Publishing House

Sağlıkta Multidisipliner Yaklaşımlar –Moleküler Hücresel ve Deneyisel Perspektifler

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Ülkü KARAMAN

Doç. Dr. Tuğba Raika KIRAN

Doç. Dr. Deha Denizhan KESKİN

YAZARLAR

Prof. Dr. Ahmet BAYRAK

Prof. Dr. Şahin DİREKEL

Prof. Dr. Tülin BAYRAK

Doç. Dr. Deha Denizhan KESKİN

Doç. Dr. Seda KESKİN

Dr. Öğr. Üyesi Işıl Gökçe BENK UĞUR

Dr. Öğr. Üyesi Selim ÖĞÜT

Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN

Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Emre KOCACAN

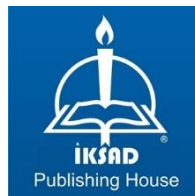
Dr. Öğr. Üyesi Sümeyya Deniz AYBEK

Uzm. Dr. Caner Fahrettin KARA

Dr. Seçil TAN

Arş. Gör. Hatice KÖSE

Dyt. Esra KARACA



Copyright © 2025 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed
or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,
except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial
uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and
Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2025©

ISBN: 978-625-378-490-4
Cover Design: İbrahim KAYA
December / 2025
Ankara / Türkiye
Size: 16x24cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
--------------------	---

BÖLÜM 1

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ İMMÜNOLOJİSİNE GÜNCEL YAKLAŞIM

Uzm. Dr. Caner Fahrettin KARA.....	3
------------------------------------	---

BÖLÜM 2

OKSİDATİF STRESİN KADIN HASTALIKLARINDAKİ YERİ

Doç. Dr. Deha Denizhan KESKİN

Doç. Dr. Seda KESKİN.....	25
---------------------------	----

BÖLÜM 3

RADYOTERAPİNİN MİKRORNA'LAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Selim ÖĞÜT.....	41
--------------------------------	----

BÖLÜM 4

ORGANOİD VE SFEROİDLERLE MOLEKÜLER ONKOLOJİDE YENİ UFUKLAR: HASTAYA ÖZGÜ TÜMÖR MODELLERİ

Dr. Seçil TAN

Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN.....	59
-------------------------------	----

BÖLÜM 5

DNA HASARI, DNA TAMİRİNİN KADIN HASTALIKLARINDAKİ YERİ

Doç. Dr. Seda KESKİN

Doç. Dr. Deha Denizhan KESKİN.....	77
------------------------------------	----

BÖLÜM 6

MOLEKÜLER ADAPTASYONUN BÜTÜNCÜL MEKANİZMALARI: ÜREME, ONKOGENEZ VE DOKU REJENERASYONUNDA ORTAK YOLLAR

Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN.....95

BÖLÜM 7

PENİSİLİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİ: MEKANİZMALAR, BULGULAR VE BİLİMSSEL YAKLAŞIMLAR

Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Emre KOCACAN.....115

BÖLÜM 8

EPİLEPSİ TEDAVİSİNDE DENEYSEL MODELLERİN ROLÜ

Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Emre KOCACAN.....127

BÖLÜM 9

MİTOFAJİ: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR, DÜZENLEYİCİ YOLLAR VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Öğr. Üyesi Sümeyya Deniz AYBEK.....143

BÖLÜM 10

MİTOKONDRIYAL MİKRORNA'LAR (MİTOMİR'LER): MİTOKONDRIDEKİ FONKSİYONLARI VE KANSER HÜCRE METABOLİZMASINDAKİ ROLLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Sümeyya Deniz AYBEK.....167

BÖLÜM 11

YAPAY ZEKANIN MİKROBİYOLOJİDE KULLANIMI

Prof. Dr. Şahin DİREKEL

Dr. Öğr. Üyesi Işıl Gökçe BENK UĞUR

Arş. Gör. Hatice KÖSE.....191

BÖLÜM 12

ALZHEİMER HASTALIĞI VE OKSİDATİF STRES

Prof. Dr. Tülin BAYRAK

Dyt. Esra KARACA

Prof. Dr. Ahmet BAYRAK.....203

BÖLÜM 13

ALZHEİMER HASTALIĞI VE GLUTATYON

Prof. Dr. Tülin BAYRAK

Dyt. Esra KARACA

Prof. Dr. Ahmet BAYRAK.....219

ÖNSÖZ

Sağlık bilimleri son yıllarda moleküler biyoloji, hücresel mekanizmalar ve deneysel modellerde yaşanan hızlı gelişmeler ile birlikte yalnızca hastalıkların sonuçlarını değil, kökenlerini ve temel biyolojik süreçlerini de anlama yönünde önemli bir aşamaya geçmiştir. Bu aşama, disiplinler arası bakış açısını zorunlu kılmakta; temel bilimlerle klinik uygulamalar arasındaki bağları artırmaktadır.

Bu kitap, sağlık alanında çalışan araştırmacı ve klinisyenlere, hastalıkların moleküler ve hücresel temelleri ile ilgili değerlendirmeleri kapsamaktadır. İmmünolojiden mitokondri biyolojisine, oksidatif strese nörodejeneratif hastalıklara, deneysel epilepsi modellerinden yapay zekâ uygulamalarına uzanan geniş bir çerçevede ele alınan bölümler, modern tıbbın çok yönlü yapısını yansıtmaktadır. Böylece kitapta yer alan bölümler, yalnızca mevcut bilgileri derlemekle kalmayıp, aynı zamanda gelecekteki araştırma alanlarına ışık tutacaktır. Bu bağlamda eser, hem temel bilim araştırmacıları hem de klinik uygulamalarını bilimsel altyapı ile güçlendirmek isteyen sağlık profesyonelleri için önemli bir başvuru kaynağı olacaktır.

Bu kitabın hazırlanmasında katkı sunan tüm yazarlar, kendi uzmanlık alanlarındaki güncel bilgileri disiplinler arası bir anlayışla ele alarak, sağlık bilimlerinin bütüncül doğasına değerli katkılar sağlamışlardır. Eserin, araştırmacılar, lisansüstü öğrenciler ve klinisyenler için yol gösterici bir kaynak olmasını temenni ederiz.

Prof. Dr. Ülkü KARAMAN¹

Doç. Dr. Tuğba Raika KIRAN²

Doç. Dr. Deha Denizhan KESKİN³

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Bölümü, Ordu, Türkiye. ulkukaraman44@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0001-7027-1613

² Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, Malatya, Türkiye. raika.kiran@ozal.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3724-0249

³ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Ordu, Türkiye. dehadenizhankeskin@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-6108-7619

BÖLÜM 1

MERKEZİ SINIR SİSTEMİ İMMÜNOLOJİSİNE GÜNCEL YAKLAŞIM

Uzm. Dr. Caner Fahrettin KARA ¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18074557>

¹ Giresun Üniversitesi, Eğitim Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü
Giresun, TÜRKİYE. canerkaraa@windowlive.com, Orcid ID: 0000-0002-3988-6510

GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi (MSS); karmaşık sinirsel işlevlerin yürütülmesinin yanı sıra, homeostatik dengeyi sağlamak ve değişen çevresel koşullara koşullara uyum sağlamak için bağışıklık sistemi ile devamlı etkileşim halindedir. Bu etkileşim; parankim, meninks, koroid pleksus ve beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi farklı anatomik bölgelerde bulunan immün hücre elemanları vasıtasıyla sağlanır. MSS'nin immün fonksiyonu hem patolojik süreçlerde hem de sağlıklı koşullarda aktif rol oynar. Mikroglialar, meningeal makrofajlar, mast hücreleri, dentritik hücreler ve BOS'da yer alan lenfositler sinir dokusunun bütünlüğünü sağlayan ve immün fonksiyonları sağlamada aracı temel bileşenlerdir.

Bu bölümde, MSS immünolojisinde kilit rol oynayan meninkslerin anatomik ve immünolojik özelliklerini ele alarak, sabit durumdan patolojik süreçlere kadar uzanan bir yelpazede MSS immünolojisindeki rollerini güncel literatür ile gözden geçirilecektir. Meninkslerin yalnızca bir bariyer değil, aynı zamanda MSS'nin bağışıklık mimarisinde aktif bir yapıtaşı olduğunu ortaya koyan bulgular, bu alanın yeniden tanımlanmasına öncülük etmektedir.

1. Merkezi Sinir Sistemi İmmünolojisinin Yeniden Keşfi

18. yüzyılda Giovanni Paolo Mascagni, beyin içinde bir lenfatik sistemin varlığını tanımlamış olsa da çalışmaları dönemin bilim dünyasında yeterince yankı bulmamış göz ardı edilmiştir. Ardından Magnus Gustaf Retzius ve Axel Key'in yayımladığı derleme, beyinde lenfatik dolaşımın bulunmadığını iddia etmiş ve bu görüş uzun yıllar kabul görmüştür. Böylece merkezi sinir sistemi (MSS) ile bağışıklık sisteminin birbirinden tamamen ayrı olduğu fikri yerleşmiş, Rudyard Kipling'in "iki parça asla birleşmeyecek" ifadesi bu algıyı sembolleştirmiştir. Bu yanlış kabul, nöroimmünoloji alanındaki ilerlemeyi yüzyıllı aşkın bir süre boyunca sınırlamıştır (Sandrone ve ark., 2019).

1980'lerden itibaren yapılan çalışmalar, sinir sistemi ile bağışıklık sistemi arasında çift yönlü bir iletişim olduğunu ortaya çıkarmıştır. Beyinden gelen sinyallerin immün fonksiyonları düzenleyebildiği, aynı zamanda immün sistemden gelen uyarıların da sinirsel süreçleri etkilediği gösterilmiştir (Nutma ve ark., 2019). Kan-beyin bariyerinin mutlak bir engel olmadığı; meninkslerin yalnızca yapısal bir örtü değil, damar yapıları, lenfatik drenaj sistemleri ve bağışıklık hücreleriyle aktif bir katman olduğu anlaşılmıştır. Bu zar katmanları,

hem MSS homeostazını sürdürmekte hem de inflamasyon ve enfeksiyon karşısında immün yanıtları şekillendirmektedir. Glial hücreler (astrositler ve mikroglialar) ile nöronlar arasındaki iletişim sitokin ve kemokinler aracılığıyla gerçekleşmekte; bu moleküller sağlıklı bireylerde düşük düzeyde bulunurken yaşlanma ve patolojik süreçlerde anlamlı şekilde artmaktadır.

Son yıllarda meninkslerin bağışıklık sisteminin aktif bir yapıtaşı olduğu anlaşılmıştır. Özellikle dura mater düzeyinde yer alan lenfatik ağ, MSS kaynaklı antijenlerin derin servikal lenf nodlarına taşınmasını sağlayarak immün yanıtların başlatılmasında önemli rol oynamaktadır. Bu süreç, nörolojik dengeyi doğrudan etkileyebilir; inflamasyon veya enfeksiyon durumlarında ise parankime immün hücre infiltrasyonu ile çeşitli nörolojik bozuklukların gelişimine katkıda bulunabilir (Louveau, Harris, ve ark., 2015). Meninkslerin periferik dolaşıma yakınlığı ve bağışıklık hücrelerine ev sahipliği yapma kapasitesi, onları terapötik müdahaleler açısından cazip kılmaktadır. Özellikle anatomik erişilebilirliği ve immünolojik aktivitesi nedeniyle dura mater, nöroenflamatuvar hastalıkların tedavisinde yeni hedefler sunan umut verici bir platform olarak öne çıkmaktadır.

Bu bölümde, MSS immünolojisinde kilit rol oynayan meninkslerin anatomik ve immünolojik özelliklerini ele alarak, sabit durumdan patolojik süreçlere kadar uzanan bir yelpazede MSS immünolojisindeki rollerini güncel literatür ile gözden geçirilecektir. Meninkslerin yalnızca bir bariyer değil, aynı zamanda MSS'nin bağışıklık mimarisinde aktif bir yapıtaşı olduğunu ortaya koyan bulgular, bu alanın yeniden tanımlanmasına öncülük etmektedir.

2. Meninkslerin Bariyer Özellikleri ve Sıvı-Molekül Taşınım Mekanizmaları

MSS, dura mater, araknoid mater ve pia materden oluşan üç temel meningeal katmanla çevrilidir. Bu zarlar yalnızca mekanik koruma sağlamakla kalmaz, aynı zamanda sıvı ve molekül taşınımını düzenleyen dinamik bariyerler olarak işlev görür. Dura mater sert bağ dokusu yapısıyla dikkat çekerken, araknoid mater sıkı bağlantılarla örülü hücreleri sayesinde moleküler geçişi sınırlandırır. Pia mater ise parankime doğrudan temas eden ince bir zar olup, perivasküler boşluklar aracılığıyla beyin omurilik sıvısı (BOS) ile etkileşim halindedir.

Kan-beyin bariyeri (KBeB), endotel hücreleri arasındaki sıkı kavşaklar, perisitler, astrosit uç ayakları ve bazal lamina ile şekillenir (Damkier ve ark., 2013). Bu yapı, moleküllerin parankime geçişini büyük ölçüde sınırlandırır. Özellikle astrosit uç ayaklarında yoğun olarak bulunan akuaporin-4 (AQP4) kanalları, su taşınımında ve interstisiyel sıvı akışının düzenlenmesinde kritik rol oynar (Papadopoulos & Verkman, 2013). Kan-BOS bariyeri (KBoB) ise koroid pleksus epitel hücreleri tarafından oluşturulur; burada yer alan akuaporin-1 (AQP1) kanalları BOS üretiminde işlev görür (Oshio ve ark., 2005).

Beyin damarlarının pial yüzeyden parankime ilerlerken çevresinde oluşan Virchow-Robin boşlukları, BOS ile doludur ve BOS–interstisiyel sıvı arasında sürekli bir değişim sağlar (del Zoppo ve ark., 2021; Jessen ve ark., 2015). Bu boşluklar, sıvı ve molekül taşınımında önemli bir arayüzdür. BOS’un perivasküler boşluklardan parankime yönlendirilmesi, interstisiyel sıvının derin venleri çevreleyen perivenöz boşluklara taşınmasına ve oradan servikal lenfatik sisteme boşalmasına aracılık eder. Bu süreçte AQP4 kanalları, sıvı ve atık moleküllerin taşınımında kilit rol oynar.

Iliff ve arkadaşlarının tanımladığı glial-lenfatik (glinfatik) sistem, bu mekanizmayı vücuttaki klasik lenfatik sisteme benzer bir işlevle açıklamaktadır (Iliff ve ark., 2012). Kardiyak ve solunum ritmindeki değişiklikler glinfatik akışın hızını ve yönünü etkileyebilir (Plog & Nedergaard, 2018). Ancak subaraknoid kanama, mikroyenfarktlar veya travmatik beyin hasarı gibi patolojik durumlarda bu sistemin işlevi bozulur ve ekstrasellüler alandaki atıkların temizlenme döngüsü aksar (Louveau ve ark., 2017).

Dura mater içinde yer alan lenfatik damarlar da sıvı ve molekül taşınımında kritik bir rol oynar. Özellikle sagittal ve transvers sinüsler boyunca uzanan bu damarlar, kafa tabanında daha yoğun bulunur ve kranial sinirlerle birlikte alternatif drenaj yolları oluşturur. Makromoleküllerin derin servikal lenf düğümlerine taşınması bu sistem aracılığıyla gerçekleşir. Dural lenfatikler ile glinfatik sistemin birbirine bağlı olduğu düşünülmektedir (Aspelund ve ark., 2015; Louveau, Smirnov, ve ark., 2015). Fizyolojik koşullarda bu damarlar immün hücrelere ev sahipliği yaparken, patolojik süreçlerde bağışıklık hücrelerinin beyin parankimine geçişine aracılık eder (Schlagger ve ark., 2016).

3. MSS’de Vasküler ve Nöral Yapılanma

MSS, vücudun en yoğun şekilde kanlanan organlarından olup, bu yüksek perfüzyonunu karotid arterin dalları aracılığıyla sağlar. Eksternal karotid arter dura mater ve kafatası yapılarını besleyen meningeal dallara ayrılırken, internal karotid arter Willis çemberi aracılığıyla serebral kortekse kan taşır (Cipolla, 2016). Böylece dura ve pial yüzeyler, farklı özelliklere sahip damar ağlarıyla donatılmıştır. Dural damarlar, yalnızca besleyici bir sistem değil, aynı zamanda bağışıklık hücrelerinin geçişine izin veren kılcak segmentler ve postkapiller venüller içerir. Bu damarlar, mekanik ve kimyasal uyarılara oldukça duyarlıdır. Noradrenalin ve nöropeptid Y gibi moleküller vazokonstriksiyona yol açarken; asetilkolin, histamin, serotonin ve çeşitli nöropeptitler vazodilatasyonu tetikleyebilir (Wang ve ark., 2014).

Fenestre yapıları sayesinde intravenöz uygulanan büyük moleküllerin geçişine izin verirler. Bu geçirgenlik trigeminal sinir uyarısı veya histamin salınımıyla daha da artabilir (Markowitz ve ark., 1987). Ancak dura altında yer alan araknoid mater, sıkı kavşaklarıyla BOS’u kan kaynaklı moleküllerden koruyan kritik bir bariyer oluşturur.

Pial damarlar ise dural damarlardan farklı olarak sıkı kavşaklarla bağlanmış endotel hücrelerinden meydana gelir ve KBeB’nin bir parçasıdır. Hücrelerin bir kısmında mikroskobik boşluklar bulunsa da, fizyolojik koşullarda ferritin, horseradish peroksidaz veya sodyum floresein gibi intravenöz moleküllere karşı oldukça düşük geçirgenlik gösterirler (Nag, 2003). Ayrıca pial damarların vazoaktif maddelere yanıt verme kapasitesi, dural damarlara kıyasla daha sınırlıdır.

Meninksler yalnızca damarlarla değil, aynı zamanda yoğun bir sinir ağıyla da donatılmıştır. Özellikle dura mater, sempatik, parasempatik ve duysal liflerle zengin şekilde innerve edilmiştir (Kemp III ve ark., 2012). Bu lifler sıcaklık, pH ve mekanik basınç gibi çevresel değişimlere yanıt vererek MSS’ye duysal geri bildirim sağlar (Bove & Moskowitz, 1997). Pia materdeki lifler çoğunlukla damar yapılarında sonlanırken, dura materdeki lifler hem damar hem de damar dışı hedeflere ulaşarak daha geniş bir etki alanı oluşturur (O’Connor & van der Kooy, 1986). Özellikle trigeminal gangliyondan orta serebral artere uzanan projeksiyonların, araknoid bariyeri aşarak dura ve meningeal arterlerle bağlantı kurması, meninksler arası sinirsel iletişimin olası bir mekanizmasını ortaya koymaktadır (O’Connor & van der Kooy, 1986).

Meninkslerin vasküler ve nöral organizasyonu, MSS'nin yalnızca beslenme ve koruma işlevlerini değil, aynı zamanda immünolojik ve nörofizyolojik düzenlenmesini de şekillendiren dinamik bir ağ sunmaktadır. Bu yapı, meninksleri pasif bir bariyer olmaktan çıkararak MSS'nin bütüncül işlevlerinde aktif bir bileşen haline getirmektedir.

4. Dural Lenfatik Sistem ve Glinfatik Akış Mekanizmaları

Uzun yıllar boyunca MSS'nin lenfatik drenajdan yoksun olduğu düşünülüp, beyin bağışıklığı açısından ayrıcalıklı bir organ olarak kabul edilmiştir. Ancak dura materdeki lenfatik damarların yeniden keşfi, bu algıyı kökten değiştirdi (Absinta ve ark., 2017). Modern görüntüleme teknikleriyle hem insanlarda hem de deneysel hayvan modellerinde keşfedilen bu damar ağı, meninkslerin yalnızca yapısal bir örtü değil, aynı zamanda aktif bir immünolojik geçit olduğunu ortaya koydu.

Dural lenfatik damarlar, özellikle sagittal ve transvers sinüsler boyunca uzanır ve kafa tabanında daha yoğun bir dağılım gösterir. Bu damarlar, kranial sinirlerle birlikte alternatif drenaj yolları oluşturur ve makromoleküllerin derin servikal lenf düğümlerine taşınmasını sağlar. Fizyolojik koşullarda immün hücrelere ev sahipliği yapan bu damarlar, patolojik süreçlerde bağışıklık hücrelerinin beyin parankimine geçişine aracılık edebilir (Kipnis, 2016; Ransohoff & Engelhardt, 2012; Schläger et al., 2016).

BOS ve parankim kaynaklı materyallerin lenfatik sisteme nasıl aktarıldığı hâlâ tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, intratekal enjeksiyonlarla verilen izleyicilerin araknoid bariyeri aşarak dural lenfatiklere ulaştığını öne sürerken; diğerleri bu geçişin perinöral yollar üzerinden gerçekleştiğini savunmaktadır. Kribriform plaka, optik ve trigeminal sinirler, venöz sinüslerdeki araknoid villuslar ve perivasküler boşluklar bu alternatif drenaj güzergâhları arasında sayılmaktadır (Ma ve ark., 2017).

Bu süreçte glinfatik sistem kritik bir rol oynar. Iliff ve arkadaşlarının tanımladığı bu mekanizma, BOS'un perivasküler boşluklardan parankime yönlendirilmesini ve interstisiyel sıvının perivenöz boşluklara taşınarak servikal lenfatik sisteme boşalmasını açıklar (Iliff et al., 2012). Astrosit uç ayaklarında yoğun olarak bulunan AQP-4 kanalları, sıvı ve atık moleküllerin taşınmasında kilit rol oynar. Kardiyak ve solunum ritmindeki değişiklikler glinfatik akışın hızını ve yönünü etkileyebilir. Ancak subaraknoid kanama,

mikroenfarktlar veya travmatik beyin hasarı gibi patolojik durumlarda bu sistemin işlevi bozulur ve ekstrasellüler alandaki atıkların temizlenme döngüsü aksar (Louveau et al., 2017).

Dural lenfatik sistem ile glinfatik akış mekanizmaları birbirini tamamlayan iki süreçtir. Dural damarlar antijenlerin ve immün hücrelerin periferik lenf düğümlerine taşınmasını sağlarken, glinfatik sistem metabolik atıkların temizlenmesinde görev alır. Bu iki ağın birlikte çalışması, MSS'nin immünolojik ve homeostatik dengesi açısından kritik öneme sahiptir.

5. MSS'nin Sıradışı İmmünolojik Yapısı

MSS, uzun yıllar boyunca bağışıklık açısından ayrıcalıklı bir alan olarak kabul edilmiştir. Bu görüşün temelinde, MSS'yi çevreleyen bariyerlerin patojenlerin girişini engellemesi ve parankime özgü proteinlerin periferik immün sistemle karşılaşmasını sınırlaması yatmaktadır. Bu özellik, beyin bağışıklık yanıtlarını diğer organlardan farklı şekilde düzenlemesine olanak tanımıştır.

20. yüzyılın başlarında yapılan nakil deneyleri bu ayrıcalığı somut biçimde ortaya koymuştur. Beyin parankimine yerleştirilen tümör veya fetal dokuların reddedilmeden yaşamlarını sürdürdüğü ve hücresel düzeyde çoğalmaya devam ettiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, beyin embriyonik gelişim ve tümör biyolojisi için uygun bir araştırma ortamı olabileceğini düşündürmüştür. Periferik dokulara yapılan nakillerde görülen hızlı red reaksiyonlarıyla karşılaştırıldığında, beyin çok daha yüksek bir tolerans sergilediği ortaya konmuştur (Murphy & Sturm, 1923; Willis, 1935).

Benzer şekilde, deri greftleriyle yapılan deneylerde de dikkat çekici sonuçlar elde edilmiştir (Medawar, 1948). Graft önce beyne yerleştirildiğinde doku reddi oldukça yavaş ilerlemiş; ancak önce periferde ve ardından beyinde uygulandığında, red reaksiyonunun periferdeki hızla gerçekleştiği görülmüştür. Bu karşılaştırmalar, beyin immünolojik açıdan benzersiz bir mikroçevreye sahip olduğunu ve periferik bağışıklık yanıtlarından farklı işlediğini göstermiştir.

Bu bağışıklık ayrıcalığı, MSS'nin immünolojik olarak “özel” kabul edilmesine yol açmıştır. Ancak günümüzde yapılan çalışmalar, bu ayrıcalığın mutlak olmadığını, meninksler ve dural lenfatik sistem aracılığıyla periferik bağışıklıkla etkileşimlerin gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. Yine de tarihsel

olarak tanımlanan bu immünolojik tolerans, MSS'nin nöroimmünoloji alanında uzun süre ayrıcalıklı bir organ olarak değerlendirilmesine neden olmuş ve modern araştırmalar için önemli bir referans noktası olmuştur.

6. Nöroinflamasyonun Aktivasyonu, Yanıt Mekanizmaları

MSS'nde gelişen nöroinflamasyon, yalnızca parankimdeki hücresel yanıtlarla sınırlı kalmaz; aynı zamanda antijenlerin ve immün hücrelerin meningeal ve lenfatik yapılara taşınmasını da içerir. Sağlıklı koşullarda beyin dokusunda üretilen veya salınan antijenler, dural lenfatik damarlar aracılığıyla derin servikal lenf düğümlerine taşınır ve burada T hücre yanıtını tetikler. Deneysel modellerde oligodendrositlerin parçalanmasıyla açığa çıkan antijenlerin T hücrelerini uyarak multiple skleroz benzeri semptomlara yol açtığı gösterilmiştir. Yanıtın şiddeti ve süresi, salınan antijen miktarıyla doğrudan ilişkilidir (Louveau et al., 2017).

Nöroinflamasyon sırasında antijenlerin ve immün hücrelerin drenajı için birden fazla yol devreye girebilir. Dural ve kribriform plaka üzerindeki lenfatik damarlar bu sürecin ana güzergâhlarını oluştururken; olfaktor sinirler, optik sinir gibi diğer kranial sinirler, venöz sinüslerdeki araknoid villuslar ve perivasküler boşluklar ya da glinfatik sistem alternatif yollar olarak işlev görebilir. Bu farklı güzergâhların hangi oranda katkı sağladığı ise hâlâ tartışmalıdır (Hsu ve ark., 2019).

Nöroinflamasyonun bir diğer önemli sonucu, lenfatik damar yapısında gözlenen değişikliklerdir. VEGFR3 aracılığıyla gelişen anjiyogenez, meningeal lenfatikler ile kribriform plaka arasında farklılık göstermektedir. Özellikle kribriform plakada lenfatik damar yoğunluğunda belirgin bir artış olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, inflamasyonun yalnızca mevcut lenfatik akışı etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda yeni damar oluşumunu da tetiklediğini göstermektedir (Hsu et al., 2019).

Nöroinflamasyon sırasında antijen drenajı ve lenfatik yanıtlar, MSS'nin bağışıklık mimarisinde kritik bir rol oynar. Antijenlerin periferik lenf düğümlerine taşınması, T hücre yanıtlarının şekillenmesi ve inflamasyonun damar yapısını yeniden düzenlemesi, nöroimmünolojik süreçlerin anlaşılmasında temel bir çerçeve sunmaktadır. Bu mekanizmaların ayrıntılı olarak aydınlatılması, hem otoimmün hastalıkların patogenezi anlamak hem de terapötik stratejiler geliştirmek açısından büyük önem taşır.

7. Fizyolojik Durumda MSS'nin İmmünolojisi

MSS, sağlıklı koşullarda da bağışıklık sistemiyle ilişkili hücelere ev sahipliği yapar. Parankim, meninks ve BOS içerisinde dağılım gösterir. Parankim düzeyinde, en temel immün hüceler mikrogliyalardır. Yolk sac kökenli öncülerden gelişmiş olup embriyonik dönemde beyne yerleşir ve yaşam boyunca kemik iliğiyle doğrudan bir bağlantı kurmazlar. Mikrogliyal, homeostatik koşullarda sinaptik budama, nöronal destek ve doku bütünlüğünün korunmasında görev alırken; inflamasyon gibi stresli durumlarda bölgesel çoğalma yoluyla sayılarını artırarak savunma işlevini üstlenirler (Kunis ve ark., 2013).

Meninksler ve perivasküler alanlarda, bu bölgelere özgü makrofaj popülasyonları bulunur. Dural meninkslerde bulunan mast hüceleri lokal immün yanıtların düzenlenmesinde rol oynar. Bu hüceler, çevresel değişimlere duyarlı olup nöroinflamatuvar süreçlerde erken yanıt veren immün elemanlardır.

Koroid pleksus, immün hücre çeşitliliği açısından daha zengin bir mikroçevre sunar. Burada koroid pleksus makrofajları, dendritik hüceler ve antijen sunma kapasitesine sahip Kolmer'in epipleksus hüceleri bulunur. Bu hüceler, BOS üretiminde ve periferik immün sistemle etkileşimde kritik rol oynar (Baruch & Schwartz, 2013).

BOS da immün hüceler açısından belirli bir yoğunluğa sahiptir. Sağlıklı bireylerde BOS'ta yaklaşık 1000–3000 hücre/mm bulunur. Bu hücelerin büyük çoğunluğunu mononükleer lenfositler oluşturur ve bunların %90'dan fazlası T hüceleridir. CD4+ yardımcı T hüceleri ile CD8+ sitotoksik T hüceleri arasındaki oran ise yaklaşık 3,5:1 düzeyindedir. Bu dağılım, BOS'un immün gözetim fonksiyonunu ve MSS'nin periferik bağışıklık sistemiyle olan kontrollü etkileşimini yansıtır (Engelhardt & Ransohoff, 2012).

Sağlıklı MSS'de immün hücre kompozisyonu oldukça düzenli ve dengeli bir yapı sergiler. Mikrogliyal parankimde homeostatik görevler üstlenirken; meninksler, koroid pleksus ve BOS içerisindeki immün hüceler MSS'nin immünolojik bütünlüğünü koruyan tamamlayıcı unsurlar olarak işlev görür. Bu organizasyon, MSS'nin hem immünolojik ayrıcalığını hem de periferik sistemle kontrollü iletişimini mümkün kılar.

8. Patolojik Durumda MSS İmmünolojisi

a. Hastalıklarda Meningeal Enflamasyon: Multipl Skleroz

Multipl skleroz (MS), MSS'nin en yaygın demiyelinizan hastalığı olup meninkslerde yoğun T hücre birikimi, subpial demiyelinizasyon ve ektopik lenfoid yapılar gözlenir. Bu bulgular, meningeal immün yanıtların hastalık patogenezinde kritik rol oynadığını göstermektedir (Russi & Brown, 2015).

Deneysel otoimmün ensefalomyelit, MS'in en önemli modeli olarak bu süreci aydınlatmıştır. Hastalık başlamadan önce otoreaktif CD4⁺ T hücreleri dura ve leptomeninglerde birikir, antijen sunan hücrelerle etkileşerek parankime invazyonu tetikler (Bartholomäus ve ark., 2009; Schläger et al., 2016). Bu süreç glia limitans hasarı, mikrogial aktivasyon ve proinflatuar mediatörlerin (TNF- α , IFN- γ , reaktif oksijen türleri) salınımıyla ilişkilidir (Gardner ve ark., 2013; Magliozzi ve ark., 2007).

Doğuştan gelen immün hücreler de sürece katkı sağlar. İnate lenfoid hücreler lokal sitokin üretimini artırırken, mast hücreleri erken dönemde nötrofil alımını destekler. Mast hücresi eksikliği hastalığa karşı koruyucu etki gösterirken, yeniden eklenmesi hastalığı geri getirebilir. Ayrıca meningeal stromal hücreler inflamasyon sırasında üçüncül lenfoid yapılar oluşturarak T, B ve APC hücrelerini organize eder; bu yapılar demiyelinizasyon ve astrogliyoz ile ilişkilidir (Russi ve ark., 2016).

Deneysel otoimmün ensefalomyelit modeli meninkslerin yalnızca pasif bariyerler değil, aktif immünolojik merkezler olduğunu; adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin etkileşimiyle hastalık şiddetinin arttığını ortaya koymaktadır.

b. İnme Patofizyolojisinde Meningeal Enflamasyon

İnme, özellikle serebral arter tıkanıklığı sonucu gelişen hipoksi ve reperfüzyon hasarıyla karakterize olup, ödem, vasküler sızıntı ve immün hücre infiltrasyonu ile seyreder (Bhaskar ve ark., 2018). Deneysel orta serebral arter oklüzyonu (MCAO) modeli, bu süreçte nötrofil ve monositlerin MSS'ye patojenik geçişini incelemek için kullanılır (Arac ve ark., 2014; Benakis ve ark., 2016; Gelderblom ve ark., 2009; Gelderblom ve ark., 2012; Jickling ve ark., 2015).

İskemik hasar parankimde yoğunlaşsa da, immün aktivasyon sıklıkla meninkslerde daha erken başlar (Enzmann ve ark., 2013). Dura materde yerleşik mast hücreleri, hasarlı hücrelerden salınan alarminler veya sinirsel uyarılarla aktive olur. Mast hücresi eksikliği, ödem ve enfarktüs boyutunu

azaltırken; bu hücrelerin yeniden eklenmesi nötrofil ve monosit alımını artırarak parankimal inflamasyonu tetikler (Arac et al., 2014).

T hücreleri de sürece katkı sağlar. MCAO sonrası CD4⁺, CD8⁺ ve $\gamma\delta$ T hücreleri parankimde birikir (Arac et al., 2014; Benakis et al., 2016; Gelderblom et al., 2012; Shichita ve ark., 2009). RAG-1 eksikliği veya FTY720 ile T hücre devridaiminin engellenmesi beyin hasarını azaltır; bu etki özellikle IL-17 aracılığıdır (Shichita et al., 2009). $\gamma\delta$ T hücreleri IL-17 üretimiyle pia mater ve koroid pleksusa lokalize olur. IL-17/IL-23 ekseninin aktivasyonu, nötrofil infiltrasyonunu ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını artırarak patolojiyi şekillendirir (Gelderblom et al., 2012; Jickling et al., 2015).

Bağırsak mikrobiyotası da bu süreçte rol oynar. MCAO sonrası dura materde IL-17⁺ $\gamma\delta$ T hücreleri artarken, antibiyotikle indüklenen disbiyoz enfarktüs boyutunu ve nötrofil geçişini azaltır. Bu koruyucu etki, düzenleyici T hücrelerinin artışı ve meninkslerde IL-17⁺ $\gamma\delta$ T hücrelerinin azalmasıyla ilişkilidir (Benakis et al., 2016).

Meningeal inflamasyon, inme patofizyolojisinin erken ve kritik bir bileşenidir. Mast hücreleri, T hücreleri ve mikrobiyota kaynaklı immün yanıtlar, parankimal hasarın şiddetini belirleyen temel faktörlerdir.

c. Migren ve Meningeal Enflamasyon: Nörojenik Ağrının İmmünolojik Temelleri

Migren, dünya nüfusunun yaklaşık %15'ini etkileyen yaygın bir nörolojik bozukluktur (Levy, 2009). En sık çalışılan alt tipi olan aural migren, ağrıdan önce görsel ve duyuşsal bozukluklarla seyreder (Burgos-Vega ve ark., 2015). Bu tabloyu tetikleyen kortikal yayılma depresyonu (KYD), trigeminal gangliyonu ve meningeal afferent sinir liflerini aktive ederek ağrı sürecini başlatır (Zhang ve ark., 2010). İnsan çalışmalarında, meningeal arterlerden trigeminal gangliyona uzanan dural sinir liflerinin ağrının en güçlü kaynağı olduğu gösterilmiştir; ayrıca pia mater ve küçük serebral damarların da ağrıya duyarlı olduğu bulunmuştur (Fontaine ve ark., 2018; Wirth & Van Buren, 1971).

Uzun süre migrenin temel nedeni olarak dural vazodilatasyon düşünülmüştür. Nitrik oksit, CGRP ve mast hücresi mediatörlerinin bu süreci tetiklediği deneysel olarak gösterilmiştir (Deen ve ark., 2017; Grände ve ark., 2014). Ancak son klinik veriler, doğal migren ataklarında vazodilatasyonun tutarlı şekilde gözlenmediğini ortaya koymuştur. Bunun yerine, mast hücre

degranülasyonu ve ürünlerinin meningeal sinir liflerini doğrudan aktive etmesi, ağrının immün kökenli olabileceğini düşündürmektedir (Levy, 2009).

Migrenin immünolojik bileşenleri arasında meningeal bağışıklık hücreleri de önemli rol oynar. Farelerde yapılan görüntüleme çalışmaları, KYD sonrası pial makrofajların ve dendritik hücrelerin hızlı yanıt verdiğini, dura materdeki hücrelerin ise daha geç aktive olduğunu göstermiştir. Bu hücrelerin TRPV1⁺ sinir liflerine komşu olması, nörojenik inflamasyonu güçlendiren bir etkileşim oluşturur (Burgos-Vega et al., 2015; Schain ve ark., 2018).

Migren yalnızca vasküler bir bozukluk olmayıp; meningeal bağışıklık hücreleri, mast hücreleri ve sinir lifleri arasındaki etkileşimlerle şekillenen nöroimmünolojik bir süreçtir. KYD gibi parankimal olaylar meningeal inflamasyonu tetikleyerek ağrıyı artırır ve migrenin immünolojik temellerini ortaya koyar.

d. Travmatik Yaralanmalarda Meningeal Enflamasyon

Travmatik beyin hasarı (TBH), her yıl milyonlarca kişiyi etkileyen ve etkili tedavi seçenekleri sınırlı olan ciddi bir nörolojik durumdur (Corps ve ark., 2015). TBH sonrası meninkslerde gelişen inflamasyon ve vasküler sızıntı, bağışıklık hücrelerinin parankime geçişini kolaylaştırarak hücre ölümü ve doku hasarını artırır (Roth ve ark., 2014; Szmydynger-Chodobska ve ark., 2016). Hafif TBH vakalarının yaklaşık yarısında meningeal hasar gözlenir; bu süreçte dural mast hücreleri aktive olur ve histamin gibi mediatörler salınır (Moretti ve ark., 2016; Stokely & Orr, 2008).

Deneysel modeller, meningeal makrofajların mekanik strese karşı son derece hassas olduğunu göstermiştir. Hafif TBI sonrası dakikalar içinde bu hücrelerin ölmesiyle reaktif oksijen türleri (ROS) açığa çıkar ve glial limitans üzerinden parankime zarar verir. Aynı anda ATP ve kemokin salınımı nötrofil alımını tetikler. İlginç şekilde, P2X7 reseptörünün blokajı nötrofil geçişini engellerken hücre ölümünü artırır; bu da nötrofillerin meninkslerde yalnızca patojenik değil, koruyucu bir rol de üstlenebileceğini düşündürmektedir (Roth et al., 2014).

Omurilik yaralanması gibi daha ağır MSS travmalarında meningeal inflamasyon daha belirgindir. SCI sonrası Ly6C⁺ monositler CCL2 aracılığıyla meninksleri istila eder ve ardından hasarlı parankime geçer. Bu hücreleri, iyileşmeyi desteklediği düşünülen Ly6C⁻ monositler takip eder. Monosit

alımının engellenmesi, iyileşme sürecini olumsuz etkiler (Shechter ve ark., 2013).

Doğuştan gelen bağışıklık hücreleri de bu süreçte aktif hale gelir. Özellikle ILC2 hücreleri, IL-33'e yanıt vererek IL-5 ve IL-13 üretir. IL-33 reseptörü eksik farelerde meninks kaynaklı ILC2 enjeksiyonu fonksiyonel iyileşmeyi desteklemiştir (Gadani ve ark., 2017). Bu etkinin, yara iyileşmesini kolaylaştıran makrofajların ve VEGF gibi doku onarımını teşvik eden mediatörlerin salınımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Hem TBH hem de omurilik yaralanması gibi steril yaralanmalarda meningeal inflamasyon, parankimal hasarın şiddetini belirleyen kritik bir süreçtir. Mast hücreleri, makrofajlar, monositler ve ILC'ler arasındaki etkileşimler hem doku hasarını artıran hem de iyileşmeyi destekleyen çift yönlü bir immünolojik rol üstlenmektedir.

9. Nöroimmünolijide Gelecek Yönelimler

MSS'yi çevreleyen meninksler, artık yalnızca yapısal bir örtü değil; damar, lenfatik ve immün hücre ağlarıyla beyin ve perifer arasında kritik bir iletişim alanı olarak görülmektedir. Bu mikroçevre, bariyer fonksiyonlarıyla parankimi korurken; mast hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, innate lenfoid hücreler ve stromal elemanlar aracılığıyla bağışıklık yanıtlarını şekillendirmektedir (Hagan ve ark., 2012).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, meningeal inflamasyonun enfeksiyöz ve steril koşullarda parankimal hasardan önce geliştiğini ve nörolojik bozuklukların seyrini belirlediğini göstermiştir (Arac et al., 2014; Enzmann et al., 2013). MS ve deneysel otoimmün ensefalomyelit modellerinde meninkslerdeki immün hücre kümelenmeleri demiyelinizasyonu tetiklerken; inmede mast hücreleri ve IL-17⁺ $\gamma\delta$ T hücreleri erken dönemde parankimal hasarı yönlendirmektedir. Migren sırasında mast hücreleri ve meningeal bağışıklık hücreleri nörojenik inflamasyonu güçlendirirken; TBH ve omurilik hasarında meningeal makrofajlar, monositler ve ILC'ler hem doku hasarını artıran hem de iyileşmeyi destekleyen çift yönlü roller üstlenmektedir (Benakis et al., 2016; Gadani et al., 2017; Grände et al., 2014; Roth et al., 2014).

Bu bulgular, meninkslerin nöroimmünolijide pasif bir bariyer değil, aktif bir immünolojik merkez olduğunu ortaya koymaktadır. KBeB'nin sınırlayıcı doğası düşünüldüğünde, meninksler anatomik erişilebilirlikleri ve

immünolojik duyarlılıkları sayesinde yeni tedavi stratejileri için cazip bir araştırma konusu olmuştur. Meningeal bağışıklığın modülasyonu, parankimal inflamasyonu dolaylı olarak kontrol etme potansiyeli taşımakta; bu da nörolojik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yenilikçi yaklaşımlara zemin hazırlamaktadır.

Meninksler, beyin immünolojisinin merkezinde yer alan dinamik bir bileşendir. Bu bakış açısıyla, gelecekte hem temel araştırmaların yönünü hem de klinik uygulamaların gelişimini belirleyecek güçlü bir enstruman olarak önemi giderek artmaktadır.

SONUÇ

MSS'yi çevreleyen meninksler, artık yalnızca yapısal bir örtü değil; damar, lenfatik ve immün hücre ağlarıyla beyin ve perifer arasında kritik bir iletişim alanı olarak görülmektedir. Bu mikroçevre, bariyer fonksiyonlarıyla parankimi korurken; mast hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, innate lenfoid hücreler ve stromal elemanlar aracılığıyla bağışıklık yanıtlarını şekillendirmektedir (Hagan ve ark., 2012).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, meningeal inflamasyonun enfeksiyöz ve steril koşullarda parankimal hasardan önce geliştiğini ve nörolojik bozuklukların seyrini belirlediğini göstermiştir (Arac et al., 2014; Enzmann et al., 2013). MS ve deneysel otoimmün ensefalomiyelit modellerinde meninkslerdeki immün hücre kümelenmeleri demiyelinizasyonu tetiklerken; inmede mast hücreleri ve IL-17⁺ $\gamma\delta$ T hücreleri erken dönemde parankimal hasarı yönlendirmektedir. Migren sırasında mast hücreleri ve meningeal bağışıklık hücreleri nörojenik inflamasyonu güçlendirirken; TBH ve omurilik hasarında meningeal makrofajlar, monositler ve ILC'ler hem doku hasarını artıran hem de iyileşmeyi destekleyen çift yönlü roller üstlenmektedir (Benakis et al., 2016; Gadani et al., 2017; Grände et al., 2014; Roth et al., 2014).

Bu bulgular, meninkslerin nöroimmünolojide pasif bir bariyer değil, aktif bir immünolojik merkez olduğunu ortaya koymaktadır. KBeB'nin sınırlayıcı doğası düşünüldüğünde, meninksler anatomik erişilebilirlikleri ve immünolojik duyarlılıkları sayesinde yeni tedavi stratejileri için cazip bir araştırma konusu olmuştur. Meningeal bağışıklığın modülasyonu, parankimal inflamasyonu dolaylı olarak kontrol etme potansiyeli taşımakta; bu da nörolojik

hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yenilikçi yaklaşımlara zemin hazırlamaktadır.

Meninksler, beyin immünolojisinin merkezinde yer alan dinamik bir bileşendir. Bu bakış açısıyla, gelecekte hem temel araştırmaların yönünü hem de klinik uygulamaların gelişimini belirleyecek güçlü bir enstruman olarak önemi giderek artmaktadır.

KAYNAKÇA

- Absinta, M., Ha, S.-K., Nair, G., Sati, P., Luciano, N. J., Palisoc, M., et al. (2017). Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI. *elife*, 6: e29738.
- Arac, A., Grimbaldeston, M. A., Nepomuceno, A. R., Olayiwola, O., Pereira, M. P., Nishiyama, Y., et al. (2014). Evidence that meningeal mast cells can worsen stroke pathology in mice. *The American journal of pathology*, 184(9):2493-2504.
- Aspelund, A., Antila, S., Proulx, S. T., Karlsen, T. V., Karaman, S., Detmar, M., et al. (2015). A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *Journal of Experimental Medicine*, 212(7):991-999.
- Bartholomäus, I., Kawakami, N., Odoardi, F., Schläger, C., Miljkovic, D., Ellwart, J. W., et al. (2009). Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature*, 462(7269):94-98.
- Baruch, K., & Schwartz, M. (2013). CNS-specific T cells shape brain function via the choroid plexus. *Brain, behavior, and immunity*, 34:11-16.
- Benakis, C., Brea, D., Caballero, S., Faraco, G., Moore, J., Murphy, M., et al. (2016). Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells. *Nature medicine*, 22(5):516-523.
- Bhaskar, S., Stanwell, P., Cordato, D., Attia, J., & Levi, C. (2018). Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era? *BMC neurology*, 18(1):8.
- Bove, G. M., & Moskowitz, M. A. (1997). Primary afferent neurons innervating guinea pig dura. *Journal of neurophysiology*, 77(1):299-308.
- Burgos-Vega, C., Moy, J., & Dussor, G. (2015). Meningeal afferent signaling and the pathophysiology of migraine. *Progress in molecular biology and translational science*, 131:537-564.
- Cipolla, M. J. (2016). The cerebral circulation.
- Corps, K. N., Roth, T. L., & McGavern, D. B. (2015). Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA neurology*, 72(3):355-362.

- Damkier, H. H., Brown, P. D., & Praetorius, J. (2013). Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiological reviews*, 93(4):1847-1892.
- Deen, M., Correnti, E., Kamm, K., Kelderman, T., Papetti, L., Rubio-Beltrán, E., et al. (2017). Blocking CGRP in migraine patients—a review of pros and cons. *The Journal of Headache and Pain*, 18(1):96.
- del Zoppo, G. J., Moskowitz, M. A., & Nedergaard, M. (2021). 7 The Neurovascular Unit and Responses to Ischemia. *Stroke E-Book: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 82.
- Engelhardt, B., & Ransohoff, R. M. (2012). Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood–brain barriers. *Trends in immunology*, 33(12):579-589.
- Enzmann, G., Mysiorek, C., Gorina, R., Cheng, Y.-J., Ghavampour, S., Hannocks, M.-J., et al. (2013). The neurovascular unit as a selective barrier to polymorphonuclear granulocyte (PMN) infiltration into the brain after ischemic injury. *Acta neuropathologica*, 125(3):395-412.
- Fontaine, D., Almairac, F., Santucci, S., Fernandez, C., Dallel, R., Pallud, J., & Lanteri-Minet, M. (2018). Dural and pial pain-sensitive structures in humans: new inputs from awake craniotomies. *Brain*, 141(4):1040-1048.
- Gadani, S. P., Smirnov, I., Wiltbank, A. T., Overall, C. C., & Kipnis, J. (2017). Characterization of meningeal type 2 innate lymphocytes and their response to CNS injury. *Journal of Experimental Medicine*, 214(2): 285-296.
- Gardner, C., Magliozzi, R., Durrenberger, P. F., Howell, O. W., Rundle, J., & Reynolds, R. (2013). Cortical grey matter demyelination can be induced by elevated pro-inflammatory cytokines in the subarachnoid space of MOG-immunized rats. *Brain*, 136(12):3596-3608.
- Gelderblom, M., Leyboldt, F., Steinbach, K., Behrens, D., Choe, C.-U., Siler, D. A., Arumugam, T. V., Orthey, E., Gerloff, C., & Tolosa, E. (2009). Temporal and spatial dynamics of cerebral immune cell accumulation in stroke. *Stroke*, 40(5):1849-1857.
- Gelderblom, M., Weymar, A., Bernreuther, C., Velden, J., Arunachalam, P., Steinbach, K., et al. (2012). Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 120(18):3793-3802.

- Grände, G., Labruijere, S., Haanes, K. A., MaassenVanDenBrink, A., & Edvinsson, L. (2014). Comparison of the vasodilator responses of isolated human and rat middle meningeal arteries to migraine related compounds. *The Journal of Headache and Pain*, 15(1):22.
- Hagan, C., Bolon, B., Keene, C., Treuting, P., & Dintzis, S. (2012). *Comparative anatomy and histology: a mouse and human atlas*.
- Hsu, M., Rayasam, A., Kijak, J. A., Choi, Y. H., Harding, J. S., Marcus, S. A., et al. (2019). Neuroinflammation-induced lymphangiogenesis near the cribriform plate contributes to drainage of CNS-derived antigens and immune cells. *Nature communications*, 10(1):229.
- Illiff, J. J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B. A., Peng, W., Gundersen, G. A., et al. (2012). A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Science translational medicine*, 4(147):147ra111-147ra111.
- Jessen, N. A., Munk, A. S. F., Lundgaard, I., & Nedergaard, M. (2015). The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochemical Research*, 40(12):2583-2599.
- Jickling, G. C., Liu, D., Ander, B. P., Stamova, B., Zhan, X., & Sharp, F. R. (2015). Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(6):888-901.
- Kemp III, W. J., Tubbs, R. S., & Cohen-Gadol, A. A. (2012). The innervation of the cranial dura mater: neurosurgical case correlates and a review of the literature. *World neurosurgery*, 78(5):505-510.
- Kipnis, J. (2016). Multifaceted interactions between adaptive immunity and the central nervous system. *Science*, 353(6301):766-771.
- Kunis, G., Baruch, K., Rosenzweig, N., Kertser, A., Miller, O., Berkutski, T., & Schwartz, M. (2013). IFN- γ -dependent activation of the brain's choroid plexus for CNS immune surveillance and repair. *Brain*, 136(11):3427-3440.
- Levy, D. (2009). Migraine pain, meningeal inflammation, and mast cells. *Current pain and headache reports*, 13(3):237-240.
- Louveau, A., Harris, T. H., & Kipnis, J. (2015). Revisiting the mechanisms of CNS immune privilege. *Trends in immunology*, 36(10):569-577.

- Louveau, A., Plog, B. A., Antila, S., Alitalo, K., Nedergaard, M., & Kipnis, J. (2017). Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. *The Journal of clinical investigation*, 127(9):3210-3219.
- Louveau, A., Smirnov, I., Keyes, T. J., Eccles, J. D., Rouhani, S. J., Peske, J. D., et al. (2015). Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, 523(7560):337-341.
- Ma, Q., Ineichen, B. V., Detmar, M., & Proulx, S. T. (2017). Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice. *Nature communications*, 8(1):1434.
- Magliozzi, R., Howell, O., Vora, A., Serafini, B., Nicholas, R., Puopolo, M., et al. (2007). Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*, 130(4):1089-1104.
- Markowitz, S., Saito, K., & Moskowitz, M. (1987). Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *Journal of neuroscience*, 7(12):4129-4136.
- Medawar, P. (1948). Immunity to homologous grafted skin. III. The fate of skin homographs transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *British journal of experimental pathology*, 29(1):58.
- Moretti, R., Chhor, V., Bettati, D., Banino, E., De Lucia, S., Le Charpentier, T., et al. (2016). Contribution of mast cells to injury mechanisms in a mouse model of pediatric traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience Research*, 94(12):1546-1560.
- Murphy, J. B., & Sturm, E. (1923). Conditions determining the transplantability of tissues in the brain. *The Journal of experimental medicine*, 38(2):183-197.
- Nag, S. (2003). Pathophysiology of blood-brain barrier breakdown. *The blood-brain barrier: Biology and research protocols*, 97-119.
- Nutma, E., Willison, H., Martino, G., & Amor, S. (2019). Neuroimmunology—the past, present and future. *Clinical & Experimental Immunology*, 197(3):278-293.

- O'Connor, T. P., & van der Kooy, D. (1986). Pattern of intracranial and extracranial projections of trigeminal ganglion cells. *Journal of neuroscience*, 6(8):2200-2207.
- Oshio, K., Watanabe, H., Song, Y., Verkman, A., & Manley, G. T. (2005). Reduced cerebrospinal fluid production and intracranial pressure in mice lacking choroid plexus water channel Aquaporin-1. *The FASEB journal*, 19(1):76-78.
- Papadopoulos, M. C., & Verkman, A. S. (2013). Aquaporin water channels in the nervous system. *Nature reviews neuroscience*, 14(4):265-277.
- Plog, B. A., & Nedergaard, M. (2018). The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 13(1):379-394.
- Ransohoff, R. M., & Engelhardt, B. (2012). The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nature Reviews Immunology*, 12(9):623-635.
- Roth, T. L., Nayak, D., Atanasijevic, T., Koretsky, A. P., Latour, L. L., & McGavern, D. B. (2014). Transcranial amelioration of inflammation and cell death after brain injury. *Nature*, 505(7482):223-228.
- Russi, A. E., & Brown, M. A. (2015). The meninges: new therapeutic targets for multiple sclerosis. *Translational Research*, 165(2):255-269.
- Russi, A. E., Walker-Caulfield, M. E., Guo, Y., Lucchinetti, C. F., & Brown, M. A. (2016). Meningeal mast cell-T cell crosstalk regulates T cell encephalitogenicity. *Journal of autoimmunity*, 73:100-110.
- Sandrone, S., Moreno-Zambrano, D., Kipnis, J., & van Gijn, J. (2019). A (delayed) history of the brain lymphatic system. *Nature medicine*, 25(4):538-540.
- Schain, A. J., Melo-Carrillo, A., Borsook, D., Grutzendler, J., Strassman, A. M., & Burstein, R. (2018). Activation of pial and dural macrophages and dendritic cells by cortical spreading depression. *Annals of neurology*, 83(3):508-521.
- Schläger, C., Körner, H., Krueger, M., Vidoli, S., Haberl, M., Mielke, D., et al. (2016). Effector T-cell trafficking between the leptomeninges and the cerebrospinal fluid. *Nature*, 530(7590):349-353.
- Shechter, R., Miller, O., Yovel, G., Rosenzweig, N., London, A., Ruckh, J., et al. (2013). Recruitment of beneficial M2 macrophages to injured spinal

- cord is orchestrated by remote brain choroid plexus. *Immunity*, 38(3):555-569.
- Shichita, T., Sugiyama, Y., Ooboshi, H., Sugimori, H., Nakagawa, R., Takada, I., et al. (2009). Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nature medicine*, 15(8):946-950.
- Stokely, M. E., & Orr, E. L. (2008). Acute effects of calvarial damage on dural mast cells, pial vascular permeability, and cerebral cortical histamine levels in rats and mice. *Journal of neurotrauma*, 25(1):52-61.
- Szmydynger-Chodobska, J., Shan, R., Thomasian, N., & Chodobski, A. (2016). The involvement of pial microvessels in leukocyte invasion after mild traumatic brain injury. *PloS one*, 11(12):e0167677.
- Wang, X., Fang, Y., Liang, J., Yan, M., Hu, R., & Pan, X. (2014). 5-HT₇ receptors are involved in neurogenic dural vasodilatation in an experimental model of migraine. *Journal of Molecular Neuroscience*, 54(2): 164-170.
- Willis, R. A. (1935). Experiments on the intracerebral implantation of embryo tissues in rats. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences*, 117(805):400-412.
- Wirth, F., & Van Buren, J. (1971). Referral of pain from dural stimulation in man. *Journal of Neurosurgery*, 34(5): 630-642.
- Zhang, X., Levy, D., Nosedá, R., Kainz, V., Jakubowski, M., & Burstein, R. (2010). Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *Journal of neuroscience*, 30(26):8807-8814.

BÖLÜM 2

OKSİDATİF STRESİN KADIN HASTALIKLARINDAKİ YERİ

Doç. Dr. Deha Denizhan KESKİN¹

Doç. Dr. Seda KESKİN²

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18074565>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Ordu, Türkiye. dehadenizhankeskin@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-6108-7619

² Dr. Seda Keskin Muayenehane, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Ordu, Türkiye. adesniksek@gmail.com Orcid ID: 0000-0002-5640-4552

GİRİŞ

Oksidatif stres, kabaca reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile antioksidanların etkinliği arasındaki bozulmuş bir denge durumu olarak ifade edilebilir. ROS ürünlerinin vücutta lipitlere, nükleik asitlere ve proteinlere zarar vererek bunların işlevlerini değiştirebildiği bilinmektedir. ROS üretimi antioksidan savunma kapasitesini aştığında ise birçok hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu hastalıkların başında çok çeşitli kanser olguları gelmektedir. Bu alanda çalışma yapılmış kanserler arasında meme, serviks ve over gibi jinekolojik kanserler ile prostat, akciğer, kolon, beyin, mesane, böbrek, tiroid kanseri ve kronik lenfositik lösemi gibi kanser türleri sayılabilir (Jelic ve ark., 2021).

Vücuttaki oksidatif stresin ölçümü için bazı biyobelirteçler kullanılmaktadır. Üzerine en çok odaklanılan belirteçler arasında 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ve bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) sayılabilir. Genel olarak, kanser başta olmak üzere antioksidan enzim seviyeleri çoğunlukla daha düşükken, 8-OHdG ve MDA daha yüksek seviyelerdedir (Jelic ve ark., 2021).

1. Belirteçler

1.1. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)

8-OHdG, nükleer ve mitokondriyal DNA'da bulunan, oksidatif stres tayini için yaygın olarak kullanılan ROS türlerinin baskın formlarından biridir. Çalışmalar insan vücudunda ROS'ların toksisiteye neden olabileceğini göstermiştir. Bir biyobelirteç olan 8-OHdG seviyeleri ile vücuttaki oksidatif DNA hasarı arasında ilişki saptanmıştır. 8-OHdG seviyeleri alınan kan, idrar ve nefes örneklerinde çalışılabilmektedir (Omari Shekaftik ve ark., 2021).

1.2. Malondialdehit (MDA)

Lipitler, özellikle doymamış yağ asitleri, oksidatif stres kaynaklı bozukluklarda en çok etkilenen moleküllerdir. Oksidanlar bu moleküllerden bir hidrojeni çıkararak etki ederler ve bunun sonucunda kararsız lipid radikalleri oluşur. Daha sonra bir oksijen molekülünün eklenmesi, farklı bir lipid molekülünden başka bir hidrojeni çeken, reaksiyonu sürdüren ve lipid hidroperoksitler olarak bilinen daha kararlı bileşikler oluşturan lipid peroksil

radikallerinin oluşumuna yol açar. Lipit peroksidasyonu adı verilen bu süreçte oluşan MDA, mutajenik ve toksik etkilere sahip olduğu bilinen başlıca ve en kapsamlı olarak incelenen biyobileşiktir (Cordiano ve ark., 2023).

Lipid peroksidasyon sürecinde bir son ürün olarak oluşan MDA, kanser, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalığın etyopatogenezinde rol oynamaktadır. MDA da 8-OHdG gibi kan, idrar ve nefeste saptanabilmektedir ve oksidatif stresin bir biyobelirteci olarak kullanılabilmektedir (Busch ve ark., 2017).

1.3. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

ROS, normal hücre metabolizması ve çevresel faktörler sonucunda canlı organizmalar tarafından üretilen oldukça reaktif moleküllerdir ve nükleik asitlere, lipitlere ve proteinlere zarar vererek bunların işlevlerini değiştirebilir. ROS'un endojen ve ekzojen kaynakları vardır (Sullivan ve ark., 2014).

ROS'un endojen kaynakları iltihaplı hücreler, mitokondriler ve peroksizomlardır. İltihaplı hücreler, moleküler oksijeni azaltarak ROS üretirler. Mitokondriler ise solunum zinciri reaksiyonu sırasında oksijenin bir kısmını süperoksit anyonuna dönüştürülür. Peroksizomlar ise hidrojen peroksit ve süperoksit anyonlarının çoğunu üreten organellerdir. Peroksizomlar ayrıca katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi çok sayıda antioksidan içerirler. Nötrofiller, eozinofiller ve makrofajlar gibi iltihaplı hücreler de nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz reaksiyonu yoluyla ROS üretirler (Tafari ve ark., 2016).

İyonlaştırıcı radyasyon, çevresel ajanlar, kimyasallar, tütün, alkol, katkılı gıdalar, kemoterapötikler ve enfeksiyöz ajanlar da ROS üretimine katkıda bulunurlar. Bu faktörler karsinogenezin tüm aşamalarında rol oynarlar ve DNA hasarına neden olabilirler. ROS konsantrasyonları kritik bir seviyeye ulaştığında apoptoz meydana gelebilir. ROS, başlatma, destekleme, protoonkogenlerin aktivasyonu ve stabilite ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonunu içeren karsinogenez sürecinde rol oynar (Klaunig ve ark., 2010; Birben ve ark., 2012).

2. Oksidatif Stresin Neden Olduğu Nonjinekolojik Hastalıklar

Günümüzde oksidatif stresin çeşitli hastalıkların gelişiminde oynadığı rol giderek daha fazla çalışmanın konusu olmaktadır. Özellikle oksidatif stresin genomik hasar ve apoptozis üzerinden birçok kanserin gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kanser tedavilerinde antioksidan kapasitenin de artırılması gerekliliği günümüzde oldukça fazla kabul görmektedir (Jelic ve ark., 2021).

2.1. Oksidatif stres ve kanser ilişkisi

Kanser, ne yazık ki dünya çapında artan görülme sıklığı ve yüksek ölüm oranlarıyla önemli bir küresel halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Oksidatif stres, hücresel mikro çevre içindeki genomik stabiliteyi bozarak kanser gelişiminde kritik bir rol oynar. Literatürde yapılmış birçok çalışma çok çeşitli kanser türünde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (Jelic ve ark., 2021).

Yüksek ROS seviyeleri hücresel homeostazı bozar ve çeşitli kanser türlerinin başlaması ve ilerlemesiyle ilişkili olan normal hücresel fonksiyonların kaybına katkıda bulunur. Oksidatif stresten etkilenen ve karsinogeneze katkıda bulunan alt akış sinyal yolları arasında p53, Keap1-NRF2, RB1, p21, APC, tümör baskılayıcı genler ve hücre tipi geçişleri bulunur. Bu sinyal yolların düzensizliği, kontrolsüz hücre büyümesine, bozulmuş DNA onarım mekanizmalarına ve hücre ölümünden kaçınmaya yol açabilir (Iqbal ve ark., 2024).

Redoks dengesini düzenleyerek ve hücresel homeostazı yeniden sağlayarak, oksidatif stresin zararlı etkilerini azaltmak ve kanser tedavilerinin etkinliğini artırmak mümkün olabilir. Oksidatif stresin kanser başlangıcı ve ilerlemesi üzerindeki etkisini özel olarak ele alan hedefli tedavilerin ve müdahalelerin geliştirilmesi, hasta sonuçlarını iyileştirmede büyük umut vaat etmektedir. Bu yaklaşımlar, antioksidan bazlı tedavileri, redoks düzenleyici ajanları ve oksidatif stresten etkilenen normal hücresel işlevi ve sinyal yollarını geri kazandıran müdahaleleri içerebilir (Iqbal ve ark., 2024).

2.2. Oksidatif stres ve yaşlanma ilişkisi

ROS ürünleri çeşitli endojen ve ekzojen süreçlerle üretilir ve çeşitli antioksidanlar tarafından nötralize edilirler. Bu süreçteki oksidan kapasite

lehine dengesizlik oksidatif stres olarak tanımlanır. Oksidatif stres hem çeşitli hastalıkların oluşumunda rol oynar hem de yaşlanmaya neden olur. Yaşlanma genel olarak tarif edilirse vücuttaki doku ve organlardaki ilerleyici işlev kaybı demektir. İşte bu yaşlanma sürecinde vücutta kronik ROS birikimi ve bunların yol açtığı hasar önemli rol oynar. Bu yaşlanma vücuttaki bütün hücrelerde olduğu gibi oosit düzeyinde de olduğundan özellikle infertilite gibi sorunlara da yol açabilmektedir (Hajam ve ark., 2022).

Bilindiği üzere yaşlı nüfus son yıllarda hızla giderek artmış ve dünya çapında köklü demografik değişikliklere yol açmıştır. Yaşlanma hücreden, organ sistemlerine ve nihayetinde tüm insana kadar çeşitli karmaşıklık aşamalarda gerçekleşir. Moleküler boyuttaki hasarlar genellikle hücreler tarafından onarım veya yıkım mekanizmaları ile düzenlenir. Ancak bu mekanizmaların etkinliği endojen ROS'ların birikmesiyle ileriki dönemde azalır (Hemagirri ve ark., 2022).

Eski zamanlardan beri insan ömrünü uzatmak hep düşünülmüş ve üstüne kafa yorulmuş bir konudur. Bu süreçte yaşlanmanın biyolojisi, oksidatif stres ve bunların genomik oksidasyonundaki rollerinin daha iyi anlaşılmasını gerekmektedir (Hemagirri ve ark., 2022).

2.3. Oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında en önemli ölüm nedenleri arasındadır. Oksidatif stres kanser ve yaşlanmada olduğu gibi kardiyovasküler hastalıkların da patogenezinde güçlü bir şekilde rol oynamaktadır. Çeşitli çalışmalar ROS'ların farklı mekanizmalar aracılığıyla, birçok kardiyovasküler hastalığın oluşumunda önemli bir etkiye neden olduğunu göstermiştir. Bu mekanizmaların başında endotel hücre işlev bozuklukları yani endotel disfonksiyonu gösterilmektedir. Endotel disfonksiyonunun hipertansiyondan kardiyomyopatiye kadar geniş bir spektrumdaki kardiyovasküler hastalıklara neden olabileceği gösterilmiştir (Shaito ve ark., 2022).

Kardiyovasküler hastalıklarda ROS kaynaklı nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının azaldığı, inflamasyonun arttığı ve mitokondriyal işlev bozukluklarının görüldüğü pek çok çalışmada gösterilmiştir. Tedavi olarak oksidatif stresi azaltarak endotel disfonksiyonun tersine çevirmek ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık yükünü azaltmak amaçlanmalıdır.

Günümüzde kardiyovasküler hastalıklarda antioksidan takviyelerinin kullanımı giderek artmaktadır (Shaito ve ark., 2022).

2.4. Oksidatif stres ve obstruktif akciğer hastalıkları

Kronik obstruktif akciğer hastalıkları toplumda sık görülen ve hayat kalitesini önemli ölçüde azaltan hastalıklardandır. Bu durum toplumsal sağlığın yanında ülkelere uzun süreli bakım masrafları nedeniyle mali bir yük de getirmektedir. Obstruktif akciğer hastalarının nefeslerinde 8-izoprostan, etan ve hidrojen peroksit gibi oksidatif stres belirteçlerinin arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Şüphesiz ki sigara kullanımı ve hava kirliliği gibi ekzojen oksidatif stres faktörleri de akciğer hastalıklarına zemin hazırlamaktadır (Barnes ve ark., 2022).

Oksidatif stres kronik inflamasyonu ve hücresel yaşlanmayı indükler. Bu hastalarda otofajinin ve DNA onarımının azaldığı, otoimmüitenin ise arttığı gösterilmiştir. Artmış mukus salgılanması ve kortikosteroidlere karşı bozulmuş antiinflamatuvar yanıt yoluyla da bu hastalıkların şiddeti artmaktadır. Bu durum akciğer hastalıklarında bazı antioksidanların hastalık düzenleyici tedaviler olarak etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ne yazık ki, N-asetilsistein gibi tiyol bazlı antioksidanlar, akciğerlerdeki oksidatif stres tarafından inaktive edildikleri için yeterince etkili olmamıştır, bu nedenle daha etkili ve daha güvenli antioksidanlar arayışı halen sürmektedir (Barnes ve ark., 2022).

2.5. Oksidatif stres ve nörodejenaratif hastalıklar

Nörodejenartif hastalıkların oluşum mekanizmaları arasında oksidatif stresin yanı sıra serebral hipoksi, serebral iskemi, depolarizasyon, inflamasyon ve apoptozun da yeri vardır. Bu mekanizmalar sadece alzheimer gibi yaşlı bireyleri etkileyen çok sayıda beyin patolojilerinde değil, aynı zamanda refrakter epilepsiler, ensefalopatiler veya beyin travmasına bağlı beyin hasarında da önemli rol oynar (Merelli ve ark., 2021).

Hipoksi indüklenebilir faktör 1 α (HIF-1 α), geniş bir hücresel yanıtı yönlendiren ana transkripsiyon faktörüdür. HIF-1 α , eritropoetin (EPO) reseptörünün aşırı ekspresyonunu indükleyebilir ve bu da etkilenen beyin dokusunu kurtarmak ve/veya onarmak için farmakolojik dozlarda EPO uygulanmasına yönelik terapötik bir fırsat sunar. EPO'nun diğer antioksidan ve antiinflamatuvar bileşiklerle birlikte intranazal uygulaması, olumsuz periferik

etkilere neden olmadan nörodejeneratif bozulmayı önlemek ve/veya yavaşlatmak için etkili bir terapötik alternatif olabilir (Merelli ve ark., 2021).

2.6. Oksidatif Stresin Neden Olduğu Kadın Sağlığı Hastalıkları

Son yıllarda özellikle inflamasyonun rol oynadığı birçok hastalıkta olduğu gibi oksidatif stres günümüzde kadın hastalıklarında daha çok çalışmanın konusu olmaya başlamıştır. Kadın kanserleri, endometriozis, prematür overyan yetmezlik ve polikistik over sendromuna yoğunlaşan çalışmalar literatürde yaygındır. Ancak birçok kadın hastalığında etyopatogeneze net değildir ve oksidatif stresin kadın hastalıklarının genelinde rol oynadığı düşünülmektedir (Jelic ve ark., 2021).

2.7. Endometriozis

Endometriozis, kadınlarda yaygın olarak görülen kronik pelvik ağrı ve infertilite ile karakterize bir jinekolojik hastalıktır. Endometriozisin etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır ancak oksidatif strese yol açan biyokimyasal mekanizmaların endometriozis patofizyolojisindeki etkileri pek çok çalışmada irdelenmiştir. Öyle ki çalışmalarda genel olarak endometriozis hastalarında yüksek seviyede ROS ürünleri ve buna karşın düşük antioksidan seviyeleri bulunmuştur. Ayrıca endometriozis düzensiz demir metabolizması ile de ilişkilidir. Yüksek oksidatif stres seviyeleri, inflamasyona, hücre dışı matriks degradasyonuna, anjiyogeneze ve hücre proliferasyonuna katkıda bulunmaktadır (Clower ve ark., 2022).

Endometriozis ile ilişkili ağrının ise nörojenik inflamasyona sekonder geliştiği düşünülmektedir. Ağrıya odaklanan endometriozis çalışmalarında makrofaj aktivitelerinin arttığı, proinflamatuvar sitokinler ve ağrıya neden olan prostaglandinlerin arttığı gösterilmiştir (Clower ve ark., 2022).

Öte yandan endometriozis tedavisinde antioksidan kapasiteyi artırmaya yönelik tedaviler de araştırılmıştır. Bu tedavilerden bazıları N-asetilsistein, kurkimin, melatonin ve kombine C ve E vitamini takviyeleridir (Clower ve ark., 2022).

2.8. Adenomyozis

Adenomyozis, endometriyal stroma ve bezlerin myometriyuma proliferasyonu ile karakterize bir jinekolojik hastalıktır. Hastalarda en sık gözlenen şikâyetler arasında büyümüş uterus, kronik pelvik ağrı, adet miktarında artış ve infertilite bulunmaktadır. Adenomyozis için etkili bir önleme veya tedavi stratejisi yoktur, çünkü halen hastalığın başlangıcı ve ilerlemesinin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar tam anlaşılamamıştır. Ancak adenomyozis oluşumunda inflamasyon, invazyon, fibrozis ve angiogenez ile beraber oksidatif stresin de rol oynadığı düşünülmektedir. Adenomyozis patogeneziyle ilişkili sinyal yollarından bazıları CXCL/CXCR (inflamasyon aracılı), TGF- β /smad (fibrozis aracılı), kemokinler (angiogenez aracılı)'dir (Zhang ve ark., 2024).

2.9. Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu anovulasyon, oligomenore ve hiperandrojenemi ile karakterize bir jinekolojik hastalıktır. Bunun yanında polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınlarda infertilitenin de sık karşılaşılan bir nedenidir. Etiyolojisinin net aydınlatılmamış olması nedeniyle tedavi stratejileri de sınırlıdır ve temel olarak diyet ve besin takviyelerine dayanmaktadır. Oksidatif stresin polikistik over sendromu patofizyolojisinde biçimlendirici bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle tedavisinde antioksidan kapasiteyi artırmak planlanmalıdır (Dubey ve ark., 2021).

Patogenezinde en çok araştırılan oksidan ve antioksidan biyobelirteçler malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO), total antioksidan kapasite (TAC) ve indirgenmiş glutatyon (GSH)'dur. Polikistik over sendromu tedavisinde etkinliğinin ümit verici bulunduğu takviye seçenekleri ise vitamin D, flavonoidler, folat, vitamin E, omega 3, selenyum, karnitin, kurkimin, melatonin ve keten tohumudur (Dubey ve ark., 2021).

2.10. Prematür overyan yetmezlik

Prematür overyan yetmezlik üreme çağındaki kadınları ilgilendiren ve 40 yaşından önce yumurtalık aktivitesinin kaybıyla tanımlanan klinik bir sendromdur. Yıllar içinde bu durumu tanımlamak için 'birincil yumurtalık yetmezliği', 'erken menopoz' ve 'erken yumurtalık yetmezliği' gibi çeşitli terimler de kullanılmıştır. Yumurtalık dokusunda, normal ROS seviyeleri

foliküler büyümede, intratekal anjiyogenezde ve seks hormonu sentezinde önemli bir düzenleyici rol oynar (Shi ve ark., 2023).

Bununla birlikte, oositler yüksek konsantrasyonlarda oksijen moleküllerine veya oksijenin kimyasal türevlerine maruz kaldıklarında, bozulmuş foliküler oosit gelişimi, prematür overyan yetmezlik ve azalmış üreme fonksiyonu ile kendini gösterebilen hücresel hasara karşı duyarlıdırlar. Prematür overyan yetmezlik overlerde aşırı ROS birikimi ile ilişkilidir, bu da yumurtalık hücrelerinin yaşlanmasını hızlandırır ve üreme fonksiyonunu azaltır (Xie ve ark., 2021).

2.11. *Myoma uteri*

Myomlar üreme çağında en sık görülen iyi huylu pelvik kitlelerdir. Ağır menstrüel kanama ve kronik pelvik ağrı nedeniyle ciddi morbidite nedenidirler. Bunun yanında infertiliteye de sebep olabilirler. Oluşum mekanizmaları tam olarak aydınlatılamasa da artan kanıtlar, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik olan oksidatif stresin uterin myomların gelişiminde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Oksidatif stres, anjiyogenez, hipoksi ve diyet faktörleri de dahil olmak üzere birden fazla, birbiriyle bağlantılı etmen tarafından kontrol edilir (AlAshqar ve ark., 2023).

8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OH-dG), proteolipid protein 1 (PLP1), lipid peroksidasyon ürünleri (LOOH), ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP)'nin uterin myomlarda artan biyobelirteçler olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Tiyoller ise uterin myomlarda azalan bir biyobelirteçtir (AlAshqar ve ark., 2023).

Myoma uteri tedavisinde ise diyet antioksidanları umut verici potansiyele sahiptir. D, A, C ve E vitaminleri gibi vitaminler, selenyum gibi mineraller, polifenoller, kurkumin ve indol bu diyet antioksidanlarından bazılarıdır (AlAshqar ve ark., 2023).

2.12. *Kötü obstetrik sonuçlar*

Gebelik, dolaşım sisteminde reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türlerinin (RNS) artması nedeniyle oksidatif strese daha duyarlı bir dönemdir. Gebelikte antioksidan mekanizmalar ile tolere edilemeyen bir oksidatif stres durumu olduğunda ise abortus, tekrarlayan gebelik kaybı, plasental yetmezlik,

fetal büyüme kısıtlaması, preeklampsi, fetal gelişimsel anomaliler ve hatta fetal ölüm gibi olumsuz sonuçlar gözlenebilir (Grzeszczak ve ark., 2023).

Oksidatif stres yoğunluğunu gösteren bazı biyobelirteçler, malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), katalaz (CAT) ve indirgenmiş glutatyon (GSH)'dur (Grzeszczak ve ark., 2023).

Gebelikteki oksidatif stresin artışına cevap olarak enzimatik ve enzimatik olmayan savunma süreçlerinde rol alan eser elementler bakır (Cu), çinko (Zn), manganez (Mn) ve selenyum (Se)'dur (Grzeszczak ve ark., 2023).

2.13. Gestasyonel diyabet

Gestasyonel diyabet gebelikte glikoz intoleransı ile karakterize anne ve fetüs sağlığını önemli ölçüde etkileyen metabolik bir hastalıktır. Annelerde ileride tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom geliştirme riskini artırır. Yeni doğanlarda ise ilerleyen yaşlarda artmış obezite, glikoz intoleransı ve metabolik bozukluklar ile ilişkilidir (Torres-Torres ve ark., 2024).

Gestasyonel diyabette mitokondriyal işlev bozukluğuna bağlı ATP üretimi azalır ve reaktif oksijen türlerini artarak oksidatif stresi şiddetlendirir. Ferroptosis ve plasenta işlev bozukluğuna bağlı daha az olarak intrauterin büyüme kısıtlılığı görülebilir. Daha büyük olasılıkla ise maternal hiperglisemi ve fetal hiperinsülinemiye bağlı fetal makrozomi gözlenir. Gestasyonel diyabet ile ilişkili kronik inflamasyon ve oluşan oksidatif stres durumu intrauterin ortamı oldukça kötüleştirilmektedir (Torres-Torres ve ark., 2024).

2.14. Menapoz

Menapoz oosit havuzunun tükenmesi sonucu fertilitenin kaybı ve adetlerin durması ile karakterizedir. Ateş basması, ürogenital atrofinin yanında perimenopozal hastaları en çok etkileyen durum duygusal depresyon, anksiyete ve stres gibi semptomlarla karakterize olan perimenopozal depresyondur. Perimenopozal dönemde östrojen ve progesteron seviyelerindeki düzensiz dalgalanmalar, kadınları perimenopozal ilişkili depresyon geliştirme riskine maruz bırakır. Bu hormonal değişiklikler, proinflamatuvar mediatörlerin üretimini tetikler ve oksidatif strese yol açarak ilerleyici nöronal hasara yol açar. Birçok çalışmada perimenopozal hormonlar, nörotransmitterler, beyin

kaynaklı nörotrofik faktörler, kronik inflamasyon, oksidatif stres ve perimenopozal depresyon arasındaki karmaşık ilişkiye ışık tutulmaya çalışılmıştır (Liang ve ark., 2024)

2.15. Osteoporoz

Osteoporoz özellikle postmenopozal kadınlarda görülen, kemik mineral yoğunluğunun azalması ve mikro yapının bozulmasıyla karakterize, kırık riskini artıran yaygın bir kemik hastalığıdır. Osteoporozun patofizyolojisi hücresel yaşlanma, oksidatif stres, inflamasyon ve hormonal dengesizlikler de dahil olmak üzere faktörlerin karmaşık bir etkileşimini içerir (Luo ve ark., 2025).

Kemik homeostazı, yani osteoblastik ve osteoklastik denge, nükleer faktör- κ B ligandı reseptör aktivatörü (RANKL), nükleer faktör- κ B (RANK), osteoprotegerin reseptör aktivatörü (OPG), interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve Notch gibi çeşitli sinyal yolları tarafından düzenlenir. Bu yolların bozulması, oksidatif stres ve kronik inflamasyonla birlikte kemik kaybına yol açar. Östrojen eksikliği proinflamatuvar sitokin üretimini artırır, osteoklast farklılaşmasını artırır ve kemik rezorpsiyonunu hızlandırır. Ayrıca, hücresel yaşlanma ve oksidatif stres, kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinde osteoblast fonksiyonunun azalmasına ve adipogenezin artmasına katkıda bulunur. Kronik inflamasyon ve oksidatif stres, kemiğin yeniden şekillenmesindeki dengesizliği daha da kötüleştirerek osteoklast aktivitesini teşvik eder ve osteogenezi bozar (Luo ve ark., 2025).

SONUÇ

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan kapasitesinin arasındaki bozulmuş bir denge durumudur. ROS ürünlerinin vücutta moleküler seviyede birçok hasara yol açarak bazı hastalıkların görülmesine yol açmaktadır. Kanserler oksidatif stresin en çok çalışıldığı konudur. Günümüzde giderek artan çalışmalarla oksidatif stres ile birçok hastalığın patofizyolojisine açıklık getirilmeye çalışılmaktadır (Jelic ve ark., 2021).

Gerek oksidan gerekse antioksidan biyobelirteçler ile hastalıkları etyopatogenezi araştırılmaya devam etmektedir. Kadın sağlığında etkili olan birçok hastalıkta da günümüzde popüler çalışmalara konu olmaktadır. Bu çalışmalar hem hastalıkların gelişimindeki nedenleri ortaya koymada hem de

antioksidan tedavilerin etkinliğini araştırmada önemlidir (Forman ve ark., 2021).

KAYNAKÇA

- AlAshqar, A., Lulseged, B., Mason-Otey, A., Liang, J., Begum, U. A. M., Afrin, S., et.al. (2023). Oxidative Stress and Antioxidants in Uterine Fibroids: Pathophysiology and Clinical Implications. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 12(4): 807. <https://doi.org/10.3390/antiox12040807>
- Barnes P. J. (2022). Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 11(5): 965. <https://doi.org/10.3390/antiox11050965>
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *The World Allergy Organization journal*, 5(1): 9–19. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
- Busch, C. J., & Binder, C. J. (2017). Malondialdehyde epitopes as mediators of sterile inflammation. *Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids*, 1862(4): 398–406. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2016.06.016>
- Clower, L., Fleshman, T., Geldenhuys, W. J., & Santanam, N. (2022). Targeting Oxidative Stress Involved in Endometriosis and Its Pain. *Biomolecules*, 12(8): 1055. <https://doi.org/10.3390/biom12081055>
- Cordiano, R., Di Gioacchino, M., Mangifesta, R., Panzera, C., Gangemi, S., & Minciullo, P. L. (2023). Malondialdehyde as a Potential Oxidative Stress Marker for Allergy-Oriented Diseases: An Update. *Molecules* (Basel, Switzerland), 28(16): 5979. <https://doi.org/10.3390/molecules28165979>
- Dubey, P., Reddy, S., Boyd, S., Bracamontes, C., Sanchez, S., Chattopadhyay, M., et.al. (2021). Effect of Nutritional Supplementation on Oxidative Stress and Hormonal and Lipid Profiles in PCOS-Affected Females. *Nutrients*, 13(9): 2938. <https://doi.org/10.3390/nu13092938>
- Forman, H. J., & Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature reviews. Drug discovery*, 20(9): 689–709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>
- Grzeszczak, K., Łanocha-Arendarczyk, N., Malinowski, W., Ziętek, P., & Kosik-Bogacka, D. (2023). Oxidative Stress in

- Pregnancy. *Biomolecules*, 13(12): 1768.
<https://doi.org/10.3390/biom13121768>
- Hajam, Y. A., Rani, R., Ganie, S. Y., Sheikh, T. A., Javaid, D., Qadri, S. S., et.al. (2022). Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells*, 11(3): 552.
<https://doi.org/10.3390/cells11030552>
- Hemagiri, M., & Sasidharan, S. (2022). Biology of aging: Oxidative stress and RNA oxidation. *Molecular biology reports*, 49(6): 5089–5105.
<https://doi.org/10.1007/s11033-022-07219-1>
- Iqbal, M. J., Kabeer, A., Abbas, Z., Siddiqui, H. A., Calina, D., Sharifi-Rad, J., et.al. (2024). Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. *Cell communication and signaling: CCS*, 22(1): 7. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01398-5>
- Jelic, M. D., Mandic, A. D., Maricic, S. M., & Srdjenovic, B. U. (2021). Oxidative stress and its role in cancer. *Journal of cancer research and therapeutics*, 17(1): 22–28. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_862_16
- Klaunig, J. E., Kamendulis, L. M., & Hocevar, B. A. (2010). Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicologic pathology*, 38(1): 96–109. <https://doi.org/10.1177/0192623309356453>
- Liang, G., Kow, A. S. F., Yusof, R., Tham, C. L., Ho, Y. C., & Lee, M. T. (2024). Menopause-Associated Depression: Impact of Oxidative Stress and Neuroinflammation on the Central Nervous System-A Review. *Biomedicines*, 12(1): 184.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines12010184>
- Luo, J., Li, L., Shi, W., Xu, K., Shen, Y., & Dai, B. (2025). Oxidative stress and inflammation: roles in osteoporosis. *Frontiers in immunology*, 16: 1611932. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1611932>
- Merelli, A., Repetto, M., Lazarowski, A., & Auzmendi, J. (2021). Hypoxia, Oxidative Stress, and Inflammation: Three Faces of Neurodegenerative Diseases. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 82(s1): 109–126.
<https://doi.org/10.3233/JAD-201074>
- Omari Shekaftik, S., & Nasirzadeh, N. (2021). 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a biomarker of oxidative DNA damage induced by occupational exposure to nanomaterials: a systematic

- review. *Nanotoxicology*, 15(6): 850–864.
<https://doi.org/10.1080/17435390.2021.1936254>
- Shaito, A., Aramouni, K., Assaf, R., Parenti, A., Orekhov, A., Yazbi, A. E., et.al. (2022). Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 27(3): 105. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2703105>
- Shi, Y. Q., Zhu, X. T., Zhang, S. N., Ma, Y. F., Han, Y. H., Jiang, Y., et.al. (2023). Premature ovarian insufficiency: a review on the role of oxidative stress and the application of antioxidants. *Frontiers in endocrinology*, 14: 1172481.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1172481>
- Sullivan, L. B., & Chandel, N. S. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *Cancer & metabolism*, 2: 17.
<https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-17>
- Tafari, M., Sansone, L., Limana, F., Arcangeli, T., De Santis, E., Polese, M., et.al. (2016). The Interplay of Reactive Oxygen Species, Hypoxia, Inflammation, and Sirtuins in Cancer Initiation and Progression. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016: 3907147.
<https://doi.org/10.1155/2016/3907147>
- Torres-Torres, J., Monroy-Muñoz, I. E., Perez-Duran, J., Solis-Paredes, J. M., Camacho-Martinez, Z. A., Baca, D., et.al. (2024). Cellular and Molecular Pathophysiology of Gestational Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 25(21): 11641.
<https://doi.org/10.3390/ijms252111641>
- Xie, T., Ye, W., Liu, J., Zhou, L., & Song, Y. (2021). The Emerging Key Role of Klotho in the Hypothalamus-Pituitary-Ovarian Axis. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 28(2): 322–331.
<https://doi.org/10.1007/s43032-020-00277-5>
- Zhang, H., Li, C., Li, W., Xin, W., & Qin, T. (2024). Research Advances in Adenomyosis-Related Signaling Pathways and Promising Targets. *Biomolecules*, 14(11): 1402.
<https://doi.org/10.3390/biom14111402>

BÖLÜM 3

RADYOTERAPİNİN MİKRORNA'LAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Selim ÖĞÜT¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18074567>

¹ Bandırma Onyedİ Eylöl Üniversitesi, Temel Tıp Bölümü, Biyofizik Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye. mail: sogut@bandirma.edu.tr, Orcid ID:

1.GİRİŞ

Radyoterapi, kanser tedavisinde sıkça kullanılan, iyonize radyasyon ile tümör hücrelerini hedefleyen bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi süreci, yalnızca hedef hücreleri değil, çevresindeki sağlıklı dokuları da etkileyerek önemli biyomoleküler değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişiklikler arasında özellikle mikroRNA'ların (miRNA'lar) ekspresyon profillerindeki değişimler öne çıkmaktadır. miRNA'lar, yaklaşık 22-25 nükleotid uzunluğunda küçük, post-transkripsiyonel gen regülasyonunda rol oynayan RNA molekülleridir ve tümör patogeneğinde önemli roller üstlenmektedir (Jun et al., 2009; Podralska et al., 2020).

Radyoterapi uygulamaları, DNA hasarını tetikleyerek hücresel onarım mekanizmaları, hücre döngüsü düzenleyicileri ve apoptoz süreçlerini etkiler. Özellikle, iyonize radyasyon öncesinde ve sonrasında bazı miRNA'ların ekspresyonundaki değişimler, hücrelerin DNA onarım kapasitesini ve apoptoz süreçlerini etkileyebilir. Örneğin, miR-16 gibi bazı miRNA'ların, DNA hasarıyla ilişkili hücresel yanıtları modüle etme kapasitesi bulunmaktadır (Zhang et al., 2010; Zhao et al., 2013).

Radyoterapiye yanıt olarak meydana gelen miRNA ekspresyonlarındaki değişiklikler, tedaviye olan duyarlılık ve direnç mekanizmaları üzerinde önemli etkilere sahiptir. Belirli miRNA'ların artışı veya azalması, hücresel apoptozu artırarak tedavi etkinliğini yükseltebilirken, diğer taraftan bazı miRNA'ların değişiklikleri kanser hücrelerinde radyoterapiye direnç gelişimine yol açabilir (Podralska et al., 2020; Zhao et al., 2013; Ouellette & Yan, 2019).

2. RADYOTERAPİ VE miRNA ETKİLERİ

Radyoterapi sonucu miRNA profillerinde gerçekleştirilen değişikliklerin, kanser tedavisindeki sonuçları ve terapötik hedefleri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Radyasyonun neden olduğu DNA hasarı ile ilişkili miRNA modifikasyonları, hücresel yanıt süreçlerini etkileyebilir. Örneğin, Pothof ve arkadaşlarının çalışmasında, miRNA'ların DNA hasarına yanıt olarak önemli işlevler ürettiği gösterilmiştir. Bu, kanser hücrelerinin radyoterapinin etkilerine olan duyarlılıklarını değiştirebilmektedir (Pothof et al., 2009; Podralska et al., 2020).

Ayrıca, miRNA sorgulamalarının, kanserin radyasyon tedavisine olan duyarlılığı üzerindeki etkisi, uygulanan kemoterapi ile sinerjistik etkileşimler oluşturabilmektedir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, bazı miRNA'ların hem DNA tamir işlemine hem de apoptoz sürecine dâhil olduğuna dair kanıtlar sunmuştur (Xu et al., 2011; (Bouças et al., 2012; . Örneğin, miR-16'nın, DNA hasar yanıtı yollarında tümör baskılayıcı gen işlevi gördüğü tespit edilmiştir (Zhang et al., 2010; Walker et al., 2023).

Radyoterapi yoğun olarak kullanıldığında, uzun dönemlerde ciddi yan etkiler meydana getirebileceğinden, miRNA temelinde geliştirilen terapötik yaklaşımların akıllı tedavi stratejileri olarak sunulması gündeme gelmiştir. Örneğin, miRNA bazlı tedavi yaklaşımlarının, belirli kanser türlerinde etkili bir şekilde verimliliği artırdığı ve yan etki profillerinin azaltılmasına neden olduğu gösterilmiştir (Bouças et al., 2012; Podralska et al., 2020).

Sonuç olarak, radyoterapi tedavi süreçlerinde miRNA'ların değişen ekspresyon profilleri, tedavi yanıtları ve kanserin ilerleyişi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Bu bağlamda, miRNA'ların potansiyeli, terapötik hedefler ve biyomarker olarak değerlendirilebilir. Radyoterapi ile kombine edilen miRNA tabanlı tedavi stratejileri, gelecekte daha fazla araştırma gerektirirken, potansiyel terapötik uygulamalara yön vermek için geniş bir fırsat sunmaktadır.

3. miRNA'LARIN BİYOGENEZİ VE FONKSİYONEL MEKANİZMALARI

miRNA'lar, genom tarafından transkribe edilen ve yaklaşık 19–25 nükleotid uzunluğunda olan küçük, tek iplikli RNA molekülleridir. Gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesinde kritik roller üstlenen bu moleküllerin biyogenezi, kanonik ve non-kanonik yollarla gerçekleşebilmekle birlikte, klasik biyogenez süreci belirli ve iyi tanımlanmış aşamalardan oluşur. Bu süreç, başta Drosha, Dicer ve RNA-induced silencing complex (RISC) olmak üzere çeşitli enzimatik komplekslerin koordineli çalışmasıyla yürütülür.

miRNA biyogenezi, çoğunlukla miRNA genlerinin RNA polimeraz II tarafından transkribe edilmesiyle başlar. Bu transkripsiyon sonucunda, 5'-cap ve 3'-polyA kuyruğu içeren uzun primer miRNA (pri-miRNA) molekülleri oluşur. Pri-miRNA'lar karakteristik saç tokası (hairpin) ikincil yapıları sayesinde sonraki işleme basamakları için uygun bir substrat oluşturur (Kim et al., 2016; Dallaire et al., 2016). Bu yapı, miRNA'nın doğru şekilde tanınması ve işlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Nükleusta gerçekleşen bir sonraki aşamada, RNase III tipi bir endonükleaz olan Drosha ve onun kofaktörü DGCR8'den oluşan mikroişlemci kompleksi, pri-miRNA'yı tanıyarak yaklaşık 60–70 nükleotid uzunluğunda ön-miRNA (pre-miRNA) moleküllerine keser. Bu kesim, miRNA biyogenezinin ilk belirleyici ve düzenleyici basamağı olarak kabul edilmektedir. Drosha, pri-miRNA'nın bazal çift sarmallı bölgelerini ve ikincil yapısını tanıyarak spesifik bir kesim gerçekleştirir ve böylece fonksiyonel bir pre-miRNA oluşumunu sağlar (Sun et al., 2016; Dallaire et al., 2016).

Oluşan pre-miRNA molekülü, çekirdekten sitoplazmaya Exportin-5 (XPO5) aracılığıyla taşınır. Bu taşıma süreci, Ran-GTP bağımlı olup pre-miRNA'nın sitoplazmaya güvenli bir şekilde transfer edilmesini sağlar. Exportin-5, pre-miRNA'ları nükleazlara karşı koruyarak bozulmalarını engeller ve böylece miRNA biyogenezinin devamlılığını garanti eder (Wu et al., 2018; Li et al., 2018). Sitoplazmaya ulaşan pre-miRNA, burada bir başka RNase III enzimi olan Dicer tarafından işlenir. Dicer, saç tokası yapısındaki pre-miRNA'yı yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda çift sarmallı bir miRNA dupleksine keser. Bu aşamada, dupleksin bir ipliği fonksiyonel olgun miRNA olarak seçilirken, diğer iplik genellikle degradasyona uğrar. Dicer, bu seçici süreçte miRNA'nın RISC'e yüklenmesinde merkezi bir rol oynar (Saito et al., 2005; Havens et al., 2012).

Olgun miRNA'yı içeren iplik, Argonaute proteinlerini kapsayan RISC kompleksine entegre olur. RISC, miRNA'yı hedef mRNA'ya yönlendirerek gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesini sağlar. Bu mekanizma, hücresel homeostazın korunmasında ve stres yanıtlarının düzenlenmesinde temel bir rol oynamaktadır (Dallaire et al., 2016; Pong & Gullerová, 2018).

Olgun miRNA'lar, hedef mRNA'ların genellikle 3'-UTR bölgelerinde yer alan tamamlayıcı dizilere bağlanarak iki temel mekanizma üzerinden gen regülasyonu gerçekleştirir. Bunlardan ilki translasyonel baskılamadır. miRNA–mRNA etkileşimi, ribozomların hedef mRNA üzerindeki ilerleyişini engelleyerek protein sentezini azaltır veya tamamen durdurur. Bu mekanizma, gen ekspresyonunun hızlı ve geri dönüşümlü bir şekilde baskılanmasını sağlar (Shen & Hung, 2015; Pong & Gullerová, 2018). İkinci mekanizma ise mRNA stabilitesinin azalmasıdır. miRNA ile hedef mRNA arasındaki eşleşme derecesi arttıkça, RISC kompleksi mRNA'yı deadenilasyon ve endonükleaz aracılı yıkım süreçlerine yönlendirir. Bu durum, hedef mRNA'nın hızla parçalanmasına ve protein üretiminin kalıcı olarak azalmasına yol açar (Havens et al., 2012; Pong & Gullerová, 2018).

Bir miRNA'nın hedef tanıma bölgesi olarak adlandırılan “seed region”, genellikle 2–7 nükleotidlik kısa bir diziden oluşur. Bu kısa ve esnek bağlanma özelliği sayesinde tek bir miRNA, yüzlerce farklı hedef geni eş zamanlı olarak regüle edebilir. Bu durum, miRNA'ları hücresel ağların ince ayarını sağlayan güçlü düzenleyiciler hâline getirmektedir (Cazalla et al., 2011).

miRNA ekspresyon profillerindeki değişiklikler, özellikle kanser gelişimi ve progresyonunda belirleyici roller üstlenmektedir. Bu bağlamda miRNA'lar, fonksiyonlarına göre onkogenik miRNA'lar (oncomiR'ler) ve tümör baskılayıcı miRNA'lar olarak sınıflandırılmaktadır. OncomiR'ler, aşırı ifade edildiklerinde tümör baskılayıcı genlerin translasyonunu baskılayarak hücre proliferasyonu, hayatta kalma ve metastaz süreçlerini destekleyebilirler. Özellikle miR-21 ve miR-155, birçok kanser türünde yüksek düzeylerde ekspresyon gösteren ve kanser progresyonu ile ilişkili en iyi tanımlanmış oncomiR'ler arasında yer almaktadır (Shen & Hung, 2015; Winchester et al., 2021).

Buna karşılık, tümör baskılayıcı miRNA'lar normal koşullarda onkogenik sinyal yollarını baskılayarak hücresel büyüme ve proliferasyonu kontrol altında tutar. Bu miRNA'ların ekspresyonunun azalması veya tamamen kaybolması, onkogenik yolların kontrolsüz şekilde aktive olmasına ve kanser gelişimine katkı sağlayabilir. let-7 ailesi ve miR-34a, RAS ve p53 ilişkili yollar üzerindeki baskılayıcı etkileri nedeniyle tümör baskılayıcı miRNA'lara klasik örnekler olarak gösterilmektedir (Shen & Hung, 2015; Winchester et al., 2021).

Sonuç olarak, miRNA'lar gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzeyde hassas bir biçimde düzenlenmesini sağlayan temel biyomoleküllerdir. Drosha, Dicer ve RISC gibi biyogenez ve fonksiyonel süreçlerde yer alan anahtar bileşenler, miRNA olgunlaşması ve etkinliği için zorunludur. Onkogenik ve tümör baskılayıcı miRNA'lar arasındaki dengenin bozulması, hücresel homeostazın kaybına ve kanser gelişimine yol açabilmektedir. Bu nedenle miRNA'lar, günümüzde hem prognostik ve prediktif biyobelirteçler hem de yenilikçi terapötik hedefler olarak yoğun biçimde araştırılmaktadır.

4. RADYOTERAPİNİN MOLEKÜLER TEMELLERİ

Radyoterapi, iyonize radyasyon kullanarak kanser hücrelerinin proliferasyonunu durdurmayı veya yok etmeyi hedefleyen etkili bir tedavi yöntemidir. İyonize radyasyon, hücrelerde iki ana mekanizma ile etki eder: doğrudan ve dolaylı etki. Doğrudan etki, DNA molekülüyle radyasyonun fiziksel etkileşimi sonucu oluşan hasarı ifade eder. Dolaylı etki ise, hücre içindeki su moleküllerinin iyonize edilmesiyle reaktif oksijen türleri (ROS) üretimiyle gerçekleşir. Bu ROS, DNA, proteinler ve lipidlerde yaygın oksidatif hasar oluşturarak hücresel homeostazı bozar (Shao et al., 2012; Maia et al., 2015).

Radyoterapinin en kritik moleküler sonucu DNA hasarıdır. Bu hasar; tek zincir kırıkları, çift zincir kırıkları, baz modifikasyonları ve DNA-protein çapraz bağları şeklinde ortaya çıkabilir. Özellikle çift zincir kırıkları, hücre için en ölümcül hasar türü olarak tanımlanmıştır. Hücreler, bu hasara karşı DNA hasar yanıtı adı verilen karmaşık bir sinyal ağını aktive ederler. ATM, ATR ve DNA-PK gibi sensör kinazlar, hasarı algılayarak onarım proteinlerini ve hücre döngüsü kontrol noktalarını devreye sokarlar (Saha et al., 2021; Chang et al., 2014).

4.1. DNA Hasar Yanıtı

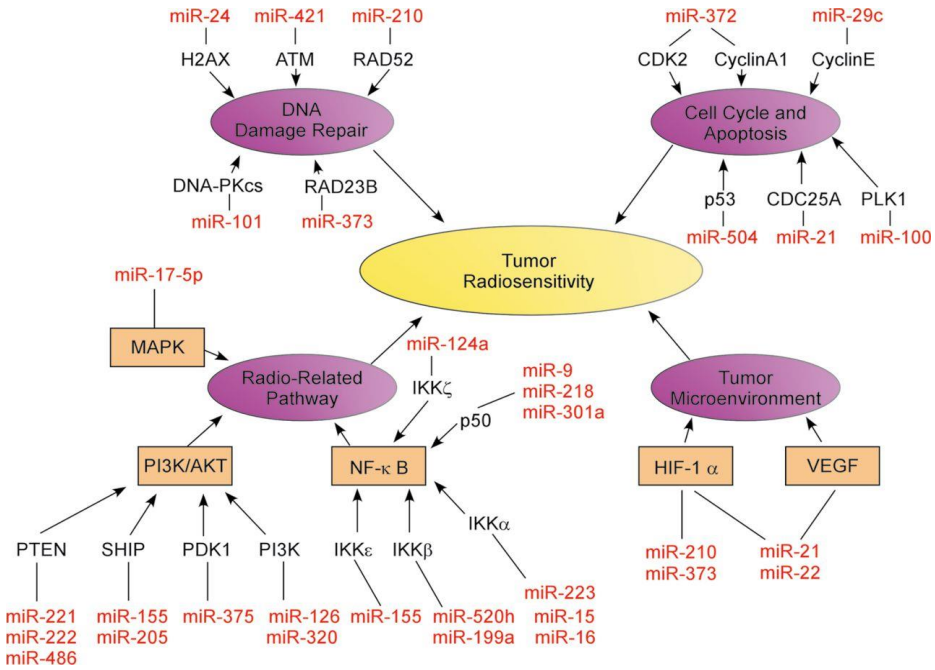
Hücre döngüsü kontrolünün sağlanamaması veya DNA hasarının onarılamaması durumunda hücreler apoptoz veya senesens yoluna girer. Apoptoz, programlanmış hücre ölümü ile sonuçlanırken, senesens, hücrenin kalıcı olarak bölünme yeteneğini kaybetmesiyle karakterizedir. Radyoterapinin terapötik başarısı büyük ölçüde bu süreçlerin etkin bir şekilde tetiklenmesine bağlıdır (Hegan et al., 2010; Young et al., 2014).

4.2. miRNA'ların Radyoterapiye Yanıtı

Son yıllarda yapılan çalışmalar, radyoterapinin yalnızca protein kodlayan genleri değil, aynı zamanda miRNA ekspresyon profillerini de önemli ölçüde değiştirdiğini göstermektedir. Radyasyon sonrası birçok miRNA'nın ekspresyonunda artış veya azalma meydana gelmektedir ve bu değişimler hücresel stres yanıtı, DNA onarımı ve hücre ölüm mekanizmalarıyla yakından ilişkilidir (Wang et al., 2020; Hazarika et al., 2013). Örneğin, bazı miRNA'lar, DNA onarımında görev alan genleri hedefleyerek homolog rekombinasyon (HR) ve non-homologous end joining (NHEJ) gibi temel onarım yollarını modüle eder. Bu bağlamda, miR-34 ailesinin p53 tarafından regüle edildiği ve hücre döngüsü durdurulması ve apoptozun indüklenmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (King et al., 2017; Mueck et al., 2017).

4.3. Radyoterapide Duyarlılık ve Direnç

Radyoterapiye duyarlılık ve direnç gelişimi, kanser tedavisinde önemli klinik sorunlardan biridir. Bazı miRNA'lar, apoptozu artırarak ve DNA onarım kapasitesini baskılayarak radyo-duyarlılığı artırırken; bazıları ise hücre sağkalımını destekleyen sinyal yollarını aktive ederek radyo-dirence katkı sağlar (Shao et al., 2012; Chin et al., 2005). Klinik ve deneysel çalışmalar, belirli miRNA profillerinin radyoterapi yanıtını öngörebileceğini ve tedavi planlamasında kullanılabileceğini göstermektedir (Zhong et al., 2006; Zhang et al., 2014). Bu kapsamda miRNA'ların radyoterapiye duyarlılık üzerindeki çok yönlü düzenleyici rolleri literatürde güçlü şekilde desteklenmektedir. Zhao ve arkadaşlarının (2012) sunduğu modelde, bazı miRNA'ların DNA hasar onarım proteinlerini hedefleyerek radyosensitiviteyi artırdığı; bazılarının ise proliferasyon ve sağkalım sinyal ağlarını aktive ederek radyo-dirence yol açtığı gösterilmiştir (Şekil 1). Dolayısıyla miRNA'lar, radyoterapi yanıtının önemli moleküler belirleyicileri ve potansiyel terapötik hedefleri olarak değerlendirilmektedir.



Şekil 1. miRNA'ların tümör radyosensitivisi ile ilişkisi (Kaynak: Zhao L et al 2012).

4.4. Tümör Mikroçevresi ve Hipoksinin Rolü

Tümör mikroçevresi de radyoterapi yanıtını şekillendiren önemli bir faktördür. Hipoksi, düşük oksijen basıncı nedeniyle radyasyon etkinliğini azaltan başlıca mikroçevresel koşullardan biridir (Chan et al., 2009; Boukredine et al., 2021). Hipoksi-indüklenmiş miRNA'lar (hypoxamiR'ler), HIF-1α aracılığıyla düzenlenerek hücrelerin hayatta kalmasını ve radyo-direncini artırabilir. Ayrıca, tümör mikro çevresindeki inflamasyon ve bağışıklık hücreleri, miRNA ekspresyon profillerini etkileyerek radyoterapinin immünomodülatör etkilerini şekillendirmektedir.

5. SONUÇ

Radyoterapinin hücresel ve moleküler düzeyde oluşturduğu etkiler miRNA'lar ekseninde ele alınmış ve mevcut literatür ışığında kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir. İyonize radyasyonun DNA hasarı oluşturma kapasitesi, hücre döngüsü kontrol noktalarının aktivasyonu, apoptoz ve senesens gibi temel biyolojik süreçleri tetiklemekte; bu süreçlerin düzenlenmesinde miRNA'ların merkezi bir rol üstlendiği giderek daha net bir şekilde ortaya

konmaktadır. Radyoterapi sonrası değişen miRNA ekspresyon profilleri, yalnızca hücresel stres yanıtlarının bir yansıması değil, aynı zamanda tedaviye duyarlılık ve direnç mekanizmalarının aktif düzenleyicileri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu bağlamda, belirli miRNA'ların DNA onarım yollarını, apoptoz sinyal ağlarını ve hücre sağkalımını etkileyerek radyoterapinin etkinliğini artırabildiği veya azaltabildiği gösterilmiştir. Tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyonundaki artış genellikle radyo-duyarlılığı artırırken, onkogenik miRNA'ların aşırı ekspresyonu radyo-dirençin gelişimine katkı sağlayabilmektedir. Ayrıca hipoksi, tümör mikroçevresi ve inflamatuvar yanıtlar gibi faktörlerin miRNA regülasyonu üzerindeki etkileri, radyoterapi yanıtının yalnızca tümör hücresine özgü değil, çok boyutlu bir biyolojik ağın sonucu olduğunu göstermektedir.

miRNA'ların biyobelirteç potansiyeli, radyoterapi öncesi ve sonrası hasta yanıtının öngörülmesi açısından önemli bir klinik avantaj sunmaktadır. Dolaşımdaki miRNA'ların non-invaziv biyobelirteçler olarak kullanımı, tedaviye bireysel yanıtların izlenmesine ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak tanıyabilir. Bunun yanı sıra, miRNA temelli terapötik stratejilerin radyoterapi ile kombine edilmesi, tedavi etkinliğini artırma ve yan etki profilini azaltma açısından umut vadeden bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak, radyoterapi ve miRNA'lar arasındaki etkileşim, kanser biyolojisinin anlaşılmasında ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kritik bir öneme sahiptir. Ancak miRNA tabanlı yaklaşımların klinik uygulamalara entegrasyonu için hedef özgüllüğü, güvenilirlik, dozlama ve uzun dönem etkiler gibi konuların daha geniş ölçekli ve kontrollü klinik çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir. Gelecekte yapılacak çok merkezli çalışmalar ve ileri moleküler analizler, miRNA'ların radyoterapi bağlamındaki rolünü daha net ortaya koyarak kişiselleştirilmiş onkolojik tedavilerin önünü açacaktır.

6. GELECEK YÖNELİMLER

Radyoterapi ve miRNA'lar arasındaki etkileşimin daha iyi anlaşılması, kanser tedavisinde kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır. Mevcut bulgular umut verici olmakla birlikte, miRNA temelli yaklaşımların klinik uygulamalara entegrasyonu için aşılması

gereken önemli bilimsel ve teknolojik engeller bulunmaktadır. Bu bağlamda, gelecekteki araştırmaların çok boyutlu ve disiplinler arası bir perspektifle ele alınması gerekmektedir.

Öncelikle, radyoterapiye yanıtla ilişkili miRNA imzalarının standartlaştırılması büyük önem taşımaktadır. Farklı kanser türleri, radyasyon dozları, fraksiyonasyon şemaları ve biyolojik farklılıklar, miRNA ekspresyon profillerinde önemli değişkenliğe yol açmaktadır. Bu nedenle, büyük hasta kohortlarını içeren, çok merkezli ve prospektif çalışmalar ile güvenilir ve tekrarlanabilir miRNA biyobelirteç panellerinin belirlenmesi gerekmektedir. Ayrıca, örnekleme zamanı (tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrası) ve biyolojik materyal türü (doku, serum, plazma, eksozomlar) gibi faktörlerin standart protokollerle tanımlanması, sonuçların klinik karşılığını güçlendirecektir.

İkinci olarak, miRNA'ların fonksiyonel rollerinin yalnızca korelasyonel düzeyde değil, nedensel mekanizmalar üzerinden ortaya konması gerekmektedir. CRISPR/Cas9 tabanlı gen düzenleme teknolojileri, miRNA knockdown veya overekspresyon modelleri ve üç boyutlu organoid sistemleri, radyoterapiye yanıtın moleküler dinamiklerini daha gerçekçi biçimde inceleme olanağı sunmaktadır. Bu tür modeller, miRNA'ların DNA hasar yanıtı, apoptoz, senesens ve otofaji gibi süreçlerdeki özgül rollerinin aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

Üçüncü önemli yönelim, miRNA temelli terapötik stratejilerin geliştirilmesidir. miRNA mimikleri veya antagomirler kullanılarak tümör baskılayıcı miRNA'ların yeniden kazandırılması ya da onkogenik miRNA'ların baskılanması, radyoterapinin etkinliğini artırabilecek yenilikçi yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, bu moleküllerin hedef dokuya özgül ve güvenli bir şekilde iletilmesi hâlen önemli bir zorluktur. Nanopartikül tabanlı taşıyıcı sistemler, lipid veziküller ve eksozom temelli dağıtım stratejileri, bu alanda geleceğin en umut verici teknolojileri olarak öne çıkmaktadır.

Bunun yanı sıra, tümör mikro çevresinin ve immün yanıtların miRNA regülasyonu üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir. Radyoterapinin immünojenik hücre ölümü oluşturma potansiyeli, miRNA'ların bağışıklık hücreleriyle etkileşimleri üzerinden şekillenebilmektedir. Bu durum, miRNA'ların yalnızca tümör hücrelerine değil, aynı zamanda tümörle ilişkili

makrofajlar, T hücreleri ve stromal hücreler üzerindeki etkilerinin de dikkate alınmasını zorunlu kılmaktadır. Özellikle immünoterapi ile radyoterapinin birlikte kullanıldığı tedavi protokollerinde, miRNA'ların düzenleyici rolleri gelecekte önemli bir araştırma odağı olacaktır.

Son olarak, biyoinformatik ve yapay zekâ temelli analiz yaklaşımlarının miRNA araştırmalarına entegrasyonu, yüksek boyutlu verilerin anlamlandırılmasında kritik bir rol oynayacaktır. Çoklu omik verilerin (miRNA, mRNA, proteomik ve epigenomik veriler) bütüncül olarak analiz edilmesi, radyoterapiye yanıtın sistem biyolojisi düzeyinde modellenmesine olanak tanıyacaktır. Makine öğrenmesi algoritmaları, hasta bazlı risk sınıflandırması ve tedavi yanıtı öngörüsü için güçlü araçlar sunarak klinik karar destek sistemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Özetle, miRNA'ların radyoterapi bağlamındaki rolü, temel biyoloji, translasyonel araştırmalar ve klinik uygulamalar arasında köprü kuran dinamik bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Gelecekte bu alanda elde edilecek ilerlemeler, daha etkili, daha güvenli ve bireye özgü radyoterapi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Arora, H., Qureshi, R., Jin, S., Park, A., & Park, W. (2011). miR-9 and let-7g enhance the sensitivity to ionizing radiation by suppression of NFκB1. *Experimental & Molecular Medicine*, 43(5), 298. <https://doi.org/10.3858/emm.2011.43.5.031>
- Boukredine, A., Saada, S., Durand, S., Nivet, A., Bessette, B., Rehailia, A., ... & Lalloué, F. (2021). Radiotherapy induces specific miRNA expression profiles in glioblastoma exosomes.. <https://doi.org/10.1101/2021.09.08.459416>
- Bouças, J., Riabinska, A., Jokić, M., Herter-Spie, G., Chen, S., Höpker, K., ... & Reinhardt, H. (2012). Posttranscriptional regulation of gene expression—adding another layer of complexity to the DNA damage response. *Frontiers in Genetics*, 3. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00159>
- Cazalla, D., Xie, M., & Steitz, J. (2011). A Primate Herpesvirus Uses the Integrator Complex to Generate Viral MicroRNAs. *Molecular Cell*, 43(6), 982-992. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.07.025>
- Chan, S., Zhang, Y., Hemann, C., Mahoney, C., Zweier, J., & Loscalzo, J. (2009). MicroRNA-210 Controls Mitochondrial Metabolism during Hypoxia by Repressing the Iron-Sulfur Cluster Assembly Proteins ISCU1/2. *Cell Metabolism*, 10(4), 273-284. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.015>
- Chang, L., Graham, P., Hao, J., Ni, J., Bucci, J., Cozzi, P., ... & Li, Y. (2014). PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors enhance radiosensitivity in radioresistant prostate cancer cells through inducing apoptosis, reducing autophagy, suppressing NHEJ and HR repair pathways. *Cell Death and Disease*, 5(10), e1437-e1437. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.415>
- Chin, C., Bae, J., Kim, M., Hwang, J., Kim, S., Yoon, M., ... & Kim, S. (2005). Radiosensitization by targeting radioresistance-related genes with protein kinase A inhibitor in radioresistant cancer cells. *Experimental & Molecular Medicine*, 37(6), 608-618. <https://doi.org/10.1038/emm.2005.74>

- Dallaire, P., Tan, H., Szulwach, K., Ma, C., Jin, P., & Major, F. (2016). Structural dynamics control the MicroRNA maturation pathway. *Nucleic Acids Research*, gkw793. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw793>
- Havens, M., Reich, A., Duelli, D., & Hastings, M. (2012). Biogenesis of mammalian microRNAs by a non-canonical processing pathway. *Nucleic Acids Research*, 40(10), 4626-4640. <https://doi.org/10.1093/nar/gks026>
- Hazarika, S., Farber, C., Dokun, A., Pitsillides, A., Wang, T., Lye, R., ... & Annex, B. (2013). MicroRNA-93 Controls Perfusion Recovery After Hindlimb Ischemia by Modulating Expression of Multiple Genes in the Cell Cycle Pathway. *Circulation*, 127(17), 1818-1828. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.000860>
- Hegan, D., Lü, Y., Stachelek, G., Crosby, M., Bindra, R., & Glazer, P. (2010). Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase down-regulates BRCA1 and RAD51 in a pathway mediated by E2F4 and p130. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(5), 2201-2206. <https://doi.org/10.1073/pnas.0904783107>
- Jun, H., Shin, S., Yoo, H., Lee, E., Bae, S., Yang, K., ... & An, S. (2009). Identification of ionizing radiation-responsive microRNAs in the IM9 human B lymphoblastic cell line. *International Journal of Oncology*, 34(6). https://doi.org/10.3892/ijo_00000297
- Li, B., Luo, Y., Zhao, W., Zhang, L., Zhou, H., Zou, Y., ... & Zhang, T. (2017). MicroRNA-210 negatively regulates the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells. *Molecular Medicine Reports*, 16(2), 1401-1408. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6694>
- Li, J., Pu, W., Sun, H., Zhou, J., Fan, X., Zheng, Y., ... & Peng, Y. (2018). Pin1 impairs microRNA biogenesis by mediating conformation change of XPO5 in hepatocellular carcinoma. *Cell Death and Differentiation*, 25(9), 1612-1624. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0065-z>
- Lin, J., Liu, C., Gao, F., Mitchel, R., Zhao, L., Yang, Y., ... & Cai, J. (2013). miR-200c enhances radiosensitivity of human breast cancer cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 114(3), 606-615. <https://doi.org/10.1002/jcb.24398>
- Maia, D., Carvalho, A., Horst, M., Carvalho, A., Scapulatempo-Neto, C., & Vettore, A. (2015). Expression of miR-296-5p as predictive marker for

- radiotherapy resistance in early-stage laryngeal carcinoma. *Journal of Translational Medicine*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0621-y>
- Małachowska, B., Tomasik, B., Stawiski, K., Kulkarni, S., Guha, C., Chowdhury, D., ... & Fendler, W. (2020). Circulating microRNAs as Biomarkers of Radiation Exposure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*biology*physics*, 106(2), 390-402. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.028>
- Ni, J., Bucci, J., Chang, L., Malouf, D., Graham, P., & Li, Y. (2017). Targeting MicroRNAs in Prostate Cancer Radiotherapy. *Theranostics*, 7(13), 3243-3259. <https://doi.org/10.7150/thno.19934>
- Niemoeller, O., Niyazi, M., Corradini, S., Zehentmayr, F., Li, M., Lauber, K., ... & Belka, C. (2011). MicroRNA expression profiles in human cancer cells after ionizing radiation. *Radiation Oncology*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1748-717x-6-29>
- Ouellette, M. and Yan, Y. (2019). Radiation-activated prosurvival signaling pathways in cancer cells. *Precision Radiation Oncology*, 3(3), 111-120. <https://doi.org/10.1002/pro6.1076>
- Podralska, M., Ciesielska, S., Kluiver, J., Berg, A., Dzikiewicz-Krawczyk, A., & Ślęzak-Prochazka, I. (2020). Non-Coding RNAs in Cancer Radiosensitivity: MicroRNAs and lncRNAs as Regulators of Radiation-Induced Signaling Pathways. *Cancers*, 12(6), 1662. <https://doi.org/10.3390/cancers12061662>
- Pong, S. and Gullerová, M. (2018). Noncanonical functions of microRNA pathway enzymes – Drosha, DGCR8, Dicer and Ago proteins. *Febs Letters*, 592(17), 2973-2986. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13196>
- Pothof, J., Verkaik, N., IJcken, W., Wiemer, E., Ta, V., Horst, G., ... & Persengiev, S. (2009). MicroRNA-mediated gene silencing modulates the UV-induced DNA-damage response. *The Embo Journal*, 28(14), 2090-2099. <https://doi.org/10.1038/emboj.2009.156>
- Saito, K., Ishizuka, A., Siomi, H., & Siomi, M. (2005). Processing of Pre-microRNAs by the Dicer-1–Loquacious Complex in Drosophila Cells. *Plos Biology*, 3(7), e235. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030235>
- Shang, Y., Wang, L., Zhu, Z., Gao, W., Li, D., Zhou, Z., ... & Fu, C. (2021). Downregulation of miR-423-5p Contributes to the Radioresistance in

- Colorectal Cancer Cells. *Frontiers in Oncology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.582239>
- Shen, J. and Hung, M. (2015). Signaling-Mediated Regulation of MicroRNA Processing. *Cancer Research*, 75(5), 783-791. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-2568>
- Sun, C., Zeng, X., Guo, H., Wang, T., Wei, L., Zhang, Y., ... & Zhang, N. (2019). MicroRNA-125a-5p modulates radioresistance in LTP-a2 non-small cell lung cancer cells by targeting SIRT7. *Cancer Biomarkers*, 27(1), 39-49. <https://doi.org/10.3233/cbm-190381>
- Sun, H., Cui, R., Zhou, J., Teng, K., Hsiao, Y., Nakanishi, K., ... & Croce, C. (2016). ERK Activation Globally Downregulates miRNAs through Phosphorylating Exportin-5. *Cancer Cell*, 30(5), 723-736. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.10.001>
- Walker, F., Sobral, L., Danis, E., Sanford, B., Balakrishnan, I., Wang, D., ... & Dahl, N. (2023). Rapid PTEFb-dependent transcriptional reorganization underpins the glioma adaptive response to radiotherapy.. <https://doi.org/10.1101/2023.01.24.525424>
- Walker, F., Sobral, L., Danis, E., Sanford, B., Balakrishnan, I., Wang, D., ... & Dahl, N. (2023). Rapid PTEFb-dependent transcriptional reorganization underpins the glioma adaptive response to radiotherapy.. <https://doi.org/10.1101/2023.01.24.525424>
- Wang, Y., Han, X., Qiu, H., Jing, L., Weixu, H., Dong, R., ... & Zong-ji, S. (2014). MicroRNA-218 Enhances the Radiosensitivity of Human Cervical Cancer via Promoting Radiation Induced Apoptosis. *International Journal of Medical Sciences*, 11(7), 691-696. <https://doi.org/10.7150/ijms.8880>
- Winchester, L., Bijsterveldt, L., Dhawan, A., Wigfield, S., Triantafyllidis, C., Haider, S., ... & Buffa, F. (2021). Dicer-to-Argonaute switch controls biogenesis of oncogenic miRNA.. <https://doi.org/10.1101/2021.08.30.458145>
- Wu, K., He, J., Pu, W., & Peng, Y. (2018). The Role of Exportin-5 in MicroRNA Biogenesis and Cancer. *Genomics Proteomics & Bioinformatics*, 16(2), 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2017.09.004>

- Xu, H., Cheung, I., Wei, X., Tran, H., Gao, X., & Cheung, N. (2011). Checkpoint kinase inhibitor synergizes with DNA-damaging agents in G1 checkpoint-defective neuroblastoma. *International Journal of Cancer*, 129(8), 1953-1962. <https://doi.org/10.1002/ijc.25842>
- Xu, H., Cheung, I., Wei, X., Tran, H., Gao, X., & Cheung, N. (2011). Checkpoint kinase inhibitor synergizes with DNA-damaging agents in G1 checkpoint-defective neuroblastoma. *International Journal of Cancer*, 129(8), 1953-1962. <https://doi.org/10.1002/ijc.25842>
- Young, A., Berry, R., Holloway, A., Blackburn, N., Dickinson, J., Skala, M., ... & Brettingham-Moore, K. (2014). RNA-seq profiling of a radiation resistant and radiation sensitive prostate cancer cell line highlights opposing regulation of DNA repair and targets for radiosensitization. *BMC Cancer*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-808>
- Zhang, X., Wan, G., Mlotshwa, S., Vance, V., Berger, F., Chen, H., ... & Lu, X. (2010). Oncogenic Wip1 Phosphatase Is Inhibited by miR-16 in the DNA Damage Signaling Pathway. *Cancer Research*, 70(18), 7176-7186. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-0697>
- Zhao, L., Lu, X., & Cao, Y. (2013). MicroRNA and signal transduction pathways in tumor radiation response. *Cellular Signalling*, 25(7), 1625-1634. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.04.004>
- Xu, H., Cheung, I., Wei, X., Tran, H., Gao, X., & Cheung, N. (2011). Checkpoint kinase inhibitor synergizes with DNA-damaging agents in G1 checkpoint-defective neuroblastoma. *International Journal of Cancer*, 129(8), 1953-1962. <https://doi.org/10.1002/ijc.25842>
- Zhang, X., Wan, G., Mlotshwa, S., Vance, V., Berger, F., Chen, H., ... & Lu, X. (2010). Oncogenic Wip1 Phosphatase Is Inhibited by miR-16 in the DNA Damage Signaling Pathway. *Cancer Research*, 70(18), 7176-7186. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-0697>
- Zhao, L., Bode, A. M., Cao, Y., & Dong, Z. (2012). Regulatory mechanisms and clinical perspectives of microRNA in tumor radiosensitivity. *Carcinogenesis*, 33(11), 2220–2227. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs235>
- Zhang, P., Wei, Y., Wang, L., Debeb, B., Yuan, Y., Zhang, J., ... & Ma, L. (2014). ATM-mediated stabilization of ZEB1 promotes DNA damage

response and radioresistance through CHK1. *Nature Cell Biology*, 16(9), 864-875. <https://doi.org/10.1038/ncb3013>

Zhong, H., Lv, Q., Ye, W., Wong, C., Cai, G., Gu, D., ... & Zhang, Y. (2006). MiRNA-Directed Regulation of VEGF and Other Angiogenic Factors under Hypoxia. *Plos One*, 1(1), e116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000116>

BÖLÜM 4

ORGANOİD VE SFEROİDLERLE MOLEKÜLER ONKOLOJİDE YENİ UFUKLAR: HASTAYA ÖZGÜ TÜMÖR MODELLERİ

Dr. Seçil TAN¹
Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN²

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18074679>

¹ Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kanser Moleküler Biyolojisi Bölümü, Denizli, Türkiye. secilytan@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-1104-7253

² Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Bölümü Ordu, Türkiye. tansemih@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5609-9594

GİRİŞ

Kanser biyolojisinde son yirmi yılda yaşanan hızlı gelişmeler, hastalığın yalnızca mutasyonların birikimiyle açıklanamayacağını; tümör mikroçevresi, hücresel heterojenite, epigenetik düzenlemeler ve bağışıklık sistemi ile etkileşimler gibi çok katmanlı süreçlerle şekillendiğini ortaya koymuştur. Bu karmaşık yapı, aynı histopatolojik tanıya sahip hastalar arasında bile tedavi yanıtının ve prognozun farklılıklar göstermesine yol açmaktadır (Cordeiro vd., 2024).

Standart tedavi protokolleri, geniş hasta gruplarından elde edilen ortalama sonuçlara dayandığı için, bireysel tümör biyolojisini her zaman yansıtamaz. Bu nedenle son yıllarda “hassas tıp” (precision medicine) anlayışı, kanser tedavisinde giderek daha merkezi bir konuma yerleşmiştir. Bu yaklaşımda hedef, her hastanın tümörüne ait genomik, transkriptomik, proteomik ve fonksiyonel verileri bütüncül bir çatı altında değerlendirilerek, tedaviyi bireye özgü olarak kurgulamaktır (Napoli vd., 2022). Güncel yaklaşımlarda tümör dokusunun genomik, transkriptomik ve proteomik profili; aynı zamanda ex vivo fonksiyonel ilaç duyarlılık testleri ile birleştirilerek klinik karar süreçlerine entegre edilmektedir (Tong vd., 2024).

Geleneksel iki boyutlu (2B) kültür sistemleri, tümörün gerçek dokusal mimarisini, oksijen ve besin gradyanlarını, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini yeterince taklit edemez. Hayvan modelleri ise türler arası farklılıklar, maliyet, zaman ve etik sınırlamalar nedeniyle her zaman istenen translasyonel karşılığı vermeyebilir. Bu ihtiyaçtan hareketle geliştirilen üç boyutlu (3B) kültür sistemleri içerisinde sferoid ve organoid modelleri, moleküler onkoloji ve translasyonel araştırmalarda ön plana çıkmıştır. Sferoidler, özellikle tümör mikroçevresindeki oksijen ve besin gradyanlarını taklit etme güçleri ve ilaç penetrasyonunu daha gerçekçi biçimde yansıtabilmeleri nedeniyle; organoidler ise doku mimarisi ve genetik/epigenetik özellikleri yüksek oranda koruyabilmeleri sayesinde, hastaya özgü tümör modelleri geliştirilmesinde anahtar teknolojiler haline gelmiştir (Peng vd., 2025).

Bu bölümde, öncelikle onkolojide kişiselleştirilmiş tıp kavramı özetlenecek; ardından sferoid ve organoid modellerinin biyolojik özellikleri, sınıflandırılması ve oluşturma yöntemleri ele alınacak; son olarak da hastaya

özgü tümör modelleri (PDO/PDS) çerçevesinde klinik uygulama potansiyelleri tartışılacaktır.

Onkolojide Kişiselleştirilmiş Tıp Kavramı

Onkolojide kişiselleştirilmiş tıp, hastanın tümörüne ait moleküler imza, fonksiyonel yanıt profili ve klinik özelliklerinin bir arada değerlendirilmesiyle tedavinin bireyselleştirilmesini ifade eder. Bu yaklaşımda temel hedef, “doğru ilacı, doğru dozda, doğru zamanda, doğru hastaya” ulaştırmaktır. Bu yaklaşımın temel bileşenleri şu şekilde özetlenebilir:

Moleküler profilin çıkarılması: Tümör DNA ve RNA’sında mutasyonlar, kopya sayısı değişiklikleri, füzyon genleri, ekspresyon paternleri ve mikrosatellit instabilitesi gibi parametrelerin analiz edildiği çoklu omik yaklaşımlar hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapi için aday biyobelirteçlerin tanımlanmasını sağlar (Tong vd., 2024).

Biyobelirteç temelli tedavi seçimi: EGFR, ALK, HER2, KRAS, BRAF, PD-L1, MSI-H/dMMR gibi biyobelirteçler doğrultusunda hedefe yönelik ajanların ve immünoterapilerin rasyonel kullanımını sağlar. Ancak bu biyobelirteçlerin pozitif olduğu her hastada yanıt aynı düzeyde olmayabilir; bu da fonksiyonel modellerin gerekliliğini destekler (Napoli vd., 2022).

Fonksiyonel hassas tıp (precision medicine): Hastanın tümöründen türetilen modeller üzerinde yapılan ilaç duyarlılık/direnç testlerinin, tedavi seçiminde doğrudan rehber olarak kullanılmasıdır (Acanda de la Rocha vd., 2025). Burada genetik bilgi ile birlikte ex vivo ilaç yanıtı da değerlendirilir. Özellikle Hastadan türetilmiş organoid (PDO) tabanlı ilaç taramalarının klinik yanıtı yüksek doğrulukla öngörebildiği son yıllarda yapılan araştırmalarla ortaya koyulmaktadır (Dakshanamurthy vd., 2025).

Multidisipliner veri entegrasyonu: Moleküler patoloji, tıbbi genetik, tıbbi onkoloji, biyoinformatik ve farmakoloji/biyomühendislik gibi ilgili alanlarının interdisipliner çalışmaları ile hastaların kompleks veri setleri anlamlandırılarak klinik kararlara doğrudan yansımaktadır (Di Paola vd., 2025). Güncel rehberler ve klinik araştırmalar, kişiselleştirilmiş tıbbın yalnızca “hedefe yönelik ilacı seçmekten” ibaret olmadığını; hastanın tümörünü temsil eden canlı modeller üzerinden hem mevcut tedavilerin hem de klinik araştırma ajanlarının fonksiyonel olarak sınandığı bir çerçeveye evrildiğini göstermektedir.

Sferoidler

1970’li yıllarda Sutherland ve ekibinin geliştirdiği multisellüler tümör sferoidleri, radyobiyojji çalışmalarında tümör mikroçevresinin oksijen gradyanlarını taklit etmek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (Sutherland ve Durand, 1976). Sferoidler zamanla ilaç testleri, ilaç penetrasyonu, hipoksi modellemesi ve tümör-stroma etkileşimlerini incelemek için ideal modeller haline gelmiştir.

Sferoidler, genellikle süspansiyon koşullarında ya da adezyonu azaltılmış yüzeylerde, hücrelerin kendi aralarında agregasyonu ile oluşan küresel 3 boyutlu (3B) hücre kümeleridir (Lee vd., 2023). Bu yapılar, tümör dokusuna benzer şekilde merkezde hipoksik ve besin açısından fakir, periferde daha proliferatif hücre zonları oluşturur; böylece ilaç penetrasyonu ve radyasyona duyarlılık gibi parametreler klinik duruma daha yakın şekilde incelenebilir (Nayak vd., 2023). Hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks etkileşimlerini 2B kültürlerle göre daha iyi korur ve farklı hücre tiplerinin birlikte kültürlenmesine imkân tanıyarak tümör mikroçevresini (fibroblastlar, endotelial hücreler, bağışıklık hücreleri vb.) modelleyebilir (Cordeiro vd., 2024). Basit alt yapılarda dahi üretilebildiği için, ilaç tarama çalışmalarında nispeten düşük maliyetli ve yüksek verimli platformlar sunar (Lonkwic vd., 2025).

Sferoid Türleri

Sferoidler, genellikle hücresel kökenleri ve içerdiği hücre popülasyonları temelinde çeşitli kategorilere ayrılmaktadır (Živković ve Opačak-Bernardi, 2025). Bu kategorizasyon sferoidlerin biyolojik özelliklerini, kullanım amacını ve laboratuvar protokollerini belirleyen temel yaklaşımdır. Bu doğrultuda önerilen, kavram karmaşasını önleyecek bir sınıflandırma ile sferoid modelleri dört ana grupta inceleyebiliriz (Weiswald vd., 2015):

Çok Hücreli Tümör Sferoidleri (MCTS): MCTS, kanser hücre hatları veya primer tümör hücrelerinin kendi aralarında agregasyon oluşturmasıyla meydana gelen çok hücreli, iskele temelli (scaffold-based) ya da iskelesiz (scaffold-free) oluşturulabilen 3B modellerdir (Weiswald vd., 2015).

Doku Türevli Tümör Sferoidleri (TDTS): Primer tümör dokusunun enzimatik olarak parçalanmasıyla elde edilen hücre kümelerinden oluşur (Živković ve Opačak-Bernardi, 2025).

Tümör Türevli Sferoidler / Tümorosferler: Tümör dokusunun mekanik veya enzimatik ayrıştırılmasıyla elde edilen hücre süspansiyonlarında, kanser kök hücreleri (CSC) veya CSC-benzeri hücrelerin klonal genişlemesi (ekspansiyon) ile oluşur (Nayak vd., 2023).

Organotipik Çok Hücreli Sferoidler (OMS): Tümör dokusunun kesitler hâlinde, enzimatik olarak ayrıştırılmadan kültüre edilmesiyle elde edilen orijinal tümör mikroçevresini en yüksek düzeyde koruyan sferoid modelleridir (Weiswald vd., 2015). OMS, TDTS'den farklı olarak stromal komponentleri korur ve bu nedenle immünoterapi, tümör mikroçevresi araştırmaları ve ilaç kombinasyonlarının değerlendirilmesi için en fizyolojik sferoid modellerinden biri kabul edilir (Arora vd., 2024). Literatürde heterotipik sferoidler olarak da adlandırılabilir.

Bu modellerin her biri farklı üretim protokolleri gerektirir; matris seçimi, kültür ortamı, hücre yoğunluğu, büyüme süresi ve kullanılan yaklaşımın iskeleli/iskelesiz olması bu farklılığın temel belirleyicileridir (Rodrigues vd., 2018).

Sferoid Oluşturma Yöntemleri

Güncel literatürde bu yöntemler genel olarak iskelesiz ve iskeleli yaklaşımlar altında sınıflandırılmaktadır. Her iki yaklaşım da hücre-hücre etkileşimlerini, oksijen/besin gradyanlarını ve tümör mikroçevresi dinamiklerini 2B kültürlerle kıyasla çok daha doğru biçimde taklit eder (Lee vd., 2023).

1. İskelesiz (Scaffold-free) Yöntemler

İskelesiz yöntemler hücrelerin kendi adezyon mekanizmalarıyla bir araya gelerek küresel yapı oluşturmaya dayanır. Kolay uygulanabilir olmaları, düşük maliyet ve yüksek tekrarlanabilirlik avantajları nedeniyle ilaç taramaları ve temel biyoloji çalışmalarında yaygın biçimde kullanılır (Lonkwic vd., 2025).

Hanging Drop (Asılı Damla) Yöntemi: Hücre süspansiyonunun küçük damlalar halinde ters çevrilmiş plak yüzeyine yerleştirilmesiyle, yerçekimi etkisiyle hücrelerin merkezde toplanarak sferoid oluşturmaya sağlanır. Basit ve tekrarlanabilir bir yöntemdir; ancak yüksek verimlilik için otomasyona ihtiyaç duyulabilir (Gunti vd., 2021).

Düşük Adezyonlu Plakalar (Ultra-Low Attachment, ULA Plates): Hücre adezyonunu engelleyen yüzey kaplamaları sayesinde hücreler plaka tabanına yapışamaz ve spontan olarak küresel agregatlar oluşturur. İlaç tarama çalışmalarına uyumlu, 96/384 kuyucuklu formatlar yaygındır (Sant ve Johnston, 2017).

Spinner Flask ve Biyoreaktör Sistemleri: Sürekli karıştırma altında hücrelerin birleşerek sferoid oluşturduğu büyük hacimli sistemlerdir; yüksek hücre sayısı gerektiren çalışmalar için uygundur (Haisler vd., 2013).

2. İskeleli (Scaffold-Based) Yöntemler

Bu tekniklerde hücreler doğal veya sentetik ECM benzeri bir yapının içine gömülerek 3B organizasyon oluşturur. Bu yaklaşım tümör mikroçevresinin yapısal ve biyokimyasal özelliklerini daha iyi taklit eder (Cordeiro vd., 2024).

Collagen, Matrigel®, Alginate gibi doğal hidrojel, hücre polaritesini, adezyonu ve invazyonu destekleyen doğal ECM sinyalleri sunar (Rodrigues vd., 2018). Bununla birlikte, PEG, PLC, kitosan gibi sentetik polimer hidrojel de kullanılabilir (Lonkwic vd., 2025).

3. Mikroakışkan Çipler ve Sferoid-on-a-chip Sistemleri:

Mikrokanallar içinde kontrollü akış ve gradyanlar oluşturarak sferoid gelişimini ve ilaç maruziyetini daha fizyolojik koşullarda modellemeye olanak verir. Kılcal damarların geometrik şeklini ve dinamik mikro ortamını kolayca taklit edebilen mikroakışkan platformlar kullanılarak oluşturulan perfüze sistemlerin en büyük yararı, taze besiyeri ve oksijenin içeri aktığı, atık ürünlerin uzaklaştırıldığı in vivo ortamı koruyabilme yeteneğidir (Moshksayan vd., 2018; Ruppen vd., 2014)

4. 3B Biyobaskı (3D Bioprinting) ile Sferoid Tabanlı Yapılar:

Sferoidlerin “biyo-mürekkep” olarak kullanıldığı 3B biyobaskı yaklaşımları, karmaşık tümör dokusu mimarilerini taklit eden yapılara olanak tanımaktadır (Zhuang vd., 2021).

Organoidler

Organoidler, kök hücrelerden veya tümör hücrelerinden türeyen, kendini organize edebilen ve orijinal dokunun fonksiyonel ve morfolojik özelliklerini yüksek doğrulukla taklit eden 3B yapılarıdır (Rassomakhina vd., 2024). Bu yapılar, in vivo mikroçevrenin kritik özelliklerini taşıdıkları için gerçek doku ve organlara yüksek oranda benzerlik gösterirler. Organoidler; primer doku biyopsileri, erişkin kök hücreleri (ASCs), embriyonik kök hücreler (ESCs) ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSCs) gibi çeşitli biyolojik kaynaklardan üretilebilir (Kim vd., 2020). 2D kültür modellerine kıyasla daha hasta-spesifik özellikler sergilemeleri, kolay manipüle edilebilir olmaları ve tümör davranışlarını daha doğru yansıtmaları nedeniyle ilaç taramaları, kişiselleştirilmiş tedavi ve hastalık tanı modellerinde önemli avantaj sağlar (Zhao vd., 2022). Genetik ve epigenetik profili çoğu zaman orijinal tümörle yüksek oranda korur; birden fazla pasaj sonrası dahi bu benzerliğin devam ettiği gösterilmiştir (Tong vd., 2024). Organoidler uzun süre kültürlenebilir, dondurularak biyobankada saklanabilir ve bu özellikleri nadir tümörler de dahil olmak üzere geniş hasta popülasyonlarına ait canlı model arşivleri oluşturulmasına olanak tanır (Živković ve Opačak-Bernardi, 2025). Ayrıca CRISPR-Cas9 gibi gen düzenleme tekniklerinin organoidlere uygulanabilir olması, kanserleşme mekanizmalarının, hedef doğrulamanın ve ilaç direnç yollarının incelenmesinde olağanüstü bir deneysel esneklik sağlar (Kim vd., 2020). Organoidlerin stromal veya immün hücrelerle ko-kültür edildiği yeni modeller ise tümör mikroçevresinin fonksiyonel bileşenlerini incelemeye olanak tanımakta ve özellikle immünoterapi araştırmalarında önemli bir açığı kapatmaktadır (Cordeiro vd., 2024).

Organoid Oluşturma Aşamaları ve Kaynak Seçimi

Organoid oluşumu, kaynak doku veya hücre tipi farklı olsa da benzer bir süreç izler. Önce doku, enzimatik veya mekanik yöntemlerle tek hücre veya küçük hücre kümelerine ayrıştırılır (Jiang vd., 2023). Enzimatik yöntemlerde kollajenaz, elastaz ve dispase gibi enzimler ECM’i çözerek hücreleri serbest bırakır; mekanik yöntemler ise daha hızlı ve düşük maliyetli olmakla birlikte daha yüksek hücre ölümü riski taşır (Richter vd., 2021). Bu nedenle en iyi sonuçlar genellikle her iki yöntemin kombine edilmesiyle elde edilir (Jiang vd., 2023). Daha sonra hücreler, genellikle Matrigel® gibi ECM benzeri bir 3B

matrikse gömülür ve EGF, FGF’ler, R-spondin, Noggin veya retinoik asit gibi büyüme ve farklılaşma faktörleri içeren, organoid çeşidine göre optimize edilen besiyeri kullanılarak zengin bir kültür ortamında büyütülür (Kim vd., 2020). Matrigel®, EHS sarkomundan elde edilen protein ve büyüme faktörü karışımıdır ve hücrelere mimari destek sağlayarak tümöre ait mikroçevre özelliklerinin yeniden oluşturulmasına katkı sunar (Zhao vd., 2022). Hücrelerin yüzeye yapışmasını önlemek ve sferoid/organoid oluşumunu desteklemek için kültür genellikle süspansiyon hâlinde yürütülür. Bu amaçla, yerçekimi ve yüzey gerilimi prensibine dayalı iskelesiz yöntemler veya Matrigel® gibi hidrojel kullanılarak iskele-temelli yöntemler tercih edilebilir (Jiang vd., 2023).

Organoid oluştururken kullanılacak biyolojik materyalin seçimi, modelin yapısal ve fonksiyonel başarısı açısından kritiktir. Kaynak seçimi; hastalık modelleme, gelişimsel biyoloji, ilaç taraması veya kişiselleştirilmiş tıp gibi hedeflenen uygulamaya göre yapılmalıdır. Organoidler genel olarak konvansiyonel kaynaklar (Pluripotent kök hücreler, yetişkin kök hücreler, primer dokular) ve non-konvansiyonel kaynaklar (sıvı biyopsiler) olmak üzere iki ana sınıfta değerlendirilebilir (Yang vd., 2019; Zhao vd., 2022).

En sık kullanılan kaynak pluripotent kök hücrelerdir (PSC, PKH). PKH’nin en büyük avantajı beyin, karaciğer, bağırsak gibi pek çok organ için yüksek karmaşıklığa sahip organoid modelleri üretilebilmesine olanak veren, farklı hücrelere dönüşebilme yeteneği yani pluripotensidir (Kim vd., 2020). PKH-türevi organoidler geniş bir hastalık yelpazesini doğru biçimde modelleyebilir: nörodejenerasyon, karaciğer hastalıkları ve gastrointestinal bozukluklar bunlara örnektir (Kim vd., 2020). Bununla birlikte c-MYC gibi onkojenik faktörlerin kullanılması, farklılaşmanın kontrolünün hassas koşullar gerektirmesi ve sürecin mutasyonlara neden olabilmesi gibi risk faktörleri ve zorlukları vardır (Cordeiro ve ark., 2024).

Yetişkin kök hücreler (ASC, YKH) çok yönlü değil, multipotenttir; yani yalnızca köken aldıkları dokuya özgü hücre tiplerine farklılaşabilirler. Buna rağmen, daha az dönüşüm gerektirdikleri için dokuya özgü yapı, fonksiyon ve hücresel kompozisyonu daha iyi korurlar (Jin vd., 2024). YKH türevi organoidler doku-spesifik hastalık modellemesi, ilaç testleri ve rejeneratif tıp uygulamalarında değerlidir. Embriyonik kaynaklara göre daha az etik sorun taşımaları ve hasta-spesifik olabilmeleri kişiselleştirilmiş tıp açısından büyük bir avantaj sağlar.

Primer dokudan üretilen organoidler, hücrelerin orijinal genetik, epigenetik ve fenotipik özelliklerini en iyi koruyan modellerdir (Richter vd., 2021). Biyopsi veya cerrahi rezeksiyonla elde edilen dokuların ayrıştırılmasıyla oluşturulur ve genellikle epitel, stromal ve immün hücrelerin birlikte bulunması nedeniyle yüksek biyolojik heterojenlik sunarlar (Corrò vd., 2020). Bu özellikleri hastaya özgü hastalık ilerlemesini ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek için oldukça değerlidir. Ancak primer doku organoidleri sınırlı proliferatif kapasite, invaziv örnekleme gerekliliği, nadir hücre tiplerinin düşük temsili ve kültürler arası stabilite sorunları gibi dezavantajlara sahiptir (Jiang vd., 2023).

İnvaziv olmayan veya minimal invaziv yaklaşımlar arasında likit biyopsiler farklı çalışmalardan alınan sonuçlar ortaya koyuldukça önem kazanmaktadır (Yang vd., 2019). Dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC, Circulating tumor cell) türevi organoidler, metastatik kanserlerin modellenmesinde değerlidir (Yang vd., 2019). Safra kaynaklı hücreler, kolanjiyokarsinom çalışmalarında kullanılmıştır (Soroka vd., 2019). İdrar kaynaklı organoidler, böbrek hastalıkları ve mesane kanseri modellemesinde kullanılmıştır (Walz vd., 2023). BOS kaynaklı organoidler, beyin bariyeri ve nöroepitelyal modellerde kullanılabilir (Pellegrini vd., 2020). Bununla birlikte, likit biyopsilerle organoid oluşturma henüz standardize edilmemiştir; örnek toplama ve işleme farklılıkları sonuçların karşılaştırılabilirliğini sınırlamaktadır (Cordeiro vd., 2024).

Tumor-on-Chip / Organoid-on-Chip Teknolojileri

Organoidlerin mikroakışkan çip sistemleri ile birleştirilmesi, tümör mikroçevresinin (TME) daha karmaşık ve dinamik şekilde modellenmesine olanak tanımaktadır (Kim vd., 2020). Bu sistemlerde laminar akış, besin ve oksijen gradyanları, endotel yapılar ve stromal bileşenler eş zamanlı taklit edilebilir; böylece ilaç penetrasyonu, invazyon ve metastatik davranış gerçek zamanlı olarak izlenebilir (Tong vd., 2024). Organoid-on-chip platformları, yakın gelecekte klinik karar destek algoritmalarında kullanılabilecek yüksek doğruluklu fonksiyonel test sistemleri olarak değerlendirilmektedir (Di Paola vd., 2025).

Hastaya Özgü Tümör Modelleri

Hasta türevli sferoidler (Patient-Derived Spheroids, PDSs) ve hasta türevli organoidler (Patient-Derived Organoids, PDOs) günümüzde moleküler onkolojide hastaya özgü tümör modellerinin en güçlü örneklerini oluşturmaktadır. Bu modellerde, her bir hastanın tümör dokusundan elde edilen hücreler kullanılarak, o hastayı temsil eden 3B yapılar oluşturulmakta ve bu yapılar üzerinde ilaç duyarlılığı ve çeşitli mekanizmalar değerlendirilerek tedavi kararlarına katkı sağlanmaktadır.

Hasta Türevli Sferoidler

PDS, doğrudan hastaya ait primer veya metastatik tümör dokusundan elde edilen hücrelerin 3B kültürde küresel agregatlar hâlinde büyütülmesiyle oluşturulan modellerdir (Gilazieva vd., 2020). Bu sferoidler; tümör hücrelerinin yanı sıra, dokunun işlenme biçimine bağlı olarak stromal, immün ve endotel hücrelerini de içerebilir ve böylece tümör mikroçevresinin belirli niteliklerini koruyabilir (Arora vd., 2024). PDS'ler, klasik hücre hattı bazlı sferoidlerden farklı olarak, hastanın özgün tümör heterojenitesini ve çoğu zaman özgün ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerini daha iyi yansıtır. Bu nedenle özellikle kısa sürede kurulabilen, nispeten düşük maliyetli ve yüksek verimli fonksiyonel hassas onkoloji platformları açısından cazip modellerdir (Nayak vd., 2023).

Hasta Türevli Organoidler

PDO, doğrudan hastadan elde edilen normal veya tümör dokusundan izole edilen hücrelerin, ECM benzeri bir matriks içinde üç boyutlu ve kendini organize eden yapılar hâlinde uzun süreli kültüre edilmesiyle oluşturulan modellerdir (Rassomakhina vd., 2024). PDO'lar, histolojik mimariyi, somatik mutasyon profilini, gen ekspresyon imzalarını ve çoğu zaman ilaç yanıt fenotipini yüksek oranda korudukları için, günümüzde en güçlü kanser modellerinden biri olarak kabul edilmektedir (Tong vd., 2024).

PDO'lar; gastrointestinal sistem, pankreas, karaciğer, safra yolları, meme, prostat, akciğer, mesane, böbrek, beyin ve jinekolojik kanserler gibi pek çok tümör tipinden başarılı şekilde türetilmiştir (Di Paola vd., 2025). Uzun süreli pasajlama, biyobanka oluşturma ve CRISPR tabanlı gen düzenleme imkânı sunmaları, PDO'ları hem temel hem de translasyonel araştırmalarda merkezî konuma taşımaktadır (Jiang vd., 2023).

Organoid ve Sferoid Tabanlı Modellerin Hassas Onkolojideki Uygulama Alanları

Organoid ve sferoid tabanlı üç boyutlu kültür sistemleri, tümör hücrelerinin genetik, epigenetik ve fenotipik özelliklerini koruyarak ex vivo koşullarda değerlendirilmesine olanak sağlayan ileri düzey modellerdir. Bu platformlar, fonksiyonel ilaç duyarlılığı testleri, hedef keşfi, immünoterapi değerlendirmeleri ve mikroçevre modellemesi gibi alanlarda sundukları avantajlarla kişiselleştirilmiş tıbbın merkezinde yer almaya başlamıştır (Tong vd., 2024).

İlaç Geliştirme ve İlaç Tarama

PDO ve PDS modelleri, yeni antikanser ajanların etkinliğini ve toksisite profillerini klinik gerçekliğe daha yakın koşullarda değerlendiren yüksek doğruluklu platformlardır (Sant ve Johnston, 2017). Organizmadan türetilmiş tümör yapılarının korunması sayesinde, ilaç yanıt fenotipi klasik 2D kültürlerden çok daha doğru şekilde ortaya koyulabilir (Dakshanamurthy vd., 2025). Yüksek verimli tarama sistemlerinde PDO ve PDS kullanımı, erken faz ilaç geliştirme süreçlerini hızlandırmakta ve daha öngörülebilir sonuçlar sağlamaktadır (Napoli vd., 2022).

Kişiselleştirilmiş Tıp ve Fonksiyonel Hassas Onkoloji

Hasta türevli organoid ve sferoid modelleri, tedavi öncesinde ex vivo ilaç duyarlılığı testlerinin yapılabilmesini sağlayarak kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımını desteklemektedir (Hofmann vd., 2022). Klinik çalışmalarda PDO duyarlılığı ile gerçek hasta yanıtı arasında korelasyon gösterilmiş ve özellikle gastrointestinal ve kolorektal kanserlerde tedavi öngörüsünün doğruluğu bildirilmiştir (Wensink vd., 2021). Bu yönüyle PDO/PDS modelleri, karar süreçlerinde genomik profillemeyi tamamlayan fonksiyonel biyobelirteç niteliği taşımaktadır fakat yapılan çalışmalarda standardizasyona ihtiyaç vardır (Cordeiro vd., 2024).

Gen Modülasyonu ve Düzenleme

Organoid modellerinin CRISPR/Cas9 gibi gen düzenleme yöntemleriyle yüksek uyumluluk göstermesi, gen fonksiyonlarının araştırılmasına ve yeni

tedavi hedeflerinin belirlenmesine olanak tanımaktadır (Zhao vd., 2022). PDO'lar üzerinde yapılan modifikasyonlar ile ilaç direnci, metastaz, tümör kök hücresi biyolojisi gibi süreçlerin moleküler düzeyde analizi mümkün hâle gelmiştir (Jiang vd., 2023). Bu özellik, organoidleri translasyonel araştırmalar için güçlü fonksiyonel genomik platformlara dönüştürmektedir.

İmmünoterapiye Duyarlılık Değerlendirmeleri

İmmün hücrelerin PDO/PDS kültürlerine eklenmesiyle oluşturulan kompleks modeller, immün kontrol noktası inhibitörlerinin ve hücresel immünoterapilerin etkinliğini değerlendirmek için yeni bir yaklaşım sunmaktadır. Bu sistemler, immünoterapi yanıtının öngörülmesinde klasik 2D kültürlerden belirgin şekilde daha yüksek prediktif doğruluk sunmaktadır. Temel araştırmalar ve klinik deneyler devam ederken, bu modellerin deney hayvanlarının yerine kullanılması amaçlanmaktadır. Mevcut PDO modelleri henüz temel hücresel ve hücresel olmayan bileşenleri oluşturmamıştır, bu haliyle PDO'lar immünoterapi için ümit verici klinik öncesi modellerdir (Mei vd., 2024).

Organoid Biyobankaları

Uzun süreli kültür ve kriyoprezervasyon yöntemlerindeki gelişmeler, hastalardan elde edilen organoid depolarının oluşturulmasını mümkün kılmıştır. Bu canlı organoid biyobankaları, genetik ve histolojik olarak eşleştirilmiş normal organoidlerle karakterize edilmiştir (Gunti vd., 2021). Farklı kanser türlerinden elde edilen geniş ölçekli PDO biyobankaları, tümör heterojenitesinin popülasyon düzeyinde analiz edilmesi, biyobelirteç keşfi ve ilaç duyarlılığı verilerinin sistematik şekilde incelenmesi için benzersiz bir kaynak oluşturmaktadır (Di Paola vd., 2025). Van de Watering ve meslektaşlarının 2015 yılındaki ilk raporundan bu yana, bugüne kadar birçok organoid biyobankası kurulmuştur (Van De Watering vd., 2015). Organoid biyobankaları, hasta kaynaklı ksenograftlara kıyasla nispeten uygun maliyetlidir ve kurulması daha az zaman alır; iğne biyopsileri ve dolaşımdaki tümör hücrelerinden oluşturulabilirler (Tong vd., 2024). Bu sayede kanser araştırmaları ve kişiselleştirilmiş tıp için biyomalzeme olarak kullanılabilir (Wensink vd., 2021). Organoidler, özellikle düşük sayıda hücre üreten tümörlerde, DNA dizileme analizi için saf hücre popülasyonu olarak

kullanılabilir ve biyobankalardan elde edilen tümör organoidlerinin, ksenograft modelinde tümör oluşturabildiği gösterilmiştir (Gunti vd., 2021).

Sınırlılıklar, Dezavantajlar ve Gelecek Perspektifleri

PDS, PDO/PDTO'lar, fonksiyonel hassas onkolojinin en güçlü aday modellerinden biri olmakla birlikte bazı sınırlılıklara sahiptir. Örnek alma, doku işleme, kültür koşulları ve kalite kontrol basamaklarının standardizasyonu hâlâ geliştirilmektedir; bu durum merkezler arası karşılaştırılabilirliği kısıtlar (Di Paola vd., 2025; Mei vd., 2024). Her tümör tipinden organoid elde etme başarısı aynı değildir; yüksek stromal içeriğe sahip veya yoğun fibrotik tümörlerde kültür başarısı görece düşük olabilir (Piro vd., 2021). Ayrıca klinik karar penceresi içinde kullanılabilse de, 1–4 haftalık üretim süresi acil karar gerektiren durumlarda sınırlayıcı olabilir (Tong vd., 2024).

Klasik PDO kültürleri çoğunlukla epitelyal hücrelere odaklıdır; bağışıklık sistemi, damar yapıları ve stromal komponentlerin tam entegrasyonu için ek sistemlere ihtiyaç vardır. Kompleks ko-kültür ve organoid-on-chip modelleri bu açığı kısmen kapatsa da henüz yaygın değildir (Singh vd., 2025; Yao vd., 2025).

Gelişmiş büyüme faktörleri, ECM matriksleri ve uzun kültür süreleri PDO modellerini, basit 2B kültürlerle ve PDS'lere göre daha maliyetli hâle getirmektedir.

Gelecek perspektifi açısından bakıldığında, PDS ve PDO'ların sınırlılıkları belirlenip standardizasyonu yapılarak, yeni nesil ilaç tarama platformları ile (örneğin otomatize yüksek içerikli görüntüleme ve yapay zekâ tabanlı analizlerle) entegre edilmesi, CRISPR tabanlı fonksiyonel genomik ve ilaç hedefi keşif çalışmalarında standart model hâline gelmesi, geniş klinik eş zamanlı çalışmalarla, tedavi seçiminde rutin olarak kullanılmasının değerlendirilmesi beklenmektedir (Jiang vd., 2023; Singh vd., 2025; Wensink vd., 2021). Tüm bu gelişmeler, PDS ve PDO'ların yakın gelecekte seçilmiş hasta gruplarında klinik karar destek aracı olarak daha geniş ölçekte kullanılabileceğine işaret etmektedir.

KAYNAKÇA

- Acanda de la Rocha, A. M., Berlow, N. E., Azzam, D. J. (2025). "Functional precision medicine: the future of cancer care". *Trends in Molecular Medicine*, 31(5):404-408.
- Arora, S., Singh, S., Mittal, A., Desai, N., Khatri, D. K., Gugulothu, D., ... Vora, L. K. (2024). "Spheroids in cancer research: Recent advances and opportunities". *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 100, 106033.
- Cordeiro, S., Oliveira, B. B., Valente, R., Ferreira, D., Luz, A., Baptista, P. V., Fernandes, A. R. (2024). "Breaking the mold: 3D cell cultures reshaping the future of cancer research". *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media SA.
- Corrò, C., Novellademunt, L., Li, V. S. W. (2020). "A brief history of organoids". *American journal of physiology. Cell physiology*, 319(1): C151-C165.
- Dakshanamurthy, S., Peng, Q., Motohashi, S., Katsuta, E., Ban, D. (2025). "Advances and Challenges in Drug Screening for Cancer Therapy: A Comprehensive Review". *Bioengineering 2025*, Vol. 12, Page 1315, 12(12): 1315.
- Di Paola, F. J., Calafato, G., Piccaluga, P. P., Tallini, G., Rhoden, K. J. (2025), Ağustos 1. "Patient-Derived Organoid Biobanks for Translational Research and Precision Medicine: Challenges and Future Perspectives". *Journal of Personalized Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
- Friedrich, J., Seidel, C., Ebner, R., Kunz-Schughart, L. A. (2009). "Spheroid-based drug screen: considerations and practical approach". *Nature Protocols* 2009 4:3, 4(3): 309-324.
- Gilazieva, Z., Ponomarev, A., Rutland, C., Rizvanov, A., Solovyeva, V. (2020). "Promising applications of tumor spheroids and organoids for personalized medicine". *Cancers*. MDPI AG.
- Gunti, S., Hoke, A. T. K., Vu, K. P., London, N. R. (2021). "Organoid and spheroid tumor models: Techniques and applications". *Cancers*. MDPI AG.

- Haisler, W. L., Timm, D. M., Gage, J. A., Tseng, H., Killian, T. C., Souza, G. R. (2013). "Three-dimensional cell culturing by magnetic levitation". *Nature protocols*, 8(10): 1940-1949.
- Hofmann, S., Cohen-Harazi, R., Maizels, Y., Koman, I. (2022). "Patient-derived tumor spheroid cultures as a promising tool to assist personalized therapeutic decisions in breast cancer". *Translational Cancer Research*, 11(1): 134-147.
- Jiang, X., Oyang, L., Peng, Q., Liu, Q., Xu, X., Wu, N., ... Liao, Q. (2023). "Organoids: opportunities and challenges of cancer therapy". *Frontiers in cell and developmental biology*, 11.
- Jin, H., Xue, Z., Liu, J., Ma, B., Yang, J., Lei, L. (2024). "Advancing Organoid Engineering for Tissue Regeneration and Biofunctional Reconstruction". *Biomaterials Research*, 28, 0016.
- Kim, J., Koo, B. K., Knoblich, J. A. (2020). "Human organoids: model systems for human biology and medicine". *Nature reviews. Molecular cell biology*, 21(10): 571-584.
- Lee, S. Y., Koo, I. S., Hwang, H. J., Lee, D. W. (2023). "In Vitro three-dimensional (3D) cell culture tools for spheroid and organoid models". *SLAS Discovery. Society for Laboratory Automation and Screening (SLAS)*.
- Lonkwic, K. M., Zajdel, R., Kaczka, K. (2025). "Unlocking the Potential of Spheroids in Personalized Medicine: A Systematic Review of Seeding Methodologies". *International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*.
- Mei, J., Liu, X., Tian, H., Chen, Y., Cao, Y., Zeng, J., ... Wang, P. (2024). "Tumour organoids and assembloids: Patient-derived cancer avatars for immunotherapy". *Clinical and translational medicine*, 14(4).
- Moshksayan, K., Kashaninejad, N., Warkiani, M. E., Lock, J. G., Moghadas, H., Firoozabadi, B., ... Nguyen, N. T. (2018). "Spheroids-on-a-chip: Recent advances and design considerations in microfluidic platforms for spheroid formation and culture". *Sensors and Actuators B: Chemical*, 263: 151-176.
- Napoli, G. C., Figg, W. D., Chau, C. H. (2022). "Functional Drug Screening in the Era of Precision Medicine". *Frontiers in Medicine*, 9, 912641.

- Nayak, P., Bentivoglio, V., Varani, M., Signore, A. (2023). "Three-Dimensional In Vitro Tumor Spheroid Models for Evaluation of Anticancer Therapy: Recent Updates". *Cancers*, 15(19).
- Pellegrini, L., Bonfio, C., Chadwick, J., Begum, F., Skehel, M., Lancaster, M. A. (2020). "Human CNS barrier-forming organoids with cerebrospinal fluid production". *Science (New York, N.Y.)*, 369(6500).
- Peng, Z., Lv, X., Sun, H., Zhao, L., Huang, S. (2025). "3D tumor cultures for drug resistance and screening development in clinical applications". *Molecular cancer*, 24(1).
- Piro, G., Agostini, A., Larghi, A., Quero, G., Carbone, C., Esposito, A., ... Tortora, G. (2021). "Pancreatic Cancer Patient-Derived Organoid Platforms: A Clinical Tool to Study Cell- and Non-Cell-Autonomous Mechanisms of Treatment Response". *Frontiers in Medicine*, 8, 793144.
- Rassomakhina, N. V., Ryazanova, A. Y., Likhov, A. R., Bruskin, S. A., Maloshenok, L. G., Zherdeva, V. V. (2024). "Tumor Organoids: The Era of Personalized Medicine". *Biochemistry (Moscow)*.
- Richter, M., Piwocka, O., Musielak, M., Piotrowski, I., Suchorska, W. M., Trzeciak, T. (2021). "From Donor to the Lab: A Fascinating Journey of Primary Cell Lines". *Frontiers in cell and developmental biology*, 9.
- Rodrigues, T., Kundu, B., Silva-Correia, J., Kundu, S. C., Oliveira, J. M., Reis, R. L., Correlo, V. M. (2018). "Emerging tumor spheroids technologies for 3D in vitro cancer modeling". *Pharmacology & Therapeutics*, 184, 201-211.
- Ruppen, J., Cortes-Dericks, L., Marconi, E., Karoubi, G., Schmid, R. A., Peng, R., ... Guenat, O. T. (2014). "A microfluidic platform for chemoresistive testing of multicellular pleural cancer spheroids". *Lab on a Chip*, 14(6): 1198-1205.
- Sant, S., Johnston, P. A. (2017). "The production of 3D tumor spheroids for cancer drug discovery". *Drug Discovery Today: Technologies*, 23, 27-36.
- Singh, H., Mijakovic, I., Singh, P. (2025). "Advances in precision oncology using patient-derived organoids and functional biomaterials". *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 13, 1670328.
- Soroka, C. J., Assis, D. N., Boyer, J. L. (2019). "Patient-Derived Organoids from Human Bile: An In Vitro Method to Study Cholangiopathies". *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1981, 363-372.

- Tong, L., Cui, W., Zhang, B., Fonseca, P., Zhao, Q., Zhang, P., ... Lundqvist, A. (2024). "Patient-derived organoids in precision cancer medicine". Med. Cell Press.
- Van De Wetering, M., Francies, H. E., Francis, J. M., Bounova, G., Iorio, F., Pronk, A., ... Clevers, H. (2015). "Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients". *Cell*, 161(4): 933-945.
- Walz, S., Pollehne, P., Geng, R., Schneider, J., Maas, M., Aicher, W. K., ... Harland, N. (2023). "A Protocol for Organoids from the Urine of Bladder Cancer Patients". *Cells*, 12(17).
- Weiswald, L. B., Bellet, D., Dangles-Marie, V. (2015). "Spherical Cancer Models in Tumor Biology". *Neoplasia* (New York, N.Y.), 17(1), 1.
- Wensink, G. E., Elias, S. G., Mullenders, J., Koopman, M., Boj, S. F., Kranenburg, O. W., Roodhart, J. M. L. (2021). "Patient-derived organoids as a predictive biomarker for treatment response in cancer patients". *npj Precision Oncology* 2021 5:1, 5(1), 30-.
- Yang, C., Xia, B. R., Jin, W. L., Lou, G. (2019). "Circulating tumor cells in precision oncology: clinical applications in liquid biopsy and 3D organoid model". *Cancer Cell International*, 19(1), 341.
- Yao, N., Jing, N., Lin, J., Niu, W., Yan, W., Yuan, H., ... Li, N. (2025). "Patient-derived tumor organoids for cancer immunotherapy: culture techniques and clinical application". *Investigational New Drugs* 2025 43:2, 43(2): 394-404.
- Zhao, Z., Chen, X., Dowbaj, A. M., Sljukic, A., Bratlie, K., Lin, L., ... Yu, H. (2022). "Organoids". *Nature Reviews Methods Primers* 2022 2:1, 2(1), 94-.
- Zhuang, P., Chiang, Y. H., Fernanda, M. S., He, M. (2021). "Using Spheroids as Building Blocks Towards 3D Bioprinting of Tumor Microenvironment". *International journal of bioprinting*, 7(4): 1-26.
- Živković, Z., Opačak-Bernardi, T. (2025). "An Overview on Spheroid and Organoid Models in Applied Studies". *Sci* 2025, Vol. 7, Page 27, 7(1): 27.

BÖLÜM 5

DNA HASARI, DNA TAMİRİNİN KADIN HASTALIKLARINDAKİ YERİ

Doç. Dr. Seda KESKİN¹
Doç. Dr. Deha Denizhan KESKİN²

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18074720>

¹ Dr. Seda Keskin Muayenehane, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Ordu, Türkiye.
adesniksek@gmail.com Orcid ID: 0000-0002-5640-4552

² Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Ordu, Türkiye. dehadenizhankeskin@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-6108-7619

GİRİŞ

DNA, genetik bilginin kaynağıdır ve bütünlüğünün korunması yaşamın sürdürülmesi için esastır. Son on yılda önemli keşifler elde edilen DNA hasarı, insan sağlığını doğrudan etkileyen genetik değişikliklere neden olan kritik bir faktördür. İnsan genomu, abazik bölgeler, uyumsuzluklar, zincirler arası çapraz bağlar veya tek ve çift zincirli kırıklar gibi farklı DNA lezyon tipleri tarafından sürekli olarak tehdit altındadır. İnsanda kanser ve yaşa bağlı bozukluklar gibi hastalıkların gelişiminde DNA hasarı etkilidir. DNA onarım mekanizmaları ise genetik bütünlüğün korunmasında ve çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasının önlenmesinde önemli bir rol oynar (Chen ve ark., 2024).

A. DNA Hasarı

İnsan vücudunda DNA hasarı esasında her saniye gerçekleşmekte ve sürekli olarak genetik bilgide değişikliğe neden olmaktadır. Organizmadaki her hücrede günde bir milyona ulaşan sayılarda DNA lezyonu yaşanabilmektedir ve bunların çoğu tipik olarak normal hücresel süreçlerden kaynaklanır. Gerçekleşen bu hasarlar hücre kaybına veya hatta normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle DNA hasarı normal hücreler için zararlıdır ve insan sağlığını tehdit etmektedir (Trasviña-Arenas ve ark., 2021; Li ve ark., 2021).

DNA hasarının endojen ve eksojen olmak üzere iki temel kaynağı vardır.

1. Endojen kaynaklar

Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS)'nden kaynaklanan vücuttaki oksidatif stres yükü endojen kaynaklardır. ROS ve RNS'ler genellikle çeşitli hücre altı bölgelerindeki çoklu fizyolojik aktivitelerin yan ürünleri olarak üretilir. Bu kimyasal bileşikler, apürinik/apirimidinik bölgelerin (AP), tek veya çift sarmallı kırılmaların ve baz ikamelerinin oluşumu dahil olmak üzere oksidatif stresten kaynaklanan çeşitli DNA lezyonlarından sorumludur (Van Houten ve ark., 2018).

2. Eksojen kaynaklar

İyonlaştırıcı radyasyonlar (X ışınları), kozmik radyasyon, ultraviyole (UV) ışık, kimyasallar (tütün dumanında yaygın bir yan ürün olan polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi), toksinler, virüsler ve bakteriler gibi enfeksiyöz

ajanlar ise eksojen kaynaklardır. Bu eksojen kaynaklar hücrelerin günlük olarak karşı koyması gereken DNA lezyonlarının yüküne katkıda bulunurlar (Chatterjee ve ark., 2017).

Tüm endojen ve eksojen kaynaklar DNA da alkilasyon, oksidasyon ve deaminasyon gibi doğal bozunma süreçlerinden geçer ve bunlar onarılmazlarsa mutajeniktirler. Çünkü DNA replikasyonu sırasında yanlış baz eşleşmesine ve bunun sonucunda baz ikamelerine yol açarlar (Jackson ve ark., 2009).

Görüldüğü üzere endojen kaynakların yanında eksojen kaynakların DNA hasarında oldukça fazla etkili olduğu ortadadır. Bu etkenlerin neden olduğu DNA hasarının oluşumu, özellikle karsinogenez sürecinde önemli bir ilk adımdır. Evrimsel süreçler, hasarlı DNA'yı onarmada etkili olan DNA onarım araçlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Ancak hasarlı DNA'nın replikasyonu, özellikle yüksek bir frekansta indüklendiklerinde, onarımdan önce gerçekleşebilir. Hasarlı DNA replikasyonu, gen mutasyonlarına ve bu da değişmiş proteinlerin ortaya çıkmasına yol açabilir. Bir onkogen, tümör baskılayıcı bir gen veya hücre döngüsünü kontrol eden bir gendeki mutasyonlar, çoğalmada belirgin bir avantaja sahip klonal bir hücre popülasyonu oluşturabilir. Uzun bir süre boyunca meydana gelebilen ve karsinojenlere kronik maruziyet bağlamında ortaya çıkabilen, başlatma, ilerletme ve ilerleme aşamalarına genel olarak ayrılan bu tür birçok olay, insan kanserinin oluşumuna yol açabilir. Bu durum, uzun süreli tütün kullanımının akciğer kanseri riskini artırması örneğinde görülmektedir (Basu ve ark., 2018).

B. DNA Tamiri

DNA'daki mutasyon birikiminin ister dış kaynaklardan ister iç kaynaklardan kaynaklansın, sağlıklı bir hücrenin karsinogenez geçirmesine ve kanser geliştirme riskini artırmasına neden olma potansiyeline sahip olduğu iyi kavranmalıdır. Bu nedenle, sağlıklı bir hücrenin DNA hasarını saptama ve onarma kapasitesinde olması kritik öneme sahiptir (Minten ve ark., 2019).

DNA hasar tepkisi (DDR), çok sayıda DNA hasarını saptayarak ve doğru onarım yolunu izleyerek genom bütünlüğünün korunmasıdır. Birçok durumda, ister kalıtsal isterse sonradan edinilmiş olsun, DDR'deki bir eksiklik, uygun şekilde onarılamayan mutasyonların birikmesi yoluyla karsinogenez ve nihayetinde tümör oluşumu riskini artırabilir. Ancak tezat bir şekilde, DDR'nin bozulması, nihayetinde karsinogeneze neden olabilecek ilk genomik

instabiliteye yol açabilse de aynı zamanda antikanser tedavilere dirençte de rol oynamaktadır (Minten ve ark., 2019).

Genel olarak, sağlıklı bir hücreden tümör oluşumuna geçiş sürecinin, genomik instabiliteye yol açan bir dizi gen değiştiren adımla gerçekleştiğine inanılmaktadır. Normal hücrelerde, genomik bütünlük, farklı DNA hasarı tiplerini tespit edip onarabilen yolların toplamını tanımlayan DDR tarafından korunur. DDR ve onarım yollarındaki eksiklikler, ister sonradan edinilmiş ister kalıtsal olsun, mutasyon birikimini hızlandırabilir ve nihayetinde kötü huylu tümöre yol açan stabilite kaybını artırmaya yardımcı olabilir (Minten ve ark., 2019).

Bununla birlikte, paradoksal olarak, DNA onarım yollarındaki eksiklikler ilk olarak mutasyon birikimi yoluyla genomik bütünlüğün kaybına yol açabilse de, söz konusu proteinlerin kanser tedavileri için uygulanabilir ve etkili hedefler olduğu kanıtlanmıştır. Yani DDR aynı zamanda birinci basamak kanser tedavilerine karşı direnç de katkıda bulunmaktadır (Minten ve ark., 2019).

Daha etkili kanser tedavileri oluşturmanın temel amaçlarından biri, tedavilerin sağlıklı hücreleri daha spesifik olarak hedeflemesidir. Böylece tedavi edici ajanlar kanserli hücreler ile sağlıklı hücreler arasındaki farkları bulabilir. Sonuç olarak sağlıklı hücreler daha az tedaviden etkilenir ve kanser hastalarının deneyimlediği toksisite en aza indirilir. Bu kavrama terapötik indeks denilir. Bu terim, belirli bir miktarda sağlıklı doku toksisitesi için elde edilebilen tümör kontrol miktarı olarak tanımlanabilir. Bu indeks ne kadar yüksekse, tedavinin kanserli hücreleri hedeflemede kanserli olmayan hücrelere göre daha etkili olması ve sağlıklı dokulara yönelik yan etkilerin en aza indirilmesi söz konusudur (Minten ve ark., 2019).

1. DNA Tamir Mekanizmaları

a. Direkt tamir mekanizmaları

Fotoaktivasyon (DNA fotoliaz)

UV ışık ile mutasyona uğrayan hücrelere, mavi spektrumlu görünür ışık verildiğinde dönüşüm yapıp düzelirler. Görünür ışık DNA Fotoliaz aktivasyonu ile bu düzelmeyi sağlar (Chatterjee ve ark., 2017).

O6-metilguanin tamiri DNA metil transferaz (AGT/MGMT)

Yüksek mutajen olan O6-metilguanin alkilleyici ajan maruziyetinde açığa çıkar. O6-metilguanin DNA metil transferaz enzimi (AGT/MGMT) sayesinde DNA'daki yanlış metillenmiş bazlar normal guanin'e onarılır. Bu enzimin kanser alanında özel ve karmaşık bir önemi vardır. Hem AGT'nin çeşitli substratları hedeflemesini sağlar hem de kanser kemoterapisine karşı direnci önleyen psödosubstratların sentezlemesinde kullanılır (Pegg ve ark., 2011).

AlkB ile ilişkili α -ketoglutarat bağımlı dioksijenazlar (AlkB)

Bu enzim de AGT/MGMT enzimi gibi doğrudan ters çevirme enzimlerinden biridir. N-alkile edilmiş baz adüktlerini ters çevirir. Demetilasyon için, AlkB ailesi proteinleri alkil grubunu α -ketoglutarat ve demir II bağımlı bir şekilde hidroksile eder. Oksitlenmiş alkil grubu formaldehit olarak salınır ve orijinal bazı geride bırakır (Falnes ve ark., 2007).

Basit Zincir Kırıklarının Ligasyonu (DNA ligaz)

Bazı ajanlar (X-ışını ve peroksitler gibi) DNA'da basit tek zincir kırıklarına sebep olabilir. Bu kırıklar enerji gerektiren bir enzim olan DNA ligaz ile fosfodiester bağları kurularak tamir edilmektedir (Chatterjee ve ark., 2017).

b. Kesip-çıkarma (eksizyon) tamir mekanizmaları

Baz eksizyon tamiri (BER)

DNA bazlarının küçük bir kısmının tamiri ile ilgilidir. Bu bozulmalar önemli bozulmalar olarak algılanmayan oksidasyon, deaminasyon, alkilasyon ve abazik tek baz hasarından ibarettir. Pirimidin dimerleri (UV kaynaklı), benzopiren-guanin baz değişimleri (sigara kaynaklı) BER ile tamir edilen lezyonlara örnektir (Chatterjee ve ark., 2017).

BER'deki enzim DNA glikozilaz'dır. DNA glikozilaz, oksidatif hasar veya eksojen kaynaklarca oluşan uygunsuz bazı tanıır. Deoksiriboz şeker ve baz arasındaki N-glikozidik bağın hidrolizi ile uzaklaştırır. Ekzonükleaz enzimi fosfat ve şekeri ayırır. Oluşan boşluğu DNA polimeraz doldurur. DNA ligaz ise fosfodiester bağını kurar (Chatterjee ve ark., 2017).

8-oxo-G lezyonlarının BER'in üçlü CAG tekrar instabilitesi OGG1'in down regülasyonunu sağlar. Bu durum da yaşlanma, nörodejeneratif bozukluklar ve kanserle ilişkilidir (Chatterjee ve ark., 2015).

Ek olarak, PARP1'in (Poli ADP-riboz polimeraz 1) BER'in bir alt yoluyla tek zincir kırıklarının ve hasarlı purin bazlarının onarımı için de gerekli olduğu gösterilmiştir (Reynolds ve ark., 2015).

Nükleotit eksizyon tamiri (NER)

DNA'nın yapısındaki daha büyük ölçekteki geniş bozulmalar NER sistemi ile onarılır. BER'deki gibi bazlar tek tek kesilip çıkarılmazlar. NER'de hasarlı bölge oligonükleotid parçaları halinde kesilip çıkartılır (Chatterjee ve ark., 2017).

Ekzinükleaz aktivitesi birçok gen tarafından düzenlenir. DNA'daki hasar Xeroderma pigmentosa (XPA) proteini ile tanınır. XPA Transkripsiyon faktörü II H (TFIIH) ve replikasyon proteini A (RPA)'ı bu bölgeye getirir. XPB ve XPD (TFIIH'nin alt birimlerinden) DNA helikaz sayesinde DNA'da yaklaşık 20 - 30 nükleotidlik bir bölge açılır. Serbest kalan parça uzaklaştırılır. Oluşan boşluğu prolifer edici hücre nükleer antijeni (PCNA), DNA replikasyon faktörü C (RFC) ve DNA polimerazlar δ ve ϵ doldurulur. NER'deki son basamak DNA zincirinin DNA ligaz I enzimiyle ligasyonudur (Chatterjee ve ark., 2017).

NER'de görevli bazı proteinlerin bozukluklarında nadir görülen hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Xeroderma pigmentosum, UV'ye duyarlı sendrom, Cockayne sendromu, Serebro-Okülo-Facio-İskelet sendromu ve Trikotiyodistrofi bunlardan en bilinenleridir (Vermeulen ve ark., 2013).

c. Yanlış eşleşme (mismatch) eksizyon tamiri (MMR)

DNA polimeraz replikasyonu sırasında hatalar oluşabilir. Mismatch eksizyon tamiri bu yanlış eşleşmeleri tamir eden mekanizmadır. MMR genlerindeki germ hattı mutasyonları, kolon ve yumurtalık kanserlerinin yanı sıra bir dizi başka kansere karşı ailevi bir yatkınlık olarak görülen Lynch sendromuna yol açar (Peltomäki ve ark., 2001).

Tek zincir kırıklarının tamiri (SSBR)

Tek zincir kırıkları (SSB'ler) genellikle DNA'daki oksidatif hasardan, abazik bölgelerden veya DNA topoizomera 1 (TOP1) enziminin hatalı aktivitesinden kaynaklanır. Çözümeyen SSB'ler genellikle DNA replikasyonunu çökertir. Vücut denge kaybıyla giden hastalıklar olan spinoserebellar ataksi, aksonal nöropati 1, ve ataksi-okülomotor apraksi 1 hastalıkları başarısız SSBR ile ilişkilidir (El-Khamisy ve ark., 2005).

Çift zincir kırıklarının tamiri (DSBR)

Yüksek derecede toksik DSB'ler çeşitli kimyasal ve fiziksel DNA hasar verici ajanlar tarafından indüklenir. Çözümeyen DSB'ler çeşitli hastalıklara ve kanserlere yol açmaktadır (Chatterjee ve ark., 2017).

Çift zincir kırıkları iki şekilde onarılır. Serbest uçların nonhomolog bağlanması ve Homolog rekombinasyon.

d. Serbest uçların nonhomolog bağlanması (non-homolog end joining) (NHEJ)

Hızlı ancak hataya yatkın bir sistemdir. 53BP1, NHEJ bileşenlerini kırılma bölgesine çekerek, kontrol noktası sinyallemesini aktive ederek ve iki ucun sinapsini kolaylaştırarak önemli bir düzenleyici rol oynar. Ku (Ku 70 ve Ku 80) heterodimeri, uç rezeksiyonunu önlemek için saniyeler içinde DSB'leri tanıyan ve bağlayan ilk heterodimerdir ve diğer NHEJ bileşenlerini toplamak için bir iskele görevi görür ve DNA kırıklarına bağlanırlar. Serbest iki uç onarılmaya kadar bir arada tutulur. DNA bağımlı protein kinaz diğer proteinleri hasarlı bölgeye çeker. Bu proteinler DNA ligaz IV-XRCC4 ile kırık uçları bağlar (Panier ve ark., 2014).

NHEJ tamirindeki bazı kusurlar Burkitt lenfoma ve kronik myeloid lösemi (KML) ile ilişkilidir (Chatterjee ve ark., 2017).

Homolog rekombinasyon (HR)

BRCA ve RAD genleri tarafından yönetilir. DNA nükleaz aktivitesine sahip MRE11 - RAD50 -NBS1 kompleksi kırık uçlarına RAD 52 proteinini aracılığıyla bağlanır. RAD 51- BRCA 2 kompleksi, rekombinasyon oluşturmak

için hasar bölgesine tutunur. Zincir hasarı DNA polimeraz ve DNA ligaz ile onarılır (Chatterjee ve ark., 2017).

HR'de görevli BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar endometrium ve meme kanseri ile ilişkilidir (Chatterjee ve ark., 2017).

C. DNA Tamir Gen Polimorfizmi

Gen polimorfizmi diğer adıyla genetik çeşitlilik kişiler arasında kabaca DNA dizilerindeki farklılıklar olarak tanımlanabilmektedir. İyi yönüyle bakıldığında türlerin evriminde ve hayatta kalmasında önemli bir faktördür. Canlıların değişen çevre koşullarına adaptasyonu sağlar ve hastalıklara karşı direnç sağlar (Kaina ve ark., 2020).

Genetik çeşitlilik belirli bir gen pozisyonunda birden fazla olası nükleotit dizisi olabileceği anlamına gelir. Gen polimorfizmleri genellikle kalıtsaldır ve popülasyondaki genetik değişkenliğin doğal bir parçasını oluşturur. Mendel kurallarına uygun olarak nesillere aktarılırlar. Tanımlamaları benzer olsa da kesinlikle daha nadir görülen mutasyonların aksine, genetik polimorfizm, popülasyonda belirli bir lokusta iki veya daha fazla alelin görülme sıklığı %1'in üzerine çıktığında ortaya çıkar (Gieleciński ve ark., 2024).

Diğer yandan bir genetik belirteç olan gen polimorfizmleri kişilerin hastalık/kanser prognozlarının, medikal tedavilere verdikleri cevapların, tedavide kullanılan ilaçların kişide gösterdiği yan etkilerin farklı olmasına sebep olmaktadır (Chatterjee ve ark., 2017).

DNA polimorfizm çeşitleri:

- **Tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism) (SNP):** Genomda belirli bir konumda meydana gelen tek nükleotit değişiklikleridir. SNP'ler en sık görülen polimorfizm olup 10 milyona yakın SNP varyantı bulunmaktadır. SNP'ler protein fonksiyonunu etkileyen DNA'nın kodlanan ve fenotip üzerine etkisi bulunmayan kodlanmayan DNA bölgelerinde yer almaktadır.
- **Sınırlayıcı enzim parça uzunluğu polimorfizmi (restriction fragment length polymorphism) (RFLP):** RFLP'ler restriksiyon enzimleri tarafından tanınan DNA dizilerinde oluşan tek nükleotid değişimleri olarak düşünülebilirler.

- Değişken sayıda tandem tekrarlar (minisatellitler; variable numbers of tandem repeats) (VNTR): VNTR'ler 7-10 baz çiftine kadar uzayabilir tekrarlardan oluşmaktadırlar. VNTR lokusları genomda daha az bulunmaktadır.
- Kısa tandem tekrarlar (mikrosatellitler; short tandem repeats) (STR): STR'ler 2-6 baz çiftlik tekrarlardır. Genomun herhangi bir bölgesinde 100 tekrara kadar uzayabilir.

DNA tamiri ile ilgili en çok çalışılan genler:

- BER tamiriyle ilgili genler:

XRCC1, OGG1, MYH, APE1, POLB...

- NER tamiriyle ilgili genler:

XPA, XPB, XPC, XPD, XPF, XPG, ERCC1... NER genlerindeki kusurlar, güneş ışığına aşırı duyarlılık ve yüksek cilt kanseri riski ile karakterize Xeroderma Pigmentosum gibi durumlara yol açar.

- MMR tamiriyle ilgili genler:

MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2... MMR genlerindeki mutasyonlar, kalıtsal polipozis dışı kolorektal kanser (Lynch sendromu) ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

- NHEJ tamiriyle ilgili genler:

Ku70, Ku80, DNA-PKcs, XRCC4...

- HR tamiriyle ilgili genler:

BRCA1, BRCA2, RAD51, ATM, ATR...

BRCA1 ve BRCA2'deki kusurlar, meme ve yumurtalık kanseri riskini önemli ölçüde artırır.

D. DNA Hasarının Kadın Hastalıklarındaki Yeri

Günümüzde DNA hasarı ve DNA tamiriyle ilgili literatürdeki çalışmalar giderek artmaktadır. Bu çalışmaların çoğu DNA hasarı ile çeşitli kanser türleri arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Ancak son yıllarda kanser dışı makalelerde yayımlanmaktadır. Üzerinde en çok araştırma yapılan kadın hastalıklarını bu bölümde sıralayacağız.

1. Endometriozis

Endometriozis bilindiği üzere sıklıkla kısırlıkla ilişkili kronik bir jinekolojik rahatsızlıktır. Bunun yanında endometriozisli bireylerde yardımcı

üreme tekniklerinin de başarı oranının genellikle yetersiz olduğu bildirilmektedir. Endometriozis hastalarındaki fertilitiyi değerlendiren çalışmalarda bu hastaların oositlerinde ve granüloza hücrelerinde, hipoksi ve oksidatif stresin tetiklediği reaktif oksijen türlerinin (ROS) yüksek seviyeleri saptanmıştır. Bu kronik sürecin endometriozis hastalarında mitokondriyal DNA'da mutasyonlara yol açtığı da gösterilmiştir (Kobayashi ve ark., 2025).

Endometriozis hastalarında mitokondriyal mutasyonların onarımı, çift zincirli kırık onarım mekanizmalarındaki bir eksiklik nedeniyle, öncelikle poli ADP-riboz polimeraz (PARP-1) aracılığıyla yürütülen baz eksizyon onarımı (BER) yoluyla yapılmaktadır. PARP-1, nikotinamid adenin dinükleotidini (NAD) substrat olarak kullanarak tek zincirli kırık onarımını aktive eder. Bu süreçte tüketilen ATP oositlerde ve granüloza hücrelerinde mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açar. Bu durum endometriozis hastalarında infertilite tedavilerinin etkinliğinin azalmasına yol açabilir. Bu yüzden özellikle bu hasta grubunda mitokondriyal NAD düzeylerini artıracak tedaviler ile mitokondriyal fonksiyonunun iyileştirilmesi ve fertilitenin sağlanması amaçlanmaktadır (Kobayashi ve ark., 2025).

Oksidatif DNA hasarı biyobelirteçleri ve gen polimorfizmine yönelik yapılan çalışmalarda ise endometriozis hastalarında önemli bir oksidatif stres markeri olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) seviyelerinin anlamlı seviyede yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun yanında polimorfizm çalışmaları da hastalığın etyolojisini aydınlatmaya çalışmaktadır. hOGG1 rs1052133'ün GG ve TT genotipleri ile XRCC4 rs6869366'nın T alelini taşıyan kadınlarda endometriozis geliştirme riski daha yüksek bulunmuştur (He ve ark., 2025).

2. Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS), reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen farklı klinik ve endokrin bulgulara sahip heterojen endokrin bir hastalıktır. PKOS hastalarının plazmalarında genel olarak lipid peroksidleri seviyelerinin arttığı ve bunun lipid peroksidasyonunu tetiklediği bulunmuştur. PKOS hastalarında sıklıkla eşlik eden hiperandrojenizm, katalaz aktivitesini azaltarak bu kadınlarda serbest oksijen radikalleri ve peroksinitrit birikimine neden olur (Xu ve ark., 2024).

PKOS hastalarında bilindiği üzere östrojen seviyeleri de yüksektir. Östrojen bir tür antioksidan olarak kabul edilmesine rağmen, bazı bileşikleri aynı zamanda ROS üretmek üzere metabolize olabilir. Östrojenin katekol östrojenlerine metabolize olarak ardından DNA hasarına yol açan, son derece yıkıcı bir ROS olan hemikinonları üretmek üzere oksidatif bir döngüye girebileceği bulunmuştur (Xu ve ark., 2024).

Glutasyon (GSH) tiyol grubu aracılığıyla ROS'lara karşı gelerek ve onunla reaksiyona girerek hücreleri oluşabilecek oksidatif stresten koruyabilir. Ancak yapılan çalışmalarda PKOS hastalarında GSH seviyeleri oldukça düşük seviyelerdedir. Düşük GSH seviyeleri PKOS'lu hastalarda oksidatif stres ve dolayısıyla DNA hasarı ile ilişkilidir. Bu bilgiler ışığında özellikle infertilite şikayeti olan PKOS'lu hastalara GSH takviyesi verilmesi fertilitiyi olumlu yönde etkileyebilir (Liu ve ark., 2022).

3. İnfertilite

İnfertilite dünya çapında evli çiftlerin önemli bir bölümünü etkilemekte ve insidansı günümüz toplumunda daha da artmaktadır. Yapılan birçok çalışma vücuttaki oksidatif stresin oosit kalitesini ve kadın doğurganlığını etkilediğini göstermiştir. Bu kötü etki özellikle mitokondriyal işlev bozukluğu, foliküler atrezi, mayotik hatalar, DNA hasarı, telomer kısalmasına bağlı oosit yaşlanmasına bağlıdır (Begum ve ark., 2025).

4. Ergenlik problemleri

Ergenliğin zamanlaması poligenik çeşitli varyantlara bağlı olarak kişilerarası değişkenlik göstermektedir. Örneğin gonadotropin salgılatıcı hormonu (GnRH), hipofiz hormonları ve bunların reseptörlerinin gelişimini ve işlevini bozan genlerdeki mutasyonlar, idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizme ve dolayısıyla ergenliğin yokluğuna veya gecikmiş ergenliğe neden olabilir. Bu duruma yol açan en sık mutasyonlar arasında kisspeptin (KISS1), GnRH (GNRH1), folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve bunların ilgili reseptörleri için genlerdeki mutasyonlar sayılabilir (Perry ve ark., 2015).

Buna karşılık kisspeptin reseptöründeki (KISS1R) mutasyonların aktive edilmesi, makorin yüzük parmağı 3 (MKRN3) ve delta benzeri 1 homologu

(DLK1) gen mutasyonları ise erken ergenliğe neden olmaktadır (Abreu ve ark., 2015).

5. Menapoz

Menopoz, foliküler aktivitenin kaybına bağlı olarak menstrüel döngünün kalıcı olarak kesilmesidir. Menarş gibi zamanlaması kişiden kişiye farklılıklar gösterir. Bu farklılıkların yarısından fazlasında genetik faktöre bağlı varyasyon gösterir (Day ve ark., 2015).

Yaklaşık 70 bin kadının doğal menopoz sürecini takip eden bir çalışmada menopoz yaşını belirleyen 44 genomik bölgede, 54 bağımsız sinyal belirlenmiştir. Bu çalışmada çift zincir kırıklarının onarımı, uyumsuzluk onarımı ve baz eksizyon onarımı dahil olmak üzere üreme yaşlanmasında DNA hasarı onarımının önemli bir rol oynadığını gösterilmiştir (Day ve ark., 2015).

Doğal menopoz sürecini araştıran bir gen polimorfizm çalışmasında NLRP11, TMEM150B ve BRSK1'deki SNP'lerin menopoz yaşında önemli olduğu görülmüştür (Shen ve ark., 2013). Yine bir menopoz zamanlaması çalışmasında GNRH1, HMCES, ZCCHC2 ve ZNF518A genlerinin menopoz zamanını belirlediği sonucuna varılmıştır (Horikoshi ve ark., 2018).

6. Myoma uteri

Dünya genelinde her yaşta kadında myoma uteri vakalarının sayısında her yıl önemli bir artış görülmektedir. Etnik köken ve genetik faktörlerin yanında DNA hasarı da myoma uteri gelişiminde önemli yer tutmaktadır. Moleküler çalışmalar myoma uteri lezyonlarında, normal myometriyal hücrelere kıyasla daha yüksek mutasyonel heterojenlik olduğunu göstermişlerdir. Oksidatif stres, DNA hasarı ve DNA onarım mekanizmalarındaki kusurların katkısı, hücreler üzerindeki mutasyon yükünü daha da artırmaktadır. Bu durum myomlara bağlı infertilite ve leiomyosarkom gelişme riskiyle ilişkilidir (Toprani ve ark., 2021).

Uygun DNA onarım biyobelirteçlerinin belirlenmesi, şüphesiz myoma uteri risk tahmininde, teşhisinde, taranmasında ve aynı zamanda tedavisinde önemli bir rol oynayacaktır. Bu nedenle, altta yatan biyolojik mekanizmaların daha derinlemesine anlaşılması ve öngörücü bir biyobelirteç tasarlanması, klinisyenlerin myomlar için daha kişiselleştirilmiş tedavi rejimleri geliştirmelerine yardımcı olabilir (Toprani ve ark., 2021).

SONUÇ

Oksidatif stres ve buna bağlı oluşan DNA hasarı eğer DNA tamir mekanizmaları tarafından yeterli düzeyde düzeltilemediğinde etyolojisi halen tam açıklanamayan çeşitli hastalıkların oluşumunda rol oynamaktadır (Li ve ark., 2021).

Bir yandan çevreye adaptasyonu sağlayan ve hastalıklara karşı direnç oluşturan DNA gen polimorfizmi diğer yandan kişilerin hastalık veya kanser prognozlarını ve tedaviye verdikleri cevapları belirlemektedir. Güncel literatür verileri ışığında bu alanda yapılacak her çalışmanın kadın sağlığı açısından oldukça önemli olduğunu vurgulamak gerekmektedir (Chatterjee ve ark., 2017).

KAYNAKÇA

- Abreu, A. P., & Kaiser, U. B. (2016). Pubertal development and regulation. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 4(3): 254–264. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00418-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00418-0)
- Basu A. K. (2018). DNA Damage, Mutagenesis and Cancer. *International journal of molecular sciences*, 19(4): 970. <https://doi.org/10.3390/ijms19040970>
- Begum I. A. (2025). Oxidative stress: Oocyte quality and infertility. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 137: 109011. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2025.109011>
- Chatterjee, N., & Walker, G. C. (2017). Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environmental and molecular mutagenesis*, 58(5): 235–263. <https://doi.org/10.1002/em.22087>
- Chatterjee, N., & Walker, G. C. (2017). Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environmental and molecular mutagenesis*, 58(5): 235–263. <https://doi.org/10.1002/em.22087>
- Chatterjee, N., Lin, Y., Santillan, B. A., Yotnda, P., & Wilson, J. H. (2015). Environmental stress induces trinucleotide repeat mutagenesis in human cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(12): 3764–3769. <https://doi.org/10.1073/pnas.1421917112>
- Chen, J., Potlapalli, R., Quan, H., Chen, L., Xie, Y., Pouriyeh, S., et.al. (2024). Exploring DNA Damage and Repair Mechanisms: A Review with Computational Insights. *Biotech (Basel (Switzerland))*, 13(1): 3. <https://doi.org/10.3390/biotech13010003>
- Day, F. R., Ruth, K. S., Thompson, D. J., Lunetta, K. L., Pervjakova, N., Chasman, D. I., et.al. (2015). Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. *Nature genetics*, 47(11): 1294–1303. <https://doi.org/10.1038/ng.3412>
- El-Khamisy, S. F., Saifi, G. M., Weinfeld, M., Johansson, F., Helleday, T., Lupski, J. R., et.al. (2005). Defective DNA single-strand break repair in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy-1. *Nature*, 434(7029): 108–113. <https://doi.org/10.1038/nature03314>

- Falnes, P. Ø., Klungland, A., & Alseth, I. (2007). Repair of methyl lesions in DNA and RNA by oxidative demethylation. *Neuroscience*, 145(4): 1222–1232. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.11.018>
- Gielecińska, A., Kciuk, M., Kołat, D., Kruczkowska, W., & Kontek, R. (2024). Polymorphisms of DNA Repair Genes in Thyroid Cancer. *International journal of molecular sciences*, 25(11): 5995. <https://doi.org/10.3390/ijms25115995>
- He, H., Yang, X., Wang, K., & Ye, Q. (2025). Oxidative DNA damage may promote the development of endometriosis by activating telomerase and extending telomere length: a meta-analysis. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, 1–15. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2025.2557452>
- Horikoshi, M., Day, F. R., Akiyama, M., Hirata, M., Kamatani, Y., Matsuda, K., et.al. (2018). Elucidating the genetic architecture of reproductive ageing in the Japanese population. *Nature communications*, 9(1): 1977. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04398-z>
- Jackson, S. P., & Bartek, J. (2009). The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 461(7267): 1071–1078. <https://doi.org/10.1038/nature08467>
- Kaina B. (2020). A genome-wide screening for DNA repair genes: much more players than hitherto known. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1): 204. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00314-4>
- Kobayashi, H., & Imanaka, S. (2025). Endometriosis-related infertility focusing on mitochondrial DNA damage and its repair mechanism: Considering treatment strategies. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 51(7): e16358. <https://doi.org/10.1111/jog.16358>
- Li, Y., Tang, W., & Guo, M. (2021). The Cell as Matter: Connecting Molecular Biology to Cellular Functions. *Matter*, 4(6): 1863–1891. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2021.03.013>
- Liu, T., Sun, L., Zhang, Y., Wang, Y., & Zheng, J. (2022). Imbalanced GSH/ROS and sequential cell death. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 36(1): e22942. <https://doi.org/10.1002/jbt.22942>

- Minten, E. V., & Yu, D. S. (2019). DNA Repair: Translation to the Clinic. *Clinical oncology* (Royal College of Radiologists (Great Britain)), 31(5): 303–310. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.02.007>
- Panier, S., & Boulton, S. J. (2014). Double-strand break repair: 53BP1 comes into focus. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 15(1): 7–18. <https://doi.org/10.1038/nrm3719>
- Pegg A. E. (2011). Multifaceted roles of alkyltransferase and related proteins in DNA repair, DNA damage, resistance to chemotherapy, and research tools. *Chemical research in toxicology*, 24(5): 618–639. <https://doi.org/10.1021/tx200031q>
- Peltomäki P. (2001). DNA mismatch repair and cancer. *Mutation research*, 488(1): 77–85. [https://doi.org/10.1016/s1383-5742\(00\)00058-2](https://doi.org/10.1016/s1383-5742(00)00058-2)
- Perry, J. R., Murray, A., Day, F. R., & Ong, K. K. (2015). Molecular insights into the aetiology of female reproductive ageing. *Nature reviews. Endocrinology*, 11(12): 725–734. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.167>
- Reynolds, P., Cooper, S., Lomax, M., & O'Neill, P. (2015). Disruption of PARP1 function inhibits base excision repair of a sub-set of DNA lesions. *Nucleic acids research*, 43(8): 4028–4038. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv250>
- Shen, C., Delahanty, R. J., Gao, Y. T., Lu, W., Xiang, Y. B., Zheng, Y., et.al. (2013). Evaluating GWAS-identified SNPs for age at natural menopause among chinese women. *PloS one*, 8(3): e58766. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058766>
- Toprani, S. M., & Kelkar Mane, V. (2021). Role of DNA damage and repair mechanisms in uterine fibroid/leiomyomas: a review. *Biology of reproduction*, 104(1): 58–70. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa157>
- Trasviña-Arenas, C. H., Demir, M., Lin, W. J., & David, S. S. (2021). Structure, function and evolution of the Helix-hairpin-Helix DNA glycosylase superfamily: Piecing together the evolutionary puzzle of DNA base damage repair mechanisms. *DNA repair*, 108: 103231. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2021.103231>

- Van Houten, B., Santa-Gonzalez, G. A., & Camargo, M. (2018). DNA repair after oxidative stress: current challenges. *Current opinion in toxicology*, 7: 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.10.009>
- Vermeulen, W., & Fousteri, M. (2013). Mammalian transcription-coupled excision repair. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 5(8): a012625. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012625>
- Xu, X., Wang, Z., Lv, L., Liu, C., Wang, L., Sun, Y. N., et.al. (2024). Molecular regulation of DNA damage and repair in female infertility: a systematic review. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 22(1): 103. <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01273-z>

BÖLÜM 6

MOLEKÜLER ADAPTASYONUN BÜTÜNCÜL MEKANİZMALARI: ÜREME, ONKOGENEZ VE DOKU REJENERASYONUNDA ORTAK YOLLAR

Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18074769>

¹ ORDU Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, ORDU, TÜRKİYE.
tansemih@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5609-9594

GİRİŞ

Bu bölüm, farklı biyolojik sistemlerde gözlemlenen moleküler adaptasyon süreçlerini bütüncül bir bakış açısıyla ele almaktadır. Üreme fizyolojisi, onkogeneze ve rejeneratif biyoloji; birbirinden bağımsız gibi görünen ancak benzer hücresel sinyal ağlarını paylaşan üç temel biyolojik alanı temsil eder. Bu çok disiplinli yaklaşım, moleküler düzeydeki adaptasyonun sistemler arası sürekliliğini ortaya koymakta ve gelecekte rejeneratif tıp, infertilite ve kanser biyolojisi alanlarında transkripsiyonel terapötik hedeflerin geliştirilmesine ışık tutmaktadır.

Moleküler Adaptasyonun Bütüncül Doğası

Canlı organizmalar, çevresel baskılara karşı hayatta kalabilmek ve işlevlerini sürdürebilmek için çeşitli ölçeklerde adaptif yanıtlar geliştirirler. Bu adaptif süreçler yalnızca evrimsel zaman ölçeğinde değil, aynı zamanda hücresel ve moleküler düzeyde kısa vadeli değişimlerle de meydana gelir (Somarelli vd., 2020). “Moleküler adaptasyon” terimi, bu çok katmanlı uyum süreçlerini tanımlamak için kullanılan bir çatı kavram olup, genetik, epigenetik, transkripsiyonel, transkripsiyonel ve metabolik düzeyde gerçekleşen yeniden yapılanmaları kapsar (Fortunato vd., 2017). Bu bağlamda, hücrelerin hem dış çevresel hem de iç mikroçevresel stres faktörlerine karşı geliştirdiği yanıtlar, bir tür “somatik evrim” süreci olarak değerlendirilebilir.

Adaptasyonun evrimsel formu doğal seçilimin baskın olduğu popülasyon düzeyinde işlerken, fizyolojik adaptasyon organizma içinde kısa süreli uyaranlara karşı gelişen esnekliği ifade eder. Bu iki kavram özellikle; kanser, üreme ve rejeneratif biyoloji gibi yüksek proliferasyon potansiyeline sahip biyolojik sistemlerde iç içe geçmiştir (Hanahan ve Weinberg, 2011a). Özellikle germ hattı hücreleri, tümör kökenli hücreler ve rejeneratif kök hücreler; genomik esneklik, epigenetik plastisite ve enerji metabolizmasında yeniden programlama gibi ortak adaptif mekanizmaları paylaşmaktadır.

Hücresel düzeyde adaptasyonun temel taşlarından biri stres yanıt sistemleridir. Örneğin; endoplazmik retikulumda oluşan protein katlanma stresi karşısında aktive olan katlanmamış protein yanıtı (Unfolded Protein Response, UPR) veya genetik hasara karşı başlatılan DNA hasarı yanıtı (DNA Damage Response, DDR) gibi ağlar, hücrenin hem yaşamsal faaliyetlerini sürdürmesini hem de gerektiğinde programlanmış hücre ölümünü başlatmasını sağlar (Seçil

Tan vd., 2025). Aynı şekilde sıcaklık, oksidatif stres, toksik ajanlar gibi etkenler karşısında aktive olan ısı şok proteinleri (örneğin HSP70) ve chaperon sistemleri özellikle üreme dokularında, endometriumda ve testis stromasında yüksek koruyucu rol oynamaktadır (Altınbasak vd., 2024; Hatice Oruç Demirbağ vd., 2021; Özer vd., 2019; Seçil Tan vd., 2025; Semih Tan vd., 2024).

Epigenetik yeniden programlama, moleküler adaptasyonun önemli bir başka ayağını oluşturur. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlanmayan RNA'lar aracılığıyla hücre, çevresel etkileri kalıcı hafıza yapısına dönüştürebilir. Örneğin maternal Bisfenol-A maruziyetiyle oluşan epigenetik değişikliklerin, fetal böbrek gelişiminde morfolojik ve genetik farklılıklara yol açtığı gösterilmiştir (Meydan vd., 2023). Aynı şekilde, foliküler gelişimde D vitamini ile değişen epigenetik profillerin inflamasyon ve farklılaşma süreçlerine etkisi, üreme fizyolojisinde çevresel adaptasyonun moleküler alt yapısını ortaya koymaktadır (Seçil Tan vd., 2025).

Moleküler adaptasyonun bir diğer boyutu, enerji metabolizmasındaki dinamik değişimdir. Proliferatif sistemlerde, enerji ihtiyacının artmasıyla birlikte hücreler oksidatif fosforilasyon yerine glikolize yönelerek “Warburg etkisi” olarak bilinen metabolik yeniden yapılandırmayı devreye alır. Bu süreç yalnızca kanser hücrelerinde değil, embriyonik hücrelerde ve rejeneratif süreçlerde de benzer şekilde işler (Liberti ve Locasale, 2016; Somarelli vd., 2020). Nitekim, karbon-nanoparçacık ile işlevsel hale getirilmiş karbamazepin benzeri nöroaktif ajanların, oksidatif stres yanıtını düzenlemesi ve mitokondriyal morfolojiyi değiştirmesi de bu adaptif süreçlerin terapötik açıdan yönlendirilebileceğini göstermektedir (Tokpınar vd., 2025).

Bu bütüncül bakış açısıyla; üreme, onkogeneze ve rejenerasyon süreçleri arasında moleküler adaptasyonun ortak paydasında birleşen bir biyolojik süreklilik mevcuttur. Germ hücreleri ve embriyonik hücreler gibi yüksek potansiyele sahip hücreler, stresle karşılaştıklarında ya diferansiye olur ya da apoptoza gider. Benzer şekilde kanser hücreleri de çevresel veya terapötik baskılar altında genetik ve epigenetik yollarla yeniden programlanarak hayatta kalmayı başarır (Gnocchi vd., 2023; Hanahan ve Weinberg, 2011a). Rejeneratif hücreler ise yaralanma sonrası homeostatik dengeyi korumak için metabolik ve sinyal düzeyde yeniden yapılırlar (Altınbasak vd., 2024).

Sonuç olarak, bu bölümde ele alınacak konuların temelini oluşturan moleküler adaptasyon kavramı, biyolojik sistemlerdeki çok katmanlı ve dinamik süreçleri anlamak açısından kritik öneme sahiptir. Kitap bölümü boyunca; üreme, kanser ve rejeneratif sistemler çerçevesinde, bu adaptif mekanizmaların ortaklıkları, farklılıkları ve transkripsiyonel potansiyelleri multi-omik veriler ve sistem biyolojisi perspektifinde detaylı şekilde incelenecektir.

Üreme Fizyolojisinde Moleküler Adaptasyon

Üreme sistemleri, tür devamlılığını sağlamak amacıyla çevresel, hormonal ve genetik sinyallere duyarlı dinamik bir adaptasyon kapasitesine sahiptir. Bu adaptif yanıtlar; gametogenezden foliküler gelişime, endometrial reseptiviteden fertilizasyon sürecine kadar uzanan geniş bir yelpazede moleküler mekanizmalarla şekillenir. Moleküler adaptasyon, üreme fizyolojisinde yalnızca çevresel stres faktörlerine karşı değil aynı zamanda endokrin bozulmalar, yaşlanma, beslenme durumu ve epigenetik modifikasyonlara yanıt olarak da hücresel düzeyde yeniden programlamalar yoluyla işler.

Spermatogenez ve oogeneze süreçleri, enerji metabolizmasındaki esnekliği, stres yanıtlarını ve hücre döngüsü düzenleyici ağların hassas etkileşimini içerir. Özellikle mitokondriyal dinamizm, gamet hücrelerinin farklılaşma kapasitesi üzerinde belirleyici rol oynar. Spermatogenez ve oogeneze süreçleri, mitokondriyal dinamizm ve enerji metabolizmasındaki esnekliği içerir; bu da gamet kalitesi ve fertilizasyon potansiyeli için kritik önemdedir (Varuzhanyan ve Chan, 2020). Germ hücreleri, gelişimsel ve çevresel streslere karşı yüksek düzeyde koruma mekanizmalarına sahiptir; bu koruma büyük ölçüde ısı şok proteinleri (HSP'ler) ve şaperon sistemleri aracılığıyla sağlanır. HSP70 ailesi başta olmak üzere HSP'lerin spermatogenez ve sperm fonksiyonunda önemli rol oynadığı, stres altında spermatozoa kalitesinin korunduğu gösterilmiştir (Dix ve Hong, 1998; Payan Carreira ve Loureiro dos Santos, 2020). Ayrıca korpus luteum oluşumu sırasında hücre proliferasyonu ve anjiyogenez gibi süreçlerin adaptif olarak yeniden düzenlendiği, enerji metabolizmasındaki geçişlerle birlikte hücresel mikroçevreye duyarlı sinyallerle şekillendiği gösterilmiştir (Mlyczyńska vd., 2022; Niswender vd., 2000; Ünal vd., 2024).

Steroid hormonlar, üreme sisteminde hem kısa vadeli fizyolojik yanıtları hem de uzun vadeli epigenetik yeniden programlamaları tetikleyebilir. Özellikle östrojen ve progesteron gibi hormonlar, hedef hücrelerin gen ekspresyon profillerini histon asetilasyonu ve DNA metilasyonu gibi epigenetik yollarla değiştirebilir. Tan ve ark. (2025), D vitamini eksikliğinin polikistik over sendromu (PCOS) modeli üzerinde foliküler gelişim ve inflamasyonla ilişkili genlerin metilasyon durumlarını etkilediğini ortaya koymuştur (Seçil Tan vd., 2025). Diğer yandan, maternal metabolik bozukluklar da endometrial-embriyo iletişimini olumsuz etkileyebilir. Diabetik sıçan modelinde yapılan çalışmada, embriyo-endometrium arası moleküler sinyal ağlarının (örneğin integrinler, LIF, HOXA10) bozulduğu ve bunun sonucunda implantasyon penceresinin değiştiği gösterilmiştir (Semih Tan vd., 2024). Çevresel toksinlerin epigenetik etkileri de hormonal adaptasyonu etkileyen kritik faktörler arasındadır. Bisfenol-A (BPA) gibi endokrin bozucular, özellikle fetal dönemde üreme organlarında kalıcı epigenetik yeniden yapılanmalara yol açabilir. Meydan ve ark (2023), maternal BPA maruziyetinin fetal böbrek gelişimi üzerindeki etkisini incelerken, DNA metilasyon paternlerinin yeniden şekillendiğini ve bazı gelişimsel genlerin ekspresyonunun değiştiğini raporlamıştır (Meydan vd., 2023). Endokrin bozucu kimyasallar arasında yer alan BPA, özellikle prenatal dönemde maruziyet sonucu üreme organlarında DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve imprinting gibi epigenetik yeniden yapılanmalara yol açabilir. Bu etkiler; spermatozoa kalitesi, ovaryan rezerv, hormon dengesi ve gelecek nesillerin üreme sağlığı üzerinde kalıcı sonuçlar doğurabilir (Hong vd., 2024; Mileva vd., 2014; Susiarjo vd., 2013). Bu bulgular benzer mekanizmaların fetal over ve testis gelişiminde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Üreme hücrelerinde genomik stabilitenin korunması, başarılı fertilizasyon ve tür devamlılığı için elzemdir. Mayotik rekombinasyon hem genetik çeşitliliği artırır hem de DNA kırıklarının kontrollü şekilde onarılmasını sağlar. Bu süreçte görev alan MRE11, RAD51 gibi DNA tamir proteinleri, germ hattı hücrelerinde yüksek düzeyde ekspresyon gösterir ve bunların fonksiyon bozukluğu infertiliteyle ilişkilidir (Ozturk ve Demir, 2011; Tang vd., 2024). Buna paralel olarak, Altınbasak ve ark., (2024), testis stromal kök hücrelerinin transplantasyonunun ardından yalnızca yapısal değil aynı zamanda DNA onarım proteinlerinin ekspresyonunda da artış sağladığını

belirtmiştir (Altınbasak vd., 2024). Bu durum, kök hücre kaynaklı rejeneratif süreçlerin, germ hattında genomik esnekliğe katkı sağladığını ortaya koymaktadır. Ek olarak Onal ve ark. (2023) çalışmasında, primer folikül rezervini aktive eden yağ dokusu kökenli mezenkimal kök hücrelerin, PTEN/AKT/FOXO3a yolakları aracılığıyla DNA hasar yanıtını modüle ettiği ve bu yolla over fonksiyonunu restore ettiği gösterilmiştir (Ozen Onal vd., 2023). Bu bölümde incelenen gametogenezin metabolik kontrolü, epigenetik yeniden programlama ve DNA tamir ağları, moleküler adaptasyonun üreme biyolojisindeki temel taşlarını oluşturmaktadır. Bu mekanizmalar, ilerleyen bölümlerde onkogenез ve rejeneratif süreçlerle karşılaştırıldığında sistemler arası ortaklıkların anlaşılması açısından değerli bir çerçeve sunmaktadır.

Onkogeneze Adaptif Moleküler Dinamikler

Kanser; yalnızca genetik mutasyonların birikimiyle tanımlanan bir hastalık değil aynı zamanda çevresel, metabolik, terapötik ve immün baskılara karşı gelişen dinamik ve evrimsel bir adaptasyon sürecidir. Bu adaptasyon, kanser hücrelerinin sürekli olarak kendilerini yeniden programlamalarını, sinyal yollarını yeniden kablolamalarını, metabolik stratejiler geliştirmelerini ve DNA onarım mekanizmalarını yeniden yapılandırmalarını sağlar (Fares vd., 2020; Hanahan ve Weinberg, 2011b). Kanser biyolojisinin modern yaklaşımı, bu süreçleri yalnızca patolojik değil aynı zamanda moleküler düzeyde evrimsel adaptasyon örnekleri olarak ele alır. Özellikle epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) gibi dinamik süreçler sayesinde kanser hücreleri, hareketlilik, tedaviye direnç ve kök hücre benzeri özellikler kazanarak çevresel baskılara uyum sağlar. Bu adaptif moleküler dinamikler, tümörün ilerlemesi, metastatik potansiyelin artışı ve terapötik başarısızlık gibi birçok sonucu beraberinde getirir (Polyak ve Weinberg, 2009).

Hücrelerin dış çevresel sinyalleri algılayıp içsel yanıtlar üretmesini sağlayan sinyal yolları, kanserde sıklıkla yeniden programlanır. Bu yeniden programlanma kanser hücresine esneklik, invazyon yeteneği, terapötik tolerans ve proliferatif avantaj kazandırır. PI3K/AKT/mTOR yolu; kanser hücrelerinde sıklıkla amplifikasyon, mutasyon veya PTEN kaybı yoluyla hiperaktiviteye uğrar. PI3K aktivasyonu, hücre büyümesini ve protein sentezini artırırken aynı zamanda glikoz metabolizmasını yeniden programlar. Özellikle AKT'nin mitokondri fonksiyonlarını etkileyerek hücre ölümünü baskıladığı

gösterilmiştir (Fruman vd., 2017). Ayrıca küçük hücreli akciğer kanseri hücre hatlarında yeni nesil paladyum ve rutenyum komplekslerinin, PI3K/mTOR sinyallemesini inhibe ederek tümör hücrelerinde apoptotik etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Tokgun vd., 2020). MAPK/ERK yolu, proliferatif sinyalleri hızla çekirdeğe ileten klasik bir adaptif mekanizmadır. Wnt/ β -katenin ise, embriyonik gelişimden onkogeneze dek birçok süreçte hücre kaderini belirler. Bu yollar, kanser kök hücresi benzeri fenotiplerin korunmasına ve tedaviye direnç gelişimine katkı sağlar (Clevers ve Nusse, 2012). Tan ve ark., (2024) tarafından yapılan çalışmada, squamöz hücreli karsinom örneklerinde CD133 ve nükleostemin gibi kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu ile proliferatif potansiyel arasında korelasyon bulunmuş; bu da sinyal yeniden yapılanmasının kök hücre benzeri özelliklerin kazanımında etkili olduğunu desteklemektedir (TAN vd., 2024).

Kanser hücreleri, değişen enerji ihtiyaçlarına karşı metabolik esneklik geliştirir. Bu durum en çok “Warburg etkisi” ile öne çıkar. Oksijen varlığında bile glikolize yönelen kanser hücreleri, enerji üretiminde oksidatif fosforilasyon yerine aerobik glikolizi kullanarak ATP üretimi sağlar (Liberti ve Locasale, 2016). Bu süreç yalnızca NAD^+/NADH dengesi, laktat üretimi ve hücresel pH regülasyonu gibi metabolik sistemleri etkilemekle kalmaz aynı zamanda bu metabolitlerin kromatin düzenleyici enzimler için kofaktör görevi görmesi nedeniyle epigenetik yeniden programlamayı da yönlendirir. Özellikle NAD^+ seviyesinin sirtuin ailesi deasetilazlarını, asetil CoA’nın histon asetiltransferazlarını ve S adenozil metiyonin (SAM) düzeyinin DNA/histon metiltransferazlarını doğrudan etkilediği gösterilmiş olup metabolik yeniden programlamanın epigenetik yapıyı şekillendiren temel bir sürücü olduğu vurgulanmıştır (Lu ve Thompson, 2012). Metabolik adaptasyon, yalnızca enerji ihtiyacını karşılamakla kalmaz aynı zamanda kanser hücrelerinin anti-kanser ajanlara karşı tolerans geliştirmesinde de belirleyici bir rol oynar. Özellikle mitokondriyal yeniden programlama, hücre içi redoks dengesini ve NAD^+/NADH oranını değiştirerek apoptoz yanıtını baskılayabilir (Liberti ve Locasale, 2016; Lu ve Thompson, 2012). Bu tür metabolik esneklik, yalnızca enerji üretimini ve hücresel stres toleransını artırmakla kalmaz aynı zamanda DNA onarım sistemlerini yeniden yapılandırarak kemoterapötik direnç mekanizmalarını güçlendirebilir. Özellikle hipoksik tümör mikro çevresinde aktive olan hipoksiyle indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1 α), glikolitik genlerin

ekspresyonunu artırarak hücreleri düşük oksijen koşullarına adapte eder ve aynı zamanda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimini tetikleyerek anjiyogenezi uyarır (Semenza, 2010). Bu adaptif yanıt, hem oksijen arzını iyileştirmeye yönelik yapısal bir çözüm sunar hem de NAD^+/NADH dengesini, laktat üretimini ve hücresel pH'ı modüle ederek redoks homeostazı sağlar. Bu metabolik yeniden yapılanma, DNA onarımında görevli enzimlerin aktivitesini etkileyerek terapötik müdahalelerin etkinliğini azaltabilir. Örneğin PARP inhibitörleri gibi hedefe yönelik ajanlara karşı gelişen dirençte, hücreler NAD^+ tüketimini ve redoks durumunu yeniden düzenleyerek PARP1/2 proteinlerini etkili bir şekilde DNA üzerinde 'tuzağa düşürme' sürecinden kaçınabilir. Murai ve arkadaşlarının (2012) ortaya koyduğu gibi, PARP inhibitörlerinin terapötik gücü yalnızca enzimatik aktivitenin engellenmesiyle değil aynı zamanda DNA hasar bölgelerinde fiziksel olarak PARP proteinlerinin sıkışıp kalmasıyla ilişkilidir (Murai vd., 2012). Ancak bazı kanser hücreleri, bu tuzaklama mekanizmasına karşı epigenetik ve metabolik yollarla DNA onarım yollarını yeniden yapılandırarak direnç kazanabilir.

DDR, kanser hücrelerinin genomik stabiliteyi korurken aynı zamanda uyum sağlama kapasitesini sürdürebilmesini mümkün kılar. Bu süreçte görev alan BRCA1/2, ATM, ATR, PARP ve p53 gibi proteinler, DNA hasarlarını onarır veya hücreyi apoptoza yönlendirir (Jackson ve Bartek, 2009). Ancak bu sistemlerdeki bozulmalar, kanserin ilerlemesini kolaylaştırır. Örneğin BRCA1 mutasyonları homolog rekombinasyonu bozarken, kanser hücreleri diğer yolları (NHEJ gibi) kullanarak varlığını sürdürebilir (Lord ve Ashworth, 2016). Bulgular, tümör içi heterojenliğin yalnızca fenotipik değil, aynı zamanda DNA tamir kapasitesi düzeyinde de farklılaştığını ortaya koymaktadır. Bu farklılaşmanın tedaviye yansıyan en belirgin örneklerinden biri, PARP inhibitörleridir. Bu ilaçlar, özellikle BRCA1/2 mutasyonuna sahip hücrelerde, homolog rekombinasyon eksikliğini fırsata çevirerek sentetik ölüm (synthetic lethality) prensibiyle kanser hücrelerini hedef alır. PARP proteinlerinin DNA hasar bölgelerinde işlevsiz hale getirilmesi, hücrede biriken kırıkların onarılamamasına ve hücresel ölümle sonuçlanmasına neden olur (Murai vd., 2012). Ancak bu tedaviye karşı da zaman içinde direnç gelişebilir. Tümör hücreleri; örneğin BRCA re-ekspresyonu, fork koruma veya NHEJ baskılanması gibi alternatif yollarla homolog rekombinant yetmezlik (Homologous Recombination Deficiency, HRD) eksikliğini telafi ederek ilaca

yanıt vermemeye başlar. Bu direnç stratejileri de hücrenin epigenetik durumu ve metabolik profiliyle yakından ilişkilidir.

Dolayısıyla, DNA onarım mekanizmaları kanserde yalnızca genomik kararlılığın değil aynı zamanda adaptif evrimin de taşıyıcı sütunlarından biridir. Tedavi yanıtlarının ve tümör rekürrensini altında yatan moleküler heterojenlik, bu sistemlerin yeniden yapılandırılmasıyla doğrudan bağlantılıdır.

Doku Rejenerasyonunda Adaptasyonun Hücresel Altyapısı

Doku rejenerasyonu, organizmanın homeostatik dengesini yeniden sağlamak için hasar sonrası aktive ettiği karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte hücrelerin çevresel sinyallere uyum sağlama kapasitesi; yani moleküler adaptasyon, rejeneratif başarının belirleyici unsurlarından biridir. Kök hücre nişi, mikro çevresel faktörler, sinyal yollarının entegrasyonu, metabolik esneklik ve redoks dengesi, bu adaptif cevabın temel yapıtaşlarını oluşturur.

Rejeneratif süreçlerin başlangıç noktası olan kök hücreler, niş olarak tanımlanan özel mikro ortamlarda yer alır. Bu niş; hücre dışı matriks (ECM), mekanik stres, oksidatif yük ve çeşitli büyüme faktörleri gibi unsurların bir araya gelmesiyle şekillenir. Hücrelerin proliferasyon, diferansiyasyon ya da uyku hali (quiescence) kararları bu çevresel sinyaller doğrultusunda alınır (Morrison ve Spradling, 2008). Örneğin; testis stromal dokusunda yapılan deneysel çalışmalar, kök hücre nişinin yeniden yapılandırılmasının, germinatif epitel tabakasının tamirinde belirleyici olduğunu göstermektedir. Özellikle hücre dışı matriksin kompozisyonunun ve oksidatif dengenin kontrol altına alınması, kök hücrelerin yeniden aktivasyonu ve sağlıklı spermatogenez için kritik bir adaptif yanıt mekanizmasıdır. Benzer şekilde; fibrozis ya da skar dokusu oluşumu, bu adaptif süreçlerin başarısızlığıyla doğrudan ilişkilidir. Hücre dışı matriksteki mekanik sertlik, kök hücrelerin farklılaşma kararlarını yönlendiren mekano-transdüksiyon yollarını etkileyerek rejenerasyonun yönünü belirler (Discher vd., 2009).

Rejeneratif yanıt, yalnızca hücre dışı sinyallere değil aynı zamanda hücre içi sinyal ağlarının dinamik entegrasyonuna dayanır. Notch, Hippo, ve TGF- β gibi yollar, kök hücre kaderinin kontrolünde merkezi rol oynar. Bu yollar hem proliferatif potansiyeli düzenler hem de diferansiyasyon-u inhibitör sinyalleri kontrol ederek doku bütünlüğünü korur (Meng vd., 2016). Örneğin; Notch sinyal yolu, komşu hücrelerle doğrudan temas ve lateral inhibitör

mekanizmalarla hücre kaderi kararlarının koordinasyonunu sağlayarak eşzamanlı farklılaşmayı engeller ve doku bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunur. Hippo yolu, mekanik stres, hücre yoğunluğu, hücre hücre teması veya ECM sertliği gibi çevresel sinyalleri algılayarak organ büyüklüğünü, doku yapısını ve hücre proliferasyon/diferansiyasyon dengesini düzenler; bu süreçte YAP/TAZ transkripsiyon faktörleri çekirdeğe taşınıp hedef genleri aktive ederek rejeneratif yanıtı şekillendirir. Ayrıca TGF β / Smad sinyalleri, yara iyileşmesinden epitel mezenkimal geçiş (EMT) ve doku yeniden yapılanmasına kadar geniş bir yelpazede etki eder; bu yollar ve Hippo/Notch sistemleri arasında işlevsel çapraz konuşma, doku onarımı ve rejenerasyonda hücresel plastisite ile adaptif yeniden programlamaya olanak tanır (Fu vd., 2022; Liu vd., 2023; Totaro vd., 2018; Zhao vd., 2010). Bu yolların rejenerasyon sırasında birbirleriyle koordineli biçimde çalışması doku organizasyonunun restorasyonunu mümkün kılar. Disregülasyon ise çoğunlukla fibrotik yanıt veya tümöral proliferasyon gibi patolojik sonuçlara yol açar.

Rejeneratif süreçler, yalnızca genetik ve epigenetik ağlar değil aynı zamanda hücresel metabolizma tarafından da şekillendirilir. Hücreler; yüksek enerji gereksinimi karşısında glikoliz, oksidatif fosforilasyon ve lipid metabolizması gibi yollar arasında geçiş yaparak çevresel koşullara uyum sağlar. Özellikle NAD⁺/NADH dengesi, ATP seviyesi ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi hücre kaderini belirleyen başlıca parametrelerdir (Shyh-Chang ve Ng, 2017). Kök ve öncül hücrelerde mitokondriyal metabolizmanın düzenlenmesi, hücre kaderi kararlarında kritik bir faktördür. Pluripotent kök hücreler genellikle glikolize dayalı metabolizmayı sürdürür; bu metabolik mod, düşük oksijen tüketimi ve esnek redoks dengesiyle ‘köklülük (stemness)’ özelliklerini korur. Diferansiyasyon başladığında ise mitokondri içeriği ve oksidatif fosforilasyon kapasitesi artar; bu değişim, hücrenin enerji üretimini artırırken aynı zamanda metabolik ara ürünlerin (örneğin asetil CoA, NAD⁺, α KG) konsantrasyonlarını da değiştirir. Bu metabolitler; histon asetiltransferazlar (HAT), DNA metiltransferazlar (DNMT), demetilazlar ve deasetilazlar gibi epigenetik düzenleyici enzimlerin kofaktörleri olduklarından, metabolik geçiş doğrudan epigenetik yeniden yapılanmaya yol açar. Bunun sonucunda kromatin yapısı ve gen ekspresyon profili yeniden düzenlenir, bu da hücrenin farklılaşma, proliferasyon veya yenilenme kararlarını stabilize eder (Lu ve Thompson, 2012; Saggese vd., 2020; Seo vd., 2018). Ayrıca, bu süreçte

redoks homeostazının korunması da rejeneratif başarının önemli bir parçasıdır. Reaktif oksijen türleri (ROS), düşük düzeydeyken sinyal iletiminde görev alarak hücresel farklılaşma ve proliferasyon gibi süreçleri destekleyebilir ancak ROS düzeyi kontrolsüz şekilde arttığında; mitokondriyal DNA hasarı, protein oksidasyonu ve apoptoz gibi zararlı sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle rejeneratif hücreler, glutatyon, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidan sistemleri aktive ederek oksidatif stresle başa çıkmak zorundadır (Sena ve Chandel, 2012).

Ortak Moleküler Yollar: Sistemler Arası Paralellikler

Hippo pathway; mekanik stres, hücre hücre temas durumu, hücre yoğunluğu gibi mikroçevresel uyarıları algılayarak nüfuz edebilir. Etkili faktörleri YAP ve TAZ'dır. Normal fizyolojide bu yol organ boyutu kontrolü, doku homeostazı ve yara onarımında kritik rol oynarken; patolojik koşullarda, özellikle kanserde, dysregülasyonu, proliferasyon, anti-apoptoz, metabolik yeniden programlama ve doku büyümesi gibi adaptif avantajlar yaratır (Wei vd., 2023). Benzer şekilde Notch sinyal yolağı da hücre kaderi, kök hücre yenilenmesi ve doku yenilenmesinde önemli bir kontrol noktasıdır. İlginç olan, Hippo (YAP/TAZ) ve Notch'ın "crosstalk" yaparak yani sinyallerini entegre ederek, doku yenilenmesi, kök hücre kararları ya da tümör adaptasyonu gibi kritik sonuçları ortaklaşa düzenlemesidir. Bu entegrasyon, hem rejeneratif biyolojide hem de tümör biyolojisinde gözlenen paralelliklerin moleküler temelini oluşturur (Totaro vd., 2018). Örneğin; akciğer epiteli gibi doku modellerinde yapılan çalışmalar; YAP/TAZ aktivasyonu, Notch sinyal artışı, Wnt / TGF- β / mTOR gibi yolaklarla eş zamanlı ayarlanarak hem doku onarımı hem hücre proliferasyonu hem de yeniden yapılanma programları başlattığını gösteriyor (Govorova vd., 2024). Bu bağlamda, sinyal yolları sabit "tek fonksiyonlu" modüller değil; çevresel koşula, doku tipi ve zamanlamaya göre dinamik, plastik ve yeniden yapılandırılabilir kontrollü devreler olarak davranır.

Bu sinyal ağaçlarının ötesinde, hücre kaderi genetik değil epigenetik ve transkripsiyonel bir seviyede yeniden düzenlenir. Özellikle köklülük (stemness), farklılaşma, proliferasyon ve plastisite gibi özellikler, epigenetik modifikasyonlarla kontrol edilen gen ekspresyon programlarıyla ifade edilir. Kanser bağlamında; epigenetik plastisite, yani kromatin yapısının, histon

markörlerinin ve DNA metilasyon/desmetilasyon desenlerinin yeniden düzenlenmesi, tümör heterojenliği, tedavi direnci, metastaz ve kök hücre benzeri alt popülasyon oluşumunun önemli dayanaklarından biridir. Bu, tümörün “adaptif evrim” kapasitesinin epigenetik temelde kurulu olduğunu gösterir (Fontana vd., 2024). Aynı epigenetik mekanizmalar, rejeneratif süreçlerde de aktif olarak devreye girer; doku hasarı sonrası kök hücrelerin yeniden etkinleşmesi, farklılaşma ve doku onarımı epigenetik yeniden programlama ile mümkün olur. Dolayısıyla, epigenetik “hafıza” ve “esneklik” bu sistemlerin ortak adaptif bileşenidir.

Bir diğer ana ortak yol ise hücresel plastisite, bu da özellikle Epithelial–Mesenchymal Transition (EMT) ve ters yönü Mesenchymal–Epithelial Transition (MET) yoluyla gerçekleşir. Bu geçişler:

- Embriyonik gelişim, doku onarımı, rejenerasyon gibi fizyolojik bağlamlarda transient (geçici) olarak kullanılır;
- Kanser bağlamında ise stabil ya da yarı-stabil plastik fenotipler (örneğin “hiperplasti / kısmi EMT / hybrid E/M” hücreleri) oluşur, bu da metastaz, terapötik direnç ve kök hücre benzeri karakter kazancı ile sonuçlanır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar “kademeli / hybrid E/M fenotipinin” hem rejenerasyonda hem tümörde adaptif avantaj sağladığını göstermiştir; bu da EMT MET’nin yalnızca gelişimsel bir kalıt değil, esnek bir adaptasyon modülü olduğunu ortaya koyar (Manfioletti ve Fedele, 2023; Wang ve Yan, 2024). Bu “sinyal ağaçları + epigenetik yeniden düzenleme + mikroçevre koşulları” üçlü kombinasyon hem doku yenilenmesi hem de tümör progresyonu için ortak adaptif altyapıyı oluşturur.

SONUÇ VE GELECEK YÖNELİMLER

Canlı sistemlerde moleküler adaptasyon, yalnızca dışsal stres faktörlerine karşı bir yanıt değil; evrimsel olarak optimize edilmiş, içsel olarak yeniden yapılandırılabilir bir organizasyon stratejisidir. Üreme, onkogeneze ve doku rejenerasyonu gibi biyolojik olarak birbirinden farklı görünen süreçler gerçekte benzer moleküler motifler ve yollar aracılığıyla işler. Bu bağlamda; hücresel proliferasyon, farklılaşma ve ölüm gibi temel biyolojik kararların arkasında yatan ortak adaptif modüller, bu üç sistem arasında moleküler bir köprü oluşturur. Gametogenezin enerji metabolizmasına uyum sağlaması,

hormonal adaptasyonun epigenetik plastisiteyle yönetilmesi ve germ hattı hücrelerinde genomik esnekliğin sağlanması gibi örnekler, üreme sürecinde adaptif mekanizmaların çok katmanlı yapısını gösterir. Benzer şekilde kanser hücrelerinin terapötik baskılar karşısında geçirdikleri sinyal yeniden yapılanması, metabolik yeniden programlama ve DNA hasar yanıt sistemlerindeki evrimsel adaptasyonlar, evrimsel bir seçim baskısı altında işleyen karmaşık bir yeniden yapılanma sürecini ortaya koyar. Rejeneratif biyolojide ise kök hücre nişi, mekanik stres yanıtları, redoks dengesi ve epigenetik yeniden programlama gibi mekanizmalar, hasarlı dokuların yenilenmesi için fizyolojik adaptasyon yolları sunar. Tüm bu süreçlerde YAP/TAZ, Notch, TGF- β gibi sinyal yollarının, epigenetik yeniden düzenleme mekanizmalarının (ör. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları) ve hücresel plastisite biçimlerinin ortaklaşa rol alması, bu sistemleri moleküler düzeyde ortak bir adaptif spektrumun bileşenleri olarak tanımlamamıza olanak sağlar. Son yıllarda multi-omik teknolojilerin (transkriptomik, proteomik, metabolomik, epigenomik) hızla gelişmesiyle birlikte, bu adaptif ağların sistem düzeyinde modellenmesi ve dinamik analizleri mümkün hale gelmiştir. Özellikle ilişkisel tıp (network medicine), hesaplamalı biyoloji ve sistem biyolojisi gibi disiplinler arası alanlar sayesinde, hücrelerin stres altındaki yeniden programlanma kapasiteleri sayısal olarak öngörülebilir ve terapötik olarak yönlendirilebilir hale gelmektedir. Bu bağlamda, moleküler adaptasyon yalnızca bir hücre yanıtı değil, biyolojik sistemlerin sürekliliğini sağlayan temel bir evrimsel strateji olarak ele alınmalıdır. Üreme, rejenerasyon ve onkogenez gibi farklı alanlarda çalışan araştırmacılar için, bu adaptif yolların ortak doğasını anlamak, translasyonel biyolojiye katkı sağlayacak sinerjik bir bakış açısı sunmaktadır.

KAYNAKÇA

- Altınbasak, F., Unal, M. S., Tan, S., Yildirim, G. (2024). "The effects of testicular stromal stem cells on surgically injured testicular tissue in rats". *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 53(5):e13100.
- Clevers, H., Nusse, R. (2012). "Wnt/ β -Catenin Signaling and Disease". *Cell*, 149(6): 1192-1205.
- Discher, D. E., Mooney, D. J., Zandstra, P. W. (2009). "Growth factors, matrices, and forces combine and control stem cells". *Science*, 324(5935): 1673-1677.
- Dix, D. J., Hong, R. L. (1998). "Protective mechanisms in germ cells: stress proteins in spermatogenesis". *Advances in experimental medicine and biology*, 444: 137-143.
- Fares, J., Fares, M. Y., Khachfe, H. H., Salhab, H. A., Fares, Y. (2020). "Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited". *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2020 5:1, 5(1), 28-.
- Fontana, R., Mestre-Farrera, A., Yang, J. (2024). "Update on Epithelial-Mesenchymal Plasticity in Cancer Progression". *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 19(Volume 19, 2024), 133-156.
- Fortunato, A., Boddy, A., Mallo, D., Aktipis, A., Maley, C. C., Pepper, J. W. (2017). "Natural Selection in Cancer Biology: From Molecular Snowflakes to Trait Hallmarks". *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(2), a029652.
- Fruman, D. A., Chiu, H., Hopkins, B. D., Bagrodia, S., Cantley, L. C., Abraham, R. T. (2017). "The PI3K Pathway in Human Disease". *Cell*, 170(4), 605-635.
- Fu, M., Hu, Y., Lan, T., Guan, K. L., Luo, T., Luo, M. (2022). "The Hippo signalling pathway and its implications in human health and diseases". *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2022 7:1, 7(1), 376-.
- Gnocchi, D., Nikolic, D., Paparella, R. R., Sabbà, C., Mazzocca, A. (2023). "Cellular Adaptation Takes Advantage of Atavistic Regression Programs during Carcinogenesis". *Cancers*, 15(15).
- Govorova, I. A., Nikitochkina, S. Y., Vorotelyak, E. A. (2024). "Influence of intersignaling crosstalk on the intracellular localization of YAP/TAZ in lung cells". *Cell Communication and Signaling* 2024 22:1, 22(1), 289-.

- Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011a). "Hallmarks of cancer: The next generation". *Cell*, 144(5): 646-674.
- Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011b). "Hallmarks of Cancer: The Next Generation". *Cell*, 144(5): 646-674.
- Hatice Oruç Demirbağ, Nazlı Çil, Gülçin Abban Mete, Semih Tan. (2021). "Hyaluronik Asitin Endometrium Dokusunda $\alpha V\beta 3$ İntegrin ve Metalloproteinaz Ekspresyonuna Etkisi". *Dicle Tıp Dergisi*, 48(1): 153-162.
- Hong, Z., Xu, Y., Wu, J. (2024). "Bisphenol A: Epigenetic effects on the male reproductive system and male offspring". *Reproductive Toxicology*, 129, 108656.
- Jackson, S. P., Bartek, J. (2009). "The DNA-damage response in human biology and disease". *Nature* 2009 461:7267, 461(7267): 1071-1078.
- Liberti, M. V., Locasale, J. W. (2016a). "The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?". *Trends in biochemical sciences*, 41(3): 211.
- Liu, H., Sun, M., Wu, N., Liu, B., Liu, Q., Fan, X. (2023). "TGF- β /Smads signaling pathway, Hippo-YAP/TAZ signaling pathway, and VEGF: Their mechanisms and roles in vascular remodeling related diseases". *Immunity, Inflammation and Disease*, 11(11), e1060.
- Lord, C. J., Ashworth, A. (2016). "BRCAness revisited". *Nature Reviews Cancer* 2016 16:2, 16(2), 110-120.
- Lu, C., Thompson, C. B. (2012a). "Metabolic regulation of epigenetics". *Cell Metabolism*, 16(1), 9.
- Manfioletti, G., Fedele, M. (2023). "Epithelial–Mesenchymal Transition (EMT)". *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11386.
- Meng, Z., Moroishi, T., Guan, K. L. (2016). "Mechanisms of Hippo pathway regulation". *Genes & Development*, 30(1), 1-17.
- Meydan, D., Tan, S., Özdamar, S., Çetin, H. 2023. "Examining the Impact of Maternally Administered Bisphenol-A on Rat Kidney Development". *Medical Records*, 5(3). 559-566.
- Mileva, G., Baker, S. L., Konkle, A. T. M., Bielajew, C., Mileva, G., Baker, S. L., ... Bielajew, C. (2014). "Bisphenol-A: Epigenetic Reprogramming and Effects on Reproduction and Behavior". *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2014, Vol. 11, Pages 7537-7561, 11(7): 7537-7561.

- Mlyczyńska, E., Kieżun, M., Kurowska, P., Dawid, M., Pich, K., Respekta, N., ... Rak, A. (2022). "New Aspects of Corpus Luteum Regulation in Physiological and Pathological Conditions: Involvement of Adipokines and Neuropeptides". *Cells*, 11(6), 957.
- Morrison, S. J., Spradling, A. C. (2008). "Stem Cells and Niches: Mechanisms That Promote Stem Cell Maintenance throughout Life". *Cell*, 132(4): 598-611.
- Murai, J., Huang, S. Y. N., Das, B. B., Renaud, A., Zhang, Y., Doroshov, J. H., ... Pommier, Y. (2012). "Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors". *Cancer Research*, 72(21): 5588-5599.
- Niswender, G. D., Juengel, J. L., Silva, P. J., Rollyson, M. K., McIntush, E. W. (2000). "Mechanisms Controlling the Function and Life Span of the Corpus Luteum". <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.1.1>, 80(1): 1-29.
- Ozen Onal, Gülçin Abban Mete, Nazlı Çil, Onur Tokgün, Semih Tan, Hakan Akça. (2023). "Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells restorates damaged ovary and activates primordial follicles via pten/akt/foxo3a pathway. ". *Life Science journal*, 20(8): 50-58.
- Ozturk, S., Demir, N. (2011). "DNA repair mechanisms in mammalian germ cells". *Histology and histopathology*, 26(4): 505-517.
- ÖZER, M. C., Nazlı, Ç. İ. L., ÜNAL, M. S. (2019). "Oosit ve sperm mitokondrileri". *Androloji Bülteni*, 21(2): 62-66. Geliş tarihi gönderen <https://search.trdizin.gov.tr/en/yayin/detay/316652/oosit-ve-sperm-mitokondrileri>
- Payan Carreira, R., Loureiro dos Santos, D. (2020). "the role of HSP70 in Sperm Quality". İçinde R. Deb, N. V. Patil, & G. S. Sengar (Ed.) (ss. 1-34). Geliş tarihi gönderen <https://share.google/o97QZXvsT1g4FJa6J>
- Polyak, K., Weinberg, R. A. (2009). "Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits". *Nature reviews. Cancer*, 9(4): 265-273.
- Saggese, P., Sellitto, A., Martinez, C. A., Giurato, G., Nassa, G., Rizzo, F., ... Scafoglio, C. (2020). "Metabolic Regulation of Epigenetic Modifications and Cell Differentiation in Cancer". *Cancers 2020*, Vol. 12, 12(12): 1-24.

- Semenza, G. L. (2010). "HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism". *Current Opinion in Genetics & Development*, 20(1): 51-56.
- Sena, L. A., Chandel, N. S. (2012). "Physiological Roles of Mitochondrial Reactive Oxygen Species". *Molecular Cell*, 48(2): 158-167.
- Seo, B. J., Yoon, S. H., Do, J. T. (2018). "Mitochondrial Dynamics in Stem Cells and Differentiation". *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12): 3893.
- Shyh-Chang, N., Ng, H. H. (2017). "The metabolic programming of stem cells". *Genes & Development*, 31(4): 336-346.
- Somarelli, J. A., Gardner, H., Cannataro, V. L., Gunady, E. F., Boddy, A. M., Johnson, N. A., ... Townsend, J. P. (2020). "Molecular Biology and Evolution of Cancer: From Discovery to Action". *Molecular biology and evolution*, 37(2): 320-326.
- Susiarjo, M., Sasson, I., Mesaros, C., Bartolomei, M. S. (2013). "Bisphenol A Exposure Disrupts Genomic Imprinting in the Mouse". *PLOS Genetics*, 9(4), e1003401.
- TAN, S., etin, H., Bir, F., NCEL, S., u, G. (2024). "IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF CD133 AND NUCLEOSTEMIN IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND ADENOCARCINOMA". *Annals of Medical Research*, 31(4): 274.
- Tan, Seçil, Mete, G. A., Tan, S., Çil, N., Seçme, M., Dodurga, Y., Mete, E. (2025). "The Impact of Vitamin D on Follicular Development and Inflammatory Markers in Experimental Polycystic Ovary Syndrome". *Middle Black Sea Journal of Health Science*, 11(3): 160-178.
- Tan, Semih, Tan, S., Tokgün, O., Çetin, H., Tokgün, E., Özdamar, S. (2024). "Investigation of diabetes-related molecular changes in embryo-endometrium crosstalk". *Gene*, 922, 148557.
- Tang, Z., Liang, Z., Zhang, B., Xu, X., Li, P., Li, L., ... Liu, Y. (2024). "MRE11 is essential for the long-term viability of undifferentiated spermatogonia". *Cell Proliferation*, 57(9), e13685.
- Tokgun, O., Karakas, D. E., Tan, S., Karagür, E. R., İnal, B., Akca, H., ... Aydemir, M. (2020). "Novel ruthenium and palladium complexes as potential anticancer molecules on SCLC and NSCLC cell lines". *Chemical Papers*, 74(9): 2883-2892.

- Tokpınar, A., Tan, S., İlhan, H., Kaymak, E., Değermenci, M., Baş, O. (2025). "Neurotherapeutic Potential of Carbamazepine Carbon Nanodot-Functionalized Silver Nanoparticles and MOF-5 in an Experimental Rat Model of Epilepsy". *Bratislava Medical Journal*, 126(10): 2658-2673.
- Totaro, A., Castellan, M., Di Biagio, D., Piccolo, S. (2018). "Crosstalk between YAP/TAZ and Notch signaling". *Trends in cell biology*, 28(7), 560.
- Ünal, M. S., Tan, S., Seçme, M. (2024). "Changes in structure during the corpus luteum's formation". *Pamukkale Tıp Dergisi*, 17(2): 285-301.
- Varuzhanyan, G., Chan, D. C. (2020). "Mitochondrial dynamics during spermatogenesis". *Journal of Cell Science*, 133(14): jcs235937.
- Wang, R., Yan, Z. (2024). "Cancer spreading patterns based on epithelial-mesenchymal plasticity". *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12, 1259953.
- Wei, Y., Hui, V. L. Z., Chen, Y., Han, R., Han, X., Guo, Y. (2023). "YAP/TAZ: Molecular pathway and disease therapy". *MedComm*, 4(4), e340.
- Zhao, B., Li, L., Lei, Q., Guan, K. L. (2010). "The Hippo–YAP pathway in organ size control and tumorigenesis: an updated version". *Genes & Development*, 24(9): 862-874.

BÖLÜM 7

PENİSİLİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİ: MEKANİZMALAR, BULGULAR VE BİLİMSEL YAKLAŞIMLAR

Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Emre KOCACAN¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18074816>

¹ORDU Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, ORDU, TÜRKİYE.
suleyman.kocacan@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5788-5298

GİRİŞ

Epileptiform aktivitenin temel mekanizmalarını anlamaya yönelik deneysel çalışmalar, sinir sistemi araştırmalarının en önemli yapı taşlarından biridir. Bu kapsamda, penisilinle oluşturulan epilepsi modeli; kolay uygulanabilirliği ve öngörülebilir elektriksel paternler üretmesi sayesinde uzun yıllardır nörofizyoloji laboratuvarlarının vazgeçilmez araçlarından biri olmuştur. Penisilin modelinin bilimsel değerini artıran bir diğer özellik ise klinik epilepside gözlenen birçok elektroensefalografi (EEG) örüntüsünün deneysel koşullarda yeniden üretilebilmesidir. Bu sayede araştırmacılar, insan EEG verilerine yakın sonuçlar elde ederek çeşitli farmakolojik müdahalelerin etkilerini kontrollü bir şekilde analiz edebilmektedir.

Bu bölümün amacı, penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modelinin nörofizyolojik temellerini, ortaya çıkardığı epileptiform paternleri ve araştırmalarda sağladığı metodolojik avantajları ele alarak, modelin epilepsi mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik bilimsel katkılarını bütüncül bir biçimde değerlendirmektir.

Penisilin ile Oluşturulan Deneysel Epilepsinin Tarihsel Gelişimi

Penisilin konvülsan etkisi, ilk olarak 1940'lı yıllarda yüksek dozda penisilin verilen bazı hastalarda nöbet benzeri belirtilerin ortaya çıkmasıyla fark edilmiştir. Bu durumun bilimsel temeli, Walker ve arkadaşlarının (1944) çalışmasıyla atılmış ve penisilin merkezi sinir sistemi üzerinde nöbet oluşturuucu etki gösterebildiği rapor edilmiştir (Walker vd., 1945).

1950–1960'lı yıllarda penisilin doğrudan beyin dokusuna uygulanmasıyla oluşturulan epileptiform aktivitenin kullanıldığı hayvan deneylerinin sayısı artmış, ancak modelin tam karakterizasyonu Prince ve Wilder'ın (1967) çalışmasıyla yapılmıştır. Bu çalışmada, sodyum penisilin G'nin kortikal yüzeye uygulanmasıyla fokal epileptiform “spike” aktivitesi oluşturulduğu, bu aktivitenin belirli bir odaktan çevre dokulara yayıldığı ve EEG üzerinden net olarak kaydedilebildiği gösterilmiştir. Böylece penisilin, ilk kez bilinçli bir şekilde epileptik odak oluşturan deneysel bir araç olarak tanımlanmıştır.

Epileptiform deşarjların nörofizyolojik doğasını anlamak için halen sıklıkla kullanılan penisilin, özellikle fokal epilepsi araştırmalarında

kullanılmış; kortikal nöronların hiperaktivitesi, epileptik odak gelişimi ve inhibitör-eksitator dengenin bozulması gibi temel süreçlerin incelenmesine olanak tanımıştır (Curtis vd., 1972, de Curtis ve Avanzini, 2001, Elhadidy vd., 2025).

Penisilin modeli deneysel epilepsinin özgünlüğü, GABA-A aracılı inhibisyonu fokal ve kontrollü olarak devre dışı bırakarak, insan fokal epilepsisinde görülen interiktal spike ve spike-wave paternlerine oldukça benzer, stabil ve uzun süreli epileptiform aktivite oluşturabilmesinden kaynaklanır. Enjeksiyon dozu ve uygulama bölgesinin hassas olarak seçilebilmesi, oluşturulan epileptik odağın özelliklerinin deneysel olarak yönlendirilebilmesine imkân sağlar. Ayrıca modelin istikrarlı sonuçlar vermesi ve farmakolojik müdahalelere duyarlı yapısı, onu hem epileptik ağların işleyişini anlamada hem de yeni antiepileptik ajanların değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir deneysel yaklaşım hâline getirmektedir.

Penisilinin Kimyasal Yapısı ve Farmasötik Özellikleri

Penisilin, β -laktam halkası içeren bir antibiyotik grubunun genel adıdır. Yapısal olarak bir tiazolidin halkası ile bir β -laktam halkasının birleşiminden oluşur. Bu yapı, penisilinin bakteriyel hücre duvarı sentezinde görev alan transpeptidaz enzimini inhibe etmesine olanak tanır (Fleming, 1929). Ancak sinir sistemi üzerindeki konvülsif etkileri, antibakteriyel mekanizmasından tamamen bağımsızdır.

Penisilin, GABA-A reseptörünün klorür geçirgenliğini azaltarak inhibitör postsinaptik potansiyelleri baskılar. Bu özellik, penisilini yalnızca bir antibiyotik değil, aynı zamanda güçlü bir nörofarmakolojik araştırma aracı hâline getirmiştir. GABA-A reseptörleri, ligand bağımlı iyon kanalları olup başlıca α , β , ve γ alt birimlerinden oluşur (Olsen ve Sieghart, 2008). Penisilinin etki noktası, reseptörün β -alt birimi üzerinde yer alan klorür kanal bölgesidir.

Penisilin, pH 6–7 aralığında stabil olup fizyolojik koşullar altında yavaş hidrolize olur. Lipofilikliği düşük olduğu için normal koşullarda kan-beyin bariyerini kolay geçemez; ancak deneysel uygulamalarda doğrudan kortikal enjeksiyon veya topikal uygulama ile sinir dokusuna ulaşması sağlanır (Nau vd., 2010, Kheirloom vd., 1999, Yildirim ve Marangoz, 2006).

GABA-A Reseptör İnhibisyonunun Moleküler Mekanizması

Yapılan in vitro elektrofizyolojik çalışmalarda penisilinin GABA'nın bağlanma afinitesini değiştirmediği, ancak kanalın açık kalma süresini azalttığı gösterilmiştir (Twyman vd., 1992). Bu durum, postsinaptik membranda hiperpolarizasyonun gerçekleşmesini engeller. Bu etkiler sonucunda nöronlar, normalde sessiz kalması gereken uyarılara karşı aşırı duyarlı hâle gelir. Bu hiper-eksitabilite, kortikal devrelerde tekrarlayan epileptiform deşarjların temelini oluşturur.

Penisilinle indüklenen epileptiform aktivite, bu nedenle farmakolojik olarak saf bir GABA-A antagonizması modelidir. Bu özellik, ilacı diğer konvülsan maddelerden (örneğin pentylenetetrazol, 4-aminopiridin) ayırır; çünkü penisilin doğrudan iyonik geçirgenliği hedefler, presinaptik salınımı etkilemez (Twyman vd., 1992, Wanleenuwat vd., 2020).

Ek olarak, penisilin uygulaması internöron aktivitelerini de etkiler. Kortikal internöronlar, GABA aracılığıyla lokal inhibisyon sağlar; penisilin bu süreçte GABA etkisini engellediği için internöronlar arası iletişimi de bozar (Weiss ve Hablitz, 1984). Böylece geniş kortikal alanlarda senkronize deşarjlar ortaya çıkar.

Doz-Etki İlişkisi ve Nörotoksiste

Deneysel çalışmalarda kullanılan penisilin dozu, uygulama yerine ve amaca bağlı olarak değişir. Kortikal yüzeye topikal olarak 1000–5000 IU/mL konsantrasyonda uygulanması, genellikle epileptiform aktivite oluşturmak için yeterlidir (Prince ve Wilder, 1967). Daha düşük dozlar subklinik değişiklikler yaparken, daha yüksek dozlar yaygın epileptiform deşarjlar ve tonik-klonik nöbetlerle sonuçlanabilir. Doz artışıyla birlikte epileptiform deşarjların frekansı artar, deşarjlar arasındaki süre kısalır ve EEG paternlerinde paroksizmal senkronizasyon gözlenir. Ayrıca aşırı dozlarda nöronal ölümde görülebilir (Akdogan vd., 2008).

Penisilin Modelinin Klinik Epilepsi ile Karşılaştırılması

Klinik Epilepsiyle Benzerlikleri

- İnsan EEG Bulguları: İnsan epilepsisinde EEG kayıtlarında genellikle spike-dalga kompleksleri, paroksizmal yavaşlama ve yüksek

amplitüdürlü ritmik salınımlar gözlenir (Maganti ve Rutecki, 2013). Bu bulgular, penisilin modeliyle büyük oranda benzerlik gösterir.

- Farmakolojik Yanıt Benzerliği: Fenitoin, karbamazepin ve valproat gibi klasik antiepileptik ilaçların, penisilinle oluşturulan fokal epilepsi modelinde belirgin nöbet baskılayıcı etkiler göstermesi, bu modelin klinik ilaç yanıtlarını öngörebilmesi açısından önemli translasyonel değer taşıdığını göstermektedir. (Shouse vd., 1989).

Klinik Epilepsiden Farklılıkları

- Etiyolojik Sınırlılıklar: İnsan epilepsisi genetik mutasyonlar, travma, iskemi, enfeksiyon ve tümörler başlıca olmak üzere çok çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. Penisilin modeli ise yalnızca GABAerjik inhibisyonun farmakolojik blokajına dayanır. Bu nedenle, epilepsinin etiyolojik çeşitliliğini temsil etmez (Kandratavicius vd., 2014).
- Kronikleşme Eksikliği: Penisilin modeli akut bir modeldir; epileptiform aktivite penisilin etkisi ortadan kalktığında genellikle sona erer (Matsumoto ve Ajmone-Marsan, 1964). Oysa klinik epilepsi kronik bir durumdur ve epileptogenez adı verilen kalıcı bir nöroplastisite süreciyle ilişkilidir (Dudek ve Staley, 2012).
- Hücresel Hasar Profili: Penisilin uygulaması genellikle belirgin nöronal dejenerasyon oluşturmaz; bu nedenle hipokampal skleroz veya nöronal kayıp gibi patolojiler gözlenmez. Klinik epilepside ise uzun süreli nöbet aktivitesi, nöronal ölüm ve glial reaktivasyon ile seyreder (Thom vd., 2009).
- Sistemik Yayılımın Eksikliği: İnsanlarda nöbetler sıklıkla talamus, beyin sapı ve subkortikal yapılara yayılır. Penisilin modeli, çoğunlukla kortikal düzeyde sınırlı kalır; subkortikal yayılım nadirdir (Blumenfeld, 2003, Dichter ve Spencer, 1969).

Güncel Araştırmalar ve Gelecek Perspektifler

- Optogenetik ve Fotostimülasyon Teknikleri: Optogenetik, belirli nöron popülasyonlarını ışığa duyarlı iyon kanalları (örneğin Channelrhodopsin-2, Halorhodopsin) aracılığıyla kontrol etme olanağı sunar (Deisseroth, 2015). Penisilin modeli, optogenetik tekniklerle birleştirildiğinde epileptiform deşarjların nöronal alt tip

düzeyinde başlatılması veya baskılanması teorik olarak mümkündür. Böyle bir yaklaşım, GABAerjik internöronların nöbet modülasyonundaki rollerinin, glutamaterjik ağların senkronizasyonu ve spontan odak aktivitesinin kaynaklarının ışıkla seçici olarak test edilmesine olanak sağlayabilir.

- **fMRI ve Çoklu Görüntüleme Yaklaşımları:** Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), penisilinle indüklenen fokal epilepsi modellerinde epileptiform aktivitenin uzamsal yayılımını incelemeye olanak tanımaktadır (Opdam vd., 2002). İn vivo kalsiyum görüntüleme ise, diğer deneysel epilepsi modellerinde nöbet yayılımını nöronal popülasyon düzeyinde haritalamak için kullanılan güçlü bir yöntem olup, teorik olarak penisilin modeline de uyarlanabilir. Bu yaklaşımlar sayesinde, yalnızca EEG'ye dayalı elektriksel paternler değil, aynı zamanda hemodinamik ve metabolik değişiklikler de izlenebilir.
- **Nöromodülasyon Teknikleri:** Son yıllarda geliştirilen transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ve derin beyin stimülasyonu (DBS) teknikleri, epileptiform aktiviteyi düzenlemede yeni yaklaşımlar sunmaktadır. Penisilin modeli, bu tekniklerin deneysel test platformu olarak kullanılmaktadır (Akman vd., 2011, Lin vd., 2014). Böylelikle bu yöntemler, epilepsi tedavisinde ilaç dışı stratejilerin geliştirilmesinde translasyonel köprü oluşturur.

Alternatif ve Kombine Modeller

Penisilin modelinin sınırlılıkları (örneğin kronikleşme eksikliği), onu diğer modellerle entegre etmeye teşvik etmektedir.

- **Kombine Farmakolojik Modeller:** Penisilin, kainik asit veya pilokarpin gibi farklı mekanizmalı konvülzanların kombine edilmesi, akut ve kronik epilepsi özelliklerini aynı modelde birleştirme potansiyeline sahiptir. Bu şekilde epileptogenez süreci daha gerçekçi şekilde taklit edebilir.
- **Genetik ve Moleküler Kombinasyonlar:** CRISPR/Cas9 teknolojisi kullanılarak epilepsiye yatkınlık genleri modifiye edilmiş hayvanlarda, penisilin modeli uygulanabilir ve gen-farmakoloji etkileşimi araştırılabilir.

SONUÇ

Penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modeli, her ne kadar geleneksel bir yöntem olsa da modern nörobilim yöntemleriyle desteklendiğinde hem güncelliğini hem de bilimsel önemini sürdürmektedir. Optogenetik, ileri görüntüleme teknikleri, yapay zekâ tabanlı analizler ve çeşitli nöromodülasyon yaklaşımlarının bu modele entegre edilmesi, penisilin modelini yalnızca bir “nöbet indüksiyon sistemi” olmaktan çıkararak, karmaşık beyin ağlarının dinamik yapısının araştırılabildiği çok yönlü bir deneysel platforma dönüştürebilir.

Gelecekte penisilin modeli, epilepsi araştırmalarında:

- Translasyonel köprü,
- Ağ fiziyojisi platformu,
- İlaç geliştirme aracı,
- Etik açıdan sürdürülebilir deney sistemi olarak değerlendirilmeye devam edecektir.

KAYNAKÇA

- Akdogan, I., Adiguzel, E., Yilmaz, I., Ozdemir, M. B., Sahiner, M. ve Tufan, A. C. (2008). Penicillin-induced epilepsy model in rats: Dose-dependant effect on hippocampal volume and neuron number. *Brain Research Bulletin*, 77(4): 172–177.
- Akman, T., Erken, H., Acar, G., Bolat, E., Kizilay, Z., Acar, F. ve Genc, O. (2011). Effects of the hippocampal deep brain stimulation on cortical epileptic discharges in penicillin-induced epilepsy model in rats. *Turkish Neurosurgery*, 21(1): 1–5.
- Blumenfeld, H. (2003). From molecules to networks: Cortical/subcortical interactions in the pathophysiology of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 44(Suppl2): 7–15.
- Curtis, D. R., Game, C. J., Johnston, G. A., McCulloch, R. M. ve MacLachlan, R. M. (1972). Convulsive action of penicillin. *Brain Research*, 43(1): 242–245.
- De Curtis, M. ve Avanzini, G. (2001). Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Progress in Neurobiology*, 63(5): 541–567.
- Deisseroth, K. (2015). Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience. *Nature Neuroscience*, 18, 1213–1225.
- Dichter, M. ve Spencer, W. A. (1969). Penicillin-induced interictal discharges from the cat hippocampus. I. Characteristics and topographical features. *Journal of Neurophysiology*, 32(5): 649–662.
- Dudek, F. E. ve Staley, K. J. (2012). The time course and circuit mechanisms of acquired epileptogenesis. In J. L. Noebels, M. Avoli, M. A. Rogawski, R. W. Olsen, ve A. V. Delgado-Escueta (Eds.): *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies* (4th ed.). National Center for Biotechnology Information (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98156/>
- Elhadidy, M. E., Taha, M. S., Salem, A. A. ve Hammoud, G. M. (2025). Frankincense oil as a novel modulator of epileptic-associated neuroinflammation induced by penicillin in rats. *Bulletin of the National Research Centre*, 49, Article 44.
- Fleming, A. (1929). On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *British Journal of Experimental Pathology*, 10(3): 226–236.
- Kandratavicius, L., Balista, P. A., Lopes-Aguiar, C., Ruggiero, R. N., Umeoka, E. H., Garcia-Cairasco, N., et. al. (2014). Animal models of epilepsy: Use and limitations. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 1693–1705.

- Kheirloom, A., Kazemi-Vaysari, A., Ardjmand, M. ve Baradar-Khoshfetrat, A. (1999). The combined effects of pH and temperature on penicillin G decomposition and its stability modeling. *Process Biochemistry*, 35(1–2): 205–211.
- Lin, C.-Y., Li, K., Franic, L., Gonzalez-Martinez, J., Lin, V. W., Najm, I. ve Lee, Y.-S. (2014). Frequency-dependent effects of contralateral repetitive transcranial magnetic stimulation on penicillin-induced seizures. *Brain Research*, 1581, 103–116.
- Maganti, R. K. ve Rutecki, P. (2013). EEG and epilepsy monitoring. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*: 19(3): 598–622.
- Matsumoto, H. ve Ajmone-Marsan, C. (1964). Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Interictal manifestations. *Experimental Neurology*, 9, 286–304.
- Nau, R., Sörgel, F. ve Eiffert, H. (2010). Penetration of drugs through the blood–cerebrospinal fluid/blood–brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(4): 858–883.
- Olsen, R. W. ve Sieghart, W. (2008). International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of gamma-aminobutyric acid(A) receptors: Classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. *Pharmacological Reviews*, 60(3): 243–260.
- Opdam, H. I., Federico, P., Jackson, G. D., Buchanan, J., Abbott, D. F., Fabinyi, G. C. A., et. al. (2002). A sheep model for the study of focal epilepsy with concurrent intracranial EEG and functional MRI. *Epilepsia*, 43(8): 779–787.
- Prince, D. A. ve Wilder, B. J. (1967). Control mechanisms in cortical epileptogenic foci: “Surround” inhibition. *Archives of Neurology*, 16(2): 194–202.
- Shouse, M. N., Strohm, P. J. ve Vreeken, T. (1989). Anticonvulsant drugs selectively affect kindled and penicillin epilepsy, especially during seizure-prone sleep or awakening states in cats. *Epilepsia*, 30(1): 7–16.
- Thom, M., Eriksson, S., Martinian, L., Caboclo, L. O., McEvoy, A. W., Duncan, J. S. ve Sisodiya, S. M. (2009). Temporal lobe sclerosis is associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: Neuropathological features. *Journal of Neuropathology ve Experimental Neurology*, 68(8): 928–938.
- Twyman, R. E., Green, R. M. ve MacDonald, R. L. (1992). Kinetics of open channel block by penicillin of single GABAA receptor channels from mouse spinal cord neurones in culture. *The Journal of Physiology*, 445, 97–127.

- Walker, A. E., Johnson, H. C. ve Kollros, J. J. (1945). Penicillin convulsions: The convulsive effects of penicillin applied to the cerebral cortex of monkey and man. *Surgery, Gynecology ve Obstetrics*, 81, 692–701
- Wanleenuwat, P., Suntharampillai, N. ve Iwanowski, P. (2020). Antibiotic-induced epileptic seizures: Mechanisms of action and clinical considerations. *Seizure*, 81, 167–174.
- Weiss, D. S. ve Hablitz, J. J. (1984). Interaction of penicillin and pentobarbital with inhibitory synaptic mechanisms in neocortex. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 4(4): 301–317.
- Yildirim, M. ve Marangoz, C. (2006). Anticonvulsant effects of melatonin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Research*, 1099(1): 183–188.

BÖLÜM 8

EPİLEPSİ TEDAVİSİNDE DENEYSEL MODELLERİN ROLÜ

Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Emre KOCACAN¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18074854>

¹ORDU Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, ORDU, TÜRKİYE.
suleyman.kocacan@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5788-5298

GİRİŞ

Epilepsi, geniş klinik fenotip yelpazesi ve altta yatan nörobiyolojik mekanizmaların çok katmanlı yapısı nedeniyle modern nörobilim araştırmalarının en karmaşık inceleme alanlarından birisi olmuştur. Her ne kadar klinik gözlemler, nöbetlerin başlangıcı, yayılımı ve kronik epileptik duruma dönüşümüne dair önemli fenomenolojik veriler sunsa da insan beynine yönelik etik kısıtlamalar ve yöntemsel çeşitliliğin sınırlı olması, epileptogenez ve ictogenez süreçlerinin hücresel, moleküler ve devresel düzeylerde ayrıntılı biçimde aydınlatılmasını ciddi ölçüde kısıtlamaktadır. Bu metodolojik güçlükler, patofizyolojik mekanizmaların sistematik olarak incelenebileceği, yüksek ölçüde kontrol edilebilir, tekrarlanabilir ve kuramsal geçerliliği güçlü deneysel model sistemlerine olan gereksinimi kaçınılmaz hâle getirmiştir.

Bu bölümün amacı, epilepsi araştırmalarında kullanılan deneysel modellerin kuramsal temellerini, sınıflandırma yaklaşımlarını ve tedavi geliştirme süreçleri üzerindeki translasyonel etkilerini sistematik bir çerçevede ortaya koymaktır.

Epilepsinin Klinik, Toplumsal ve Epidemiyolojik Boyutları

Epilepsi, dünya genelinde en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü, yaklaşık 50 milyon kişinin epilepsi ile yaşadığını bildirmektedir (World Health Organization, 2024).

Epilepsi, kortikal nöronların ani, aşırı ve hipersenkron elektriksel deşarjlarından kaynaklanan, tekrarlayan ve provoke olmayan nöbetlerle seyreder (Fisher vd., 2014).

Epilepsinin toplum düzeyindeki etkisi yalnızca nöbetlerle sınırlı değildir; bilişsel fonksiyon kaybı, psikiyatrik bozukluklar, eğitim ve istihdam sorunları, sosyal damgalanma ve yaşam kalitesinde belirgin düşüş gibi sonuçlar yaratmaktadır (Aggarwal vd., 2019, Caplan, 2013)

Son yıllarda yayınlanan küresel hastalık yükü çalışmalarında, epilepsinin prevalansının 1990'dan bu yana belirgin azalma göstermediği, hatta birçok bölgede disability-adjusted life years (DALY) bakımından önemli bir artış eğilimi ortaya koyduğu bildirilmiştir (GBD Epilepsy Collaborators, 2025).

Epileptogenez ve İctogenez

Epileptogenez, başlangıçta normal olan bir beynin, travma, enfeksiyon, status epileptikus, genetik mutasyon veya başka bir etiyolojik faktörü

takiben epileptik bir beyne dönüşme sürecidir (Pitkänen ve Lukasiuk, 2011). Bu süreçte:

- Nöronal ağlarda kalıcı hiper-uyarılabirlik gelişir,
- İnhibitör (Gama-aminobütirik asit (GABA)erjik) ve eksitatör (glutamaterjik) iletim arasındaki denge bozulur,
- Sinyal iletiminde görevli iyon kanalları ve reseptörlerin ekspresyonu yeniden düzenlenir,
- Nöronal ağ organizasyonu (nöronal yeniden yapılanma, mossy fiber sprouting vb.) değişir,
- İnflamasyon, glial aktivasyon ve kan-beyin bariyeri bozulmaları sürece eşlik eder.

İctogenez ise epileptik beyin içinde tek tek nöbetlerin nasıl başladığını, yayıldığını ve sonlandığını tanımlar (Löscher, 2011). Epileptogenez, uzun süreli ağ ve yapı değişiklikleri ile daha “kronik” bir çerçeve sunarken, ictogenez daha çok akut elektriksel olaylar düzeyinde ele alınır.

Klinik Araştırmaların Sınırlılıkları

Klinik epilepsi araştırmaları, nöbet tipleri, tedavi yanıtı ve prognostik faktörler açısından önemli bilgiler sunsa da epileptogenez ve ictogenez süreçlerinin derinlemesine anlaşılması için yetersizdir. Bu durumun temel nedenleri şunlardır:

1. Etik sınırlılıklar: İnsan beynine invaziv girişimler yalnızca belirli cerrahi endikasyonlarda mümkündür (Engel, 2016).
2. Standartlaştırma güçlüğü: İnsanlar arasında genetik, çevresel ve klinik heterojenlik yüksektir (Fadda vd., 2025).
3. Zamanlama sorunu: Epileptogenez yıllar sürebilir; klinikte bu süreci başından sonuna takip etmek oldukça zordur (Hegde ve Lowenstein, 2014).
4. Moleküler düzeyde inceleme güçlüğü: Tekrarlayan beyin dokusu örnekleme çoğu zaman mümkün değildir (Pitkänen ve Lukasiuk, 2011).

Bu nedenle epilepsinin biyolojik temellerini anlamak için daha kontrollü ve tekrar edilebilir modellere ihtiyaç duyulmaktadır.

Deneysel Epilepsi Modellerinde Geçerlilik Kriterleri

Deneysel epilepsi modelleri, insan epilepsisindeki nöbet tiplerini, patofizyolojik süreçleri veya tedavi yanıtlarını taklit etme amacıyla geliştirilmiş sistemlerdir. Grone ve Baraban (2015), epilepsi modellerini değerlendirirken üç temel geçerlilik ölçütünü tanımlar:

1. **Yüzeysel (Face) Geçerlilik:** Modelin nöbet tipi, elektroensefalografi (EEG) paterni veya davranışsal çıktılarının insan epilepsisine benzerliğidir. Örneğin genetik absans epilepsisi (GAERS) ve WAG/Rij sıçanlarında görülen 8–10 Hz diken-dalga deşarjları, insan absans epilepsisiyle yüksek benzerlik taşır (Jafarian vd., 2020).
2. **Kuramsal (Construct) Geçerlilik:** Modelin temel mekanizmasının insan epilepsisindeki patofizyolojik mekanizmayla örtüşmesidir. Örneğin SCN1A mutasyonu taşıyan fareler, Dravet sendromunun altında yatan sodyum kanal işlev bozukluğunu gerçekçi biçimde taklit eder (Hawkins vd., 2019).
3. **Öngörüsül (Predictive) Geçerlilik:** Modelde etkili olan bir tedavinin insanda da benzer etki göstermesidir. Pentilentetrazol (PTZ) ve maksimal elektroşok (MES) modelleri, yeni antiepileptik ilaçların ilk faz preklinik taramalarında bu nedenle yaygın olarak kullanılır (Löscher, 2011).

İdeal bir model, bu üç geçerlilik boyutunu da yüksek düzeyde sağlar; ancak pratikte her modelin güçlü ve zayıf tarafları vardır. Bu nedenle tek bir “mükemmel” model yerine, farklı modellerin uygun kombinasyonu tercih edilir.

Deneysel Epilepsi Modellerinin Sınıflandırılması

Deneysel epilepsi modelleri, epilepsinin heterojen doğasını yansıtmak amacıyla farklı mekanizmaları taklit eden çok çeşitli alt gruplara ayrılır. Bu modeller genel olarak kimyasal, elektriksel, genetik, in vitro/in vivo, nöromodülasyon tabanlı ve özel patoloji modelleri olmak üzere altı ana sınıfta incelenir.

1. **Kimyasal Modeller:** Konvülsan veya nöromodülatör maddelerin uygulanmasıyla nöbet indüklenmesini amaçlar. Bu modeller ilaç keşfi ve akut nöbet fizyolojisi için yaygın olarak kullanılır.

Başlıca örnekler:

- PTZ, bicuculline, pikrotoksin ve penisilin gibi GABA-A antagonisti modelleri (de Deyn vd., 1992)
 - Kainik asit ve AMPA/NMDA agonistleri gibi glutamaterjik modeller (Ben-Ari, 1985)
 - Pilokarpin modeli gibi kolinergik sistem modelleri (Turski vd., 1983)
 - 4-aminopiridin (4-AP), flurothyl ve organofosfat modelleri (Heuzeroth vd., 2019)
2. *Elektriksel Modeller:* Beyin dokusunun doğrudan uyarılması ile epileptik aktivite oluşturur.
- Kindling modelleri (amigdala, hipokampus, korteks), kronik epileptogenezin en klasik modelleridir (Goddard vd., 1969).
 - MES ve 6 Hz psikomotor modelleri, antiepileptik ilaç taramasının temel araçlarıdır (Barton vd., 2001).
3. *Genetik ve Transgenik Modeller:* İnsan epilepsilerinde görülen mutasyonların deneysel hayvanlara aktarılmasıyla oluşturulur. Bu epilepsi modelleri yüksek geçerlilik sağlar.
- SCN1A, SCN2A, SCN8A mutasyonları (Dravet ve diğer kanalopatiler) (Ogiwara vd., 2007)
 - KCNQ2/KCNQ3, CACNA1A kanal modelleri (Singh vd., 2008)
 - TSC1/2, DEPDC5, PTEN gibi mTOR-yolak modelleri (Crino, 2015)
 - GAERS ve WAG/Rij gibi doğal absans epilepsi modelleri (Akman vd., 2010)
4. *İn Vitro ve Organoid Modeller:* Epileptik aktivitenin hücresel ve devresel mekanizmalarını analiz etmeye olanak tanır.
- Primer nöron kültürü, astrosit kültürü modelleri (Mele vd., 2021)
 - Hipokampal dilim modelleri (4-AP, düşük Mg²⁺, kainat indüksiyonu) (Liu vd., 2021)
 - İndüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC)-türevli nöron modelleri (Chen vd., 2014)

- Beyin organoidleri modelleri, hastaya özgü epileptik devrelerin oluşturulmasını mümkün kılar (Pan vd., 2024)
5. *Nöromodülasyon Tabanlı Modeller:* Epileptik aktivitenin devre düzeyinde kontrolünü araştırmak için geliştirilmiştir.
- Vagus sinir stimülasyonu (VNS) (Aalbers vd., 2011)
 - Derin beyin stimülasyonu (DBS) (Covolan vd., 2014)
 - Optogenetik epilepsi modelleri, nöronların ışıkla kontrol edilmesini sağlar (Osawa vd., 2013)
 - Closed-loop sistem modelleri, nöbeti gerçek zamanlı algılayıp sonlandırmayı hedefler (Berényi vd., 2012)
6. *Özel Patoloji Modelleri:* Epilepsinin sekonder nedenlerine odaklanır.
- Travmatik beyin hasarı (TBI) modelleri (Glushakov vd., 2016)
 - Enfeksiyon ve otoimmün modeller (Vezzani vd., 2016)
 - Metabolik epilepsi modelleri (Kundap vd., 2020)
 - Audiogenik nöbet modelleri (DBA/2, Frings fareleri) (Pierson ve Swann, 1991)

Genel olarak, deneysel epilepsi modellerinin sınıflandırılması, epilepsinin nörobiyolojik, genetik, kimyasal ve devresel düzeyde çok farklı mekanizmalara sahip olduğunu gösterir. Bu çeşitlilik, epilepsinin her alt tipinin araştırılması için uygun modelin seçilmesi gerektiğini vurgular. Modern araştırmalar, klasik hayvan modellerine organoid ve genetik teknolojileri entegre ederek daha translasyonel ve bireyselleştirilmiş modeller geliştirmeye yönelmiştir.

Deneysel Modellerin Bilimsel ve Klinik Önemi

Deneysel epilepsi modelleri, epilepsinin yalnızca mekanizmalarının anlaşılmasında değil, aynı zamanda yeni tedavilerin geliştirilmesi, ilaç direnci, biyobelirteç keşfi, nöromodülasyon stratejileri ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında kritik bir role sahiptir (Löscher, 2017).

1. Epileptogenez ve İctogenez Mekanizmalarının Aydınlatılmasında Rolü

Deneysel modeller; inhibitör/eksitatör denge bozuklukları, glial aktivasyon, inflamasyon, kan–beyin bariyeri hasarı ve iyon kanalı ekspresyonundaki değişiklikleri sistematik biçimde incelemeye imkân verir (Scharfman, 2007). Özellikle kainik asit ve pilokarpin modellerinde mossy fiber sprouting, hipokampal devre reorganizasyonu ve internöron kaybı gibi değişiklikler ayrıntılı biçimde tanımlanmıştır (Löscher, 2017).

2. Antiepileptik / Anti-Seizure İlaç Keşfi ve Geliştirilmesindeki Rolü

Bugün klinikte kullanılan antiepileptik ilaçların çoğu, MES, PTZ ve kindling modelleri gibi deneysel nöbet/epilepsi sistemlerinde test edilmiştir (Löscher, 2011).

- MES modeli, başlıca jeneralize tonik–klonik nöbetlere karşı etkin ajanları belirlemede kritik bir araçtır.
- PTZ modeli, absans ve myoklonik özellikli nöbetler için ön tarama sağlar.
- Kindling modelleri, epileptogenezin uzun süreli etkilerini anlamada önemli bir çerçeve sunar.

Bu modeller, yeni ilaçların doz–yanıt ilişkisi, toksisite profili ve potansiyel etki mekanizması hakkında bilgi sağlar (Rubio vd., 2024).

3. İlaç Direnci ve Farmakorezistan Epilepsi Modelleri

Epilepsi hastalarının yaklaşık üçte birinde ilaçlara rağmen nöbetler devam eder ve bu durum ilaç direnci olarak tanımlanır (Engel, 2016).

Bu amaçla farmakorezistan modeller geliştirilmiştir:

- Fenitoin- veya lamotrijin-rezistan kindling modelleri
- 6 Hz düşük frekans stimülasyon modeli
- SCN1A gibi mutasyonlar taşıyan genetik direnç modelleri

Bu modeller, ilaç direncinin moleküler temellerini ve yeni tedavi stratejilerini değerlendirmede önemli bir araçtır (Löscher ve White, 2023).

4. Biyobelirteç Geliştirilmesi ve Nöbet Tahmininde Kullanımı

Deneysel modeller, epileptogenez sürecinin farklı evrelerinde biyobelirteçleri takip etmeye olanak sağlar. Özellikle mikroRNA ve

inflamatuvar belirteçlerin epileptogenez sırasında belirgin değişimler gösterdiği bulunmuştur (Martinez ve Peplow, 2023).

Büyük ölçekli prelinik çalışmalar, antiepileptik ilaç yanıtını ve epileptogenez riskini tahmin edebilecek aday biyobelirteçleri tanımlamıştır (van Vliet vd., 2024).

5. *Cerrahi ve Nöromodülatuvar Tedavilerin Geliştirilmesinde Rolü*

Dirençli epilepsi için kullanılan VNS, DBS ve yanıtı nörostimülasyon gibi yöntemler, klinik uygulamaya geçmeden önce hayvan modellerinde test edilmiştir.

- VNS'nin nöbet sıklığını azalttığı ilk olarak kemirgen modellerinde gösterilmiştir (Woodbury ve Woodbury, 1990).
- Anterior talamik nükleus ve hipokampus gibi bölgelere DBS uygulamalarının etkileri prelinik düzeyde değerlendirilmiş ve sonraki klinik çalışmalara temel oluşturmuştur (Graber ve Fisher, 2012).

Bu modeller, hangi beyin bölgesinin hangi uyarım parametreleriyle daha etkili olduğunu belirlemede önemli katkılar sağlamaktadır.

6. *Kişiselleştirilmiş Tıp, iPSC ve Organoid Modelleri*

Hasta kaynaklı iPSC'lerin nöronlara veya üç boyutlu beyin organoidlerine dönüştürüldüğü sistemlerde, bireye özgü epileptik aktivite ve ilaç yanıtları incelenebilir.

- SCN1A, DEPDC5, CDKL5 gibi mutasyonlar taşıyan hücre hatları, bireysel epilepsi fenotiplerini laboratuvar ortamında modellemeye imkân tanır (Du ve Parent, 2015).
- Organoid çalışmalarında konvülsan ajanlarla epileptiform deşarjlar oluşturulmuş ve antiepileptik ilaçlara yanıt gözlemlenmiştir (Salmanzadeh ve Halliwell, 2025).

Bu modeller, özelleştirilmiş tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır.

7. *Translasyonel Araştırmalar ve Klinik Kılavuzlara Etkisi*

Deneysel modellerde keşfedilen birçok mekanizma, daha sonra klinik araştırmalara ve terapötik stratejilere yön vermiştir.

- Yeni ilaç adayları, klinik öncesi dönemde çoklu model panellerinden geçer (Löscher, 2017).
- Deneysel biyobelirteç adayları klinik popülasyonlarda doğrulanarak potansiyel tanı aracına dönüşür.

Bu çift yönlü bilgi akışı, deneysel verilerin klinik uygulamaya entegrasyonunda kritik öneme sahiptir.

SONUÇ

Deneysel epilepsi modelleri, epilepsi biliminin gelişiminde merkezi bir role sahiptir. Kimyasal, elektriksel, genetik, in vitro, organoid ve nöromodülasyon temelli modellerin her biri, hastalığın farklı boyutlarını açıklamada tamamlayıcı katkılar sağlar. Epilepsiyi anlamak ve daha etkili tedaviler geliştirmek için multidisipliner ve çoklu model yaklaşımı zorunludur. Deneysel epilepsi modelleri, bu sürecin hem başlangıç noktası hem de en güçlü araçlarından biri olmaya devam edecektir.

KAYNAKÇA

- Aalbers, M., Vles, J., Klinkenberg, S., Hoogland, G., Majoie, M. ve Rijkers, K. (2011). Animal models for vagus nerve stimulation in epilepsy. *Experimental Neurology*, 230(2): 167–175.
- Aggarwal, H. K., Jain, D. ve Bishnoi, A. (2019). Quality of life in patients with drug resistant epilepsy. *Turkish Journal of Neurology*, 25(3): 159–163.
- Akman, O., Demiralp, T., Ateş, N. ve Onat, F. Y. (2010). Electroencephalographic differences between WAG/Rij and GAERS rat models of absence epilepsy. *Epilepsy Research*, 89(2–3): 185–193.
- Barton, M. E., Klein, B. D., Wolf, H. H. ve White, H. S. (2001). Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy. *Epilepsy Research*, 47(3): 217–227.
- Ben-Ari, Y. (1985). Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: Mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 14(2): 375–403.
- Berényi, A., Belluscio, M., Mao, D. ve Buzsáki, G. (2012). Closed-loop control of epilepsy by transcranial electrical stimulation. *Science*, 337(6095): 735–737.
- Caplan, R. (2013). Cognition and quality of life in children with new-onset epilepsy. *Epilepsy Currents*, 13(2): 85–87.
- Chen, W., Liu, J., Zhang, L., Xu, H., Guo, X., Deng, S., et. al. (2014). Generation of the SCN1A epilepsy mutation in hiPS cells using the TALEN technique. *Scientific Reports*, 4, 5404.
- Covolan, L., de Almeida, A.-C. G., Amorim, B., Cavarsan, C., Miranda, M. F., Aarão, M. C., et. al. (2014). Effects of anterior thalamic nucleus deep brain stimulation in chronic epileptic rats. *PLoS ONE*, 9(6): e97618.
- Crino, P. B. (2015). mTOR signaling in epilepsy: Insights from malformations of cortical development. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(4): a022442.
- De Deyn, P. P., D'Hooge, R., Marescau, B. ve Pei, Y. Q. (1992). Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy Research*, 12(2): 87–110.

- Du, X. ve Parent, J. M. (2015). Using patient-derived induced pluripotent stem cells to model and treat epilepsies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(10): 71.
- Engel, J., Jr. (2016). What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology*, 87(23): 2483–2489.
- Fadda, A., Alsabbagh, M., Vasudeva, D., Saeed, A., Aglan Tarek, S., et. al. (2025). The complex etiology of epilepsy: Genetic analysis and HLA association in patients in the Middle East. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(12): 5815.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., et. al. (2014). A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4): 475–482.
- GBD Epilepsy Collaborators. (2025). Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Public Health*, 10(3): e203–e227.
- Glushakov, A. V., Glushakova, O. Y., Doré, S., Carney, P. R. ve Hayes, R. L. (2016). Animal models of posttraumatic seizures and epilepsy. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1462, pp. 481–519).
- Goddard, G. V., McIntyre, D. C. ve Leech, C. K. (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Experimental Neurology*, 25(3): 295–330.
- Graber, K. D. ve Fisher, R. S. (2012). Deep brain stimulation for epilepsy: Animal models. In J. L. Noebels, M. Avoli, M. A. Rogawski, R. W. Olsen, ve A. V. Delgado-Escueta (Eds.): *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* (4th ed.). National Center for Biotechnology Information (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98160/>
- Grone, B. P. ve Baraban, S. C. (2015). Animal models in epilepsy research: Legacies and new directions. *Nature Neuroscience*, 18(3): 339–343.
- Hawkins, N. A., Calhoun, J. D., Huffman, A. M. ve Kearney, J. A. (2019). Gene expression profiling in a mouse model of Dravet syndrome. *Experimental Neurology*, 311, 247–256.
- Hegde, M. ve Lowenstein, D. H. (2014). The search for circulating epilepsy biomarkers. *Biomarkers in Medicine*, 8(3): 413–427.

- Heuzeroth, H., Wawra, M., Fidzinski, P., Dag, R. ve Holtkamp, M. (2019). The 4-aminopyridine model of acute seizures in vitro elucidates efficacy of new antiepileptic drugs. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 677.
- Jafarian, M., Alipour, M. E. ve Karimzadeh, F. (2020). Experimental models of absence epilepsy. *Basic and Clinical Neuroscience*, 11(6): 715–726.
- Kundap, U. P., Paudel, Y. N. ve Shaikh, M. F. (2020). Animal models of metabolic epilepsy and epilepsy-associated metabolic dysfunction: A systematic review. *Pharmaceuticals*, 13(6): 106.
- Liu, H., Zhang, S. ve Zhang, L. (2021). Epileptiform activity in mouse hippocampal slices induced by moderate changes in extracellular Mg^{2+} , Ca^{2+} , and K^{+} . *BMC Neuroscience*, 22(1): 46.
- Löscher, W. (2011). Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20(5): 359–368.
- Löscher, W. (2017). Animal models of seizures and epilepsy: Past, present, and future role for the discovery of antiseizure drugs. *Neurochemical Research*, 42(7): 1873–1888.
- Löscher, W. ve White, H. S. (2023). Animal models of drug-resistant epilepsy as tools for deciphering the cellular and molecular mechanisms of pharmacoresistance and discovering more effective treatments. *Cells*, 12(9): 1233.
- Martinez, B. ve Peplow, P. V. (2023). MicroRNAs in mouse and rat models of experimental epilepsy and potential therapeutic targets. *Neural Regeneration Research*, 18(10): 2108–2118.
- Mele, M., Vieira, R., Correia, B., De Luca, P., Duarte, F. V., Pinheiro, P. S. ve Duarte, C. B. (2021). Transient incubation of cultured hippocampal neurons in the absence of magnesium induces rhythmic and synchronized epileptiform-like activity. *Scientific Reports*, 11, Article 11365.
- Ogiwara, I., Miyamoto, H., Morita, N., Atapour, N., Mazaki, E., Inoue, I., et. al. (2007). Nav1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: A circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an *Scn1a* gene mutation. *Journal of Neuroscience*, 27(22): 5903–5914.

- Osawa, S.-i., Iwasaki, M., Hosaka, R., Matsuzaka, Y., Tomita, H., Ishizuka, T., et. al. (2013). Optogenetically induced seizure and the longitudinal hippocampal network dynamics. *PLoS ONE*, 8(4): e60928.
- Pan, T., Jaklic, D. C., Vaid, S., Lin, G., VanHeyningen, D. ve Dang, L. T. (2024). A multi-electrode array platform for modeling epilepsy using human pluripotent stem cell-derived brain assembloids. *Journal of Visualized Experiments*, (211): e67396.
- Pierson, M. G. ve Swann, J. (1991). Ontogenetic features of audiogenic seizure susceptibility induced in immature rats by noise. *Epilepsia*, 32(1): 1–9.
- Pitkänen, A. ve Lukasiuk, K. (2011). Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *The Lancet Neurology*, 10(2): 173–186.
- Rubio, C., Romo-Parra, H., López-Landa, A. ve Rubio-Osornio, M. (2024). Classification of current experimental models of epilepsy. *Brain Sciences*, 14(10): 1024.
- Salmanzadeh, H. ve Halliwell, R. F. (2025). Human stem cell-derived neural organoids for the discovery of antiseizure agents. *Receptors*, 4(3): 12.
- Scharfman, H. E. (2007). The neurobiology of epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 7(4): 348–354.
- Singh, N. A., Otto, J. F., Dahle, E. J., Pappas, C., Leslie, J. D., Vilaythong, A., et. al. (2008). Mouse models of human KCNQ2 and KCNQ3 mutations for benign familial neonatal convulsions show seizures and neuronal plasticity without synaptic reorganization. *The Journal of Physiology*, 586(14): 3405–3423.
- Turski, W. A., Cavalheiro, E. A., Bortolotto, Z. A., Mello, L. M., Schwarz, M. ve Turski, L. (1983). Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: Behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behavioural Brain Research*, 9(3): 315–335.
- Van Vliet, E. A., Scheper, M., Mills, J. D., Puhakka, N., Szydlowska, K., Ferracin, M., et. al. (2024). Circulating microRNAs and isomiRs as biomarkers for the initial insult and epileptogenesis in four experimental epilepsy models: The EPITARGET study. *Epilepsia*, 65(11): 3406–3420.
- Vezzani, A., Fujinami, R. S., White, H. S., Preux, P.-M., Blümcke, I., Sander, J. W. ve Löscher, W. (2016). Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathologica*, 131(2): 211–234.

World Health Organization. (2024, February 7). Epilepsy – Fact sheet. World Health Organization.

Woodbury, D. M. ve Woodbury, J. W. (1990). Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia*, 31(Suppl. 2): S7–S19.

BÖLÜM 9

MİTOFAJİ: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR, DÜZENLEYİCİ YOLLAR VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Öğr. Üyesi Sümeyya Deniz AYBEK¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18074955>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
sumeyyadenizaybek@odu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-9957-5485

GİRİŞ

Mitokondriler, trikarboksilik asit döngüsü ve oksidatif fosforilasyon yoluyla üretilen hücresel ATP'nin başlıca kaynağı olarak bilinen oldukça dinamik ökaryotik organellerdir. Bununla birlikte, kalsiyum (Ca^{2+}) homeostazı, demir metabolizması ve redoks dengesinin korunması gibi diğer temel hücresel süreçlerde de kritik rol oynarlar. Bu nedenle, uygun mitokondriyal işlevin sürdürülmesi hücresel homeostaz ve canlılık için çok önemlidir ve hücreler bu süreçlerdeki işlevsel bozuklukları algılamak ve bunlara uygun yanıtlar verebilmek için kapsamlı bir kalite kontrol mekanizması geliştirmiştir. Bu mekanizmalar arasında mitokondriyal biyogenezin kontrolü, mitokondriyal katlanmamış protein tepkisi, entegre stres tepkisi, fisyon ve füzyon süreçleri (birlikte “mitokondriyal dinamikler” olarak adlandırılır) ve hasarlı veya gereksiz organellerin mitofaji aracılığıyla seçici olarak otofaji yoluyla uzaklaştırılması süreçleri yer alır (Borboldis ve Palikaras 2022).

Mitofaji aracılı mitokondriyal eliminasyon, inflamasyon, metabolik geçişler ve hücresel yeniden programlama gibi birçok süreçte önemli bir rol oynar. Hasarlı mitokondriler yalnızca ATP ve diğer biyosentetik ürünleri üretme yeteneğinden yoksun olmakla kalmaz, aynı zamanda daha yüksek seviyelerde reaktif oksijen türleri (ROS) de salar. ROS zamanında temizlenemezse ve hücrelerde birikirse, apoptoza yol açar. Mitofaji, işlevsiz veya gereksiz mitokondrileri ortadan kaldırarak mitokondrileri optimum durumda tutar. Mitokondri homeostazı, mitokondrilerin uzaklaştırılması ile yeniden üretilmesi arasındaki hassas bir dengeyle sağlanır; bu denge aşırı ya da kontrolsüz mitofaji ile bozulabilir. Bu durum, mitokondriyal suboptimal duruma yol açarak sinir sistemi, kardiyovasküler, akciğer, karaciğer, böbrek, iskelet kası ve kanser gibi ciddi hastalıklara yol açar. Mitokondrilerin zamanında ve doğru bir şekilde uzaklaştırılması, hücrelerin gelişimsel, biyoenerjetik ve çevresel koşullardaki değişikliklere yanıt olarak hayatta kalması için kritik bir öneme sahiptir. Bu nedenle hücreler, çeşitli uyaranlara yanıt olarak mitofajinin hızlı ve kesin bir şekilde aktive olmasını sağlamak için çeşitli yollar geliştirmiştir (Wang ve ark., 2023).

Son zamanlarda, mitofajinin nasıl düzenlendiği daha iyi anlaşılmıştır. Mitofaji ve hastalıklar arasındaki mekanik bağlantı ve *in vitro* ve *in vivo* hastalık modelleri üzerinde mitokondriyal düzenleyicilerin terapötik hedefler

olarak belirlenmesi konusunda ön araştırmalarda önemli bir ilerleme kaydedilmiştir (Bhansali, Bhansali ve Dhawan, 2020).

Bu kitap bölümünde, mitofaji aracılı mitokondriyal eliminasyonun moleküler mekanizmasını, mitofaji düzenleyen sinyal yollarını ve negatif düzenleyicileri ayrıntılı olarak ele alacağız. Son olarak mitofajinin hastalıklardaki rolünü ve mitofajiyi hedef alan potansiyel terapötik yaklaşımları tartışacağız.

1. Mitofaji Yolu ve Mekanizması

Ökaryotik hücrelerde mitokondriler de novo olarak üretilemez. Önceden var olan mitokondriler, hücre bölünmesinin ardından iki yavru hücre arasında dağıtılır. Mitokondriler dairesel DNA'ya (mitokondriyal DNA, mtDNA) sahiptir ve mitokondriyal biyogenez (mitobiyogenez), mtDNA kodlu genlerin replikasyonunu, transkripsiyonunu ve translasyonunu, fosfolipitlerin organeller arası taşınmasını ve nükleer kodlu proteinlerin dış ve iç zarların protein translokasyon mekanizması aracılığıyla mitokondriye aktarılmasını içerir. Mitobiyogenez, mitokondrilerin çıkarılması sürecine paralel olarak gerçekleşen dengeli bir süreçtir ve hücre içinde optimum sayıda mitokondrinin kalmasını sağlar.

Evrim sırasında hücreler, hasarlı veya gereksiz mitokondrileri izlemek ve yok etmek için çeşitli stratejiler kazanmıştır. Hücreler hasarlı mitokondrileri ortadan kaldırarak için mitokondriyal bozunmayı mitolizozomal yol aracılığıyla destekleyen seçici bir otofaji biçimi olan mitofajiyi kullanır (Liu ve ark., 2023). İlk olarak 2005 yılında Lemasters tarafından kullanılan "mitofaji" terimi, otofaji tarafından sağlıklı veya gereksiz mitokondrilerin seçici olarak yok edilmesini sağlayan korunmuş bir hücresel süreç olarak tanımlanır (Borboldis ve Palikaras 2022; Liu ve ark., 2023). Mitofaji hücre içerisinde çoğunlukla oksidatif stres tarafından indüklenir ve yüksek seviyelerde ROS üreten hasarlı mitokondrileri yok etmek için hücresel bir savunma mekanizması olarak işlev görür. Önemli bir hücre kalite kontrol mekanizması olarak mitofaji, mitokondrilerin işlevlerinin optimal düzeyde ve sağlıklı bir şekilde yapılması için gereklidir. Mitofaji, hasarlı mitokondrileri ortadan kaldırarak hücrenin hayatta kalmasını da destekleyebilir çünkü mitokondriyal hasar sırasında sitozole sitokrom c salınımı, apoptoz yoluyla programlanmış hücre ölümünün de başlatılmasına neden olur. Dahası, bir mTORC1 inhibitörü olan

rapamisin tarafından mitofajinin yukarı düzenlenmesi, mutant mtDNA yükünde bir azalmaya ve MELAS veya Leber'in kalıtsal optik nöropati hücre hatlarında hücresel biyoenerjetik işlevin kazanılmasına yol açmıştır; bu da mitofajinin mtDNA mutasyonlarını azaltmada önemli bir mekanizma olduğunu göstermektedir (Liu ve ark., 2023).

Mitofaji üç temel adımdan oluşur: hasarlı organellerin tanınması, etraflarında çift katmanlı bir otofajik membranın oluşturulması ve ortaya çıkan otofagozomların parçalanmak üzere lizozomlara iletilmesi. Hücreler çeşitli mitofaji mekanizmalarına sahiptir ve farklı uyaranlar, farklı hücresel bağlamlarda birden fazla sinyal kaskadı aracılığıyla mitofajiyi teşvik edebilir. Mitofaji düzenleyici yollar, ubiquitin bağımlı veya bağımsız olarak sınıflandırılır. Son çalışmalar, sinyal ve yürütme yolları arasında karmaşık bir çapraz konuşmayı ortaya koymuş ve mayadan memelilere kadar mitofaji faktörlerinin evrimsel olarak yüksek düzeyde korunduğunu göstermiştir (Palikaras, Lionaki ve Tavernarakis, 2018).

1.1. Ubikitin Bağımlı Mitofaji Yolakları

Fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN) ile indüklenen kinaz 1 (PINK1)-Parkin yolu, ubiquitin bağımlı mitofajiyi düzenler. Mitokondriyal dinamikler, biyogenez, otofaji sırasında görev alan moleküler makinelerin hücre içinde taşınması ve aktifleştirilmesi dahil olmak üzere mitokondriyal fizyolojinin birçok yönü, kusurlu organellerin ortadan kaldırılmasını sağlamak için PINK1-Parkin yolunda birleşir (Picca ve ark., 2023). İşlevsel mitokondrilerde, serin/treonin kinaz PINK1, sağlıklı organellerin iç mitokondriyal membranına (İMM) aktarılır ve burada ağırlıklı olarak PARL proteazı tarafından proteolitik olarak kesilir. Kesilmiş hali daha sonra sitoplazmaya salınır sonrasında hızla ubiquitinlenir ve proteazom tarafından parçalanır, bu da sonuçta düşük bazal protein seviyelerine yol açar. Ancak, hasarlı organellerde mitokondriyal membran potansiyelinin kaybolması, proteinlerin mitokondri içine alınmasını durdurur ve PINK1'in dış mitokondriyal membranda (OMM) birikmesine neden olur. Buna karşılık, PINK1 sitoplazmik Parkin'i fosforile eder, mitokondri yüzeyine taşınmasını uyarır ve E3 ubiquitin ligaz aktivitesini uyarır. Aynı zamanda, PINK1 çeşitli OMM proteinleri üzerindeki önceden var olan veya Parkin'e bağlı ubiquitin moleküllerini fosforile eder. Parkin'in bu tür fosfo-ubikitin gruplarına bağlanması, onun otoinhibisyonunu bozar ve PINK1

fosforilasyonu ile doğrudan aktivasyonunu daha da kolaylaştırarak, başlangıç sinyali güçlendiren ve mitofaji yürütülmesini sağlayan ubiquitin zincirlerinin üretimi için ileri beslemeli bir mekanizma oluşturur (Palikaras, Lionaki ve Tavernarakis, 2018).

Otofagozomlar, ubiquitin etiketli mitokondrileri lizozomal bozunma için kapsüller. Ancak, ubiquitin zincirlerinin kendileri, izole otofajik membrana veya izole membrana konjuge ATG8 ailesi proteinlerine bağlanmaz. Bu nedenle, ubiquitinlenmiş kargoların bazı moleküler mekanizmalar aracılığıyla otofajik membrana bağlanması gerekir (Johansen ve Lamark, 2020). Otofaji adaptörleri, ubiquitin etiketli mitokondrileri tanıyan bir ubiquitin bağlayıcı alan ve esas olarak sekestrasom 1 (P62/SQSTM1), nükleer nokta proteini (NDP52/CALCOCO2), BRCA1 gen 1'in komşusu (NBR1), insan T hücreli lösemi virüsü tip I bağlayıcı protein 1 (TAX1BP1) ve optineurin (OPTN) içeren ATG8 ailesi proteinleriyle etkileşime giren bir LC3 etkileşim bölgesi (LIR) içeren proteinler olarak tanımlanır (Peng ve ark., 2017; Matsumoto ve ark., 2011; Turco ve ark., 2021; Wang ve ark., 2023).

PINK1–Parkin yolu, enerji homeostazını sürdürmek için mitokondri kaynaklı veziküller (MDV'ler) ve mitokondri dinamikleri gibi diğer mitokondriyal kalite kontrol mekanizmalarına müdahale eder. MDV'lerin detoksifikasyon sistemine katıldıkları düşünülmektedir, çünkü büyük miktarda kümelenmiş veya oksitlenmiş mitokondriyal protein ve lipitleri parçalanma veya dışarı atılma için peroksisomlara, lizozomlara veya multiveziküler gövdelere taşıdıkları gösterilmiştir. Hasarlı mitokondriyal içeriğin çıkarılması için otofajiden bağımsız şekilde çalışan bu mekanizma her zaman mitokondriyal fisyon gerektirmez ve tüm organeller yerine yalnızca hasarlı mitokondri parçalarının hedeflenen şekilde çıkarılmasıyla sonuçlanır (Sugiura ve ark., 2014; Picca ve ark., 2020).

Parkin bağımlı proteazomal yıkım yoluyla mitofusinlerin (MFN'lerin) dönüştürülmesi, mitokondriyal füzyonun engellenmesine ve böylece sağlıklı mitokondriyal ağdan hasarlı organellerin ayrılarak izole edilmesine neden olur (Cen ve ark., 2020, Nezich ve ark., 2015). Ek olarak, MFN2, mitokondriyal hasara yanıt olarak Parkin translokasyonu için bir iskele proteini olarak da işlev görebilir. PINK1, MFN2'yi fosforile ederek mitokondriyal ayrışmayı takiben Parkin ile ilişkisini tetikler (Wang ve ark., 2020). PINK1–Parkin aracılı MFN2 bozunumu, endoplazmik retikulum (ER)–mitokondri temas bölgelerini bozarak

hasarlı organelleri ayırır ve böylece bunların uzaklaştırılmasını kolaylaştırır (Gao ve ark., 2022). Bu sonuçlar, ER-mitokondri temaslarının, PINK1-Parkin aktivasyonu ve deubikitinasyon olaylarının meydana geldiği mitofaji için kritik lokuslar oluşturabileceğini düşündürmektedir. Özellikle, PINK1 ve Beclin1, mitokondriyle ilişkili zarlara çekilerek mitofajik uyarıyı takiben otofagozom oluşumu artırır (Yamano ve Youle, 2013). Dolayısıyla, ER-mitokondri temas bölgeleri, belirli OMM proteinlerini PINK1-Parkin'e bağlı bozunmadan koruyarak mitofajiyi olumsuz yönde düzenleyebilir ve böylece organel uzaklaştırılmasını baskılayabilir. Bozulmuş enerji metabolizması sırasında mitokondriyal hareketlilik azalır. Mitokondriyal membran potansiyelinin dağılması, mitokondriyi hücre iskeleti elemanlarına bağlayan OMM'nin bir Rho-GTPaz'ı olan Miro'nun PINK1'e bağlı fosforilasyonunu uyarır. Parkin, Miro proteinini ubiquitinleyerek işaretler, böylece bozunmasını uyarır ve mitokondriyal taşınmasını engeller. Böylelikle otofagozomlar tarafından izole edilebilen daha küçük ve hareketsiz mitokondriler oluşturarak mitofajiyi destekleyebilir (Greene ve ark., 2012).

1.2. Ubikitin Bağımsız Mitofaji Yolakları

Ubikitin bağımlı mitofajinin yanı sıra, son yıllarda ubiquitinasyon içermeyen, mitokondri etrafında otofagozom oluşumunu yönlendiren çeşitli düzenleyici mekanizmalar tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar, OMM üzerinde sürekli olarak yer alan ve LIR motifleri aracılığıyla LC3 veya GABA reseptörü ilişkili protein (GABARAP) ile doğrudan etkileşime girerek otofagozomal oluşumu ve ardından mitokondriyal eliminasyonu başlatan mitokondriyal reseptörlerin varlığına bağlıdır (Choubey, Zeb ve Kaasik, 2021). Akut organel hasarından sonra mitofajiyi düzenlediği görülen PINK1/Parkin yolunun aksine, mitofaji reseptörleri, çevresel strese bağlı hücresel yanıt olarak veya hücresel yeniden programlama ve farklılaşma sırasında mitokondriyal ağı yeniden düzenlenmesinde rol alan temel mekanizmalar olarak düşünülmektedir.

BCL2 etkileşimli protein 3 (BNIP3) ve NIP3 benzeri protein X (NIX/BNIP3L), başlangıçta hücre ölümünü destekleyen proteinler olarak tanımlanan iki mitofaji reseptörüdür, ancak daha sonraki çalışmalar mitokondrilerin seçici bozunmasındaki merkezi rollerini ortaya koymuştur (Zhang ve Ney, 2009). NIX proteininin nasıl aktive olduğu henüz anlaşılmamakla birlikte, NIX proteininde bulunan LIR motifine yakın serin

kalıntılarının fosforilasyonunun ve Rheb GTPaz'ın mitokondriye translokasyonunun NIX'in LC3'e olan afinitesini artırdığı ve böylece otofagozom oluşumunu başlattığı düşünülmektedir (Poole ve ark., 2021; Melser ve ark., 2013).

Mitofaji reseptörlerinin diğer örnekleri arasında FUN14 alanı içeren 1 (FUNDC1), BCL2 benzeri 13 (BCL2L13) ve FKBP propil izomeraz 8 (FKBP8) bulunur (Liu ve ark., 2023). NIX ve BNIP3'e benzer şekilde, FUNDC1 de hipoksi kaynaklı mitofajide rol oynar (Wu ve ark., 2016). BCL2L13, bir OMM proteini olan maya Atg32'nin işlevsel homologudur. Atg32, otofagozom oluşumunu başlatmak için LC3 homologu Atg8 ile etkileşime girer ve aktivitesi fosforilasyon tarafından uyarılır (Otsu, Murakawa ve Yamaguchi, 2015). Benzer şekilde, maya ikili hibrit deneyinde Atg8'e olan afinitesi nedeniyle bir mitofaji reseptörü olarak tanımlanan FKBP8, memeli hücrelerinde LIR'ye bağımlı bir şekilde LC3A'yı hasarlı mitokondriye çeken bir mitofaji reseptörü olarak görev yapar (Bhujabal ve ark., 2017). İlginç bir şekilde, NIX, BNIP3 ve FUNDC1, Parkin'in mitokondriyal yüzeye taşınmasını kolaylaştırırken, Parkin tarafından NIX'in ubiquitinasyonu, hasarlı organeller etrafında otofagozomların oluşumunu teşvik ederek uyarır bu durum farklı mitofaji yolları arasında bir çapraz konuşma olduğunu düşündürmektedir. Dahası, BNIP3 ve FUNDC1 reseptörleri, fisyon teşvik eden DRP1'in mitokondriye rekritmanını kolaylaştırarak ve İMM füzyonuna aracılık eden optik atrofi 1 (OPA1) kompleksinin ayrışmasını uyararak mitofajiyi etkinleştirir (Chen ve ark., 2016; Lee ve ark., 2011). Benzer şekilde, BCL2L13 ve FKBP8, DRP1'e bağımlı olmaksızın mitokondriyal degradasyonu uyarabilir. Bununla birlikte FKBP8'in işlevi iç mitokondri zarındaki OPA1 proteinine bağlıdır (Otsu, Murakawa ve Yamaguchi, 2015; Yoo ve ark., 2020).

Mitofaji reseptörleri çoğunlukla OMM'de lokalize olmakla birlikte, normal koşullarda İMM'de bulunan bazı proteinler de, membran bütünlüğünün bozulmasıyla mitokondri yüzeyinde açığa çıktıklarında benzer şekilde reseptör görevi görebilirler. Bu proteinlerden biri olan Prohibitin 2 (PHB2), LC3 ile etkileşimini yalnızca OMM'nin parçalanmasını takiben gerçekleştirebildiği için, Parkin'e bağımlı mitofajiyi tetikleyen bir İMM reseptörü olarak tanımlanmıştır. Bu süreç, Parkin aracılı ubiquitinasyonun ardından OMM proteinlerinin proteazomal olarak yıkımı ile mümkün hale gelir. Dahası, PHB2'nin PINK1'i stabilize ettiği, membran potansiyelinin kaybı veya protein

yanlış katlanması gibi stres koşullarında PARL proteazının stabilitesini ve aktivitesini negatif düzenleyerek Parkin ve OPTN'nin mitokondriye geri alımını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Wei ve ark., 2017).

Benzer şekilde, mitokondriye özgü bir fosfolipid olan Kardiyolipin esas olarak İMM'de lokalize olur, ancak hasarlı organellerin OMM'sine eksternalize edilir ve bir mitofaji reseptörü olarak görev yapar. Bununla birlikte PHB2'den farklı olarak, kardiyolipinin eksternalizasyonu OMM'nin yapısal bozulmasının bir sonucu olarak ortaya çıkmaz. Kardiyolipinin mitokondriyal dış zara taşınması mitokondriyal fosfolipid scramblase-3'ün (PLSCR3) ve mitokondriyal nükleozid difosfat kinaz D (NDPK-D)'den oluşan heksamerik intermembran boşluk protein kompleksinin fonksiyonuna bağlıdır. Kardiyolipin, mitokondriyal yüzeye ulaştığında doğrudan LC3 ile etkileşime girerek otofagozom oluşumunu başlatır. DRP1 doğrudan kardiyolipine bağlanarak organel fasyonunu teşvik eder ve böylece kardiyolipin translokasyonu ile mitokondriyal dinamikler arasında doğrudan bir bağlantı oluşturur (Bustillo-Zabalbeitia ve ark., 2014; Kagan ve ark., 2016).

2. Mitofaji Aktivasyonunda Rol Oynayan Sinyal Yolları

Mitofajinin aktivasyonu, hücresel stres koşullarına yanıt olarak devreye giren çok katmanlı sinyal yolları tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Enerji yetersizliği veya besin eksikliği gibi durumlarda, AMPK–ULK1 ekseni kritik bir rol oynar. AMPK, ULK1'i spesifik serin residülerinden fosforile ederek aktif hale getirir ve böylece hem genel otofaji hem de mitofajiyi başlatır. ULK1 ayrıca, mitofaji reseptörlerini doğrudan fosforile ederek reseptör aracılı mitofajiyi kolaylaştırır. Bu mekanizma, mitokondriyal kalite kontrolünde AMPK–ULK1 yolunun merkezî bir düzenleyici olduğunu gösterir (Nah ve ark., 2022).

Bunun yanı sıra, mitofaji belirli stres türlerine özgü sinyal yollarıyla da aktive edilebilir. Örneğin, hipoksi koşullarında HIF-1 α , hipoksiye yanıt olarak BNIP3 ve NIX ekspresyonunu artırır ve böylece mitokondri yıkımını tetikler (Zhao ve ark., 2020). Ayrıca, p38 ve ERK kinazlar mitofajiyi uyaran veya baskılayan görevler üstlenebilir; p38'in Parkin'i fosforile ederek aktivitesini azaltması veya ERK1/2'nin ULK1 bozunumunu artırması buna örnektir (He ve ark., 2018). Bu veriler, mitofajinin tek bir yol üzerinden değil, hücresel stres,

enerji durumu ve sinyal bağlamına bağlı olarak farklı yolların etkileşimiyle düzenlendiğini ortaya koymaktadır.

3. Mitofajinin Negatif Düzenleyicileri

Son yıllarda çeşitli insan patolojilerinin ortak paydası olarak bozulmuş mitofaji ortaya çıkmış ve aşırı organel temizliğinin hücresel ve organizma homeostazisi üzerinde zararlı etkilere sahip olabileceği giderek daha belirgin hale gelmektedir. Bu farkındalık, süreci olumsuz yönde düzenleyen proteinlerin keşfine yönelik yeni bir ilgiyi tetiklemiştir. Bu proteinlerin hedefli inhibisyonu, mitofajiyi artıran bir terapötik yaklaşım olarak hizmet edebilirken, indüksiyonları, kontrolsüz organel dönüşümüyle ilişkili patolojik durumlarda terapötik potansiyele sahiptir. Bununla birlikte, bu tür düzenleyicilerin manipülasyonuna, seçici veya genel otofajinin diğer biçimlerinin yanı sıra ek hücresel süreçlerdeki rollerinden kaynaklanan olası etkiler göz önünde bulundurularak büyük bir dikkatle yaklaşılmalıdır (Borbolis ve Palikaras, 2022).

Ubikitin spesifik proteaz (USP) 15, USP30 ve USP35 gibi deubikitinasyon enzimleri, Parkin tarafından üretilen ubikitin zincirlerini mitokondri hasarına yanıt olarak keser. Bu enzimlerin aşırı ekspresyonu, hasarlı mitokondrilerde deubikitinasyonu teşvik ederek Parkin aracılı mitofajiyi önler. Öte yandan, USP30 aktivitesinin azaltılması nöronlardaki mitokondrilerin bozunmasını güçlendirir. USP30 inhibitörleri mitofaji indüksiyonu için eşiği düşürür ve stres kaynaklı mitofajiyi uyarır. USP8, USP15, USP33 ve USP36'nın da PINK1-Parkin aracılı mitofajiyi pozitif veya negatif bir şekilde düzenlediği bildirilmiştir. Bu nedenle, ubikitinasyon ve deubikitinasyon olayları arasındaki hassas denge enerji homeostazını düzenler ve poli-ubikitin zincirlerinin hasarlı organeller için bir 'beni ye' sinyali olarak işlev görebileceğini düşündürür (Wang ve ark., 2023).

Benzer bir mitofajiyi inhibe edici rol, fosfataz ve tensin homologunun (PTEN) uzun izoformu olan PTEN-L için tanımlanmıştır; bu izoformun PINK1'i etkisiz hale getirdiği ve OMM'deki ubikitin moleküllerini defosforile ettiği, böylece Parkin'in aktivasyonunu ve mitokondriye taşınmasını engellediği gösterilmiştir (Wang ve ark., 2018).

Mitokondriyal ubikitin içeriğinin düzenlenmesi haricinde başka proteinlerin de farklı mekanizmalar aracılığıyla mitofaji üzerinde olumsuz etki

gösterdiği bulunmuştur. Bunlar arasında, Lösün Zengin Tekrar Kinaz 2 (LRRK2) özellikle ilgi çekicidir. LRRK2 kinaz aktivitesinin, mitokondrilerdeki PINK1 ve DRP1'i içeren protein-protein etkileşimlerini engelleyerek mitofajiyi baskıladığı rapor edilmiştir (Bonello ve ark., 2019).

4. Mitofaji ve Hastalıklar

Mitokondriler yaşlanma sürecinde önemli bir rol oynar. Mitokondrilerin işlevi azalır ve yaşlanmayla birlikte mitokondriyal DNA mutasyonları birikir. Yaşlanma sürecinde, işlevsiz mitokondrilerin özellikleri arasında mitokondri içeriğinin azalması, mitokondri morfolojisinin değişmesi, elektron taşıma zincirinin verimliliğinin azalması ve ROS üretiminin artması yer alır. Mitokondriyal kalite kontrol sistemi, özellikle mitofaji, yaşlanmanın derinleşmesiyle birlikte azalır. Bu değişikliklere, hastalıkların ortaya çıkması ve gelişmesi eşlik eder. Nöronların yüksek enerji tüketimi nedeniyle mitokondriler işlevleri açısından özellikle önemlidir ve bu da yaşlanmanın nörodejeneratif hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Sarkopeni, yaşlanmayla birlikte kas kütlesi ve işlev kaybına işaret eder ve moleküler mekanizması net değildir. Bununla birlikte özellikle mitofaji olmak üzere azalmış otofaji seviyeleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bazı çalışmalar, yaşlanan kaslarda NIX, PINK1 ve Parkin seviyelerinin arttığını bildirmiştir ve bu da yaşlanma karşıtı bir süreç olan mitofajinin yaşlanmayla birlikte aktive olduğunu düşündürmektedir. Mitofaji hasarlı mitokondrileri temizleyip mitokondri sağlığını geri kazandırabilse de yaşlanma sürecinin derinleşmesiyle mitofajinin ilgili işlevsel proteinleri oksitlenir ve bunun sonucunda işlevin zayıflaması meydana gelir; bu da hasarlı mitokondrileri temizlemeye yeterli olmaz ve böylece yaşlanma hızlanır. Egzersizin mitofajiyi artırmanın bir yolu olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar, Parkin'in egzersizle tetiklenen mitofajide önemli bir rol oynadığını göstermiştir, bu da Parkin'in mitofaji düzenleyici bir protein olarak iskelet kasındaki mitofaji sürecine katıldığını ve iskelet kasının yaşlanmasında kritik bir rol oynadığını düşündürmektedir. Bu bulgular, mitofajinin indüklenmesinin yaşlanmayla ilişkili hastalıkların tedavisinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Cen ve ark., 2021).

Alzheimer hastalığı (AD), en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biri olarak tanımlanmaktadır. Preklinik çalışmalar, AD hastalarının nöronlarında

mitofaji seviyesinde önemli miktarda bir düşüş olduğunu göstermektedir (Song, Zhao ve Song, 2021). Parkinson hastalığında (PD) hasarlı ve işlevsiz mitokondri birikimi gözlemlenmiş ve bu da mitokondriyal ağ homeostazının bozulduğuna işaret etmektedir. *İn vivo* çalışmalarda, PINK1 geninin nakavt edildiği farelerde substantia nigra'da dopaminerjik nöronlarda ilerleyici bir hücre kaybı olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgular mitokondriyal disfonksiyonun PD patogenezi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve mitofaji indüksiyonunun PD patolojisini iyileştirebileceğini düşündürmektedir (Cai ve ark., 2019).

Karaciğer dokusunun fonksiyonunun sürdürülebilmesi için hasarlı mitokondrilerin zamanında ve etkili bir şekilde uzaklaştırılması büyük bir önem arz etmektedir. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), metabolik sendromla ilişkili karakteristik bir karaciğer hastalığıdır. NAFLD modellerinde mitofaji inhibitörlerinin seviyelerinin arttığı ve mitofaji ara maddelerinin biriktiği bulunmuştur. Mst1, karaciğer rejenerasyonu ile ilişkili bir hücre sağkalım düzenleyicisidir ve yüksek yağlı diyetle ilişkili yağlı karaciğer hastalığında yukarı regüle edildiği rapor edilmiştir. Artan Mst1'in, AMPK yolunu bloke ettiği ve böylece Parkin ekspresyonunu azaltarak Parkin proteiniyle ilişkili mitofaji yolunu baskıladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte AMPK'nin farmakolojik olarak aktive edilmesi NAFLD'de mitofajiyi yeniden uyarmakta ve mitokondriyal kalite kontrol sisteminin kısmen yeniden kazanılmasını sağlamaktadır. Bu bulgular mitofaji mekanizmalarının hedeflenmesinin NAFLD patofizyolojisinin anlaşılması ve potansiyel terapötik hedeflerin geliştirilmesi açısından önemli bir fırsat sunar (Smith ve ark., 2016).

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) patogenezinde hipergliseminin neden olduğu vasküler hasarın altında yatan karmaşık mekanizmalar hala karmaşık ve tamamen açıklanmamış olsa da yüksek hücre içi glikoz düzeylerinin reaktif ROS oluşumuna katkıda bulunduğu kabul görmektedir. Artan kanıtlar, mitofajinin tip 1 ve tip 2 diyabette çok önemli olduğunu ve hiperglisemi koşulları sırasında aşırı ROS'u ortadan kaldırmak için bir düzenleyici olarak hareket etme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Prediyabetli bireylerde mitofaji sürecinde görülen adaptif artış, mitokondriyal oksidatif stresi ve hasarı sınırlayarak T2DM'nin ilerlemesini önleyebilir veya geciktirebilir ve böylece β -hücre fonksiyonunun korunmasını destekleyebilir (Hushmandi ve ark., 2024).

Mitofaji, kardiyovasküler homeostazı sürdürmek ve miyokardiyumu korumak için de oldukça önemlidir. İskemi sonrası reperfüzyon miyokardiyal sağkalım için kritik bir öneme sahipken, ROS üretimi yoluyla oksidatif hasarı önemli ölçüde artırır ve miyokardiyal hücre ölümüne neden olur. Mitokondriyal ROS, İMM'deki mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözenəğinin (mPTP) açılmasını tetikler. I/R sırasında mPTP'nin açılması ATP üretiminin geri kazanılmasını engeller ve nekroz yoluyla kardiyomiyosit ölümüne neden olur. Genel olarak, mitofaji kalpte aktive olur ve hasarlı mitokondrilerden kaynaklanan hasarları hafifleterek ve iyileşme için mitokondriyal biyogenezi teşvik ederek I/R sırasında koruyucu bir rol oynar. Miyokard enfarktüsünün (MI) kronik fazında hacim aşırı yüklenmesi gözlemlenir ve bu durum kalp hipertrofisine, odacık genişlemesine ve kalp yetmezliğine de yol açar. Parkin'in MI sonrası kardiyomiyositlerde mitofaji için gerekli olduğu, Parkin eksikliğinin MI sonrası kardiyak yeniden şekillenmenin ve kalp yetmezliğinin şiddetlenmesine yol açtığı gösterilmiştir. Diyabetik kardiyomiyopati, insülin eksikliği nedeniyle substrat kullanımında glikozdan yağ asitlerine doğru bir kayma ile ilişkilidir. Enerji üretimi için yağ asitlerinin artan kullanımı daha fazla oksidatif strese neden olur ve sonuçta mitokondriyal hasara yol açar. Mitokondriyal disfonksiyon ayrıca yağ asidi alımı ve katabolizma arasında bir dengesizliğe neden olarak lipid damlacıklarının birikmesine ve lipotoksisiteye yol açar. Artan kanıtlar, mitofajinin diyabetik kalplerde mitokondriyal fonksiyonun sürdürülmesinde de kritik bir rol oynadığını göstermektedir (Titus ve ark., 2023).

Mitofajinin kanser başlangıcında ve ilerlemesinde kesin rolü karmaşıktır ve hâlâ tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. İşlevi, kanser türü, evresi, genetik faktörler ve meydana geldiği spesifik mikroçevre dahil olmak üzere çeşitli faktörlere büyük ölçüde bağlıdır. Genel otofajiye benzer şekilde, mitofaji başlangıçta hasarlı mitokondrilerden kaynaklanan ROS üretimini azaltarak dönüşmemiş hücrelerde tümör baskılayıcı etkiler gösterir, böylece genomik stabiliteyi korur ve kanser gelişimini sınırlar. Ancak, kanser ilerledikçe, mitofajinin rolü, apoptozu azaltmada ve hücrenin kansere özgü stresli koşullara adaptasyonuna yardımcı olmada ve hücre sağ kalımını desteklemeye doğru kaymaktadır. Kanser bağlamında mitofajinin bu ikili yapısı belirsizliğe yol açarak, terapötik amaçlar için hedeflenmesini zorlaştırır (Deepak ve ark., 2024).

5. Mitofajinin Terapötik Hedeflenmesi

Mitofajinin yaygın kronik insan hastalıklarında oynadığı önemli rol göz önüne alındığında, mitokondriyle ilişkili patolojileri tedavi etmek için mitofajinin farmakolojik olarak düzenlenmesine karşı artan bir ilgi vardır. Bununla birlikte, bugüne kadar mitofaji modülatörleri hakkında yalnızca birkaç insan çalışması bildirilmiştir. Mevcut verilerin büyük çoğunluğu klinik öncesi çalışmalardan gelmektedir (Doblado ve ark., 2021).

Bitki polifenolü olan Berberin'in mitofajiyi başlatma yeteneği farklı kanser hücrelerinde gösterilmiştir. Berberin'in, otofaji-lizozomal yolu ve dolayısıyla mitofajiyi uyaran AMPK yolunu aktive ettiği bulundu (Um ve ark., 2023). Bir diğer umut vadeden mitofaji indükleyicisi ise Resveratrol'dür. Hellebore köklerinden izole edilen resveratrolün birçok hücre tipinde mitofajiyi uyardığı ve otofaji-lizozomal yolun düzenleyicilerinden biri olan sirtuin-1 (SIRT1)'in aktivasyonu yoluyla mitofajiyi aktive ettiği gösterildi (Wu ve ark., 2011). Bağışıklık sistemini baskılayan bir ajan olan rapamisin neoplastik hücre tipleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde mitofajiyi tetikler. Rapamisin, memeli rapamisin hedefi (mTOR) kompleksi 1'i inhibe ederek mitofajiyi başlatır (Wang ve ark., 2021). Diyabet ilacı Metformin'inde otofaji-lizozomal sistemin temel bir modülatörü olan AMPK yoluyla mitofajiyi uyardığı bulundu (Bhansali, Bhansali ve Dhawan, 2020). Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) öncülleri olan nikotinamid ribozid (NR) ve nikotinamid mononükleotid (NMN)'in de çeşitli model sistemlerinde mitofajiyi düzenlediği bildirilmiştir (Vannini ve ark., 2019). Ürolithin A ile yürütülen klinik çalışmalar, bu bileşiğin güvenli ve etkili bir mitofaji indükleyicisi olduğunu ve iskelet kası sağlığını önemli düzeyde desteklediğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, mitofajinin hedeflenmesinin yaşlanmayla ilişkili hastalıkların tedavisi için güçlü bir terapötik hedef olabileceğini göstermektedir (Cen ve ark., 2021). Melatonin tedavisinin, aterosklerotik bir fare modelinde Parkin/SIRT3/FOXO3 yolunun aktivasyonu ile mitofajiyi teşvik ettiği rapor edildi (Ma ve ark., 2018). Antihelmintik bir ilaç olan niklosamid ve onun analogu AM85 (Dibromsalan)'in, birincil kortikal nöronlarda ve HeLa hücrelerinde PINK1'i aktive ederek PINK1/parkin mitofaji yolunu tetiklediği bulundu (Barini ve ark., 2018). Miyokardiyal IR hasarına karşı koruyucu etki gösterdiği bilinen Gerontoksanton I (GeX1) ve Makluraksanton'un (McX), PINK1 stabilizasyonunu ve Parkin fosforilasyonunu teşvik ettiği ve TOMM20 ve

TIMM23 gibi mitofaji ile ilişkili proteinlerin bozunmasını başlatarak PINK1-Parkin yoluyla mitofajiyi başlattığı gösterildi (Xiang ve ark., 2020). *Panax notoginse*’den elde edilen bir saponin olan Notoginsenoside R1 (NGR1), leptin reseptörü KO farelerinin retinalarında mitofajiyi artırdığı rapor edilmiş ve diyabetik retinopati tedavisi için potansiyel bir aday olarak ileri sürülmüştür (Zhou ve ark., 2019). Rhodiola’dan elde edilen bir fenilpropanoid glikozit olan Salidroside (Sal)’in Parkin aracılı mitofaji aktivasyonunu uyararak omurilar arası disk dejenerasyonunun iyileştirilmesinde etkili olduğu gösterildi (Wang ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2018).

SONUÇ

Mitofaji, hücrelerin mitokondriyal kalite kontrolünü sağlayan temel bir mekanizma olarak hem sağlıklı fizyolojinin sürdürülmesinde hem de çeşitli hastalık süreçlerinin gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Mitofajinin moleküler düzenlenmesini, sinyal yollarını ve reseptör mekanizmalarını anlamaya yönelik çalışmalar mitokondriyal bozukluklara bağlı hastalıkların etiyolojisini çözmemize ve mitofajiyi hedef alan potansiyel terapötik stratejilerin geliştirilmesine önemli bir katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Barini, E., Miccoli, A., Tinarelli, F., Mulholland, K., Kadri, H., Khanim, F., Stojanovski, L., Read, K. D., Burness, K., Blow, J. J., Mehellou, Y., & Muqit, M. M. K. (2018). The Anthelmintic Drug Niclosamide and Its Analogues Activate the Parkinson's Disease Associated Protein Kinase PINK1. *Chembiochem : a European journal of chemical biology*, 19(5): 425–429. <https://doi.org/10.1002/cbic.201700500>
- Bhansali, S., Bhansali, A., & Dhawan, V. (2020). Metformin promotes mitophagy in mononuclear cells: a potential in vitro model for unraveling metformin's mechanism of action. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1463(1): 23–36. <https://doi.org/10.1111/nyas.14141>
- Bhujabal, Z., Birgisdottir, Å. B., Sjøttem, E., Brenne, H. B., Øvervatn, A., Habisov, S., Kirkin, V., Lamark, T., & Johansen, T. (2017). FKBP8 recruits LC3A to mediate Parkin-independent mitophagy. *EMBO reports*, 18(6): 947–961. <https://doi.org/10.15252/embr.201643147>
- Bonello, F., Hassoun, S. M., Mouton-Liger, F., Shin, Y. S., Muscat, A., Tesson, C., Lesage, S., Beart, P. M., Brice, A., Krupp, J., Corvol, J. C., & Corti, O. (2019). LRRK2 impairs PINK1/Parkin-dependent mitophagy via its kinase activity: pathologic insights into Parkinson's disease. *Human molecular genetics*, 28(10): 1645–1660. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz004>
- Borboldis, F., & Palikaras, K. (2022). The compartmentalised nature of neuronal mitophagy: molecular insights and implications. *Expert reviews in molecular medicine*, 24: e38. <https://doi.org/10.1017/erm.2022.31>
- Bustillo-Zabalbeitia, I., Montessuit, S., Raemy, E., Basañez, G., Terrones, O., & Martinou, J. C. (2014). Specific interaction with cardiolipin triggers functional activation of Dynamin-Related Protein 1. *PloS one*, 9(7): e102738. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102738>
- Cai, X., Qiao, J., Knox, T., Iriah, S., Kulkarni, P., Madularu, D., Morrison, T., Waszczak, B., Hartner, J. C., & Ferris, C. F. (2019). In search of early neuroradiological biomarkers for Parkinson's Disease: Alterations in resting state functional connectivity and gray matter microarchitecture

- in PINK1 α -/- rats. *Brain research*, 1706: 58–67.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.10.033>
- Cen, X., Chen, Y., Xu, X., Wu, R., He, F., Zhao, Q., Sun, Q., Yi, C., Wu, J., Najafov, A., & Xia, H. (2020). Pharmacological targeting of MCL-1 promotes mitophagy and improves disease pathologies in an Alzheimer's disease mouse model. *Nature communications*, 11(1): 5731. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19547-6>
- Cen, X., Zhang, M., Zhou, M., Ye, L., & Xia, H. (2021). Mitophagy Regulates Neurodegenerative Diseases. *Cells*, 10(8): 1876. <https://doi.org/10.3390/cells10081876>
- Chen, M., Chen, Z., Wang, Y., Tan, Z., Zhu, C., Li, Y., Han, Z., Chen, L., Gao, R., Liu, L., & Chen, Q. (2016). Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics and mitophagy. *Autophagy*, 12(4): 689–702. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1151580>
- Choubey, V., Zeb, A., & Kaasik, A. (2021). Molecular Mechanisms and Regulation of Mammalian Mitophagy. *Cells*, 11(1): 38. <https://doi.org/10.3390/cells11010038>
- Deepak, K., Roy, P. K., Das, C. K., Mukherjee, B., & Mandal, M. (2024). Mitophagy at the crossroads of cancer development: Exploring the role of mitophagy in tumor progression and therapy resistance. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*, 1871(6): 119752. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2024.119752>
- Doblado, L., Lueck, C., Rey, C., Samhan-Arias, A. K., Prieto, I., Stacchiotti, A., & Monsalve, M. (2021). Mitophagy in Human Diseases. *International journal of molecular sciences*, 22(8): 3903. <https://doi.org/10.3390/ijms22083903>
- Gao, X. Y., Yang, T., Gu, Y., & Sun, X. H. (2022). Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: From Mechanistic Insights to Therapy. *Frontiers in aging neuroscience*, 14: 885500. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.885500>
- Greene, A. W., Grenier, K., Aguileta, M. A., Muise, S., Farazifard, R., Haque, M. E., McBride, H. M., Park, D. S., & Fon, E. A. (2012). Mitochondrial processing peptidase regulates PINK1 processing, import and Parkin recruitment. *EMBO reports*, 13(4): 378–385. <https://doi.org/10.1038/embor.2012.14>

- He, Y., She, H., Zhang, T., Xu, H., Cheng, L., Yepes, M., Zhao, Y., & Mao, Z. (2018). p38 MAPK inhibits autophagy and promotes microglial inflammatory responses by phosphorylating ULK1. *The Journal of cell biology*, 217(1): 315–328. <https://doi.org/10.1083/jcb.201701049>
- Hushmandi, K., Einollahi, B., Aow, R., Suhairi, S. B., Klionsky, D. J., Aref, A. R., Reiter, R. J., Makvandi, P., Rabiee, N., Xu, Y., Nabavi, N., Saadat, S. H., Farahani, N., & Kumar, A. P. (2024). Investigating the interplay between mitophagy and diabetic neuropathy: Uncovering the hidden secrets of the disease pathology. *Pharmacological research*, 208: 107394. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107394>
- Johansen, T., & Lamark, T. (2020). Selective Autophagy: ATG8 Family Proteins, LIR Motifs and Cargo Receptors. *Journal of molecular biology*, 432(1): 80–103. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.07.016>
- Kagan, V. E., Jiang, J., Huang, Z., Tyurina, Y. Y., Desbourdes, C., Cottet-Rousselle, C., Dar, H. H., Verma, M., Tyurin, V. A., Kapralov, A. A., Cheikhi, A., Mao, G., Stolz, D., St Croix, C. M., Watkins, S., Shen, Z., Li, Y., Greenberg, M. L., Tokarska-Schlattner, M., Boissan, M., ... Schlattner, U. (2016). NDPK-D (NM23-H4)-mediated externalization of cardiolipin enables elimination of depolarized mitochondria by mitophagy. *Cell death and differentiation*, 23(7): 1140–1151. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.160>
- Lee, Y., Lee, H. Y., Hanna, R. A., & Gustafsson, Å. B. (2011). Mitochondrial autophagy by Bnip3 involves Drp1-mediated mitochondrial fission and recruitment of Parkin in cardiac myocytes. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 301(5): H1924–H1931. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00368.2011>
- Liu, L., Li, Y., Chen, G., & Chen, Q. (2023). Crosstalk between mitochondrial biogenesis and mitophagy to maintain mitochondrial homeostasis. *Journal of biomedical science*, 30(1): 86. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00975-7>
- Ma, S., Chen, J., Feng, J., Zhang, R., Fan, M., Han, D., Li, X., Li, C., Ren, J., Wang, Y., & Cao, F. (2018). Melatonin Ameliorates the Progression of Atherosclerosis via Mitophagy Activation and NLRP3 Inflammasome Inhibition. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018: 9286458. <https://doi.org/10.1155/2018/9286458>

- Matsumoto, G., Wada, K., Okuno, M., Kurosawa, M., & Nukina, N. (2011). Serine 403 phosphorylation of p62/SQSTM1 regulates selective autophagic clearance of ubiquitinated proteins. *Molecular cell*, 44(2): 279–289. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.07.039>
- Melser, S., Chatelain, E. H., Lavie, J., Mahfouf, W., Jose, C., Obre, E., Goorden, S., Priault, M., Elgersma, Y., Rezvani, H. R., Rossignol, R., & Bénard, G. (2013). Rheb regulates mitophagy induced by mitochondrial energetic status. *Cell metabolism*, 17(5): 719–730. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.014>
- Nah, J., Shirakabe, A., Mukai, R., Zhai, P., Sung, E. A., Ivessa, A., Mizushima, W., Nakada, Y., Saito, T., Hu, C., Jung, Y. K., & Sadoshima, J. (2022). Ulk1-dependent alternative mitophagy plays a protective role during pressure overload in the heart. *Cardiovascular research*, 118(12): 2638–2651. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac003>
- Nezich, C. L., Wang, C., Fogel, A. I., & Youle, R. J. (2015). MiT/TFE transcription factors are activated during mitophagy downstream of Parkin and Atg5. *The Journal of cell biology*, 210(3): 435–450. <https://doi.org/10.1083/jcb.201501002>
- Otsu, K., Murakawa, T., & Yamaguchi, O. (2015). BCL2L13 is a mammalian homolog of the yeast mitophagy receptor Atg32. *Autophagy*, 11(10): 1932–1933. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1084459>
- Palikaras, K., Lionaki, E., & Tavernarakis, N. (2018). Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology. *Nature cell biology*, 20(9): 1013–1022. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0176-2>
- Peng, H., Yang, J., Li, G., You, Q., Han, W., Li, T., Gao, D., Xie, X., Lee, B. H., Du, J., Hou, J., Zhang, T., Rao, H., Huang, Y., Li, Q., Zeng, R., Hui, L., Wang, H., Xia, Q., Zhang, X., ... Hu, R. (2017). Ubiquitylation of p62/sequestosome1 activates its autophagy receptor function and controls selective autophagy upon ubiquitin stress. *Cell research*, 27(5): 657–674. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.40>
- Picca, A., Faitg, J., Auwerx, J., Ferrucci, L., & D'Amico, D. (2023). Mitophagy in human health, ageing and disease. *Nature metabolism*, 5(12): 2047–2061. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00930-8>

- Picca, A., Guerra, F., Calvani, R., Coelho-Junior, H. J., Bossola, M., Landi, F., Bernabei, R., Bucci, C., & Marzetti, E. (2020). Generation and Release of Mitochondrial-Derived Vesicles in Health, Aging and Disease. *Journal of clinical medicine*, 9(5): 1440. <https://doi.org/10.3390/jcm9051440>
- Poole, L. P., Bock-Hughes, A., Berardi, D. E., & Macleod, K. F. (2021). ULK1 promotes mitophagy via phosphorylation and stabilization of BNIP3. *Scientific reports*, 11(1): 20526. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00170-4>
- Smith, B. K., Marcinko, K., Desjardins, E. M., Lally, J. S., Ford, R. J., & Steinberg, G. R. (2016). Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: role of AMPK. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 311(4): E730–E740. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00225.2016>
- Song, M., Zhao, X., & Song, F. (2021). Aging-Dependent Mitophagy Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Molecular neurobiology*, 58(5): 2362–2378. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02248-y>
- Sugiura, A., McLelland, G. L., Fon, E. A., & McBride, H. M. (2014). A new pathway for mitochondrial quality control: mitochondrial-derived vesicles. *The EMBO journal*, 33(19): 2142–2156. <https://doi.org/10.15252/embj.201488104>
- Titus, A. S., Sung, E. A., Zablocki, D., & Sadoshima, J. (2023). Mitophagy for cardioprotection. *Basic research in cardiology*, 118(1): 42. <https://doi.org/10.1007/s00395-023-01009-x>
- Turco, E., Savova, A., Gere, F., Ferrari, L., Romanov, J., Schuschnig, M., & Martens, S. (2021). Reconstitution defines the roles of p62, NBR1 and TAX1BP1 in ubiquitin condensate formation and autophagy initiation. *Nature communications*, 12(1): 5212. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25572-w>
- Um, J. H., Lee, K. M., Kim, Y. Y., Lee, D. Y., Kim, E., Kim, D. H., & Yun, J. (2023). Berberine Induces Mitophagy through Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase and Ameliorates Mitochondrial Dysfunction in PINK1 Knockout Mouse Embryonic Fibroblasts. *International journal of molecular sciences*, 25(1): 219. <https://doi.org/10.3390/ijms25010219>

- Vannini, N., Campos, V., Girotra, M., Trachsel, V., Rojas-Sutterlin, S., Tratwal, J., Ragusa, S., Stefanidis, E., Ryu, D., Rainer, P. Y., Nikitin, G., Giger, S., Li, T. Y., Semilietof, A., Oggier, A., Yersin, Y., Tauzin, L., Pirinen, E., Cheng, W. C., Ratajczak, J., ... Naveiras, O. (2019). The NAD-Booster Nicotinamide Riboside Potently Stimulates Hematopoiesis through Increased Mitochondrial Clearance. *Cell stem cell*, 24(3): 405–418.e7. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.02.012>
- Wang, C., Wang, Q., Lou, Y., Xu, J., Feng, Z., Chen, Y., Tang, Q., Zheng, G., Zhang, Z., Wu, Y., Tian, N., Zhou, Y., Xu, H., & Zhang, X. (2018). Salidroside attenuates neuroinflammation and improves functional recovery after spinal cord injury through microglia polarization regulation. *Journal of cellular and molecular medicine*, 22(2): 1148–1166. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13368>
- Wang, H., Fu, J., Xu, X., Yang, Z., & Zhang, T. (2021). Rapamycin Activates Mitophagy and Alleviates Cognitive and Synaptic Plasticity Deficits in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 76(10): 1707–1713. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab142>
- Wang, L., Cho, Y. L., Tang, Y., Wang, J., Park, J. E., Wu, Y., Wang, C., Tong, Y., Chawla, R., Zhang, J., Shi, Y., Deng, S., Lu, G., Wu, Y., Tan, H. W., Pawijit, P., Lim, G. G., Chan, H. Y., Zhang, J., Fang, L., ... Shen, H. M. (2018). Author Correction: PTEN-L is a novel protein phosphatase for ubiquitin dephosphorylation to inhibit PINK1-Parkin-mediated mitophagy. *Cell research*, 28(8): 872–873. <https://doi.org/10.1038/s41422-018-0068-9>
- Wang, S., Long, H., Hou, L., Feng, B., Ma, Z., Wu, Y., Zeng, Y., Cai, J., Zhang, D. W., & Zhao, G. (2023). The mitophagy pathway and its implications in human diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1): 304. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01503-7>
- Wang, W., Chen, X., Zhang, L., Yi, J., Ma, Q., Yin, J., Zhuo, W., Gu, J., & Yang, M. (2020). Atomic structure of human TOM core complex. *Cell discovery*, 6, 67. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00198-2>
- Wei, Y., Chiang, W. C., Sumpter, R., Jr, Mishra, P., & Levine, B. (2017). Prohibitin 2 Is an Inner Mitochondrial Membrane Mitophagy Receptor.

- Cell*,168(1-2): 224–238.e10.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.042>
- Wu, W., Lin, C., Wu, K., Jiang, L., Wang, X., Li, W., Zhuang, H., Zhang, X., Chen, H., Li, S., Yang, Y., Lu, Y., Wang, J., Zhu, R., Zhang, L., Sui, S., Tan, N., Zhao, B., Zhang, J., Li, L., ... Feng, D. (2016). FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics at the ER-mitochondrial contact site under hypoxic conditions. *The EMBO journal*, 35(13): 1368–1384.
<https://doi.org/10.15252/embj.201593102>
- Wu, Y., Li, X., Zhu, J. X., Xie, W., Le, W., Fan, Z., Jankovic, J., & Pan, T. (2011). Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease. *Neuro-Signals*, 19(3): 163–174.
<https://doi.org/10.1159/000328516>
- Xiang, Q., Wu, M., Zhang, L., Fu, W., Yang, J., Zhang, B., Zheng, Z., Zhang, H., Lao, Y., & Xu, H. (2020). Gerontoxanthone I and Macluraxanthone Induce Mitophagy and Attenuate Ischemia/Reperfusion Injury. *Frontiers in pharmacology*, 11, 452.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00452>
- Yamano, K., & Youle, R. J. (2013). PINK1 is degraded through the N-end rule pathway. *Autophagy*, 9(11): 1758–1769.
<https://doi.org/10.4161/auto.24633>
- Yoo, S. M., Yamashita, S. I., Kim, H., Na, D., Lee, H., Kim, S. J., Cho, D. H., Kanki, T., & Jung, Y. K. (2020). FKBP8 LIRL-dependent mitochondrial fragmentation facilitates mitophagy under stress conditions. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 34(2): 2944–2957.
<https://doi.org/10.1096/fj.201901735R>
- Zhang, J., & Ney, P. A. (2009). Role of BNIP3 and NIX in cell death, autophagy, and mitophagy. *Cell death and differentiation*, 16(7): 939–946. <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.16>
- Zhang, Z., Xu, T., Chen, J., Shao, Z., Wang, K., Yan, Y., Wu, C., Lin, J., Wang, H., Gao, W., Zhang, X., & Wang, X. (2018). Parkin-mediated mitophagy as a potential therapeutic target for intervertebral disc degeneration. *Cell death & disease*, 9(10): 980.
<https://doi.org/10.1038/s41419-018-1024-9>

- Zhao, J. F., Rodger, C. E., Allen, G. F. G., Weidlich, S., & Ganley, I. G. (2020). HIF1 α -dependent mitophagy facilitates cardiomyoblast differentiation. *Cell stress*, 4(5): 99–113. <https://doi.org/10.15698/cst2020.05.220>
- Zhou, P., Xie, W., Meng, X., Zhai, Y., Dong, X., Zhang, X., Sun, G., & Sun, X. (2019). Notoginsenoside R1 Ameliorates Diabetic Retinopathy through PINK1-Dependent Activation of Mitophagy. *Cells*, 8(3): 213. <https://doi.org/10.3390/cells8030213>

BÖLÜM 10

MİTOKONDRIYAL MİKRORNA'LAR (MİTOMİR'LER): MİTOKONDRIDEKİ FONKSİYONLARI VE KANSER HÜCRE METABOLİZMASINDAKİ ROLLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Sümeyya Deniz AYBEK¹

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18074986>

¹Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
sumeyyadenizaybek@odu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-9957-5485

GİRİŞ

Kanser hücreleri, normal hücrelerle karşılaştırıldığında belirgin moleküler, morfolojik ve işlevsel özellikler gösterir (Fouad ve Aanei, 2017). Hücresel metabolizmanın yeniden düzenlenmesi olarak tanımlanan metabolik yeniden programlama, kanser hücrelerinin metabolik esnekliğinden kaynaklanan karakteristik özelliklerinden biridir. Bu bağlamda, ‘Warburg etkisi’ olarak adlandırılan metabolik fenomende kanser hücreleri, yeterli oksijen ve işlevsel mitokondriler bulunsu dahi enerji üretiminin büyük bir kısmını glikoliz yoluyla sağlamaya devam eder. Bu metabolik geçiş, anabolik süreçler için glikoz alımını ve CO₂ üretimini artırarak, hücre çoğalması ve tümör mikroçevresinin asidik hâle gelmesi için gerekli biyomoleküllerin sentezini destekler; artan laktik asit salınımı ise kanser hücrelerinin invazyonunu kolaylaştırır. Kanser hücreleri ayrıca, karbon metabolizmasında kritik bir rol oynayan glutamini yüksek konsantrasyonlarda alır. Glutamin metabolizması, karbonları trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne yönlendirerek oksidatif fosforilasyon aracılığıyla enerji üretimi ve biyosentetik öncüllerin sağlanmasını destekler. Glutamin, nitrojen metabolizmasında da görev alarak amino asitler, nükleotidler ve amino şekerlerin biyosentezi için gerekli metabolik öncülleri sağlar. Ayrıca, glutaminin etkilediği diğer yollar arasında, anabolik reaksiyonlar ve redoks dengesini sürdüren nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) metabolizması yer alır. NADPH üretimi, serine bağımlı tek karbonlu yol ve pentoz fosfat yolu aracılığıyla gerçekleşir; bu yollar, süksinat dehidrogenaz (SDH): fumarat hidrataz (FH) ve izositrat dehidrogenaz 1 veya 2 (IDH1/IDH2) gibi TCA döngüsü enzimlerinin işlevini etkileyen onkometabolitlerin (2-hidroksiglutarat [2-HG], süksinat ve fumarat) üretiminde rol oynar. (Rosolen ve ark., 2023).

Mitokondriler, hücresel metabolizma ve biyoenerjetik süreçlerini yöneten dinamik organellerdir. Değişen endojen ve ekzojen ortamlara hızlı hücresel adaptasyon sağlayan mitokondriler, kanser gelişimi sırasında metabolik yeniden programlamada merkezi bir rol oynar. Mitokondriyal DNA (mtDNA) ve genomik DNA’nın kontrolü altında olan mitokondriler, aktivitelerini ve biyogenezlerini hücre ihtiyaçlarına göre ayarlar. Kanserde, mtDNA’da mitokondriyal fonksiyonları devre dışı bırakmayan, bunun yerine enerji metabolizmasını değiştirerek kanser hücresi büyümesini destekleyen çok sayıda mutasyon tespit edilmiştir. Artan kanıtlar, mtDNA mutasyonlarının,

mtDNA epigenetik değişikliklerinin ve mikroRNA (miRNA) aracılı düzenlemelerin, değişen tümör mikroçevresine yanıt olarak çeşitli sinyal yollarını dinamik biçimde yeniden programladığını göstermektedir. Bu mitokondriyal yeniden düzenlemeler, kanserin başlangıcında ve ilerlemesinde kritik rol oynamaktadır. Aynı zamanda kemoterapiye karşı gelişen direnç mekanizmalarına da önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Wagner ve ark., 2022).

miRNA'lar, gen ifadesini transkripsiyon sonrası düzenleyen, yüksek oranda korunmuş endojen kodlamayan küçük RNA'lardır (Yan ve ark., 2019). MiRNA'lar tarafından mitokondriyal ilişkili işlevlerin modülasyonu, sitoplazmadan (çekirdekte sentezlenen) mRNA'ları hedef alarak ve/veya miRNA'ları mtDNA kodlu mRNA'lara bağlanmak üzere mitokondriye aktararak gerçekleşebilir. Çekirdeğe ek olarak bazı miRNA'lar mitokondriyal genomdan köken alır. İnsan mtDNA'sında yaklaşık 150 miRNA dizisi tanımlanmıştır. Ancak, mitokondriyal genlerden kaynaklanan miRNA transkripsiyonlarının kesin yeri henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Mitokondride yer alan ve mitokondriyal işlevleri düzenleyen bu miRNA'ların tamamı 'mitomiR'ler' olarak adlandırılır (Fan ve ark., 2019; Vendramin, Marine ve Leucci, 2017). MiRNA'lar, mitokondri aracılı apoptoz ve mitofaji süreçlerinin belirgin olduğu kanser tiplerinde, çoklu kemoterapi direncinin gelişiminde ve tümör rekürrensinde anahtar düzenleyiciler olarak tanımlanmaktadır (Fan ve ark., 2019). Kanser hücrelerindeki bozulmuş mitokondriyal işlevleri doğrudan tersine çevirmek için miRNA ekspresyon düzeylerini manipüle etmek, tedaviye duyarlılığın artmasına ve nüks oranlarının azalmasına yol açabilecek umut verici bir tedavi stratejisinin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır (Wagner ve ark., 2022).

Bu kitap bölümünde ilk olarak, mitokondrinin hücresel işlevlerdeki merkezi rolü, mitokondri ve nükleus arasında gerçekleşen çapraz iletişim, miRNA'ların biyosentezi ve mitokondriye taşıma mekanizmalarını açıklayacağız. İkinci olarak, bu küçük moleküllerin mitokondrideki rolünü ayrıntılı şekilde ele alacağız. Bölümün son kısmında ise, mitomiR'lerin kanser hücre metabolizmasındaki işlevlerini ele alarak bu küçük RNA'ların kanser bağlamındaki önemini anlatacağız.

1. Mitokondrinin Hücresel İşlevlerdeki Merkezi Rolü

Mitokondriler, hücresel metabolizma, stres tepkileri ve homeostazın sürdürülmesi için kritik öneme sahip oldukça plastik ve dinamik organellerdir. Adenozin trifosfat (ATP) üretimi, yağ asidi sentezi, hücre içi reaktif oksijen türleri (ROS)'nin üretimi, oksidatif fosforilasyon, termojenez ve kalsiyum (Ca^{2+}) homeostazı gibi biyokimyasal süreçlerin gerçekleştiği yerler olarak mitokondri, hücresel metabolizmanın merkezi olarak kabul edilir (Chen, Zhao ve Li, 2023).

Mitokondriler, dış zar, iç zar, zarlar arası boşluk ve matriksten oluşan çift zarla çevrili organellerdir. Dış mitokondriyal zar, tüm mitokondriyi çevreleyen bir lipid çift tabakadan oluşur. Yapısı ve işlevi için çok önemli olan çeşitli lipid ve proteinlerden meydana gelir. Dış zarın temel işlevlerinden biri, mitokondri ve sitoplazma arasında bir bariyer görevi görmesidir. Diğer önemli işlevi ise metabolitlerin ve iyonların mitokondriye girip çıkmasını sağlamaktır. Özellikle, dış zarın ana kanalı olan voltaj bağımlı anyon kanalları, ATP, adenozin difosfat (ADP) ve diğer solunum substratları gibi metabolik moleküllerin dış zar boyunca taşınmasında önemli bir rol oynar. Yapısal ve taşıma işlevlerine ek olarak, dış zar çeşitli hücre içi sinyal yollarında da rol oynar. Son olarak, dış zar mitokondriyal dinamiklerde yer alan tüm proteinleri ve molekülleri taşır (Bayrhuber ve ark., 2008; Gao ve Hu, 2021).

İç mitokondriyal zar, krista adı verilen matriksin derinliklerine uzanan girintiler oluşturan oldukça kıvrımlı bir zardır. Bu kristalar matriks için daha fazla yüzey alanı ve yer sağlayarak oksidatif fosforilasyon ile ATP üretiminin daha yüksek düzeylerde gerçekleşmesine olanak tanır. İç zara entegre edilmiş elektron taşıma zinciri (ETC) kompleksleri I-IV, NADH, flavin adenin dinükleotid (FADH₂) ve Cyt c gibi indirgenmiş substratlardan moleküler oksijene elektron aktarır (Kühlbrandt, 2015). Ayrıca, iç zar Ca^{2+} homeostazı için de oldukça kritiktir. İç zar, mitokondriyal kalsiyum uniporteri ve mitokondriyal $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ değiştiricisi dahil olmak üzere birkaç Ca^{2+} taşıyıcısı içerir. Bu taşıyıcılar, organel içinde kalsiyum seviyesinin korunmasını ve kalsiyum iyonlarının mitokondriye giriş ve çıkışını düzenler. ROS üretimi, iç zarın bir diğer önemli işlevidir. İç zar, süperoksit radikallerinin (O_2^-) moleküler oksijen ve hidrojen peroksit dismutasyonunu katalize eden süperoksit dismutaz (SOD) ve hidrojen peroksidin su ve oksijene indirgenmesini katalize eden glutatyon peroksidaz (GPX) dahil olmak üzere ROS üretimini kontrol

eden birkaç enzim taşır. Son olarak, iç zar aynı zamanda apoptozun düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar. İç zarda bulunan büyük bir protein kompleksi tarafından birleştirilen spesifik olmayan bir kanal olan mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneği (mPTP): apoptozun düzenlenmesinde rol oynar. mPTP'nin açılması, Cyt c ve diğer apoptotik moleküllerin mitokondriden sitoplazmaya salınmasına ve apoptotik kaskadların tetiklenmesine yol açar (Chen, Zhao ve Li, 2023).

Zarlar arası boşluk, mitokondrinin en küçük ve en dar kısmıdır ve çeşitli işlevlere hizmet eder. Mitokondrilerin bu bölgesi, mitokondriyal DNA onarımı, apoptoz ve protein katlanmasında gerekli olan çeşitli proteinlerin trafiğine izin veren çok çeşitli protein taşıma yollarına sahiptir (Habich, Salscheider ve Riemer, 2019).

İç zar tarafından çevrelenen boşluğa mitokondriyal matriks adı verilir ve çeşitli metabolik ürünler, enzimler, ribozomlar, proteinler ve mtDNA içeren bir sıvı ile doludur. Kendine özgü yapısı ve bileşimi, protein biyosentezi, lipid biyosentezi, Krebs döngüsü ve mtDNA replikasyonu gibi biyokimyasal reaksiyonlar için mükemmel bir alan sağlar. Ayrıca, matriks, protein katlanmasını, birleşmesini, kalite kontrolünü ve bozunmasını izleyen şaperonları ve proteazları barındırır (Chen, Zhao ve Li, 2023).

2. Mitokondri-Nükleer Çapraz Konuşma

Enerji üretimi, ROS oluşumu ve metabolik homeostazın korunması gibi yaşamsal süreçlerde mitokondriler hücrenin birincil düzenleyici organelleridir. Mitokondriyal homeostaz hem nükleer DNA hem de mtDNA tarafından kontrol edilir. mtDNA, birkaç rRNA ve tRNA ile birlikte oksidatif fosforilasyon sırasında gerekli olan temel proteinleri kodlar (Rencelj, Gvozdenovic ve Cemazar, 2021). Mitokondriler, stabil mitokondriyal aktivitenin ve hücresel homeostazın sürdürülmesi için gerekli olan proteinlerin büyük çoğunluğu açısından nükleer genoma bağımlı olan yarı otonom organellerdir (Gowda, Reddy ve Kumar, 2022). Bu nedenle, mitokondriyal ve nükleer genom arasında yoğun bir iletişim sistemi ortaya çıkmıştır. Bu koordineli iletişime, anterograd ve retrograd sinyalleme içeren iki yönlü bir iletişim sistemi olan mito-nükleer çapraz konuşma adı verilir (Quirós, Mottis ve Auwerx, 2016).

Anterograd sinyalleme, çekirdeğin mitokondriyal işlevi ince bir şekilde ayarladığı düzenleyici sinyalleme ifadesi eder. Çekirdek, mitokondriyal biyogenez, dinamikleri ve kalite kontrolünü koordine eder ve böylece hücrenin gereksinimlerine bağlı olarak hücresel büyümeyi ve hayatta kalmayı kontrol eder. Anterograd sinyalleme, transkripsiyon faktörleri (nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 1/2 (NRF-1/2) ve NRF2): yardımcı faktörler (peroksisom proliferatörle aktive olan reseptör gama koaktivatörü 1-alfa'yı (PGC1- α) ve PGC1 β) ve reseptörler (PPAR'lar ve ERR'ler) tarafından aracılık edilen nükleer kodlu mitokondriyal proteinlerin transkripsiyonunu denetler.

Öte yandan retrograd sinyalleme, mitokondrinin metabolik ve işlevsel durumuna ilişkin bilgilerin çekirdeğe geri iletildiği bir süreçtir. Bu mekanizma sayesinde mitokondri, nükleer gen ifadesini modüle eder ve böylece hücresel homeostazın sürdürülmesine yönelik uyarlanmış bir yanıtın oluşmasını sağlar. Bu iletişim biçimi, mitokondriyal stres, işlev bozukluğu veya metabolik taleplerdeki değişiklikler sırasında özellikle önemlidir. Birçok çalışma, uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar) ve miRNA'lar gibi kodlamayan RNA'ların mito-nükleer iletişim ağında haberci olarak görev yaptığını ve böylece bir dizi temel mitokondriyal ve hücresel süreci senkronize etmeye yardımcı olduğunu göstermiştir. Bu retrograde sinyaller farklı hücresel bileşenler boyunca yayılabilir ve sistemik dolaşım bunların uzak hücrelere hareketini kolaylaştırır. İlginç bir şekilde, önemli bir ikinci haberci metabolit olan asetil-koenzim A (asetil-CoA): mitokondri ve çekirdek arasındaki iletişimde önemli bir role sahiptir. Stresiz koşullarda, örneğin besin bolluğu sırasında, mitokondriler asetil-CoA sentezler ve bunu sitrat formunda çekirdeğe taşır. Çekirdeğe ulaştığında sitrat yeniden asetil-CoA'ya dönüştürülerek histon asetilasyonunu destekler ve böylece hücre büyümesi ile çoğalmasını teşvik eder. Buna karşılık stres koşullarında, özellikle besin kıtlığında, nükleo-sitosolik asetil-CoA seviyelerinin azalmasına bağlı olarak histon asetilasyonu belirgin şekilde düşer. Bunu takiben hücreler, otofaji ile ilişkili genlerini aktive ederek stres koşulları altında hayatta kalma mekanizmalarını devreye sokarlar. ROS, mitokondrilerin strese yanıt olarak ürettiği ana moleküllerden biri olarak kabul edilir. Mitokondriyal ROS birikimi, retrograd sinyallemede önemli bir haberci görevi görür ve çekirdekteki redoks aktive genlerinin ifadesini tetikleyerek etki eder. Ca^{2+} 'nın mitokondriden sitozole aşırı salınımı, mitokondriyal ayrışma, mtDNA kaybı ve ETC eksikliği dahil olmak üzere çok çeşitli mitokondriyal

stresörlerden kaynaklanabilir. Mitokondriyal Ca^{2+} salınımı, retrograd iletişimde bir sinyalleme kaskadı oluşturan birçok hücresel sinyal yolunu tetikler. Strese yanıt olarak, mitokondriyal olmayan bölgelerdeki Ca^{2+} birikimi, mitokondriyal metabolizmayı ve kalsiyum homeostazını koruyan genleri aktive eden Ca^{2+} duyarlı fosfatazlar, protein kinazlar ve transkripsiyonel baskılayıcılarla etkileşime girer. Stres koşulları sırasında, entegre stres yanıtı, protein sentezini yeniden programlamak için önemli bir mekanizma olarak işlev görür. Mitokondriyal işlev bozukluğu, hücre kaderini yönlendirmek için sitoplazma, endoplazmik retikulum ve mitokondri dahil olmak üzere çeşitli organellerden gelen stres sinyallerini entegre eden bir sinyal ağı olan entegre stres yanıtını sıklıkla aktive eder. Bu yanıt genellikle ökaryotik başlatma faktörü 2 alfa'yı (eIF2 α) fosforile ederek protein sentezini engellerken, aynı zamanda adaptif genlerin ifadesini kolaylaştıran transkripsiyon faktörü 4'ü (ATF4) aktive etmek gibi stres tepkisi genlerinin seçici translasyonunu da teşvik eder. Mitokondriler stres koşullarında nükleer genomu sinyal gönderdiğinde, nükleer genom eski haline döner. Oksidatif fosforilasyon defekti sinyallerinde, mitokondriler Peroksisom proliferatörle aktive edilen reseptör γ koaktivatör 1 α (PGC-1 α)'yı aktive eder; bu da NRF-1/2 ile etkileşime girerek mitokondriyal transkripsiyon faktörü A'nın (TFAM) ekspresyonunu aktive eder. Bu sinyalleme kaskadı, stabilize edici mtDNA onarımı ve mitokondriyal solunum fonksiyonunun aktivasyonu ile sonuçlanır (Kandettu ve ark., 2025).

3. Mirna'lar: Çekirdek ve Mitokondri Arasındaki Önemli Bağlantılar

MiRNA'lar, gen ifadesini transkripsiyon sonrası düzeyde düzenleyen, 19–25 nükleotid uzunluğunda, küçük ve yüksek oranda korunmuş endojen kodlamayan RNA sınıfını oluşturur. Bu düzenleme esas olarak 3' UTR bölgesindeki mRNA hedeflerinin tamamlayıcı dizilerine bağlanarak, çeviriyi bloke ederek ve/veya mRNA bozulmasına veya dengesizleşmesine yol açarak gerçekleşir. Daha az yaygın olmasına rağmen, miRNA'lar 5' UTR ve gen promotör bölgeleriyle etkileşime girerek de gen ifadesini aktive edebilir (Sheu-Gruttadauria ve ark., 2019). MiRNA'lar, hücre ve doku türüne bağlı olarak hem onkogenler hem de tümör baskılayıcılar olarak hareket ederek tümör gelişimi ve ilerlemesinin çeşitli mekanizmalarında yer alabilir. Ek olarak, belirli bir miRNA birden fazla hedefi düzenleyebilir ve tek bir hedef birden fazla miRNA

tarafından düzenlenebilir; bu da miRNA ve mRNA eşleşmeleri arasındaki karmaşık ve kompleks etkileşimi gösterir (Fischer ve ark., 2015).

Nükleer kodlanmış miRNA'ların kanonik biyogenezi, bir miRNA kodlayan genin RNA polimeraz II aracılığıyla birincil miRNA'ya (pri-miRNA) transkripsiyonuyla başlar. 5' başlık ve 3' poliadenile kuyruk içeren uzun bir pri-miRNA; yaklaşık 500–3.000 nükleotid içeren karakteristik bir sap-ilmek yapısı oluşturur. Bu yapı, çekirdekte RNase III enzimi DROSHA ve onun kofaktörü olan RNA-bağlayıcı protein DiGeorge sendromu kritik bölgesi 8 (DGCR8) tarafından sap bölgesinden kesilerek işlenir ve sonuçta yaklaşık 60–70 nükleotid uzunluğunda bir miRNA öncüsü serbest bırakılır. Bu saç tokası yapısı ayrıca, çekirdekten sitoplazmaya aktarılacak üzere exportin-5 (XPO5) ve Ras ile ilişkili nükleer protein guanozin trifosfat (RanGTP) ile etkileşime girer. Sitoplazmaya taşınan pre-miRNA, RNase III enzimi DICER1 ve onun kofaktörü olan transaktivasyona duyarlı RNA-bağlayıcı protein (TRBP) tarafından işlenerek yaklaşık 20–22 nükleotid uzunluğunda bir miRNA dupleksi oluşturur. Bu dupleks, bir olgun miRNA kılavuz zinciri ile miRNA olarak adlandırılan yolcu zincirinden oluşur. Yolcu zinciri genellikle ayrıldıktan sonra parçalanırken, olgun kılavuz miRNA, Argonaute proteinleri (AGO): özellikle AGO2 ile birleşerek aktif miRNA kaynaklı susturma kompleksini (miRISC) oluşturur. TRBP esas olarak DICER1 kompleksinin bir bileşeni olup, RISC montajını kolaylaştırıcı bir rol üstlenebilir ancak miRISC'in çekirdek yapısının zorunlu bir bileşeni değildir (Méndez-García ve ark., 2025).

Geçtiğimiz on yılda, çok sayıda çalışma, yaygın olarak mitokondriyal miRNA'lar (mitomiR'ler) olarak adlandırılan miRNA'ların, mitokondriyal işlevi ve homeostazı düzenlemede önemli roller üstlendiğini göstermiştir. MitomiR'ler, mitokondriyal işlevleri düzenleyen nükleer genom kodlu miRNA'lar ve mitokondriyal genom kodlu miRNA'lar olmak üzere iki alt sınıf içerir (Kandettu ve ark., 2025). Kodlanmayan RNA'lar çekirdek ve mitokondri arasında sürekli olarak mekik dokur ve bu da onları mito-nükleer çapraz konuşmada hayati sinyal molekülleri haline getirir. MiRNA'nın mRNA'ya bağlanmasıyla mitokondriyal süreçlerin modülasyonu sitoplazmada meydana gelir veya miRNA'lar, doğrudan mitokondriyal mRNA'ları hedefleyebilecekleri mitokondriye taşınır. Mitokondriyal zarlar arası boşlukta bulunan bir ribonükleaz enzimi olan polinükleotid fosforilaz (PNPase):

mitokondriye RNA trafiğini düzenlemede önemli bir rol oynar (Quirós, Mottis ve Auwerx, 2016; Leung, 2015).

In vivo ve *in vitro* deneyler hem olgun miRNA'ların hem de AGO2'nin çekirdek, multiveziküler cisimcikler ve hatta mitokondri gibi farklı hücresel bölmelere de lokalize olabildiğini ortaya koymuştur. AGO2'nin mitomiR aracılı hedef düzenlemesine katkı sağlamak üzere mitokondriye taşınabildiği bildirilmiştir. Mitokondri içinde mitomiR'ler ile AGO2 arasındaki etkileşim çeşitli çalışmalarla desteklenmiş olsa da AGO2'nin miRNA'nın mitokondriye taşınmasında doğrudan bir rol oynayıp oynamadığı halen belirsizdir (Bandiera ve ark., 2011). Bununla birlikte, bazı miRNA'ların hücresel bölmeler arası taşınmasına ilişkin özgül sinyal dizileri tanımlanmıştır. Örneğin, miR-29 ailesinin üyelerinden miR-29b, sitoplazmik olgunlaşma sonrası çekirdeğe taşınmasını sağlayan ve onu paralogları miR-29a ve miR-29c'den ayıran benzersiz bir 3' hekzanükleotid dizisine (AGUGUU) sahiptir. Ancak mitomiR'ler için benzer translokasyon sinyallerinin var olup olmadığı şu anda bilinmemekte ve bu durum miRNA taşınma mekanizmalarının tam olarak anlaşılmadığını göstermektedir (Hwang, Wentzel ve Mendell, 2007).

Mitokondriyal genom, nükleer genoma kıyasla oldukça küçük olmasına rağmen, mitokondriyal işlevleri düzenleyen ve hücresel homeostazın korunmasına katkıda bulunan çeşitli küçük ve uzun kodlamayan RNA'ları sentezlemektedir. Hem insan hem de fare mitokondriyal fraksiyonlarından, mtDNA tarafından üretilen ve genetik bilginin kodlayıcı yönüyle aynı dizide olan transkriptlerden türeyen mitokondriyal küçük RNA'lar PCR tabanlı yöntemlerle tanımlanmıştır. MiRNA'lar da dahil olmak üzere çeşitli kodlamayan RNA'lar, mitokondriyal işlevleri düzenlemek ve hücresel fenotipin şekillenmesine katkıda bulunmak için mitokondriye yoğun bir etkileşime girer. Bu kodlanmayan RNA'ların mitokondrideki biyogenezi ve etkileşim mekanizmalarının aydınlatılması, farklı hücresel fenotiplerde taşıdıkları tanınan potansiyelin ve olası terapötik değerlerinin anlaşılması açısından büyük önem taşımaktadır (Kandettu ve ark., 2025).

4. Mitomir’lerin Mitokondriyal İşlev ve Homeostaz Üzerindeki Düzenleyici Rolü

MitomiR’ler metabolik yeniden programlama, redoks sinyali, mitokondriyal membran potansiyeli, kalsiyum taşınması, mitokondriyal füzyon, fisyon dinamikleri, mitofaji ve apoptoz gibi mitokondriyal işlevleri ve homeostazı düzenler (Rosolen ve ark., 2023).

4.1. Mitokondriyal Biyogenez

Mitokondriyal biyogenez, hücre içinde mitokondrilerin yenilenmesi ve onarımının sağlanmasında kritik rol oynayan temel bir süreçtir. PGC-1 α ailesi üyeleri ve ilgili transkripsiyon koaktivatörleri, mitokondriyal biyogenезin birincil düzenleyicileridir ve PGC-1 α , büyüme sinyallerine veya enerji gereksinimlerine yanıt olarak aktive edilebilir (Zhang ve Xu, 2016). MiR-761, miR-133a, miR-130b ve miR-493-3p, PGC-1 α ekspresyonunun inhibisyonunu doğrudan hedef alarak mitokondriyal biyogenезi düzenler (Xu ve ark., 2015; Nie ve ark., 2016; Jiang ve ark., 2017; Lemecha ve ark., 2018). MiR-144 ve miR-142-3p ise PGC-1 α ’yı aktive etmek için küçük GTPaz ailesinin bir üyesi olan Ras ilişkili C3 botulinum toksin substratı 1 (Rac1) hedef alarak mitokondriyal biyogenезi düzenler (Tao ve ark., 2020; Xia ve ark., 2020).

4.2. Mitokondriyal Dinamikler

Mitokondriler, morfolojilerini, dağılımlarını ve boyutlarını korumak için 'mitokondriyal dinamikler' olarak adlandırılan fisyon ve füzyon süreçlerinin koordineli bir şekilde yürütüldüğü döngülerden geçen oldukça dinamik organellerdir. Geçici ve hızlı morfolojik adaptasyonlar, hücre döngüsü, bağışıklık, apoptoz ve mitokondriyal kalite kontrolü gibi birçok hücresel süreç için kritik öneme sahiptir. Mitokondriyal fisyon, bir mitokondrinin iki yavru mitokondriye bölünmesiyle karakterize edilirken, mitokondriyal füzyon iki mitokondrinin birleşerek tek bir mitokondri oluşturmasıdır. Mitokondriyal dinamiklerin çekirdek bileşenlerini, Dinamin ailesine ait büyük GTPaz proteinleri oluşturur. Bu mekanoenzimler, oligomerize olabilen ve zarın yeniden şekillenmesi, daralması, bölünmesi ve/veya füzyonunu gerçekleştirmek için konformasyon değişiklikleri yapabilen proteinlerdir. Mitokondriyal daralma ve bölünme süreçleri, sırasıyla Dinamin ilişkili protein 1 (Drp1) ve Dinamin 2 (Dnm2) tarafından yürütülür. Mitokondriyal füzyon ise

OMM füzyonu için mitofusin 1 ve 2 (Mfn1 ve Mfn2) ile İMM füzyonu için optik atrofi proteini 1 (OPA1) tarafından düzenlenir (Tilokani ve ark., 2018).

MiR-21-5p, miR-203a-3p ve miR-29a-3p'nin Drp1'i hedeflemesiyle mitokondriyal fisyonu negatif yönde düzenlediği bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2017; Xie ve ark., 2020). MiR-484, Fis1'i hedef alarak mitokondriyal ağ düzenlemesine katılır ve mitokondriyal fisyonu baskılar (Wang ve ark., 2012). miR-200a-3p ve miR-761, MFF'i hedefleyerek mitokondriyal işlev bozukluğunu iyileştirebilir, mitokondriyal aktiviteyi ve ATP üretimini artırabilir (Lee ve ark., 2017; Long ve ark., 2013). MiR-93, miR-195, miR-20b ve MFN2 aracılı mitokondriyal füzyonu hedefler (Feng ve ark., 2019; Purohit ve ark., 2019; Qiu ve ark., 2020).

4.3. Mitokondriyal Kalsiyum

Mitokondriler, hücre içi kalsiyumun birincil deposudur ve kalsiyum homeostazı, oksidatif fosforilasyonun düzenlenmesi, sitozolik Ca^{2+} sinyallerinin modülasyonu, hücre ölümü, salgılama ve ROS üretimi gibi birçok hücresel aktivitenin fizyolojik temelini oluşturur. OMM'deki voltaja bağlı anyon kanalı (VDAC): Ca^{2+} 'nın mitokondriye girişine izin verir ve İMM'deki mitokondriyal Ca^{2+} uniporter kompleksi (MCU): elektron taşıma zincirinin işleyişi için gerekli itici gücü sağlayan önemli bir faktördür. Son çalışmalar mitomiR'lerin Ca^{2+} taşınmasını modüle edebildiğini göstermektedir (Jaquenod De Giusti ve ark., 2018). MiR-25, miR138 ve miR-1, MUC'yi hedef alarak mitokondriyal kalsiyum homeostazını bozmaktadır (Hong ve ark., 2017; Zaglia ve ark., 2017). MiR-7'nin aşırı ekspresyonu mitokondriyal kalsiyum salınımını engellemektedir (Chaudhuri ve ark., 2016).

4.4. Mitofaji

Mitofaji, işlevini yitirmiş mitokondrilerin parçalanmak üzere otofagozomlara yönlendirilerek seçici biçimde ortadan kaldırılmasını sağlayan, evrimsel olarak yüksek düzeyde korunmuş bir hücresel süreçtir. Parkin, PTEN ile indüklenen kinaz 1 (PINK1): BCL2 ile etkileşen protein üç benzeri (BNIP3L/NIX) ve FUN14-domain içeren 1 (FUNDC1) proteinleri mitofajinin oluşumunu teşvik eden temel faktörlerdir (Panigrahi ve ark., 2020). miR-137'nin ekspresyonunun hipoksik koşullarda arttığı ve FUNDC1 ve NIX'i doğrudan baskılayarak mitofajiyi inhibe ettiği bulunmuştur (Li ve ark., 2014).

MiR-27a ve miR-27b, PINK1 ekspresyonunu azaltarak mitofajiyi baskılamaktadır (Kim ve ark., 2016).

5. Kanser Hücrelerinde Metabolik Yeniden Programlamada Mitomir'lerin Rolü

Kanser hücrelerinde metabolik yeniden programlama hücre ölümünü azaltmak, hücre büyümesini, kemoterapiye direnci ve hücresel homeostazi artırmak amacıyla anterograde ve retrograde iletişimi modüle eden pro-sağkalım yolları aracılığıyla gerçekleştirilir. Let-7 miRNA'ları, sağlıklı yetişkin dokularda ifade edilen ve kanser hücrelerinde sıklıkla baskılanan, terminal farklılaşmanın oldukça korunmuş, iyi bilinen promotörleridir. Let-7a'nın üçlü negatif meme kanseri ve metastatik melanom hücre hatlarında önemli anabolik enzimleri aşağı düzenlediği ve hem oksidatif fosforilasyonu hem de glikolizi artırdığı bulundu (Serguenco ve ark., 2015). Myc tarafından yönlendirilen miR-17~92 kümesi, kanserde mitokondriyal metabolizmayı düzenleyen güçlü bir onkomir'dir. MiR-17 özellikle tümör baskılayıcı LKB1'i hedefler ve hem katabolik (glikoliz ve oksidatif fosforilasyon) hem de anabolik (pentoz fosfat yolu, amino asit ve nükleotid sentezi) yolları inhibe ederek tümör büyümesini ve çoğalmasını azaltır (Izreig ve ark., 2016). Meme kanseri hücrelerinde miR-485-3p ve miR-485-5p, PGC-1 α 'yı hedefler ve mitokondriyal solunumu azaltır (Lou ve ark., 2016). MitomiR-2392'nin oksidatif fosforilasyonun aşağı regülasyonu ve glikolizin yukarı regülasyonu yoluyla dil skuamöz hücreli karsinom hücrelerinde metabolizmayı yeniden programlayarak kemoterapiye direnci artırır (Fan ve ark., 2019). miR-504 ise nazofarenks kanserinde NRF1'i hedef alarak mitokondriyal kompleks aktivitesini düzenler ve hastalarda radyoterapiye direnci artırır (Zhao ve ark., 2015).

6. Kanser Tedavisinde Mitomir'ler Aracılığıyla Mitokondriyal İşlevin Terapötik Hedeflenmesi

Kanser hücrelerinin farklı tedavilere duyarlılığı hem içsel hem de edinilmiş terapötik dirençler nedeniyle sınırlanabilir. Bu durum, kanser gerilemesi ve remisyonun başarısız olmasına yol açabilir. Bu sorunun üstesinden gelmek amacıyla, terapötik yanıtları artırmak için kombinasyon tedavisi temel bir strateji olarak önerilmiş olsa da direnç çoğu zaman

kaçınılmazdır. MiRNA'lar, kanser tedavisinde görülen terapötik direnç ile yakından ilişkilidir. Düzensiz miRNA düzeylerinin yerine koyma veya inhibisyon yaklaşımıyla modülasyonu, kanser hücrelerini diğer anti-kanser tedavilere duyarlı hâle getirmek için önerilmektedir. Özellikle miRNA tabanlı tedavinin diğer anti-kanser yaklaşımlarla kombinasyonu (miRNA tabanlı kombinatoriyal kanser tedavisi): miRNA'ların terapötik direnci kontrol eden sinyal yollarıyla ilişkili birden fazla geni hedefleme kapasitesi sayesinde büyük bir potansiyel taşımaktadır (Seo ve ark., 2019).

2018 yılında yapılan bir çalışmada, mikroRNA-31'in mtEF4'ün 3'-UTR bölgesine bağlanması sağlanarak mRNA ve proteininin aşağı regülasyonu ve mitokondri kaynaklı apoptoz yoluyla kanser hücrelerinde hücre ölümü tetiklendi. Tedavi etkinliğini artırmak amacıyla, mikroRNA-31'in doksorubisin yüklü nanopartiküller ile kontrollü bir nanoplatforma konjugasyonu sağlandı ve mikroRNA-31 ile doksorubisin kombinasyonu sinerjik bir etki gösterdi (Wang ve ark., 2018). MiR-542-3p, tümör baskılayıcı p53 ve apoptoz inhibitörü survivini hedef alarak güçlü bir tümör baskılayıcı molekül görevi görür. Üçlü negatif meme kanseri (TNBC) tedavisi için doksorubisin ve miR-542-3p kombinasyonun p53'ü aktive ederek ve survivin ekspresyonunu inhibe ederek TNBC hücre apoptozunu uyardığı gösterildi (Wang ve ark., 2016).

miRNA'ların tümör hücrelerine doğrudan iletilmesinin de kanser tedavileri için umut verici olduğu kanıtlanmıştır. Örneğin, miR-200c'nin kolesterol içeren kapsüllenmiş bir formülasyonu, miRNA'nın akciğer kanseri hücrelerinin çekirdeğine ve mitokondrisine alınmasını desteklemiştir. Nano formüle edilmiş miR-200c, epitel-mezenkimal geçişi düzenler ve kanser hücresi göçünü ve invazyonunu engeller (D'Almeida ve ark., 2019). Benzer şekilde, hyaluronik asit içinde kapsüllenmiş miR-34a, sisplatine duyarlı ve sisplatine dirençli akciğer kanseri hücrelerine iletilir, mitokondriye taşınır, mitokondriyal biyoenerjetiği düzenler ve kaspaz-3 aktivasyonu yoluyla apoptozu indükler (Trivedi ve ark., 2017).

MiRNA ekspresyonunun spesifik inhibitörler, sentetik miRNA taklitleri veya süngerleri aracılığıyla manipüle edilmesi, kanserde hücresel metabolizma ve mitokondriyal işlevi değiştirmek için potansiyel bir yaklaşım sunsa da bazı önemli sınırlamalar dikkatle değerlendirilmelidir. Bu sınırlamalar arasında, miRNA taklitlerinin veya inhibitörlerinin etkin, dokuya özgü ve hedeflenmiş iletiminin zorluğu öne çıkar. Tek bir miRNA birçok genle etkileşime girebilir

ve farklı fizyolojik yolları düzenleyebilir; dolayısıyla seviyelerinin değiştirilmesi, istenmeyen hedef dışı etkiler ve toksisiteye yol açabilir. Ayrıca, kanserin farklı evre ve alt tiplerinde miRNA ekspresyonundaki çeşitlilik, hedef tahminini zorlaştırır ve ilerleyen kanserlerde miRNA profillerinin değişmesi, doğruluğu daha da azaltır. Bununla birlikte, bu çeşitlilik, farklı kanser evrelerini spesifik miRNA ekspresyon kalıplarına bağlamada potansiyel bir avantaj sağlayabilir. MiRNA hedeflerini doğrulamak için yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Son olarak, mitomiR'lerin manipülasyonunun uzun vadeli etkileri tam olarak bilinmemekte ve *in vivo* stabilite ile etkinliği koruyan terapötiklerin üretiminin ölçeklenebilirliği ek bir zorluk teşkil etmektedir (Pereira ve ark., 2013).

SONUÇ

Bu kitap bölümünde, mitomiR'lerin mitokondrideki işlevlerini, hedeflerini ve kanser hücre metabolizmasındaki rollerini ele alarak bu küçük RNA'ların hücresel düzenleme ve kanser bağlamındaki önemini ortaya koyduk. Tümör tedavisine yanıtızsızlık, mevcut ilaç tedavilerinde hala ciddi bir dezavantaj oluşturmaktadır. Bu nedenle, mitokondrilerin genetik ve epigenetik kontrolüyle ilgili yönlerin incelenmesi, kanser tedavisine verilen yanıtın anlaşılması için yeni bir alan açabilir. Mitokondrilerin ve kanser gelişimi, ilerlemesi ve tedavisindeki regülasyonlarının rolünün anlaşılması, yeni, güvenli ve etkili mitokondri bazlı tedavi rejimlerinin geliştirilmesi için kritik bir önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Bandiera, S., Rüberg, S., Girard, M., Cagnard, N., Hanein, S., Chrétien, D., Munnich, A., Lyonnet, S., & Henrion-Caude, A. (2011). Nuclear outsourcing of RNA interference components to human mitochondria. *PloS one*, 6(6): e20746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020746>
- Bayrhuber, M., Meins, T., Habeck, M., Becker, S., Giller, K., Villinger, S., Vonrhein, C., Griesinger, C., Zweckstetter, M., & Zeth, K. (2008). Structure of the human voltage-dependent anion channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(40): 15370–15375. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808115105>
- Chaudhuri, A. D., Choi, D. C., Kabaria, S., Tran, A., & Junn, E. (2016). MicroRNA-7 Regulates the Function of Mitochondrial Permeability Transition Pore by Targeting VDAC1 Expression. *The Journal of biological chemistry*, 291(12): 6483–6493. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.691352>
- Chen, W., Zhao, H., & Li, Y. (2023). Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1): 333. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01547-9>
- D'Almeida, O., Mothar, O., Bondzie, E. A., Lieumo, Y., Tagne, L., Gupta, S., Volkert, T., Levine, S., & Tagne, J. B. (2019). Encapsulated miR-200c and Nkx2.1 in a nuclear/mitochondria transcriptional regulatory network of non-metastatic and metastatic lung cancer cells. *BMC cancer*, 19(1): 136. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5337-6>
- Fan, S., Tian, T., Chen, W., Lv, X., Lei, X., Zhang, H., Sun, S., Cai, L., Pan, G., He, L., Ou, Z., Lin, X., Wang, X., Perez, M. F., Tu, Z., Ferrone, S., Tannous, B. A., & Li, J. (2019). Mitochondrial miRNA Determines Chemoresistance by Reprogramming Metabolism and Regulating Mitochondrial Transcription. *Cancer research*, 79(6): 1069–1084. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-2505>
- Feng, S., Gao, L., Zhang, D., Tian, X., Kong, L., Shi, H., Wu, L., Huang, Z., Du, B., Liang, C., Zhang, Y., & Yao, R. (2019). MiR-93 regulates vascular smooth muscle cell proliferation, and neointimal formation

- through targeting Mfn2. *International journal of biological sciences*, 15(12): 2615–2626. <https://doi.org/10.7150/ijbs.36995>
- Fischer, S., Handrick, R., Aschrafi, A., & Otte, K. (2015). Unveiling the principle of microRNA-mediated redundancy in cellular pathway regulation. *RNA biology*, 12(3): 238–247. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1017238>
- Fouad, Y. A., & Aanei, C. (2017). Revisiting the hallmarks of cancer. *American journal of cancer research*, 7(5): 1016–1036.
- Gao, S., & Hu, J. (2021). Mitochondrial Fusion: The Machineries In and Out. *Trends in cell biology*, 31(1): 62–74. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.09.008>
- Gowda, P., Reddy, P. H., & Kumar, S. (2022). Deregulated mitochondrial microRNAs in Alzheimer's disease: Focus on synapse and mitochondria. *Ageing research reviews*, 73: 101529. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101529>
- Habich, M., Salscheider, S. L., & Riemer, J. (2019). Cysteine residues in mitochondrial intermembrane space proteins: more than just import. *British journal of pharmacology*, 176(4): 514–531. <https://doi.org/10.1111/bph.14480>
- Hong, Z., Chen, K. H., DasGupta, A., Potus, F., Dunham-Snary, K., Bonnet, S., Tian, L., Fu, J., Breuils-Bonnet, S., Provencher, S., Wu, D., Mewburn, J., Ormiston, M. L., & Archer, S. L. (2017). MicroRNA-138 and MicroRNA-25 Down-regulate Mitochondrial Calcium Uniporter, Causing the Pulmonary Arterial Hypertension Cancer Phenotype. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(4): 515–529. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0814OC>
- Hwang, H. W., Wentzel, E. A., & Mendell, J. T. (2007). A hexanucleotide element directs microRNA nuclear import. *Science (New York, N.Y.)*: 315(5808): 97–100. <https://doi.org/10.1126/science.1136235>
- Izreig, S., Samborska, B., Johnson, R. M., Sergushichev, A., Ma, E. H., Lussier, C., Loginicheva, E., Donayo, A. O., Poffenberger, M. C., Sagan, S. M., Vincent, E. E., Artyomov, M. N., Duchaine, T. F., & Jones, R. G. (2016). The miR-17~92 microRNA Cluster Is a Global Regulator of Tumor Metabolism. *Cell reports*, 16(7): 1915–1928. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.036>

- Jaquenod De Giusti, C., Roman, B., & Das, S. (2018). The Influence of MicroRNAs on Mitochondrial Calcium. *Frontiers in physiology*, 9: 1291. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01291>
- Jiang, S., Teague, A. M., Tryggestad, J. B., & Chernausek, S. D. (2017). Role of microRNA-130b in placental PGC-1 α /TFAM mitochondrial biogenesis pathway. *Biochemical and biophysical research communications*, 487(3): 607–612. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.04.099>
- Kandettu, A., Kuthethur, R., & Chakrabarty, S. (2025). A detailed review on the role of miRNAs in mitochondrial-nuclear cross talk during cancer progression. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1871(4): 167731. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.167731>
- Kim, J., Fiesel, F. C., Belmonte, K. C., Hudec, R., Wang, W. X., Kim, C., Nelson, P. T., Springer, W., & Kim, J. (2016). miR-27a and miR-27b regulate autophagic clearance of damaged mitochondria by targeting PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1). *Molecular neurodegeneration*, 11(1): 55. <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0121-4>
- Kühlbrandt W. (2015). Structure and function of mitochondrial membrane protein complexes. *BMC biology*, 13: 89. <https://doi.org/10.1186/s12915-015-0201-x>
- Lee, H., Tak, H., Park, S. J., Jo, Y. K., Cho, D. H., & Lee, E. K. (2017). microRNA-200a-3p enhances mitochondrial elongation by targeting mitochondrial fission factor. *BMB reports*, 50(4): 214–219. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2017.50.4.006>
- Lemecha, M., Morino, K., Imamura, T., Iwasaki, H., Ohashi, N., Ida, S., Sato, D., Sekine, O., Ugi, S., & Maegawa, H. (2018). MiR-494-3p regulates mitochondrial biogenesis and thermogenesis through PGC1- α signalling in beige adipocytes. *Scientific reports*, 8(1): 15096. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33438-3>
- Leung A. K. L. (2015). The Whereabouts of microRNA Actions: Cytoplasm and Beyond. *Trends in cell biology*, 25(10): 601–610. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.07.005>
- Li, W., Zhang, X., Zhuang, H., Chen, H. G., Chen, Y., Tian, W., Wu, W., Li, Y., Wang, S., Zhang, L., Chen, Y., Li, L., Zhao, B., Sui, S., Hu, Z., &

- Feng, D. (2014). MicroRNA-137 is a novel hypoxia-responsive microRNA that inhibits mitophagy via regulation of two mitophagy receptors FUNDC1 and NIX. *The Journal of biological chemistry*, 289(15): 10691–10701. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.537050>
- Long, B., Wang, K., Li, N., Murtaza, I., Xiao, J. Y., Fan, Y. Y., Liu, C. Y., Li, W. H., Cheng, Z., & Li, P. (2013). miR-761 regulates the mitochondrial network by targeting mitochondrial fission factor. *Free radical biology & medicine*, 65: 371–379. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.009>
- Lou, C., Xiao, M., Cheng, S., Lu, X., Jia, S., Ren, Y., & Li, Z. (2016). MiR-485-3p and miR-485-5p suppress breast cancer cell metastasis by inhibiting PGC-1 α expression. *Cell death & disease*, 7(3): e2159. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.27>
- Méndez-García, A., García-Mendoza, M. A., Zárate-Peralta, C. P., Flores-Perez, F. V., Carmona-Ramirez, L. F., Pathak, S., Banerjee, A., Duttaroy, A. K., & Paul, S. (2025). Mitochondrial microRNAs (mitomiRs) as emerging biomarkers and therapeutic targets for chronic human diseases. *Frontiers in genetics*, 16: 1555563. <https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1555563>
- Nie, Y., Sato, Y., Wang, C., Yue, F., Kuang, S., & Gavin, T. P. (2016). Impaired exercise tolerance, mitochondrial biogenesis, and muscle fiber maintenance in miR-133a-deficient mice. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 30(11): 3745–3758. <https://doi.org/10.1096/fj.201600529R>
- Panigrahi, D. P., Praharaj, P. P., Bhol, C. S., Mahapatra, K. K., Patra, S., Behera, B. P., Mishra, S. R., & Bhutia, S. K. (2020). The emerging, multifaceted role of mitophagy in cancer and cancer therapeutics. *Seminars in cancer biology*, 66: 45–58. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.07.015>
- Pereira, D. M., Rodrigues, P. M., Borralho, P. M., & Rodrigues, C. M. (2013). Delivering the promise of miRNA cancer therapeutics. *Drug discovery today*, 18(5-6): 282–289. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.10.002>
- Purohit, P. K., Edwards, R., Tokatlidis, K., & Saini, N. (2019). MiR-195 regulates mitochondrial function by targeting mitofusin-2 in breast

- cancer cells. *RNA biology*, 16(7): 918–929. <https://doi.org/10.1080/15476286.2019.1600999>
- Qiu, Y., Cheng, R., Liang, C., Yao, Y., Zhang, W., Zhang, J., Zhang, M., Li, B., Xu, C., & Zhang, R. (2020). MicroRNA-20b Promotes Cardiac Hypertrophy by the Inhibition of Mitofusin 2-Mediated Inter-organelle Ca²⁺ Cross-Talk. *Molecular therapy. Nucleic acids*, 19: 1343–1356. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.01.017>
- Quirós, P. M., Mottis, A., & Auwerx, J. (2016). Mitonuclear communication in homeostasis and stress. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 17(4): 213–226. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.23>
- Rencelj, A., Gvozdenovic, N., & Cemazar, M. (2021). MitomiRs: their roles in mitochondria and importance in cancer cell metabolism. *Radiology and oncology*, 55(4): 379–392. <https://doi.org/10.2478/raon-2021-0042>
- Rosolen, D., Nunes-Souza, E., Marchi, R., Tofolo, M. V., Antunes, V. C., Berti, F. C. B., Fonseca, A. S., & Cavalli, L. R. (2023). MiRNAs Action and Impact on Mitochondria Function, Metabolic Reprogramming and Chemoresistance of Cancer Cells: A Systematic Review. *Biomedicines*, 11(3): 693. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030693>
- Seo, H. A., Moeng, S., Sim, S., Kuh, H. J., Choi, S. Y., & Park, J. K. (2019). MicroRNA-Based Combinatorial Cancer Therapy: Effects of MicroRNAs on the Efficacy of Anti-Cancer Therapies. *Cells*, 9(1): 29. <https://doi.org/10.3390/cells9010029>
- Serguienko, A., Grad, I., Wennerstrøm, A. B., Meza-Zepeda, L. A., Thiede, B., Stratford, E. W., Myklebost, O., & Munthe, E. (2015). Metabolic reprogramming of metastatic breast cancer and melanoma by let-7a microRNA. *Oncotarget*, 6(4): 2451–2465. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3235>
- Sheu-Gruttadauria, J., Xiao, Y., Gebert, L. F., & MacRae, I. J. (2019). Beyond the seed: structural basis for supplementary microRNA targeting by human Argonaute2. *The EMBO journal*, 38(13): e101153. <https://doi.org/10.15252/embj.2018101153>
- Tao, L., Huang, X., Xu, M., Yang, L., & Hua, F. (2020). MiR-144 protects the heart from hyperglycemia-induced injury by regulating mitochondrial biogenesis and cardiomyocyte apoptosis. *FASEB journal: official*

- publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 34(2): 2173–2197. <https://doi.org/10.1096/fj.201901838R>
- Tilokani, L., Nagashima, S., Paupe, V., & Prudent, J. (2018). Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. *Essays in biochemistry*, 62(3): 341–360. <https://doi.org/10.1042/EBC20170104>
- Trivedi, M., Singh, A., Talekar, M., Pawar, G., Shah, P., & Amiji, M. (2017). MicroRNA-34a Encapsulated in Hyaluronic Acid Nanoparticles Induces Epigenetic Changes with Altered Mitochondrial Bioenergetics and Apoptosis in Non-Small-Cell Lung Cancer Cells. *Scientific reports*, 7(1): 3636. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02816-8>
- Vendramin, R., Marine, J. C., & Leucci, E. (2017). Non-coding RNAs: the dark side of nuclear-mitochondrial communication. *The EMBO journal*, 36(9): 1123–1133. <https://doi.org/10.15252/embj.201695546>
- Wagner, A., Kosnacova, H., Chovanec, M., & Jurkovicova, D. (2022). Mitochondrial Genetic and Epigenetic Regulations in Cancer: Therapeutic Potential. *International journal of molecular sciences*, 23(14): 7897. <https://doi.org/10.3390/ijms23147897>
- Wang, F., Zhang, L., Bai, X., Cao, X., Jiao, X., Huang, Y., Li, Y., Qin, Y., & Wen, Y. (2018). Stimuli-Responsive Nanocarrier for Co-delivery of MiR-31 and Doxorubicin To Suppress High MtEF4 Cancer. *ACS applied materials & interfaces*, 10(26): 22767–22775. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b07698>
- Wang, K., Long, B., Jiao, J. Q., Wang, J. X., Liu, J. P., Li, Q., & Li, P. F. (2012). miR-484 regulates mitochondrial network through targeting Fis1. *Nature communications*, 3, 781. <https://doi.org/10.1038/ncomms1770>
- Wang, S., Zhang, J., Wang, Y., & Chen, M. (2016). Hyaluronic acid-coated PEI-PLGA nanoparticles mediated co-delivery of doxorubicin and miR-542-3p for triple negative breast cancer therapy. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*, 12(2): 411–420. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.09.014>
- Xia, P. P., Zhang, F., Chen, C., Wang, Z. H., Wang, N., Li, L. Y., Guo, Q. L., & Ye, Z. (2020). Rac1 relieves neuronal injury induced by oxygenglucose deprivation and re-oxygenation via regulation of mitochondrial biogenesis and function. *Neural regeneration research*, 15(10): 1937–1946. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.280325>

- Xie, Y., Hu, J., Zhang, X., Li, C., Zuo, Y., Xie, S., Zhang, Z., & Zhu, S. (2020). Neuropeptide Y Induces Cardiomyocyte Hypertrophy via Attenuating miR-29a-3p in Neonatal Rat Cardiomyocytes. *Protein and peptide letters*, 27(9): 878–887. <https://doi.org/10.2174/0929866527666200416144459>
- Xu, Y., Zhao, C., Sun, X., Liu, Z., & Zhang, J. (2015). MicroRNA-761 regulates mitochondrial biogenesis in mouse skeletal muscle in response to exercise. *Biochemical and biophysical research communications*, 467(1): 103–108. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.09.113>
- Yan, K., An, T., Zhai, M., Huang, Y., Wang, Q., Wang, Y., Zhang, R., Wang, T., Liu, J., Zhang, Y., Zhang, J., & Wang, K. (2019). Mitochondrial miR-762 regulates apoptosis and myocardial infarction by impairing ND2. *Cell death & disease*, 10(7): 500. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1734-7>
- Zaglia, T., Ceriotti, P., Campo, A., Borile, G., Armani, A., Carullo, P., Prando, V., Coppini, R., Vida, V., Stølen, T. O., Ulrik, W., Cerbai, E., Stellin, G., Faggian, G., De Stefani, D., Sandri, M., Rizzuto, R., Di Lisa, F., Pozzan, T., Catalucci, D., ... Mongillo, M. (2017). Content of mitochondrial calcium uniporter (MCU) in cardiomyocytes is regulated by microRNA-1 in physiologic and pathologic hypertrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(43): E9006–E9015. <https://doi.org/10.1073/pnas.1708772114>
- Zhang, J. J., Liu, W. Q., Peng, J. J., Ma, Q. L., Peng, J., & Luo, X. J. (2017). miR-21-5p/203a-3p promote ox-LDL-induced endothelial cell senescence through down-regulation of mitochondrial fission protein Drp1. *Mechanisms of ageing and development*, 164, 8–19. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.03.009>
- Zhang, Y., & Xu, H. (2016). Translational regulation of mitochondrial biogenesis. *Biochemical Society transactions*, 44(6): 1717–1724. <https://doi.org/10.1042/BST20160071C>
- Zhao, L., Tang, M., Hu, Z., Yan, B., Pi, W., Li, Z., Zhang, J., Zhang, L., Jiang, W., Li, G., Qiu, Y., Hu, F., Liu, F., Lu, J., Chen, X., Xiao, L., Xu, Z., Tao, Y., Yang, L., Bode, A. M., ... Cao, Y. (2015). miR-504 mediated down-regulation of nuclear respiratory factor 1 leads to radio-resistance

in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, 6(18): 15995–16018.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.4138>

BÖLÜM 11

YAPAY ZEKANIN MİKROBİYOLOJİDE KULLANIMI

Prof. Dr. Şahin DİREKEL¹
Dr. Öğr. Üyesi Işıl Gökçe BENK UĞUR²
Arş. Gör. Hatice KÖSE³

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18075058>

¹Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye, sahin.direkel@ozal.edu.tr, ORCID: 0000-0003-3368-0447

²Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye, isilay.benk@ozal.edu.tr, ORCID: 0000-0002-8715-7873

³Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye, hatice.kose@ozal.edu.tr, ORCID: 0000-0002-8540-0577

GİRİŞ

Yapay zeka (YZ), insanlara benzer şekilde akılcı düşünebilen ve davranabilen, canlıların akıllı davranış olarak nitelendirilebilen davranışları gösterebilen bilgisayar sistemleri olarak tanımlanmaktadır veya başka bir tanımla; YZ, basitçe, verilen görevleri yapmak için insan zekasını taklit eden ve elde ettikleri bilgilere göre tekrarlı olarak kendilerini iyileştirebilen sistem veya makine anlamına gelmektedir (Altındış., 2021). Günümüzde; YZ matematikteki teoremleri kanıtlamak, satranç oynamak, otonom sürüş, şiir yazmak, yarışmalara katılmak gibi güncel ve popüler alanların yanı sıra uzman bilgisi gerektiren sağlık alanında da giderek artan oran ve çeşitlilikte kullanılmaktadır (Şahin ve ark., 2019).

YZ'nın ortaya çıkışı, klinik tıpta dönüştürücü bir çağın habercisi olmuş ve tanı hızını ve doğruluğunu artırma, tedavi etkinliğini optimize etme ve genel olarak sağlık hizmetlerine fayda sağlama fırsatları sunmuştur. Benzeri görülmemiş teknolojik gelişmelerin etkisiyle YZ, sağlık hizmetleri ortamlarına giderek daha fazla entegre olmaktadır. Bu yenilikler, YZ sistemlerinin büyük miktarda veriyi işlemesini, karmaşık örüntüleri tanımasını ve genellikle geleneksel yöntemlerden daha hızlı ve doğru bir şekilde bilinçli kararlar almasını sağlamaktadır. Bu yeteneklerin derin etkilerinin rağmen, sınırlamaları ve zorlukları da bulunmaktadır (Sarantopoulos ve ark., 2024).

Son zamanlarda YZ sistemleri ile sağlık hizmetlerinde büyük mesafeler katetmiştir. Gelecekte YZ'nın hekimlerin yerini alıp alamayacağını bilinmiyor ama hekimlerin daha iyi klinik kararlar almalarına katkısı ve sağlık hizmetinin çoğu alanında karar vermede yanılma payını azaltacakları aşikardır. Sonuçta günümüzde YZ teknolojisi ile hazırlanan algoritmalar, kötü huylu tümörleri belirlemede radyoloji uzmanlarından daha iyi bir performans ortaya koyduğu ve maliyetli klinik araştırmalar için kohortların nasıl oluşturulacağı konusunda araştırmacılara yol gösterdiği bildirilmektedir. Yıllar içerisinde YZ sağlık ekosisteminin bir parçası haline gelmiştir (Altındış., 2021).

Alive-Cor olarak adlandırılan derin öğrenme sistemi, bir akıllı saate entegre edilmiş ve fiziksel aktiviteye bağlı olarak hastanın kalp ritim değişikliklerinin görülmesini sağlayan bir sistemdir ve hastada atriyal fibrilasyon riski varsa bunu ortaya çıkarmaktadır. Bunu yanında ResApp olarak bilinen system ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), pnömoni veya kronik astım gibi akciğer hastalıkları olan hastaları

değerlendiren bir program bulunmaktadır. Sistem telefon mikrofonu aracılığıyla hastanın nefes alışverişini değerlendirmektedir. Yine, hemşire robot olarak bilinen Laura, hastane sepsis protokolünü ve erken tanı kriterlerini öğrenmekte ve sepsis durumunda erken tanı yapabilen bir bilgisayar programına sahiptir (Özdemir ve ark., 2021).

YZ, aynı zamanda ülkeler arası enfeksiyonların yayılmasını önlemek ve kontrolünü sağlamak için de kullanılmaktadır. Singapur Havaalanında, yüksek vücut ısısına sahip kişileri tanımlamak için sıcaklık ölçümleri termal kameralar kullanılarak sistematik bir şekilde ölçülmektedir. Bu minimal düzeydeki kontrol, enfeksiyonların bulaşmasını önlemek için yapılan birkaç adımdan biridir. Son zamanlarda bu sistemlere YZ teknoloji entegrasyonu ile hasta kişilerin hayatı bulguları detaylı bir şekilde sınıflandırılması yapılmıştır. Bireylerin solunum hızı, kalp atım hızı ve vücut sıcaklığı, yapay sinir ağları yardımıyla analizleri yapılarak influenza yönünden daha yüksek riskli kişilerin ayrımı başarılı bir şekilde yapılmıştır (Ergüven ve ark., 2022).

YZ'nın tıp alanındaki ana odak noktası, teşhis ve tedavi alanlarında öneriler sunarak yöntemler geliştirmektir. YZ çalışmaları, karmaşık sorunları çözmek için uzman bilgisinin kullanılmasına izin verdiği için tıbbi uygulamaya ve öğretime katkıda bulunabilmektedir. YZ yöntemleri, karmaşık ve büyük verileri analiz edebilir ve veri setleri içerisindeki anlamlı ilişkileri ortaya çıkarabilmektedir. Yaygın şekilde kullanılan YZ yöntemlerinden biri ise uzman sistemleridir. Uzman sistemler bilgi tabanlıdır ve tıp uzmanlarının katkılarıyla geliştirilmiştir. Bunun için birçok klinik senaryoda sonucu teşhis etmek, tedavi etmek ve öngörmek için kullanılmaktadır. YZ'nın tıp alanındaki ana odak noktası, teşhis ve tedavi önerilerini gösterebilecek yöntemler geliştirmek gibi görünse de hekim ve hemşire klinik karar destek sistemleri, eczane karar destek sistemleri, hasta bakımı, klinik veri havuzu oluşturulması, birimler ve kurumlar arası verilerin paylaşılması, depolama, yorum yapabilme süreçlerine katkılarının yanında iş zekası ve makine öğrenmesi gibi çok fazla alanı kapsamaktadır (Şahin ve ark., 2019).

YZ ile tanıda, karar vermede, halk sağlığının korunması veya tedavisi gibi birçok alanda karşılaşmaktayız. Çok eskiden bu yana bazı hastalıklar insanların dikkatini oldukça fazla çekmiş ve jerm teorisi ile hastalıkların meydana gelmesinde canlı varlıkların rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Mikroskobun keşfedilmesi ile hızlı mesafe katedilmiş mikrobiyoloji bilim

dalı, YZ'nin kullanılmaya başlandığı bilim dalları içerisinde yer almıştır. Mikroorganizmaların teşhis edilmesi, bunların neden olduğu enfeksiyon hastalıklarının tedavisi, önlenmesi ve kontrolü gibi mikrobiyolojinin kapsamındaki alanlarda YZ'nin katkılarına ve bu katkılarının Dünya'daki örneklerine bakmak gerekir (Ergüven ve ark., 2022).

YZ klinik karar alma süreçlerini destekleyerek, laboratuvar ve klinik iş akışlarını optimize ederek ve gerçek zamanlı hastalık gözetimini mümkün kılarak bulaşıcı hastalık tanılarını yeniden şekillendirmektedir. YZ yaklaşımları, patojen tespitini, antimikrobiyal yönetimi ve tedavi takibini iyileştirerek tanı doğruluğunu, verimliliğini ve ölçeklenebilirliğini artırmaktadır. YZ'nin antimikrobiyal dirençle mücadeledeki rolü, hızlı patojen tespiti ve kişiselleştirilmiş tedaviyi mümkün kılmasıyla özellikle önemlidir. Son yirmi yıldaki ilerlemeye rağmen, bulaşıcı hastalık tanısında yaygın YZ benimsenmesi zorluklarla karşı karşıyadır. Yüksek gelirli ülkelerde, parçalanmış veri ekosistemleri, eksik veri kümeleri ve algoritmik önyargı klinik entegrasyonu engellemektedir. Bu arada, düşük ve orta gelirli ülkeler sınırlı dijital altyapı, standartlaştırılmamış veriler ve finansal kısıtlamalarla mücadele etmekte ve bu da tanı erişimindeki eşitsizlikleri artırmaktadır. Diğer engeller arasında birlikte çalışabilirlik, veri gizliliği, siber güvenlik ve YZ uygulamasının düzenlenmesiyle ilgili endişeler yer almaktadır. Eşit ve sürdürülebilir bir benimsemeyi desteklemek için dijital altyapıya koordineli yatırımlar, uyumlu veri paylaşım çerçeveleri ve klinisyen katılımının önemini vurgulamaktadır. Bu zorlukların ele alınması, sağlık sistemlerinin bulaşıcı hastalıkların tespitini, önlenmesini ve yönetimini iyileştirmek için YZ'nin potansiyelinden yararlanmasını ve böylece küresel sağlık direncini güçlendirmesini sağlayacaktır.

YZ'da, özellikle makine öğrenimi (MÖ) ve derin öğrenme (DÖ) alanlarında kaydedilen ilerleme, mikrobiyal enfeksiyonların teşhisi için yeni ve yaratıcı yöntemlerin oluşturulmasına büyük katkı sağlamaktadır. Bu teknolojiler, genetik diziler, mikrobiyolojik fenotipler ve klinik meta veriler içeren çeşitli veri kümelerinin hızlı bir şekilde analiz edilmesini sağlamaktadır. Bu durum, insanlar tarafından fark edilmeyebilecek küçük örüntüleri ve bağlantıları belirlemeyi kolaylaştırmaktadır. YZ'nin kullanımıyla, sağlık çalışanları tıbbi durumların teşhis sürecini hızlandırabilir, bu da hızlı müdahaleler ve gelişmiş hasta sonuçlarıyla sonuçlanabilir. YZ

destekli algoritmalar, kapsamlı veri kümelerini hızla analiz ederek enfeksiyonların hızlı bir şekilde tespit edilmesini ve tedavi stratejilerinin iyileştirilmesini kolaylaştırmaktadır (Alsulimanive ark., 2024).

Derin öğrenme (DL), en son teknoloji mikrobiyom kanallarını tamamlayan yeni ve umut verici yaklaşımlar sağlar. DL tabanlı yöntemler, yeni patojen tespiti, dizi sınıflandırması, hasta katmanlaması ve hastalık tahmini dahil olmak üzere mikrobiyom analizinin neredeyse tüm yönlerini ele alabilir (Roy ve ark., 2024).

Enfeksiyon hastalıklarının erken ve doğru mikrobiyolojik tanı yöntemleri ile morbidite ve mortalite oranları düşmekte; tedaviye yanıt süresi, antibiyotik kullanma süresi, hastanede yatış süresi ve tedavi maliyetini olumlu etkilemektedir. Çeşitli biyokimyasal testler, hızlı tanı yöntemleri, antikora bağlı serolojik tanı testleri, nükleik asit hibridizasyon kaynaklı tanı testlerini ve biyosensörleri kapsamaktadır (Altındış., 2021). Sağlık hizmetlerinde önemli bir yere sahip olan mikrobiyal tanı, moleküler analiz, kültür ve görüntüleme gibi yöntemlerle mikroorganizmaların tanımlanması enfeksiyon hastalığının tedavisine yön vermektedir. Ancak geleneksel yöntemler, örneklerin işlenmesi, kültürde yaşanan sorunlar, yanlış tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinde gecikmeler gibi problemlerle karşılaşmaktadır. Sağlık hizmetlerinde YZ'nın kullanımı ile birlikte mikrobiyolojik tanı gibi birçok alanda da geleneksel tekniklerde hızla devrim yaratacak gelişmeler olmaktadır. Mikrobiyoloji, bulaşıcı hastalıkların tanısının konulması ve bu hastalıkların tedavisinin yönlendirilmesi görevlerinden sorumlu bir anabilim dalıdır. YZ, karmaşık mikrobiyolojik verileri hızlı ve doğru bir şekilde analiz edebilen gelişmiş hesaplama araçları sağlayarak umut verici bir çözüm sunmaktadır (Alsulimani ve ark., 2024).

YZ, klinik mikrobiyoloji laboratuvar verilerinin yorumlanmasında günlük hayatımızın bir parçası haline gelmiştir. Mikroorganizmaların çoğu yaşamın çeşitli alanlarında olumlu etkilere sahip olsa da birçok hastalığa neden olabilir. Bunun için, tanıma sürecinin otomatize hale getirilmesi tıbbi hastalığı önleme, teşhis ve tedavide yardımcı olacaktır YZ'nın en büyük avantajlarından birisi de, ilaç geliştirme için gerekli olan süreyi kısaltması ve buna bağlı ilaç geliştirme ile alakalı maliyetleri azaltmış olmasıdır. IBM de antibiyotiklerin keşfi için YZ'yı kullanan şirketler arasında yer almaktadır. IBM tarafından geliştirilen YZ antibiyotiklerin sınıflandırılmasıyla yeni

moleküllerin keşfedilmesine imkan sağlamasıdır. Yapılan çalışmalarda 48 gün gibi kısa bir sürede 20 farklı molekülün tanımlamasını yapabilen IBM, ayrıca moleküllerin insanlar üzerinde toksik etkilerinin değerlendirilmesi için YZ'nın alt dalı olan derin öğrenme tekniklerini kullanmıştır. Bütün elemelerin sonucunda geniş spektrumlu ve insanlar için daha düşük toksik etkiye sahip iki molekül bulunmuştur (Ergüven ve ark., 2022).

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında tanı için görüntünün yorumlanması önem arz etmektedir (Gram boyama, aside dirençli boyama (ARB), trikrom boyama ve benzeri boyama yöntemleri, gaita ve kan preparatları ve histopatolojik örnekler vb.). Bu örneklerin mikroorganizmaların, parazitlerin (yumurta, kist, erişkin formları vd: örneğin sıtma paraziti) varlığı ve kategorileri, konakçı inflamatuvar yanıtı ve örnek kalitesi açısından tanı koymada önemli bilgi sağlamaktadır. Besiyerlerindeki koloni morfolojilerinden muhtemel hastalık etkeni olabilecek patojenler ile flora üyelerinin ayırt edilmesi de uzmanlık gerektirmektedir. Kromojenik agarlar dahil çoklu ayırtıcı besiyerleri doğru bir şekilde yorumlanmalıdır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında klinik örneklerin değerlendirilmesi ve görsel bilgileri değerlendirecek olan otomasyon sistemlerindeki gelişmeler dikkat çekici boyuttadır. Ayrıca YZ'nın mikrobiyolojide dirençli mikroorganizmaları ve direnç genlerini belirleyen moleküler biyoloji/tüm genom analizine dayalı algoritmalar kullanması, artan antimikrobiyal direnç ve kliniğe olumsuz yansımalarının da engellenmesinde değerli olacaktır (Altındış., 2021).

Özellikle hızlı mikrobiyolojik tanıda, antimikrobiyal direnç takibinde, salgın analizlerinin izlenmesinde YZ, günümüzde ve gelecekte insanlığa büyük katkı sağlayacaktır. Bilgi işlem gücü, derin öğrenme, dijital görüntüleme, slayt tarama, bakteriyolojik otomasyon, mikroorganizma genomik dizi analizleri ve dijital depolama zamanla içerisinde daha ulaşılabilir hale gelecek ve YZ'nın klinik mikrobiyolojide kullanımı daha kapsamlı bir çerçeveye yayılacaktır. Salgın süreçlerinde YZ sistemlerinin yardımıyla salgının daha erken döneminde uyarıcı rolü olabilmektedir. Salgınlarla mücadele sırasında en etkili yöntemler; karantina, izolasyon önlemleri, bağışıklama ve hastalık kaynağının bulunması, etkenin erken tanısının konulması, vakaların takip edilmesi ve tedavi yöntemleri şeklinde sıralanabilir. Sağlık kuruluşları salgınla mücadele etmek ve hastalığın yayılmasını önlemek için eş zamanlı olarak uygun tedbirler almak için YZ

teknolojilerine ihtiyaç duymaktadır. Vaishya ve ark. yaptıkları çalışmada, COVID-19 salgını sırasında vaka kümelenmelerini belirlemek ve daha önceki tüm verileri toparlayarak, analizlerini yaparak bu virüsün gelecekte süreçte hangi bölgeleri etkileyeceğini tahmin etmek için yedi önemli YZ uygulaması belirlemişlerdir. Ayrıca araştırmacılar, mevcut hastalar ve gelecekteki muhtemel hastaların taranması, verilerin analiz edilmesi, tahminlerin yorumlanması ve takibi için YZ'nin kullanılabileceği sonuçlarına varmışlardır (Altındış., 2021).

YZ'nın aşı çalışmalarında kullanıldığı bir başka alan ise aşılardan etkinliğinin değerlendirilmesidir. Aşıların analizi, bir aşının etkinliğinin, daha sonraki aşılardan geliştirme ve dağıtımına rehberlik edebilecek olan, ilgili patojenin genetiğine bağlı olarak değişip değişmediğini ve nasıl değiştiğini incelemektedir. Hem HIV, sıtma gibi enfeksiyon hastalıklarının henüz aşısı olmadığı için yapılan aşı çalışmalarında hem de dang virüsünün neden olduğu dang hastalığı gibi aşısı mevcut hastalıklarda MÖ kullanılmaktadır. Böylece aşıların etkinliğinin değerlendirilmesi hızlıca yapılabilmektedir (Ergüven ve ark., 2022).

Karar vermeyi kolaylaştırmak için algoritmalar kullanan YZ, klinik mikrobiyolojide yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Verimliliği ve hassasiyeti artırır, verilerden anlamlı sonuçlar çıkarır ve böylece sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesine katkıda bulunur. YZ, belirli otomatik duyarlılık testlerinde ve laboratuvar tanımlama süreçlerinde uzman kurulu olarak zaten kullanılmaktadır. Tıbbi mikrobiyoloji alanında, yapa yzeka, görüntüler, spektrumlar ve DNA-RNA dizileri gibi çeşitli veri türlerinin analizini destekler. Makine öğreniminin bu veri kümelerine uygulanması, mikroorganizmaların çeşitli özelliklerinin tespit edilmesini sağlar. YZ olmadan, zengin verilerin analizi maneldir, zaman alıcıdır ve önemli ölçüde uzmanlık gerektirir. Personel eksikliğinin ve analizlerin karmaşıklığının getirdiği zorluklar göz önüne alındığında, YZ klinik mikrobiyolojide değerli bir destek görevi görür (Mohseni ve ark., 2024).

Mikrobiyolojide YZ'nin uygulanmasındaki zorluklar ve eleştiriler göz önüne alındığında;

1-Veri kalitesi ve niceliğindeki zorluklar: Yüksek kalitede mikrobiyolojik verilerin sınırlı bulunabilirliği ve ML modellerini eğitmek için

yetersiz açıklamalı veri kümeleri ile mikrobiyal veri kaynaklarındaki heterojenlik ve değişkenlik, analiz için zorlukları beraberinde getirmektedir.

2-Yorumlanabilirlik ve açıklama yeteneğiyle ilgili endişeler: YZ modellerinde, özellikle karmaşık DL algoritmalarında şeffaflığın eksikliği, YZ modellerinin karar alma sürecini anlamada zorluk ve mikrobiyoloji bağlamında YZ tarafından üretilen sonuçlara ilişkin net açıklamalar sağlamada yaşanan zorluklar sayılabilir.

3-Etik ve düzenleyici hususlar: YZ'nın mikrobiyolojide, özellikle sentetik biyoloji ve gen düzenleme gibi alanlarda uygulanmasına ilişkin etik kaygılar ve düzenleyici çerçevelerin teknolojik gelişmelerle uyumlu olmaması, potansiyel risklere ve belirsizliklere yol açmaktadır.

4-Geleneksel yöntemlerle entegrasyon sorunları: Geleneksel mikrobiyolojik yöntemlere bağımlılık nedeniyle YZ odaklı yaklaşımları benimsemeye karşı direnç ve YZ tekniklerinin mevcut laboratuvar uygulamaları ve iş akışlarıyla uyumlu hale getirilmesindeki zorluklar mevcuttur.

5-Genelleme ve aktarılabilirlikteki zorluklar: YZ modellerini çeşitli mikrobiyal türler arasında genelleştirmede zorluk ve aynı koşul kümesi üzerinde eğitilen modellerin farklı ortamlara veya veri kümelerine uygulanması sırasında aktarılabilirlik sorunları olabilir.

6-Güvenlik ve gizlilik endişeleri: Özellikle YZ destekli tanı ve tedavide mikrobiyolojik verilerin güvenliği ve mikrobiyal verilerin toplanması ve analizi sırasında hasta gizliliğinin ve veri korumasının sağlanması konusundaki endişeler vardır.

7-Kaynak kısıtlamaları: Hesaplama kaynaklarına sınırlı erişim, gelişmiş YZ modellerinin geliştirilmesini ve dağıtımını engelliyor ve mikrobiyoloji alanında YZ modellerinin eğitimi ve bakımıyla ilişkili yüksek hesaplama maliyetleri.

8-İnsan-Yapay Zeka İşbirliği: Mikrobiyologlar arasında YZ sistemlerine güvenme ve onlarla işbirliği yapma konusunda direnç veya tereddüt ve YZ uzmanları ile mikrobiyologlar arasında etkili iletişim ve işbirliğinin gerekliliği.

9-Veri ve modellerdeki önyargı: Eğitim verilerindeki potansiyel önyargı, mikrobiyolojik uygulamalarda kullanılan YZ modellerinde

önyargının belirlenmesi ve azaltılmasında çarpık sonuçlara ve zorluklara yol açıyor.

10-Mikrobiyal sistemlerin dinamik yapısı: Mikrobiyal ekosistemlerin sürekli gelişen yapısı, hızlı değişimlere uğrayan mikrobiyal popülasyonlarla uğraşırken static modeller oluşturmada zorluklar ve uyum sorunları ortaya çıkarmaktadır.

YZ, mikrobiyolojiye giderek daha fazla entegre oluyor ve araştırma, teşhis ve tedavi alanlarında potansiyel ilerlemeler sunuyor. Ancak eleştirel bir bakış açısı, bu entegrasyonun hem umutlarını hem de zorluklarını ortaya koyuyor. Mikrobiyolojide YZ ‘nın faydalarını en üst düzeye çıkarırken aynı zamanda zorluklarını da ele almak için dengeli bir yaklaşıma ihtiyaç vardır:

Titiz Doğrulama: YZ modelleri, güvenilirliklerini ve genelleştirilebilirliklerini sağlamak için çeşitli ve yüksek kaliteli veri kümeleri kullanılarak kapsamlı bir doğrulama sürecinden geçmelidir.

Disiplinler arası İşbirliği: Mikrobiyologlar, veri bilimcileri, etik uzmanları ve politika yapımcılar arasındaki işbirliği, teknik, etik ve düzenleyici zorlukların üstesinden gelmek için önemlidir.

Şeffaf Raporlama: Araştırmacılar, YZ modeli geliştirme ve raporlamada şeffaflığa öncelik vermeli, yeniden üretilebilirliği ve akran değerlendirmesini kolaylaştırmak için algoritmaları, verileri ve metodolojileri açık bir şekilde paylaşmalıdır.

Etik Hususlar: Etik çerçeveler, hasta hakları, veri gizliliği ve eşit erişime odaklanarak mikrobiyolojide YZ ‘nın geliştirilmesi ve uygulanmasına rehberlik etmelidir. Sonuç olarak, YZ mikrobiyolojide devrim yaratma potansiyeline sahip olsa da, uygulamalarının eleştirel bir şekilde değerlendirilmesi, içerdiği zorlukların ele alınması ve alana entegrasyonunun sorumlu ve etik bir şekilde yapılmasının sağlanması hayati önem taşımaktadır (Mohseni ve ark., 2024).

YZ kavramı günümüzde sık kullandığımız ve 1950’li yıllardan bu yana gelişimini hızlı bir şekilde sürdüren bir teknoloji sistemidir. Özellikle son 10-15 yılda hızla yükselen bu teknoloji, günümüzde hayatımızda fark ettiğimiz veya fark etmediğimiz birçok alanda kullanılmaktadır. Mevcut sektörler içerisinde YZ’nın devrim yaratabileceği alanlardan biri de sağlık sektörüdür. Bu sektörde en fazla yardımcı olabileceği alan karar destek mekanizması alanındaki rolü olacaktır (Ergüven ve ark., 2022).

SONUÇ

Sonuç olarak, YZ'nın mikrobiyoloji alanına entegrasyonu, mikrobiyal sistemler ve karmaşık davranışları hakkındaki anlayışımızı ilerletmek için umut verici bir yol sunmaktadır. Öngörücü modellemelerden ilaç keşfine kadar YZ'nın çeşitli uygulamalarını inceledik ve mikrobiyolojik araştırmalar için sahip olduğu dönüştürücü potansiyeli vurguladık. Ancak, mikrobiyolojide YZ, muazzam vaadinin yanısıra önemli zorluklar da ortaya koymaktadır. Bu alanda YZ araçlarının sorumlu ve etkili bir şekilde kullanılması için veri kalitesi, YZ modellerinin yorumlana bilirliği ve etik hususlar gibi konular dikkatle ele alınmalıdır. Bu zorluklarla mücadele etmeye devam ederken, araştırmacıların, uygulayıcıların ve politika yapımcıların disiplinlerarası diyalogu teşvik ederek ve en iyi uygulamaları paylaşarak yakın iş birliği yapmaları gerekiyor. Bunu yaparak, YZ'nın gücünden yararlanarak mikrobiyalbiyolojiye dair yeni bakış açıları geliştirebilir ve nihayetinde daha iyi teşhis, tedavi ve halk sağlığı sonuçlarına ulaşabiliriz. Önümüzdeki yıllarda, YZ teknolojilerindeki gelişmeler, mikrobiyal ekosistemlere dair daha derin anlayışlarla birleşerek, şüphesiz mikrobiyolojinin geleceğini şekillendirecektir. YZ'nın doğasında var olan karmaşıklık ve sınırlamaların bilincinde olarak inovasyonu benimseyerek, mikrobiyal dünyaya dair daha bilgili ve etkili bir anlayışa doğru bir yol çizebiliriz (Mohseni ve ark., 2024).

Mikrobiyoloji anabilim dalında sağlık ekosisteminin ilgilendiği bir alana destek olabilecek bir teknoloji olmasının yanında asıl burada unutmamamız gereken durum şartlara ayak uydurmaya çalışırken mesleki zorunlulukları tamamıyla YZ'nın insiyatifine bırakmamak gerekir. Mesleki tanımların değişim ve dönüşüm içerisinde yer alır, ancak mesleklerin ortadan kalkması meslek etiği açısından arzulanan bir durum değildir ve tamamen YZ'ya bırakılması doğru bir bakış açısı değildir. Bu nedenle insan oğlunun YZ algoritmalarını çok iyi bir şekilde kontrol altında tutması ve sonraki atılacak adımları çok iyi atması gerekli bir durumdur. Meslek bütünlüğü içerisindeyken YZ'yı mevcut işleyişi düzenlemede ve iyileştirmede bir köprü olarak kullanılması en doğru bir yaklaşım tarzı olacaktır. YZ mesleki görevlerin yüceltilmesinde, karar alma mekanizmalarına destek mahiyetinde ekstra yardımcı olan bir sistem amacıyla kullanıldığında, yani YZ ile birebir anlaşabiliyor duruma geldiğimizde sağlık sektörü zaman, maliyet ve kalite bakımından daha ilerilere taşınmış olacaktır (Ergüven ve ark., 2022).

KAYNAKÇA

- Alsulimani, A., Akhter, N., Jameela, F., Ashgar, RI., Jawed, A., Hassani, MA., Dar, SA. (2024). *The Impact of Artificial Intelligence on Microbial Diagnosis. Microorganisms* 12, 1051. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12061051>
- Altındis, M. (2021). Dergisi Yapay zekanın mikrobiyolojide kullanımı. *Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi (SD Dergisi)* 58;64-67.
- Ergüven, Ö., Ökten, S. (2022). Yapay Zeka'nın Mikrobiyolojide Kullanımı. *Journal of Artificial Intelligence in Health Sciences*. 2. 1-12. 10.52309/jaihs.v2i2.41.
- Mohseni P., Ghorbani, A. (2024) Exploring the synergy of artificial intelligence in microbiology: Advancements, challenges, and future prospects, *Computational and Structural Biotechnology Reports*, Volume 1, 100005, SN 2950-3639, <https://doi.org/10.1016/j.csbr.2024.100005>.
- Özdemir, L., Bilgin, A. (2021) Sağlıkta yapay zekanın kullanımı ve etik sorunlar. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*. 8(3):439-445.
- Roy, G., Prifti, E., Belda, E., Zucker, JD. (2024). Deep learning methods in metagenomics: a review. *Microb Genom*. 10(4):001231. doi: 10.1099/mgen.0.001231. PMID: 38630611; PMCID: PMC11092122.
- Şahin, AR., Ateş, S., Günay, M. (2019). Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında Yapay Zekanın Temel İşleyiş Modelleri. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 3(2):66-71. doi:10.34084/bshr.602790
- Sarantopoulos, A., Mastori Kourmpani, C., Yokarasa, AL., Makamanzi, C., Antoniou, P., Spornovasilis, N., Tsioutis, C. (2024). Artificial Intelligence in Infectious Disease Clinical Practice: An Overview of Gaps, Opportunities, and Limitations. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 9(10), 228. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed9100228>

BÖLÜM 12

ALZHEİMER HASTALIĞI VE OKSİDATİF STRES

Prof. Dr. Tülin BAYRAK¹

Dyt. Esra KARACA²

Prof. Dr. Ahmet BAYRAK³

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18075087>

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. e-mail: bayrakt09@gmail.com Orcid ID: 0000-0002-3596-0488

²Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. dyt.karacaesra@gmail.com, Orcid ID: 0009-0009-2262-9989

³ Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. abayrak@odu.edu.tr Orcid ID: 0000-0002-1243-2172

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen sinsi ve ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığının görülme sıklığı giderek artmaktadır. 2050 yılına kadar 65 yaş üstü yaklaşık 85 kişiden 1'inin AH' den muzdarip olacağı tahmin ediliyor (Brookmeyer ve ark., 2007, Saharan ve Mandal, 2014). AH yaygın ve yıpratıcı bir nörodejeneratif bozukluktur. AH' nin yaygınlığı ve etkisi göz önüne alındığında, hastalık patolojisini başlangıç aşamalarında, yani AH ile ilişkili kaçınılmaz davranışsal ve bilişsel eksikliklerin başlangıcında veya hatta başlangıcından önce tespit edebilen güvenilir tanısal biyobelirteçlerin geliştirilmesine acil ihtiyaç vardır.

AH' nın temel patolojik özellikleri arasında hücre içi senil plakların (SP'ler) varlığı ve tau proteininin hiperfosforilasyonuna bağlı nörofibriler yumakların (NFT'ler) oluşumu bulunmaktadır. Senil plaklar ve nörofibriler yumaklar, sinapsların dejenerasyonuna ve nöronların kaybına neden olan bir dizi süreci başlatmaktadır (Murphy ve LeVine, 2010). Senil plaklar, amiloid prekürsör proteininin (APP) proteolitik hidrolizi sonucu oluşan beta amiloid (A β) proteininden oluşmaktadır. APP'ler α -, β - ve γ - sekretazlar aracılığıyla endoproteolitik bölünmelere uğrayan amiloidojenik ve amiloidojenik olmayan iki farklı yoldan biriyle metabolize edilmektedir. Amiloidojenik olmayan yolda APP'ler sırasıyla α - ve γ - sekretazlar tarafından hidroliz edilmektedir. İlk olarak APP'lerin α -sekretaz ile hidroliz edilmesiyle çözünür N-terminal parçası (sAPP α) ve C terminal parçası (CTF α) oluşmaktadır. CTF α 'nın, γ -sekretaz tarafından tekrar hidroliz edilmesiyle intraselüler domain (AICD) ve hücre dışı P3 peptidi oluşmaktadır. Amiloidojenik yolda ise APP'ler sırasıyla β - ve γ - sekretazlar tarafından hidrolize uğramaktadır. İlk olarak APP' ler β -sekretaz ile hidroliz edilir ve çözünebilir sAPP β ve membrana bağlı CTF- β parçası oluşur. CTF- β 'nın, γ - sekretaz tarafından hidroliz edilmesiyle intraselüler domain (AICD) ve beta amiloid (A β) peptidi oluşmaktadır (Chen ve ark., 2017, Cole ve Vassar, 2007). A β peptidler, stabil bir ikincil yapıda olan yanlış katlanmış proteinlerdir (Ma ve ark., 2022). A β peptidlerin anormal birikimi, A β monomerlerinin oligomerler, protofibriller ve amiloid fibriller şeklinde toplanarak amiloid plakların oluşmasına neden olmaktadır (Chen ve ark., 2017, Cole ve Vassar, 2007). Amiloid plaklar esas olarak hipokampus, neokorteks ve serebrovasküler yapıda görülmektedir (Viswanathan ve Greenberg, 2011). A β birikimi kalsiyum homeostazının bozulmasına,

mitokondriyal yetmezliğe, oksidatif strese, transkripsiyonel bozukluğa yol açarak nöronal hücre ölümüne yol açmaktadır (Roda ve ark., 2022). Aβ birikimi ayrıca glial hücrelerinin aktive olmasına neden olmaktadır. Glial hücrelerinin aktifleşmesiyle pro-inflamatuar sitokinler salgılanmakta ve nöroinflamasyon meydana gelmektedir (Huang ve ark., 2012, Wong-Guerra ve ark., 2023).

AH'nin patogenezinde Aβ birikimine ek olarak hiperfosforile edilmiş tau proteinlerinin birikmesi de rol oynamaktadır. Mikrotübülle ilişkili bir protein olan Tau, tübülün monomerlerinin mikrotübüllere birleştirilmesinde ve nöronal mikrotübüllerin stabilize edilmesinde önemli rol oynamaktadır (Rajmohan ve Reddy, 2017, Dai ve ark., 2018). Hiperfosforilasyona uğrayan tau proteini ise mikrotübüllerden ayrılmakta ve çözünmeyen fibriller olan nörofibriler yumakları oluşturmaktadır. Bu durum mikrotübüllerde işlev bozukluğuna, sinaptik disfonksiyona ve nöronal ölüme yol açmaktadır. Ayrıca hiperfosforile tau, mitokondriyal fisyon/füzyon proteinlerini düzenleyerek mitokondriyal disfonksiyona ve mitokondri de dahil olmak üzere organellerin aksyonel taşınmasını bozarak sinaptik disfonksiyona neden olmaktadır (Cheng ve Bai, 2018, Dai ve ark., 2018). Aβ sinapslarda nöronlar arasındaki iletişimi engelleyerek nöronal hücre ölümüne neden olurken hiperfosforile tau ile oluşan nörofibriler yumaklar nöronların içine besin maddelerinin ve kimyasalların geçişini kısıtlayarak nöronal ölüme neden olmaktadır (Monteiro ve ark., 2023). Bu hipotezlere ek olarak nöronal hasara yol açan oksidatif stresinde AH patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmektedir.

Genetik ve moleküler biyoloji alanlarındaki araştırmalar AH'nin altında yatan nöropatolojiye ışık tutmuş olsa da, nörofibriler yumaklar, amiloidogenez ve nörodejenerasyonun gelişimine yol açan nedensel olaylara ilişkin mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır. Son araştırmalar, oksidatif stresin AH patogenezinde rolü olabileceğini kanıtlamıştır (Nunomura ve ark., 2006, Lovell ve Markesbery, 2007).

AH patolojisinin ve buna bağlı nöronal ölümün gelişimine yol açan mekanizmaların, artmış oksidatif stresin bir sonucu olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (Markesbery, 1997, Nunomura ve ark., 2006, Bonda ve ark., 2010). Çeşitli insan çalışmaları, AH hastalarının beyinlerinde yüksek DNA ve protein oksidasyonu olduğunu bildirmiştir (Mecocci ve ark., 1994, Pamplona ve ark., 2005, Sultana ve Butterfield, 2010, Ansari ve Scheff, 2010).

A β peptid oligomerizasyonunun AH'de önemli bir başlatıcı faktör olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Çok sayıda in vitro ve in vivo çalışma, A β agregatlarının serbest radikaller üretebileceğini ve bunun da oksidatif stresin ve nörotoksisitenin indüklenmesine yol açabileceğini kanıtlamıştır (Hensley ve ark., 1994, Markesbery, 1997, Yatin ve ark., 1999, Varadarajan ve ark., 2000, Butterfield ve ark., 2013). Bir in vitro çalışma, normal bir mitokondriyal elektron taşıma zincirine sahip NT2 rp hücrelerine ve işlevsel mitokondrilerden yoksun NT2 r0 hücrelerine A β fragmanları ekleyerek GSH döngüsünün A β kaynaklı oksidatif streste rolünü analiz etmiştir (Cardoso ve Oliveira, 2003). Yazarlar, r0 hücrelerinin mitokondriyal işlev bozukluğu nedeniyle doğal olarak yüksek ROS'a sahip olduğunu, ancak A β fragmanlarının rp hücrelerinde yalnızca ROS üretimini tetiklediğini (Cardoso ve Oliveira, 2003) ve böylece mitokondrilerin A β kaynaklı ROS'ta rol oynadığını doğrulamıştır.

1. Alzheimer Hastalığı ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres (OS), serbest radikallerin aşırı artması veya antioksidan sistemlerin yetersiz olması sonucu oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Beyin oldukça enerji kullanan bir organdır ve beyinde fazla miktarda oksijen tüketilmektedir. Oksijenin fazlaca tüketilmesi beyinde yüksek miktarda reaktif oksijen türlerinin oluşmasına ve oksidatif stresin tetiklenmesine neden olmaktadır. Ayrıca beyin, çoklu doymamış yağ asit içeriğinin yüksek olması nedeniyle oksidatif strese karşı oldukça savunmasızdır. Dolayısıyla oksidatif stresin nörodejenerasyonda ve AH patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği kabul edilmektedir (Puertas ve ark., 2012)

Oksidatif stres hücrede DNA, RNA, proteinler ve lipitler gibi biyomolekülleri hedef almaktadır. Lipitler, beyinde plazma membranında bulunarak hücre içi ve hücre dışı boşluklar arasında bir bariyer görevi görmektedir ve nöronal fonksiyonda önemli rol oynamaktadır. Oksidatif stres durumunda lipit peroksidasyon reaksiyonları başlamakta ve bu reaksiyonlar sonucunda malondialdehit (MDA) gibi reaktif aldehit ürünleri oluşmaktadır. AH olan bireylerde sağlıklı bireylere göre MDA düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (López-Riquelme ve ark., 2016). Beyinde gerçekleşen lipit peroksidasyonu sonucunda membran akışkanlığı bozulmakta ve normalde bariyeri geçemeyen maddelerin hücre içine girişi kolaylaşmaktadır (Singh ve

ark., 2019, Brown ve Murphy, 2009). Oksidatif stres nedeniyle membran akışkanlığının etkilenmesi enzimatik ve sinyal yollarında da değişikliklere neden olmaktadır (Padurariu ve ark., 2013, Roy ve ark., 2023). Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NOX), mikrogial aktivasyon sırasında ifade edilen nöroinflamatuvar bir enzimdir ve fibriller-A β ile indüklenen ROS üretiminin birincil kaynağıdır (Wilkinson ve Landreth, 2006). TGF- β redoks sinyallemesinde rol oynar ve NOX4 izoformunun TGF- β /Smad/ROS sinyalleme kaskadı tarafından TGF- β ile indüklenen ROS üretiminden sorumlu olduğu gözlemlenmiştir (Chen ve ark., 2020). TGF- β ayrıca amiloidogenezi de teşvik eder (Wyss-Coray ve ark., 1997). ERK1/2 gibi fosforile MAP kinazları da TGF- β /Smad/NOX4/ERK1/2/tau protein kaskadı aracılığıyla zararlı bir rol oynayabilir (Chen ve ark., 2020, Ferrer ve ark., 2001). NF (nükleer faktör)- κ B ve nükleer faktör-eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) de OS' nin belirgin araçlarıdır (Kaur ve ark., 2015).

Son zamanlarda, hafif bilişsel bozukluğu olan hastaların beyinlerinin, yaşa uygun kontrollere kıyasla artmış protein oksidasyonuna ve lipid peroksidasyonuna sahip olduğu gösterilmiştir (Keller ve ark., 2005, Butterfield ve ark., 2006, Reed ve ark., 2008). İzoprostanlar, nöroprostanlar, akrolein ve hidroksi-nonenal (HNE) gibi oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerinin de hafif bilişsel bozukluğu ve AH'si olan bireylerin beyinlerinde önemli ölçüde yükseldiği bulunmuştur (Markesbery ve ark., 2005, Williams ve ark., 2006). Hafif bilişsel bozukluğunun normal biliş ile AH arasında geçiş olduğu düşünüldüğünden (Petersen ve ark., 1999), bu bulgu oksidatif stresin AH'nin ilerlemesinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Dahası, AH hastalarının beyinlerindeki oksidatif hasar, AH'nin ayırt edici patolojisinin, yani A β oligomerlerinin varlığıyla doğrudan ilişkili görünmektedir. Gerçekten de, protein oksidasyonunun A β açısından zengin hipokampus ve alt parietal lob gibi en şiddetli histopatolojiyi gösteren beyin bölgelerinde meydana geldiği, ancak düşük miktarda A β içeren serebellumda meydana gelmediği gösterilmiştir (Hensley ve ark., 1995). Üstelik, bu oksidasyon belirteçlerinin düzeylerinin AH ilerlemesinin artan aşamasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ansari ve Scheff, 2010).

DNA/RNA' nın heterosiklik bazları da serbest radikallere karşı hassastır ve bu durum oksidatif strese 8-hidroksiguanin ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin

oluşumuna neden olmaktadır. Parkinson hastalarının beyinlerinde bu modifiye bazların düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir (Alam ve ark., 1997).

Yapılan çalışmalar, oksidatif stresin β - ve γ - sekretazların ekspresyonunu arttırdığını bildirmiştir. Bu durum APP'den A β peptit oluşumunun artmasına yol açarak AH gelişiminde rol oynamaktadır (Shen ve ark., 2008, Quiroz-Baez ve ark., 2009). AH'de biriken A β peptitleri, metal iyonları (Fe veya Cu) aracılığıyla hidrojen peroksit (H₂O₂) üretimine neden olmakta ve doğrudan oksidatif stres oluşumunda rol oynamaktadır (Huang ve ark., 1999). Ayrıca A β peptitleri mitokondriyal zarlara bağlanarak sitokrom c oksidaz aktivitesinin azalmasına, mitokondriyal disfonksiyon ve mitokondriyal kaynaklı ROS üretiminin artışına yol açmaktadır (Calkins ve ark., 2011).

Mitokondriyal disfonksiyon, glikoz ve kalsiyum metabolizmasına müdahale ederek nöronal yaşam süresini etkiler (Padurariu ve ark., 2013). Oksidatif stresin bir sonucu olan ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler), A β plaklarının birikimini hızlandırdığı görülmüştür (Vitek ve ark., 1994, Gella ve Durany, 2009). Klinik çalışmalar, hafif bilişsel bozukluğu olan ve AH'li hastalarda antioksidan GSH ve pro-oksidan demir miktarında bir dengesizliğin gözlemlendiğini bulmuştur (Mandal ve ark., 2022). Demir (Fe), çinko (Zn) ve bakır (Cu) gibi ağır metal iyonları ve pro-oksidanların AH'den etkilenen beyinlerin hipokampusünde önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Oksidatif stres ve mitokondriyal işlev bozukluğu, AH patogenezinde kısır bir döngü oluşturur. Oksidatif stres, yapısal ve işlevsel olarak kusurlu mitokondrilere yol açabilirken, hasarlı mitokondriler büyük miktarda ROS üretmeye yatkındır ve bu da beyindeki genel oksidatif yükü artırır (Deibel ve ark., 1996, Wang ve ark., 2014).

Bazı çalışmaların A β 'nın güçlü bir antioksidan olarak çelişkili bir rol oynadığını öne sürdüğü unutulmamalıdır (Cuajungco ve ark., 2000, Smith ve ark., 2002). Yüksek A β 'ya sahip nöronal hücrelerin oksidatif hasarda azalma gösterdiği gösterilmiştir (Nunomura ve ark., 2001). Buna göre, A β üretiminin artan oksidatif strese karşı telafi edici bir yanıt olarak meydana geldiği öne sürülmüştür (Smith ve ark., 2002). Ayrıca, AH'deki tau birikiminin oksidatif dengesizliklerin patolojik bir sonucunu yansıttığı da öne sürülmüştür; nöronal ölümün nörofibriller yumak oluşumundan önce geldiği ve tau birikiminin oksidatif hasarı azalttığı gösterilmiştir (Gomez-Isla T ve ark., 1997, Nunomura ve ark., 2001). Şu anda, A β 'nın antioksidan rolünü kanıtlayan bu ön bulguları,

A β oligomerlerinin köklü oksidatif rolüyle birleştirmek zordur. A β kaynaklı toksisitenin önerilen temel aracı olmasının yanı sıra, artan kanıtlar, oksidatif stresin A β plakları ve tau nörofibriller yumakları gibi AH patolojilerinin gelişiminde ve alevlenmesinde önemli bir nedensel rol oynadığı fikrini de desteklemektedir (Nunomura ve ark., 2001, Castellani ve ark., 2006, Tayler ve ark., 2010, Cai ve ark., 2011, Tamagno ve ark., 2012). Oksidatif strese maruz kalmanın nöronal hücrelerde A β üretimini indüklediği gösterilmiştir (Yan ve ark., 1995). Oksidatif stres, birkaç önemli proteinin oksidasyonuna yol açarak aktivitelerini düzenler ve çeşitli hücresel işlevleri etkiler (Sultana ve Butterfield, 2013). A β üretiminde ve/veya düzenlenmesinde rol oynayan proteinlerin oksidasyonu, A β üretimini doğrudan etkileyebilir.

SONUÇ

Bu patolojilerin, yani A β ve oksidatif stresin, aynı anda ilerleyen ayrı olayları mı yoksa ardışık bir patolojik olay akışını mı yansıttığı henüz çözülememiştir ve AH tetiklemesinin fizyopatolojisindeki kronolojik rollerini daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Birlikte ele alındığında, bu bulgularla, A β ve oksidatif stres arasındaki çift yönlü etkileşimin, A β oligomerlerinin ROS oluşumunu indüklediği ve bunun da anahtar proteinlerin oksidasyonu yoluyla A β sentezini ve agregasyonunu teşvik ederek amiloid kaskadını güçlendirdiği kısır bir pozitif geri bildirim döngüsüne yol açabileceği bildirilmektedir.

KAYNAKÇA

- Alam, Z. I., Jenner, A., Daniel, S. E., Lees, A. J., Cairns, N., Marsden, C. D., Jenner, P., & Halliwell, B. (1997). Oxidative DNA damage in the parkinsonian brain: an apparent selective increase in 8-hydroxyguanine levels in substantia nigra. *Journal of neurochemistry*, 69(3): 1196–1203.
- Ansari MA, Scheff SW (2010). Oxidative stress in the progression of Alzheimer disease in the frontal cortex. *J Neuropathol Exp Neurol* 69: 155-167.
- Bonda DJ, Wang X, Perry G, Nunomura A, Tabaton M, Zhu X, Smith MA (2010) Oxidative stress in Alzheimer disease: A possibility for prevention. *Neuropharmacology* 59: 290-294.
- Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM (2007) Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 3:186-191.
- Brown, H. A., & Murphy, R. C. (2009). Working towards an exegesis for lipids in biology. *Nature chemical biology*, 5(9): 602–606.
- Butterfield D.A, Swomley A.M, Sultana R. (2013). Amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress in Alzheimer disease: Importance in disease pathogenesis and progression. *Antioxid Redox Signal* 19: 823-835.
- Butterfield D.A, Poon H.F, StClair D, Keller J.N, Pierce W.M, Klein J.B, Markesbery W.R, (2006). Redox proteomics identification of oxidatively modified hippocampal proteins in mild cognitive impairment: Insights into the development of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 22: 223-232.
- Cai Z, Zhao B, Ratka A. (2011). Oxidative stress and beta amyloid protein in Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med* 13: 223-250.
- Calkins, M. J, Manczak, M, Mao, P, Shirendeb, U, & Reddy, P.H. (2011). Impaired mitochondrial biogenesis, defective axonal transport of mitochondria, abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Human molecular genetics*, 20(23): 4515–4529.
- Cardoso S.M, Oliveira C.R. (2003). Glutathione cycle impairment mediates A beta-induced cell toxicity. *Free Radic Res* 37:241-250.

- Castellani R.J, Lee H.G, Perry G, Smith M.A. (2006). Antioxidant protection and neurodegenerative disease: The role of amyloid-beta and tau. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 21: 126-130.
- Chen, G. F, Xu, T. H, Yan, Y, Zhou, Y. R, Jiang, Y, Melcher, K, & Xu, H. E. (2017). Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta pharmacologica Sinica*, 38(9): 1205–1235.
- Chen, Y. Y, Wang, M. C, Wang, Y. N, Hu, H. H, Liu, Q. Q, Liu, H. J., & Zhao, Y. Y. (2020). Redox signaling and Alzheimer's disease: From pathomechanism insights to biomarker discovery and therapy strategy. *Biomarker Research*, 8: 42.
- Cheng, Y., & Bai, F. (2018). The Association of Tau with Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Frontiers in neuroscience*, 12: 163.
- Cole, S. L., & Vassar, R. (2007). The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1. *Molecular neurodegeneration*, 2: 22.
- Cuajungco M.P, Goldstein L.E, Nunomura A, Smith M.A, Lim J.T, Atwood C.S, Huang X, Farrag Y.W, Perry G, Bush A.I (2000) Evidence that the beta-amyloid plaques of Alzheimer's disease represent the redox-silencing and entombment of Aβ by zinc. *J Biol Chem* 275: 19439–19442.
- Dai, C. L., Hu, W., Tung, Y. C., Liu, F., Gong, C. X., & Iqbal, K. (2018). Tau passive immunization blocks seeding and spread of Alzheimer hyperphosphorylated Tau-induced pathology in 3 × Tg-AD mice. *Alzheimer's research & therapy*, 10(1): 13.
- Deibel, M. A., Ehmann, W. D., & Markesbery, W. R. (1996). Copper, iron, and zinc imbalances in severely degenerated brain regions in Alzheimer's disease: Possible relation to oxidative stress. *Journal of the Neurological Sciences*, 143(1–2): 137–142.
- Ferrer, I., Blanco, R., Carmona, M., Ribera, R., Goutan, E., Puig, B., Rey, M. J., Cardozo, A., Viñals, F., & Ribalta, T. (2001). Phosphorylated MAP kinase (ERK1, ERK2) expression is associated with early tau deposition in neurons and glial cells, but not with increased nuclear DNA vulnerability and cell death, in Alzheimer's disease, Pick's disease, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Brain Pathology*, 11(2): 144–158.

- Gella, A., & Durany, N. (2009). Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Adhesion & Migration*, 3(1): 88–93.
- Hensley K, Carney J.M, Mattson M.P, Aksenova M, Harris M, Wu J.F, Floyd R.A, Butterfield D.A (1994) A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: Relevance to Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 3270-3274.
- Hensley K, Hall N, Subramaniam R, Cole P, Harris M, Aksenov M, et al. (1995) Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation. *J Neurochem* 65, 2146-2156.
- Huang, X., Atwood, C. S., Hartshorn, M. A., Multhaup, G., Goldstein, L. E., Scarpa, R. C., et al. (1999). The A beta peptide of Alzheimer's disease directly produces hydrogen peroxide through metal ion reduction. *Biochemistry*, 38(24): 7609–7616.
- Huang, X., Chen, Y., Zhang, H., Ma, Q., Zhang, Y. W., & Xu, H. (2012). Salubrinal attenuates β -amyloid-induced neuronal death and microglial activation by inhibition of the NF- κ B pathway. *Neurobiology of aging*, 33(5): 1007.e9–1007.e1.007E17.
- Kaur, U., Banerjee, P., Bir, A., Sinha, M., Biswas, A., & Chakrabarti, S. (2015). Reactive oxygen species, redox signaling and neuroinflammation in Alzheimer's disease: The NF- κ B connection. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 15(5): 446–457.
- Keller J.N, Schmitt F.A, Scheff S.W, Ding Q, Chen Q, Butterfield D.A, Markesbery W.R. (2005). Evidence of increased oxidative damage in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 64:1152-1156.
- López-Riquelme, N., Alom-Poveda, J., Viciano-Morote, N., Llinares-Ibor, I., & Tormo-Díaz, C. (2016). Apolipoprotein E ϵ 4 allele and malondialdehyde level are independent risk factors for Alzheimer's disease. *SAGE open medicine*, 4: 2050312115626731.
- Lovell M.A, Markesbery W.R. (2007). Oxidative damage in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 85: 3036-3040.
- Ma, C., Hong, F., & Yang, S. (2022). Amyloidosis in Alzheimer's Disease: Pathogeny, Etiology, and Related Therapeutic Directions. *Molecules (Basel, Switzerland)*: 27(4): 1210.

- Mandal, P. K., Roy, R. G., & Samkaria, A. (2022). Oxidative stress: Glutathione and its potential to protect methionine-35 of A β peptide from oxidation. *ACS Omega*, 7(31): 27052–27061.
- Markesbery W.R. (1997) Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 23: 134-147.
- Markesbery W.R, Kryscio R.J, Lovell M.A, Morrow J.D. (2005) Lipid peroxidation is an early event in the brain in amnesic mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 58: 730-735.
- Mecocci P, MacGarvey U, Beal M.F. (1994) Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 36: 747-751.
- Monteiro, A. R., Barbosa, D. J., Remião, F., & Silva, R. (2023). Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. *Biochemical pharmacology*, 211: 115522.
- Murphy, M. P., & LeVine, H., 3rd (2010). Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 19(1): 311–323.
- Nunomura A, Castellani R.J, Zhu X, Moreira P.I, Perry G, Smith M.A. (2006) Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 65: 631-641.
- Nunomura A, Perry G, Aliev G, Hirai K, Takeda A, Balraj E.K, et al. (2001). Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 60: 759-767.
- Padurariu, M., Ciobica, A., Lefter, R., Șerban, I. L., Ștefănescu, C., & Chiriță, R. (2013). The oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Psychiatria Danubina*, 25(4): 401–409.
- Pamplona R, Dalfó E, Ayala V, Bellmunt M.J, Prat J, Ferrer I, Portero-Otin M. (2005). Proteins in human brain cortex are modified by oxidation, glycooxidation, and lipoxidation. Effects of Alzheimer disease and identification of lipoxidation targets. *J Biol Chem* 280: 21522-21530.
- Perry G, Smith M.A. (1998). Is oxidative damage central to the pathogenesis of Alzheimer disease? *Acta Neurol Belg* 98, 175-179.
- Puertas, M. C., Martínez-Martos, J. M., Cobo, M. P., Carrera, M. P., Mayas, M. D., & Ramírez-Expósito, M. J. (2012). Plasma oxidative stress

- parameters in men and women with early stage Alzheimer type dementia. *Experimental gerontology*, 47(8): 625–630.
- Quiroz-Baez, R., Rojas, E., & Arias, C. (2009). Oxidative stress promotes JNK-dependent amyloidogenic processing of normally expressed human APP by differential modification of alpha-, beta- and gamma-secretase expression. *Neurochemistry international*, 55(7): 662–670.
- Rajmohan, R., & Reddy, P. H. (2017). Amyloid-Beta and Phosphorylated Tau Accumulations Cause Abnormalities at Synapses of Alzheimer's disease Neurons. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 57(4): 975–999.
- Reed T, Perluigi M, Sultana R, Pierce W.M, Klein J.B, Turner D.M, et al. (2008). Redox proteomic identification of 4-hydroxy-2 nonenal-modified brain proteins in amnesic mild cognitive impairment: Insight into the role of lipid peroxidation in the progression and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 30: 107-120.
- Roda, A. R., Serra-Mir, G., Montoliu-Gaya, L., Tiessler, L., & Villegas, S. (2022). Amyloid-beta peptide and tau protein crosstalk in Alzheimer's disease. *Neural regeneration research*, 17(8): 1666–1674.
- Roy, R. G., Mandal, P. K., & Maroon, J. C. (2023). Oxidative Stress Occurs Prior to Amyloid A β Plaque Formation and Tau Phosphorylation in Alzheimer's Disease: Role of Glutathione and Metal Ions. *ACS chemical neuroscience*, 14(17): 2944–2954.
- Saharan, S., & Mandal, P. K. (2014). The emerging role of glutathione in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 40(3): 519–529.
- Shen, C., Chen, Y., Liu, H., Zhang, K., Zhang, T., Lin, A., & Jing, N. (2008). Hydrogen peroxide promotes Abeta production through JNK-dependent activation of gamma-secretase. *The Journal of biological chemistry*, 283(25): 17721–17730.
- Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2019). Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*: 24(8): 1583.
- Smith MA, Casadesus G, Joseph JA, Perry G (2002) Amyloid-beta and tau serve antioxidant functions in the aging and Alzheimer brain. *Free Radic Biol Med* 33: 1194 1199.
- Sultana R, Butterfield DA (2010) Role of oxidative stress in the progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 19: 341-353.

- Sultana R, Butterfield D.A. (2013). Oxidative modification of brain proteins in Alzheimer's disease: Perspective on future studies based on results of redox proteomics studies. *J Alzheimers Dis* 33(Suppl 1): S243-S251.
- Tamagno E, Guglielmotto M, Monteleone D, Tabaton M. (2012). Amyloid-beta production: Major link between oxidative stress and BACE1. *Neurotox Res* 22:208-219.
- Taylor H, Fraser T, Miners J.S, Kehoe P.G, Love S. (2010). Oxidative balance in Alzheimer's disease: Relationship to APOE, Braak tangle stage, and the concentrations of soluble and insoluble amyloid-beta. *J Alzheimers Dis* 22: 1363-1373.
- Varadarajan S, Yatin S, Aksenova M, Butterfield D.A. (2000). Review: Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. *J Struct Biol* 130:184-208.
- Viswanathan, A., & Greenberg, S. M. (2011). Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Annals of neurology*, 70(6): 871–880.
- Vitek, M. P., Bhattacharya, K., Glendening, J. M., Stopa, E., Vlassara, H., Bucala, R., Manogue, K., & Cerami, A. (1994). Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(11): 4766–4770.
- Wang, X., Wang, W., Li, L., Perry, G., Lee, H. G., & Zhu, X. (2014). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1842(8): 1240–1247.
- Wilkinson, B. L., & Landreth, G. E. (2006). The microglial NADPH oxidase complex as a source of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 3, 30. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-3-30>
- Williams T.I, Lynn B.C, Markesbery W.R, Love M.A. (2006). Increased levels of 4-hydroxynonenal and acrolein, neurotoxic markers of lipid peroxidation, in the brain in Mild Cognitive Impairment and early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 27: 1094-1099.
- Wong-Guerra, M., Calfio, C., Maccioni, R. B., & Rojo, L. E. (2023). Revisiting the neuroinflammation hypothesis in Alzheimer's disease: a focus on the druggability of current targets. *Frontiers in pharmacology*, 14: 1161850.

- Wyss-Coray, T., Masliah, E., Mallory, M., McConlogue, L., Johnson-Wood, K., Lin, C., & Mucke, L. (1997). Amyloidogenic role of cytokine TGF- β 1 in transgenic mice and in Alzheimer's disease. *Nature*, 389(6651): 603–606.
- Yan S.D, Yan S.F, Chen X, Fu J, Chen M, Kuppusamy P, et al. (1995). Non-enzymatically glycated tau in Alzheimer's disease induces neuronal oxidant stress resulting in cytokine gene expression and release of amyloid beta-peptide. *Nat Med* 1:693-699.
- Yatin S.M, Yatin M, Aulick T, Ain K.B, Butterfield D.A. (1999). Alzheimer's amyloid beta-peptide associated free radicals increase rat embryonic neuronal polyamine uptake and ornithine decarboxylase activity: Protective effect of vitamin E. *Neurosci Lett* 263:17-20.

BÖLÜM 13

ALZHEİMER HASTALIĞI VE GLUTATYON

Prof. Dr. Tülin BAYRAK¹

Dyt. Esra KARACA²

Prof. Dr. Ahmet BAYRAK³

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.18075118>

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. e-mail: bayrakt09@gmail.com Orcid ID: 0000-0002-3596-0488

²Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. dyt.karacaesra@gmail.com, Orcid ID: 0009-0009-2262-9989

³ Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. abayrak@odu.edu.tr Orcid ID: 0000-0002-1243-2172

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen sinsi ve ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluktur. AH 'deki histopatolojik değişiklikler arasında nöronal hücre ölümü, amiloid plaklarının ve nörofibriler yumakların oluşumu yer alır. AH patolojisiyle ilişkili ortaya çıkan nedensel faktörlerden biri de oksidatif strestir. Yapılan çalışmalarda AH hastalarında oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir. Glutasyon (GSH) vücudun antioksidan sisteminin önemli bir molekülüdür. Genel olarak, GSH'nin yaşla birlikte vücutta azaldığı bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda AH'nin patogenezinde GSH düzeylerinin azalmasının etkili olabileceği bildirilmiştir.

1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH); hafıza, konuşma, anlama, öğrenme, çevreye uyum sağlama ve karar vermede görülen bozulmalar ile karakterize ilerleyici bir nörolojik hastalıktır. Alzheimer hastalığı, özellikle korteks ve hipokampusta nöronların geri dönüşümsüz olarak hasarı sonucu ortaya çıkmaktadır (Nussbaum ve Ellis, 2003). Alzheimer hastalığı, en yaygın görülen nörodejeneratif hastalıktır ve demans vakalarının yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır (Nussbaum ve Ellis, 2003). Alzheimer hastalığı, 65 yaş üstü insanların yaklaşık %12'sini etkilemektedir (Morales ve ark., 2017).

Kapsamlı araştırma faaliyetleri, AH 'nin patogenezi, ayırt edici özellikleri ve risk faktörleri hakkında çok sayıda bilgiye yol açmıştır; ancak tedavi seçenekleri son derece sınırlıdır. AH'ye potansiyel olarak katkıda bulunduğu bildirilen çok sayıda patojenik faktör arasında moleküler antioksidanlardaki değişikliklerle ilişkili olan artmış oksidatif stres (OS) yer alır.

AH'deki artmış oksidatif hasarın, beyindeki antioksidan enzimlerin değişen seviyeleri ve aktivitelerinin bir sonucu olduğu varsayılmıştır. Hastaların plazma ve serumlarının değerlendirildiği çalışmalar, AH ve hafif bilişsel bozukluğu olan hastaların antioksidan savunmalarında önemli bir azalma olduğunu belgelemiştir (GuidiI ve ark., 2006, Padurariu ve ark., 2010). AH patolojisiyle ilişkili OS artışının temel nedenlerinden birinin, antioksidan glutasyon (GSH: l-glutamil-l-sisteinil-glisin) seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (Bains ve Shaw, 1997, Saharana ve Mandal, 2014).

Glutasyon (GSH), vücudun antioksidan sisteminin kritik bir bileşenidir ve AH ile de ilişkili olan oksidatif strese karşı koymada önemli bir rol oynar (Ho ve ark., 2022, Dringen, 2000, Flohé, 2018). Genel olarak, GSH'nin yaşla birlikte vücutta tükendiği görülmektedir (Liu ve ark., 2004, Emir ve ark., 2011, Sekhar ve ark., 2011) ve hatta AH'de daha da fazla azaldığı bildirilmiştir (Saharan, ve Mandal, 2014, García-Blanco ve ark., 2017, Cristalli ve ark., 2012, Baldeiras ve ark., 2010, Puertas ve ark., 2012, Liu ve ark., 2005, Bermejo ve ark., 2008, Mandal ve ark., 2015). Bir dizi araştırma, GSH'nin hücre içi bakır şelasyonunda rol oynadığını göstermiştir (Freedman, J. H., Ciriolo ve Peisach, 1989, Freedman ve Peisach, 1989, Steinebach ve Wolterbeek, 1994, Ferruzza ve ark., 2000) ve sıklıkla GSH-bakır bağlanmasının bakırın ROS üretme yeteneğini inhibe ederek savunmasız hücresel bileşenleri oksidatif stresten koruduğu öne sürülmüştür (White ve ark., 1999, Burkitt, 2001, Hanna ve Mason, 1992, Jiménez ve Speisky, 2000, Milne ve ark., 1993, Ngamchuea ve ark., 2016). Bununla birlikte, az sayıda araştırma, bakır-GSH kompleksinin redoks aktivitesinin aslında bir oksidatif stres kaynağı olabileceğini göstermektedir (Speisky ve ark., 2009, Aliaga ve ark., 2011, Aliaga ve ark., 2013).

2. Glutasyon

Glutasyon; sistein, glutamat ve glisin aminoasitlerinden oluşan, reaktif tiyol grubu içeren küçük molekül ağırlıklı tripeptit yapıda bir antioksidandır. Hücrede 1–10 mM konsantrasyonlarında bulunan GSH, hücrenin ana antioksidanı ve redoks tamponu olarak kabul edilmektedir. Hücresel GSH'nin çoğunluğu sitozolde (%80-85) bulunurken geri kalan kısmı da mitokondri, endoplazmik retikulum ve çekirdekte bulunmaktadır (Lv ve ark., 2019). Glutasyon sentezi, adenozin trifosfat (ATP)'ın harcandığı iki enzimatik reaksiyonda gerçekleşmektedir. Glutamat ve sisteinden, glutamat-sistein ligaz kataliziyle γ -glutamilsistein oluşmaktadır. Bu reaksiyonda oluşan γ -glutamilsistein'e glutasyon sentetaz (GS) kataliziyle glisin eklenerek glutasyon biyosentezi tamamlanmaktadır. GSH, genellikle hücrede %98 oranında redükte GSH ve az miktarda GSSG olmak üzere iki farklı formda bulunmaktadır (Lu, 2013, Oestreicher ve Morgan, 2019). Redükte GSH, oksidasyon durumunda serbest radikaller ile reaksiyona girerek oksitlenir ve GSSG formuna dönüşmektedir. Bu reaksiyon glutasyon peroksidaz (GPx) tarafından

katalizlenmektedir. GSSG ise glutatyon redüktaz tarafından tekrar redükte hali olan GSH'ye indirgenir. Bu döngü hücrenin oksidatif hasardan korunması için oldukça önemlidir (Lv ve ark., 2019, Traverso ve ark., 2013).

GSH, antioksidan etkilerini birkaç şekilde gösterebilmektedir. GSH, GPx'in aracılığıyla H₂O₂ ve lipid peroksidleri indirgemekte ve hücreyi oksidatif strese karşı korumaktadır. Bu reaksiyon hücre zarını lipid peroksidasyonuna karşı koruyarak hücre bütünlüğünün sağlanmasında oldukça önemlidir. Ayrıca GSH, peroksidazlar ve transferazlar gibi bazı detoksifiye edici enzimlerin substratı olarak kullanılmaktadır. GSH, C ve E vitaminlerinin redükte hallerine dönmelerinde rol oynamaktadır. Bu reaksiyonlar sırasında GSH oksitlenerek GSSG formuna dönmektedir. GSH/GSSG oranının azalması oksidatif stresin bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Bu oranın azalması NF- κ B, AP-1, aktive T hücrelerinin nükleer faktörü ve hipoksiye duyarlı faktör 1 gibi redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açarak inflamasyonun indüklenmesine neden olmaktadır (Birben ve ark., 2012). Hücresel GSH'nin %10'dan fazlası mitokondride bulunmaktadır. Bu yüzden hücrenin GSH düzeyi mitokondri açısından oldukça önemlidir. Mitokondri de GSH/GSSG oranının azalması; mitokondriyal ROS üretiminde artışa, mitokondriyal membran potansiyel kaybına, sitozole sitokrom c salınımına ve apoptozun başlamasına neden olmaktadır (Circu ve Aw, 2008, Lv ve ark., 2019, Lluís ve ark., 2007). Endoplazmik retikulum ve çekirdekte az miktarda GSH içermektedir. GSH düzeylerinin azalması ER'nin fonksiyonlarını bozarak katlanmamış protein yanıtını (UPR) aktive edebilmekte ve apoptoza neden olabilmektedir (Chakravarthi ve ark., 2006). GSH, glutatyon-S-transferaz (GST) enzimi aracılığıyla çeşitli elektrofillerle, toksik bileşiklerle ve ksenobiyotiklerle reaksiyona girerek detoksifikasyonda rol oynamaktadır. GSH; glioksalaz sistemi, ribonükleotidlerin deoksiribonükleotidlere indirgenmesi, proteinlerin katlanması ve tiyol-disülfid değişimi yoluyla gen ekspresyonu gibi hücresel reaksiyonlarda da rol oynamaktadır. Ayrıca GSH ve ilişkili enzimleri, T-lenfositlerinin aktivasyonu ve sitokin üretimini etkileyerek hücresel bağışıklıkta rol oynamaktadır (Wu ve ark., 2004, Townsend ve ark., 2003). GSH birçok önemli fizyolojik reaksiyonda yer alması nedeniyle oldukça önemli bir moleküldür. Bu nedenle GSH düzeylerinin azalmasının diyabet, pulmoner fibrozis, parkinson hastalığı ve alzheimer hastalığı gibi birçok hastalığın

patogenezinde yer aldığı gösterilmiştir (Teskey ve ark., 2018). Bu hastalıkları önlemeye yönelik tedavilerde GSH olası bir hedef olarak dikkat çekmektedir.

3. Beyindeki Glutatyon Metabolizması

GSH; beyinde antioksidan, enzim kofaktörü, redoks tamponu ve nöromodülatör olarak kritik bir rol oynar (Ho ve ark., 2022, Aoyama ve ark., 2008). GSH, büyük olasılıkla çoklu ilaç direnci proteini 4 (MRP4) yardımıyla kan beyin bariyerini aşarak beyne girebilir. İnsan beyinde, GSH'nin genel konsantrasyonları yaklaşık 1-2 mM'dir ancak seviyeler farklı hücre tipleri ve beyin bölgeleri arasında değişiklik gösterir (Rae ve Williams, 2017, Forman ve ark., 2009). GSH, hücre tipine bağlı olarak beyinde çeşitli şekillerde sentezlenir ve taşınır. Bu nedenle, beyindeki GSH homeostazının doğru bir şekilde tasvir edilmesi için, farklı hücre tipleri dikkate alınmalıdır; çünkü bunlar GSH'yi farklı şekilde sentezler, parçalar ve taşır.

Çoğu nöronda GSH konsantrasyonları yaklaşık 1-2,5 mM'dir. Nöronal GSH havuzu neredeyse tamamen hücre içi sentezlenen GSH'den oluşur. GSH sentez oranları, hücre dışı boşluktan ithal edilen sisteinin bulunabilirliğiyle sınırlıdır. Bu rol, esas olarak, çoğu nörondaki toplam sisteinin yaklaşık %90'ını ithal eden sodyum bağımlı uyarıcı amino asit taşıyıcısı (EAAT1) tarafından yerine getirilir. Önemli işlevine rağmen, EAAT1 oksidatif strese maruz kaldığında, taşımayı yavaşlatabilir veya durdurabilir ve bu da hücrede sistein eksikliğine yol açabilir. Ne yazık ki, GSH sentezinde ortaya çıkan düşüşler oksidatif stresi şiddetlendirebilir ve hücrede zararlı bir geri bildirim döngüsüne neden olabilir (Ballatori ve ark., 2009, Johnson ve ark., 2012).

Nöronların aksine, beyindeki en yaygın glial hücreler olan astrositler, esas olarak sistin/glutamat değiştiricisini kullanarak sistin (sisteinin oksitlenmiş disülfür formu; hücre içinde hızla indirgenir) alır ve bu da GSH sentezi için birincil öncü görevi görür (Johnson ve ark., 2012). Astrositler ayrıca, GSH sentezi için gereken sisteinin yaklaşık %20-40'ını transsülfürasyon yoluyla elde eder. "Transsülfürasyon" terimi, bileşikler arasında kükürt içeren bir grubun transferini ifade eder ve transsülfürasyon yolu ile, kükürt içeren amino asit metioninin sisteine dönüşümünü içerir (McBean, 2012, Ho ve ark., 2022). Transsülfürasyon yolu, hücresel stres koşulları altında özellikle önemlidir: sistin/glutamat değiştirici yeterli sistin sağlayamıyorsa veya hücre oksidatif stres yaşıyorsa, transsülfürasyon yolu sistein üretimini artıracak ve hücrenin

GSH sentezine devam etmesini sağlayacaktır (Johnson ve ark., 2012, McBean, 2012, Ho ve ark., 2022). Astrositlerin ek sistein tedarikleri, daha yüksek bir hücre içi GSH konsantrasyonunun (~8–10 mM) korunmasına katkıda bulunarak, astrositlerin hücre içi GSH'lerinin yaklaşık %10'unu dışarı aktarmalarına olanak tanır (Dringen, R. (2000, Rice ve ark., 1997, McBean, 2017). GSH'nin dışarı aktarılması ayrıca, γ -glutamil döngüsü yoluyla yakındaki nöronlar için bir sistein kaynağı görevi görür (Ho ve ark., 2022).

Merkezi sinir sisteminin glial hücreleri olan oligodendrositler sistin alma ve azaltma kabiliyetlerinin azalması nedeniyle oksidatif strese karşı özellikle hassastırlar ve yüksek demir seviyeleri oksidatif strese daha da katkıda bulunur (Rae ve Williams, 2017). Kültür ortamını GSH ile zenginleştirerek hücre içi GSH konsantrasyonlarını in vitro artırmak, oksidatif hasara karşı etkili bir savunma sağlar; ancak böyle bir durumun in vivo olarak meydana gelebileceği kanıtlanmamıştır (Thorburne ve Juurlink, 2002, Ho ve ark., 2022). GSH'nin beyin redoks regülasyonundaki rolü, son derece karmaşıktır ve çok sayıda faktöre bağlı olarak değişebilir. Kapsamlı araştırmalara rağmen, hala cevaplanmamış sorular bulunmaktadır. Farklı hücre tipleri ve dokuların GSH'yi nasıl kullanabileceği veya bu doku ve hücrelerin oksidatif stresle karşılaştıklarında gösterdikleri çeşitli tepkilerin nasıl tahmin edileceği henüz tam olarak net değildir.

4. Glutasyon ve Alzheimer Hastalığı

Beyin vücut ağırlığının yalnızca %2'sini oluşturmalarına rağmen, vücutta harcanan oksijenin %20'sinden sorumludur. Oksidatif stres hücresel bileşenlerin yapısını ve işlevini bozmaktadır (Aoyama ve Nakaki, 2013). Beyinde meydana gelen oksidatif stres nörotoksisite, nörodejenerasyon ve nöronal kayıplara yol açmaktadır (Chen ve ark., 2022). Son yıllarda yapılan çalışmalarda AH'nin beyinde artan oksidatif stresle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Chauhan ve Chauhan, 2006, Ho ve ark., 2022). Oksidatif stresin AH patogenezinde çok erken bir aşamada ortaya çıktığı ve AH başlangıcına katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Nunomura ve ark., 2001, Ho ve ark., 2022). Oksidatif stresin etkilerini etkisiz hale getirebilmek için çeşitli antioksidanlar bulunmaktadır. GSH, hücrelerin ana antioksidanıdır ve beyin hücrelerini oksidatif strese karşı korumada önemli rol oynamaktadır (Dringen ve Hirrlinger, 2003).

AH olan 50 hasta ve sağlıklı yaş ve cinsiyetle eşleştirilmiş 57 sağlıklı birey üzerinde yapılan çalışmada, plazma GSH düzeyleri için iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmada AH olan hastalarda plazma GSH düzeylerinin bilişsel skor ile ilişkisi araştırılmıştır. GSH düzeylerinin, hastalarda belirlenen bilişsel skorun oldukça anlamlı ve bağımsız bir belirleyicisi olduğu belirtilmiştir (McCaddon ve ark., 2003).

46 yeni tanı almış AH olan birey ve 46 sağlıklı birey üzerinde yapılan başka bir çalışmada; AH olan grubun GSH düzeyleri sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur. Yeni tanı almış AH olan hastaların GSH düzeyleri hastaların klinik süreci boyunca kademeli olarak azalma göstermiştir. Bundan dolayı çalışmada, GSH'nin, AH'nin erken tanısı için biyokimyasal bir belirteç olarak önemli olabileceği bildirilmiştir (Puertas ve ark., 2012).

Hafif bilişsel bozukluk, AH'yi tanımlamak için en erken klinik evrelerden biridir. Hafif bilişsel bozukluk, alzheimer hastalarındaki bilişsel ve işlevsel gerilemelerden yıllar öncesinde ortaya çıkmaktadır. Hastalara, hafif bilişsel bozukluk gibi AH'nin erken evrelerinde müdahale edilmesi nörodejeneratif hastalığın kontrolü için oldukça önemlidir. Bundan dolayı hafif bilişsel bozukluk patogenezinin anlaşılması AH'nin gelişiminin önlenmesi açısından dikkat çekmektedir. Hafif bilişsel bozukluk patogenezinde GSH'nin etkisini incelenmek için, 49 hafif bilişsel bozukluk ve 16 sağlıklı birey üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Bireylerin bilişsel işlevleri ve plazma GSH düzeyleri 6 ayda bir ölçülerek 24 ay boyunca izlenmiştir. 24 ay sonunda hafif bilişsel bozukluk hastalarının, bilişsel işlevlerinde ve plazma GSH düzeylerinde önemli bir azalma gözlemlenmiştir. Hafif bilişsel bozukluk hastalarında hem başlangıçtaki plazma GSH düzeylerinin hem de 24 ay boyunca plazma GSH düzeylerindeki değişimin, bilişsel gerilemeyi anlamlı şekilde etkilediği saptanmıştır. Bu çalışma, gelecekteki çalışmalarla tekrarlanırsa hafif bilişsel bozukluk hastalarında plazma GSH düzeylerinin bilişsel değişimi izlemek için bir biyobelirteç olabileceğini bildirmiştir (Lin ve Lane, 2021).

AH ve hafif bilişsel bozukluk ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin incelendiği klinik bir çalışmada, hafif bilişsel bozukluk (n=34) veya AH (n=45) olan hastaların yaşla eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubuyla (n=28) karşılaştırıldığında protein modifikasyonlarında artış, GSH düzeylerinde ve GSH/GSSG oranında önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir (Bermejo ve ark., 2008).

20 AH olan birey, 20 hafif bilişsel bozukluğu olan birey ve 30 sağlıklı birey arasında yapılan çalışmada; AH olan grubun hafif bilişsel bozukluğu olan ve sağlıklı gruba göre GSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Hafif bilişsel bozukluk olan grup ile sağlıklı grup arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. AH olan grubun sağlıklı gruba göre yükseltgenmiş GSH (GSSG) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. AH olan ve hafif bilişsel bozukluk olan grubun sağlıklı gruba göre GSSG/GSH oranı daha yüksek bulunmuştur (Martínez ve ark., 2019).

AH olan bireyler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, AH olan hastalar hafif, orta şiddetli ve şiddetli olarak üç gruba ayrılmıştır. Hastaların kan, plazma ve eritrositlerinde total GSH, GSSG ve GSH/GSSG oranına bakılmıştır. Şiddetli grubun kontrol grubu, hafif ve orta şiddetli gruplara göre kan, plazma ve eritrosit total GSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Hafif, orta şiddetli ve şiddetli gruplarının kontrol grubuna göre kan ve eritrosit GSSG düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, GSH/GSSG oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca AH'nin derecesine göre oluşturulan üç grupta, hafif gruptan şiddetli gruba doğru kan ve plazma GSSG düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı, GSH/GSSG oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. Çalışmada AH olan bireylerde hastalığın ileri evrelerine göre kan, plazma ve eritrositlerindeki GSSG düzeylerinde eşzamanlı bir artma ve GSH/GSSG oranında eşzamanlı olarak azalma olduğu bildirilmiştir (Cristalli ve ark., 2012).

Yapılan başka bir çalışmada transgenik farelerin (korteks boyunca A β plakları gelişen), sağlıklı farelere kıyasla GSH seviyelerinde önemli bir azalma gösterdiği bildirilmiştir (Dedeoglu ve ark., 2004). Ayrıca, in vitro çalışmalar, çeşitli hücre tiplerinin hücre kültürlerine ekzojen A β fibrillerinin uygulanmasının hücre içi GSH tükenmesine yol açtığını göstermiştir (Saharan ve Mandal, 2014, White ve ark., 1999, Abramov ve ark., 2003, Casley ve ark., 2002). İn vitro karışık nöronal kültürler kullanılarak, A β eklemesinin hem astrositlerde hem de nöronlarda GSH tükenmesine neden olduğu gösterilmiştir (Abramov ve ark., 2003, Casley ve ark., 2002). Bu çalışmalar, AH patolojisinin GSH homeostazındaki bozulmalarla ilişkili olduğu fikrini daha da güçlendirmektedir.

SONUÇ

Yapılan çalışmalarda elde edilen klinik kanıtlar, genellikle AH'nin bir özelliği olarak beyin ve kan GSH'nin tükenmesine işaret etmektedir.

Yukarıda incelendiği gibi, beyin GSH'sinin hafif bilişsel bozuklukta azaldığı ve AH'de daha da azaldığı bulunmuştur (Ho ve ark., 2022). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, beyin GSH'si AH başlangıcını ve ilerlemesini değerlendirmek için potansiyel bir biyobelirteç olabilir. Mandal ve arkadaşları (Mandal ve ark., 2015), hafif bilişsel bozuklukta ve AH hastalarında ve sağlıklı kontrollerde potansiyel bir biyobelirteç olarak beyin GSH düzeylerini ölçmek için proton manyetik rezonans spektroskopisini kullanmışlardır. Hipokampus ve frontal kortekslerdeki GSH düzeylerinin yalnızca bilişsel gerilemeyi öngörmediğini, aynı zamanda hafif bilişsel bozukluk başlangıcı ve AH'ye ilerleme için bir tanı belirteci olarak da kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Mandal ve ark., 2015, Ho ve ark., 2022). Başka bir grup, aynı yöntemleri kullanarak ancak sağlıklı yaşlı yetişkinlerde GSH düzeylerini araştırmış ve GSH düzeylerinin bilişsel işlev ölçümleriyle önemli ölçüde ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (Chiang ve ark., 2017). Örneklem büyüklüğü küçük olmasına rağmen, çalışmanın bulguları oksidatif stresin AH'deki patojenik sürecin ikincil bir sonucu olduğunu veya başladıktan sonra süreci şiddetlendirdiğini, ancak sağlıklı koşullarda bilişsel işlevi doğrudan etkilemediğini gösterebilir. İn vivo GSH ölçümlerinin bir gün AH tanısında kullanılması mümkün olabilir, ancak şu anda hafif bilişsel bozukluk/AH hastaları için bilgilendirici bir araç olarak umut vadetmektedir.

KAYNAKÇA

- Abramov, A. Y., Canevari, L., & Duchen, M. R. (2003). Changes in intracellular calcium and glutathione in astrocytes as the primary mechanism of amyloid neurotoxicity. *Journal of Neuroscience*, 23, 5088–5095. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-13-05088.2003>
- Alam, Z. I., Jenner, A., Daniel, S. E., Lees, A. J., Cairns, N., Marsden, C. D., Jenner, P., & Halliwell, B. (1997). Oxidative DNA damage in the parkinsonian brain: an apparent selective increase in 8-hydroxyguanine levels in substantia nigra. *Journal of neurochemistry*, 69(3): 1196–1203. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1997.69031196.x>
- Aliaga, M. E., Andrade-Acuña, D., López-Alarcón, C., Sandoval-Acuña, C., & Speisky, H. (2013). Cu(II)-disulfide complexes display simultaneous superoxide dismutase- and catalase-like activities. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 129, 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.09.006>
- Aliaga, M. E., Carrasco-Pozo, C., López-Alarcón, C., Olea-Azar, C., & Speisky, H. (2011). Superoxide-dependent reduction of free Fe^{3+} and release of Fe^{2+} from ferritin by the physiologically-occurring Cu(I)-glutathione complex. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(1): 534–541. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.10.064>
- Aoyama, K., & Nakaki, T. (2013). Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration. *International journal of molecular sciences*, 14(10): 21021–21044. <https://doi.org/10.3390/ijms141021021>
- Aoyama, K., Watabe, M., & Nakaki, T. (2008). Regulation of neuronal glutathione synthesis. *Journal of Pharmacological Sciences*, 108(3): 227–238. <https://doi.org/10.1254/jphs.08R01CR>
- Baldeiras, I., Santana, I., Proença, M. T., Garrucho, M. H., Pascoal, R., Rodrigues, A., Duro, D., & Oliveira, C. R. (2010). Oxidative damage and progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 21(4): 1165–1177. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091723>
- Ballatori, N., Krance, S. M., Notenboom, S., Shi, S., Tieu, K., & Hammond, C. L. (2009). Glutathione dysregulation and the etiology and progression of

- human diseases. *Biological Chemistry*, 390(3): 191–214.
<https://doi.org/10.1515/BC.2009.033>
- Bermejo, P., Martín-Aragón, S., Benedí, J., Susín, C., Felici, E., Gil, P., Ribera, J. M., & Villar, Á. M. (2008). Peripheral levels of glutathione and protein oxidation as markers in the development of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment. *Free Radical Research*, 42(2): 162–170.
<https://doi.org/10.1080/10715760701861373>
- Bermejo, P., Martín-Aragón, S., Benedí, J., Susín, C., Felici, E., Gil, P., Ribera, J. M., & Villar, A. M. (2008). Peripheral levels of glutathione and protein oxidation as markers in the development of Alzheimer's disease from Mild Cognitive Impairment. *Free radical research*, 42(2): 162–170.
<https://doi.org/10.1080/10715760701861373>
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *The World Allergy Organization journal*, 5(1): 9–19.
<https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
- Brown, H. A., & Murphy, R. C. (2009). Working towards an exegesis for lipids in biology. *Nature chemical biology*, 5(9): 602–606.
<https://doi.org/10.1038/nchembio0909-602>
- Burkitt, M. J. A. (2001). Critical overview of the chemistry of copper-dependent low density lipoprotein oxidation: Roles of lipid hydroperoxides, α -tocopherol, thiols, and ceruloplasmin. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 394(1): 117–135.
<https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2509>
- Calkins, M. J., Manczak, M., Mao, P., Shirendeb, U., & Reddy, P. H. (2011). Impaired mitochondrial biogenesis, defective axonal transport of mitochondria, abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Human molecular genetics*, 20(23): 4515–4529.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddr381>
- Casley, C. S., Land, J. M., Sharpe, M. A., Clark, J. B., Duchen, M. R., & Canevari, L. (2002). Beta-amyloid fragment 25–35 causes mitochondrial dysfunction in primary cortical neurons. *Neurobiology of Disease*, 10, 258–267. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2002.0487>

- Chakravarthi, S., Jessop, C. E., & Bulleid, N. J. (2006). The role of glutathione in disulphide bond formation and endoplasmic-reticulum-generated oxidative stress. *EMBO reports*, 7(3): 271–275. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400645>
- Chen, G. F., Xu, T. H., Yan, Y., Zhou, Y. R., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2017). Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta pharmacologica Sinica*, 38(9): 1205–1235. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>
- Chen, J. J., Thiagarajah, M., Song, J., Chen, C., Herrmann, N., Gallagher, D., Rapoport, M. J., Black, S. E., Ramirez, J., Andreazza, A. C., Oh, P., Marzolini, S., Graham, S. J., & Lanctôt, K. L. (2022). Altered central and blood glutathione in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Alzheimer's research & therapy*, 14(1): 23. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00961-5>
- Cheng, Y., & Bai, F. (2018). The Association of Tau With Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Frontiers in neuroscience*, 12, 163. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00163>
- Chiang, G. C., Mao, X., Kang, G., Chang, E., Pandya, S., Vallabhajosula, S., Isaacson, R., Ravdin, L. D., & Shungu, D. C. (2017). Relationships among cortical glutathione levels, brain amyloidosis, and memory in healthy older adults investigated in vivo with ¹H-MRS and Pittsburgh compound-B PET. *American Journal of Neuroradiology*, 38(6): 1130–1137. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5143>
- Circu, M. L., & Aw, T. Y. (2008). Glutathione and apoptosis. *Free radical research*, 42(8): 689–706. <https://doi.org/10.1080/10715760802317663>
- Cole, S. L., & Vassar, R. (2007). The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1. *Molecular neurodegeneration*, 2, 22. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-2-22>
- Cristalli, D. O., Arnal, N., Marra, F. A., De Alaniz, M. J. T., & Marra, C. A. (2012). Peripheral markers in neurodegenerative patients and their first-degree relatives. *Journal of the Neurological Sciences*, 314(1–2): 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.11.001>
- Cristalli, D. O., Arnal, N., Marra, F. A., de Alaniz, M. J., & Marra, C. A. (2012). Peripheral markers in neurodegenerative patients and their first-degree

- relatives. *Journal of the neurological sciences*, 314(1-2): 48–56.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.11.001>
- Dai, C. L., Hu, W., Tung, Y. C., Liu, F., Gong, C. X., & Iqbal, K. (2018). Tau passive immunization blocks seeding and spread of Alzheimer hyperphosphorylated Tau-induced pathology in $3 \times \text{Tg-AD}$ mice. *Alzheimer's research & therapy*, 10(1): 13.
<https://doi.org/10.1186/s13195-018-0341-7>
- Dedeoglu, A., Choi, J. K., Cormier, K., Kowall, N. W., & Jenkins, B. G. (2004). Magnetic resonance spectroscopic analysis of Alzheimer's disease mouse brain that express mutant human APP shows altered neurochemical profile. *Brain Research*, 1012, 60–65.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.03.014>
- Dringen, R. (2000). Metabolism and functions of glutathione in brain. *Progress in Neurobiology*, 62(6): 649–671. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(99\)00060-X](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(99)00060-X)
- Dringen, R. (2000). Metabolism and functions of glutathione in brain. *Progress in Neurobiology*, 62(6): 649–671. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(99\)00060-X](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(99)00060-X)
- Dringen, R., & Hirrlinger, J. (2003). Glutathione pathways in the brain. *Biological chemistry*, 384(4): 505–516.
<https://doi.org/10.1515/BC.2003.059>
- Emir, U. E., Raatz, S., McPherson, S., Hodges, J. S., Torkelson, C., Tawfik, P., White, T., & Terpstra, M. (2011). Noninvasive quantification of ascorbate and glutathione concentration in the elderly human brain. *NMR in Biomedicine*, 24(7): 888–894.
<https://doi.org/10.1002/nbm.1646>
- Ferruzza, S., Sambuy, Y., Ciriolo, M. R., De Martino, A., Santaroni, P., Rotilio, G., & Scarino, M. L. (2000). Copper uptake and intracellular distribution in the human intestinal Caco-2 cell line. *Biometals*, 13(2): 179–185.
<https://doi.org/10.1023/A:1009271622356>
- Flohé, L. (Ed.). (2018). *Glutathione*. CRC Press.
<https://doi.org/10.1201/9781351261760>
- Flohé, L. (Ed.). (2018). *Glutathione*. CRC Press.
<https://doi.org/10.1201/9781351261760>

- Forman, H. J., Zhang, H., & Rinna, A. (2009). Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Molecular Aspects of Medicine*, 30(1–2): 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.006>
- Freedman, J. H., & Peisach, J. (1989). Intracellular copper transport in cultured hepatoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 164(1): 134–140. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(89\)91648-0](https://doi.org/10.1016/0006-291X(89)91648-0)
- Freedman, J. H., Ciriolo, M. R., & Peisach, J. (1989). The role of glutathione in copper metabolism and toxicity. *Journal of Biological Chemistry*, 264(10): 5598–5605. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)83589-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)83589-X)
- Gabbita, S. P., Lovell, M. A., & Markesbery, W. R. (1998). Increased nuclear DNA oxidation in the brain in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, 71(5): 2034–2040. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.71052034.x>
- García-Blanco, A., Baquero, M., Vento, M., Gil, E., Bataller, L., & Cháfer-Pericás, C. (2017). Potential oxidative stress biomarkers of mild cognitive impairment due to Alzheimer disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 373, 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.020>
- Guidi I, Galimberti D, Lonati S, Novembrino C, Bamonti F, Tiriticco M, Fenoglio C, Venturelli E, Baron P, Bresolin N, Scarpini E (2006) Oxidative imbalance in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 27, 262-269.
- Hanna, P. M., & Mason, R. P. (1992). Direct evidence for inhibition of free radical formation from Cu(I) and hydrogen peroxide by glutathione and other potential ligands using the EPR spin-trapping technique. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 295(1): 205–213. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(92\)90507-S](https://doi.org/10.1016/0003-9861(92)90507-S)
- Ho, T., Ahmadi, S., & Kerman, K. (2022). Do glutathione and copper interact to modify Alzheimer's disease pathogenesis? *Free Radical Biology and Medicine*, 181, 180–196. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.01.010>
- Ho, T., Ahmadi, S., & Kerman, K. (2022). Do glutathione and copper interact to modify Alzheimer's disease pathogenesis? *Free Radical Biology &*

- Medicine, 181, 180-196.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.01.025>
- Huang, X., Atwood, C. S., Hartshorn, M. A., Multhaup, G., Goldstein, L. E., Scarpa, R. C., Cuajungco, M. P., Gray, D. N., Lim, J., Moir, R. D., Tanzi, R. E., & Bush, A. I. (1999). The A beta peptide of Alzheimer's disease directly produces hydrogen peroxide through metal ion reduction. *Biochemistry*, 38(24): 7609–7616. <https://doi.org/10.1021/bi990438f>
- Huang, X., Chen, Y., Zhang, H., Ma, Q., Zhang, Y. W., & Xu, H. (2012). Salubrin attenuates β -amyloid-induced neuronal death and microglial activation by inhibition of the NF- κ B pathway. *Neurobiology of aging*, 33(5): 1007.e9–1007.e1. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.007>
- Jiménez, I., & Speisky, H. (2000). Effects of copper ions on the free radical-scavenging properties of reduced glutathione: Implications of a complex formation. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 14(3): 161–167. [https://doi.org/10.1016/S0946-672X\(00\)80005-X](https://doi.org/10.1016/S0946-672X(00)80005-X)
- Lin, C. H., & Lane, H. Y. (2021). Plasma Glutathione Levels Decreased with Cognitive Decline among People with Mild Cognitive Impairment (MCI): A Two-Year Prospective Study. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*: 10(11): 1839. <https://doi.org/10.3390/antiox10111839>
- Liu, H., Harrell, L. E., Shenvi, S., Hagen, T., & Liu, R.-M. (2005). Gender differences in glutathione metabolism in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research*, 79(6): 861–867. <https://doi.org/10.1002/jnr.20424>
- Liu, H., Wang, H., Shenvi, S., Hagen, T. M., & Liu, R. M. (2004). Glutathione metabolism during aging and in Alzheimer disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1019, 346–349. <https://doi.org/10.1196/annals.1297.059>
- Lluis, J. M., Buricchi, F., Chiarugi, P., Morales, A., & Fernandez-Checa, J. C. (2007). Dual role of mitochondrial reactive oxygen species in hypoxia signaling: activation of nuclear factor- κ B via c-SRC and oxidant-dependent cell death. *Cancer research*, 67(15): 7368–7377. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0515>
- López-Riquelme, N., Alom-Poveda, J., Viciano-Morote, N., Llinares-Ibor, I., & Tormo-Díaz, C. (2016). Apolipoprotein E ϵ 4 allele and

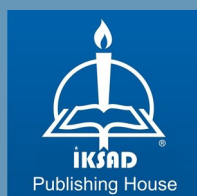
- malondialdehyde level are independent risk factors for Alzheimer's disease. *SAGE open medicine*, 4, 2050312115626731. <https://doi.org/10.1177/2050312115626731>
- Lv, H., Zhen, C., Liu, J., Yang, P., Hu, L., & Shang, P. (2019). Unraveling the Potential Role of Glutathione in Multiple Forms of Cell Death in Cancer Therapy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019: 3150145. <https://doi.org/10.1155/2019/3150145>
- Ma, C., Hong, F., & Yang, S. (2022). Amyloidosis in Alzheimer's Disease: Pathogeny, Etiology, and Related Therapeutic Directions. *Molecules* (Basel, Switzerland): 27(4): 1210. <https://doi.org/10.3390/molecules27041210>
- Mandal, P. K., Saharan, S., Tripathi, M., & Murari, G. (2015). Brain glutathione levels – A novel biomarker for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 78(10): 702–710. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.005>
- Mandal, P. K., Saharan, S., Tripathi, M., & Murari, G. (2015). Brain glutathione levels—a novel biomarker for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 78(10): 702–710. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.005>
- Martínez de Toda, I., Miguélez, L., Vida, C., Carro, E., & De la Fuente, M. (2019). Altered Redox State in Whole Blood Cells from Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 71(1): 153–163. <https://doi.org/10.3233/JAD-190198>
- McBean, G. J. (2017). Cysteine, glutathione, and thiol redox balance in astrocytes. *Antioxidants*, 6(3): 62. <https://doi.org/10.3390/antiox6030062>
- McCaddon, A., Hudson, P., Hill, D., Barber, J., Lloyd, A., Davies, G., & Regland, B. (2003). Alzheimer's disease and total plasma aminothiols. *Biological psychiatry*, 53(3): 254–260. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01451-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01451-8)
- Milne, L., Nicotera, P., Orrenius, S., & Burkitt, M. J. (1993). Effects of glutathione and chelating agents on copper-mediated DNA oxidation: Pro-oxidant and antioxidant properties of glutathione. *Archives of*

- Biochemistry and Biophysics, 304(1): 102–109.
<https://doi.org/10.1006/abbi.1993.1327>
- Monteiro, A. R., Barbosa, D. J., Remião, F., & Silva, R. (2023). Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. *Biochemical pharmacology*, 211, 115522. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115522>
- Morales, I., Cerda-Troncoso, C., Andrade, V., & Maccioni, R. B. (2017). The Natural Product Curcumin as a Potential Coadjuvant in Alzheimer's Treatment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 60(2): 451–460. <https://doi.org/10.3233/JAD-170354>
- Murphy, M. P., & LeVine, H., 3rd (2010). Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 19(1): 311–323. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1221>
- Ngamchuea, K., Batchelor-McAuley, C., & Compton, R. G. (2016). The copper(II)-catalyzed oxidation of glutathione. *Chemistry – A European Journal*, 22(44): 15937–15944. <https://doi.org/10.1002/chem.201603366>
- Nussbaum, R. L., & Ellis, C. E. (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*, 348(14): 1356–1364. <https://doi.org/10.1056/NEJM2003ra020003>
- Padurariu M, Ciobica A, Hritcu L, Stoica B, Bild W, Stefanescu C (2010) Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 469, 6-10.
- Puertas, M. C., Martínez-Martos, J. M., Cobo, M. P., Carrera, M. P., Mayas, M. D., & Ramírez-Expósito, M. J. (2012). Plasma oxidative stress parameters in men and women with early stage Alzheimer type dementia. *Experimental Gerontology*, 47(8): 625–630. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2012.05.019>
- Puertas, M. C., Martínez-Martos, J. M., Cobo, M. P., Carrera, M. P., Mayas, M. D., & Ramírez-Expósito, M. J. (2012). Plasma oxidative stress parameters in men and women with early stage Alzheimer type dementia. *Experimental gerontology*, 47(8): 625–630. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2012.05.019>
- Quiroz-Baez, R., Rojas, E., & Arias, C. (2009). Oxidative stress promotes JNK-dependent amyloidogenic processing of normally expressed human APP

- by differential modification of alpha-, beta- and gamma-secretase expression. *Neurochemistry international*, 55(7): 662–670. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.06.012>
- Rae, C. D., & Williams, S. R. (2017). Glutathione in the human brain: Review of its roles and measurement by magnetic resonance spectroscopy. *Analytical Biochemistry*, 529, 127–143. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.12.022>
- Rajmohan, R., & Reddy, P. H. (2017). Amyloid-Beta and Phosphorylated Tau Accumulations Cause Abnormalities at Synapses of Alzheimer's disease Neurons. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 57(4): 975–999. <https://doi.org/10.3233/JAD-160612>
- Rice, M. E., & Russo-Menna, I. (1997). Differential compartmentalization of brain ascorbate and glutathione between neurons and glia. *Neuroscience*, 82(4): 1213–1223. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00347-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00347-3)
- Roda, A. R., Serra-Mir, G., Montoliu-Gaya, L., Tiessler, L., & Villegas, S. (2022). Amyloid-beta peptide and tau protein crosstalk in Alzheimer's disease. *Neural regeneration research*, 17(8): 1666–1674. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.332127>
- Saharan, S., & Mandal, P. K. (2014). The emerging role of glutathione in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 40(3): 519–529. <https://doi.org/10.3233/JAD-132483>
- Saharan, S., & Mandal, P. K. (2014). The emerging role of glutathione in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 40(3): 519–529. <https://doi.org/10.3233/JAD-132483>
- Saharana, S., & Mandal, P. K. (2014). The emerging role of glutathione in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 40(3): 519–529. <https://doi.org/10.3233/JAD-132483>
- Sekhar, R. V., Patel, S. G., Guthikonda, A. P., Reid, M., Balasubramanyam, A., Taffet, G. E., & Jahoor, F. (2011). Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(3): 847–853. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.003483>
- Shen, C., Chen, Y., Liu, H., Zhang, K., Zhang, T., Lin, A., & Jing, N. (2008). Hydrogen peroxide promotes Abeta production through JNK-dependent

- activation of gamma-secretase. *The Journal of biological chemistry*, 283(25): 17721–17730. <https://doi.org/10.1074/jbc.M800013200>
- Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2019). Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules* (Basel, Switzerland): 24(8): 1583. <https://doi.org/10.3390/molecules24081583>
- Snyder, E. M., Nong, Y., Almeida, C. G., Paul, S., Moran, T., Choi, E. Y., Nairn, A. C., Salter, M. W., Lombroso, P. J., Gouras, G. K., & Greengard, P. (2005). Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nature neuroscience*, 8(8): 1051–1058. <https://doi.org/10.1038/nn1503>
- Speisky, H., Gómez, M., Burgos-Bravo, F., López-Alarcón, C., Jullian, C., Olea-Azar, C., & Aliaga, M. E. (2009). Generation of superoxide radicals by copper–glutathione complexes: Redox-consequences associated with their interaction with reduced glutathione. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(5): 1803–1810. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.01.069>
- Steinebach, O. M., & Wolterbeek, H. T. (1994). Role of cytosolic copper, metallothionein and glutathione in copper toxicity in rat hepatoma tissue culture cells. *Toxicology*, 92(1–3): 75–90. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(94\)90168-6](https://doi.org/10.1016/0300-483X(94)90168-6)
- Teskey, G., Abraham, R., Cao, R., Gyurjian, K., Islamoglu, H., Lucero, M., Martinez, A., Paredes, E., Salaiz, O., Robinson, B., & Venketaraman, V. (2018). Glutathione as a Marker for Human Disease. *Advances in clinical chemistry*, 87, 141–159. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.07.004>
- Townsend, D. M., Tew, K. D., & Tapiero, H. (2003). The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 57(3–4): 145–155. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(03\)00043-x](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(03)00043-x)
- Tönnies, E., & Trushina, E. (2017). Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 57(4): 1105–1121. <https://doi.org/10.3233/JAD-161088>
- Viswanathan, A., & Greenberg, S. M. (2011). Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Annals of neurology*, 70(6): 871–880. <https://doi.org/10.1002/ana.22516>

- Wang, X. F., & Cynader, M. S. (2000). Astrocytes provide cysteine to neurons by releasing glutathione. *Journal of neurochemistry*, 74(4): 1434–1442. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0741434.x>
- White, A. R., Bush, A. I., Beyreuther, K., Masters, C. L., & Cappai, R. (1999). Exacerbation of copper toxicity in primary neuronal cultures depleted of cellular glutathione. *Journal of Neurochemistry*, 72(5): 2092–2098. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0722092.x>
- White, A. R., Bush, A. I., Beyreuther, K., Masters, C. L., & Cappai, R. (1999). Exacerbation of copper toxicity in primary neuronal cultures depleted of cellular glutathione. *Journal of Neurochemistry*, 72, 2092–2098. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0722092.x>
- Wong-Guerra, M., Calfio, C., Maccioni, R. B., & Rojo, L. E. (2023). Revisiting the neuroinflammation hypothesis in Alzheimer's disease: a focus on the druggability of current targets. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1161850. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1161850>
- Wu, G., Fang, Y. Z., Yang, S., Lupton, J. R., & Turner, N. D. (2004). Glutathione metabolism and its implications for health. *The Journal of nutrition*, 134(3): 489–492. <https://doi.org/10.1093/jn/134.3.489>



ISBN: 978-625-378-490-4