

TIBBİ BİYOLOJİ ALANINDA ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ VE YENİLİKÇİ UYGULAMALAR



EDİTÖR
DOÇ. DR. BÜLENT IŞIK



DOI: 10.5281/zenodo.180927221

Tıbbi Biyoloji Alanında Araştırma Yöntemleri ve Yenilikçi Uygulamalar

Editör

Doç. Dr. Bülent Işık

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Doç. Dr. Bülent Işık

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Aralık, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-8513-38-7

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	5
----------------------	----------

SMA (Spinal Müsküler Atrofi) ve Epigenetik

Serap Şahin & Akın Tekcan

BÖLÜM 2	23
----------------------	-----------

Transplantasyonda Bağışıklık Sistemi Sinyallerinin Aktivasyonu

Hande Akalan

BÖLÜM 1

SMA (Spinal Müsküler Atrofi) ve Epigenetik

Serap Şahin¹ & Akın Tekcan²

¹ Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, ORCID: 0009-0005-0243-2354

² Prof. Dr. Amasya Üniversitesi, ORCID: 0000-0001-7961-6657

1.GİRİŞ

1.1.Spinal Müsküler Atrofi (SMA)

Spinal müsküler atrofi (SMA), beyin sapındaki spinal motor nöronların (MN) dejenerasyonu (Burr & Reddivari, 2023), ventral omurilikteki alfa motor nöronların ve alt beyin sapının motor çekirdeklerinin kaybına neden olan (Haque & Yokota, 2024) otozomal resesif nöromüsküler hastalıktır (Grass, ve diğerleri, 2024). Karakteristik olarak proksimal kas zayıflığı ve atrofisi ile kendini göstermektedir (Pane, ve diğerleri, 2017; Burr & Reddivari, 2023). Kas tutulumu manyetik rezonans görüntülemeye ilerleyici kas atrofisi ve artmış kas içi yağ içeriği olarak görülmektedir (Froelich, Receveur, Poulsen, Hansen, & Vissing, 2024).

SMA, 5q13'teki survival motor nöron 1 genindeki (SMN1) (Burr & Reddivari, 2023; Lefebvre, ve diğerleri, 1995) homozigot delesyonlar ve mutasyonlardan kaynaklanır (Pane, ve diğerleri, 2017; Kordala, ve diğerleri, 2023; Kim, Choi, Cho, & Park, 2024). SMN proteini kasların hareketini sağlayan motor nöron hücreleri, kasların sağlıklı çalışması ve biyogenez için hayati öneme sahiptir (Demir & Ceylaner, 2021; Ogbonmide, ve diğerleri, 2023). SMN proteini DNA replikasyonu ve onarımı, pre-mRNA ekleme, hücre döngüsü, sinyal iletimi translayon, ve hücrenin stoplazmasında ve nükleer bölümlerine yerleşerek çok sayıda temel işlevleri yerine getirir (Singh, O'Leary, Eich, Moss, & Singh, 2022). SMN'yi kodlayan SMN1 ve SMN2 genleri bulunmaktadır (Burghes & Beattie, 2009). SMN proteininin kaybı, motor nöronun homeostatik ortamını etkiler, omurilik ve iskelet kaslarına sinyallerin gönderilmesini engeller. Bu durum proksimal kas güçsüzlüğüne ve felce sebep olur (Ogbonmide, ve diğerleri, 2023). Alt ekstremiteler daha fazla etkilenir, genellikle simetrik ve yaygın arefleksi bulunur. Şiddetli vakalarda bulbar ve solunum kas atrofisi meydana gelir (Haque & Yokota, 2024).

İnsanlarda SMN1 kaybını kısmen de olsa telafi eden ikinci bir paralog gen SMN2 bulunmaktadır (Grass, ve diğerleri, 2024). SMN2 transkriptinin %10-15'i SMN proteini üretebilmektedir (Kordala, ve diğerleri, 2023). SMN2 geni homojendir, hastalığa sebep olmaz (Kirschner, ve diğerleri, 2020) fakat SMN2 geninin kopya sayısı hastalığın şiddetini değiştirebilmektedir (Li, ve diğerleri, 2022).

SMN proteinin eksikliğinden oluşan SMA hastalığı, motor nöron dejenerasyonları, iskelet kas atrofisi, kas güçsüzlüğü ve ölümle karakterizedir. SMA hastalığına sebep olan patolojik genin popülasyondaki yaygınlığı yaklaşık 1/40-1/50'dir. Yenidoğanlarda insidansı 1/6 000-10 000'dir (Song, ve diğerleri, 2025). Sıklıkla yaşamın ilk yıllarında görülür, neonatal dönemden erişkin döneme kadar görülmektedir (Kirschner, ve diğerleri, 2020).SMA iki yaş altı bebeklerde ve çocuklarda önde gelen ölüm sebebidir (Song, ve diğerleri, 2025).

2. SMA HASTALIĞININ ETİYOLOJİSİ

Vakaların çoğu (%95) kromozom 5q13'teki SMN1'in homozigot delesyonundan kaynaklanır (Burr & Reddivari, 2023). SMA hastalığının etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte glikoz metabolizmasının rolü olduğu düşünülmektedir (Prior, Leach, & Finanger, 2024). SMA hastalarında yüksek oranda insülin direnci, dislipidemi ve karaciğer tutulumu bulunmuş, bunların diyet, hareketsizlik ve metabolik faktörlerden kaynaklanabilir (Receveur, ve diğerleri, 2024). Hastalarda uzun süreli açlık sonrası dikarboksilik asidüri ve düşük karnitin konsantrasyonu ile metabolik asidoz görülmektedir (Prior, Leach, & Finanger, 2024). SMA hastalarının nöronal ve nöronal olmayan hücreleri de etkilenmektedir (Kordala, ve diğerleri, 2023). Kas güçsüzlüğü görülen hastalarda kreatin kinaz seviyeleri hafif şekilde yükselebilir. SMA Tip 1 ve Tip 2 hastalarının kas kütleleri azalmıştır ve serum kreatin seviyeleri düşüktür (Mercuri, Sumner, Muntoni, Darras, & Finkel, 2022). SMA Tip 1 hastalarında interkostal kas zayıflığı “şemsiye kaburga” adı verilen çan şeklinde toraks deformitesi bulunmaktadır (Mercuri, Sumner, Muntoni, Darras, & Finkel, 2022). SMA’lı hastalarda kardiyak aritmi, iskelet-kas sistemi bozuklukları, karaciğer, akciğer ve bağırsak problemleri, pankreas hastalıkları (Kordala, ve diğerleri, 2023), damarlarda trombotik tıkanıklıklar ve vaskülit görülebilmektedir (Haque & Yokota, 2024).

3. SMA HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya çapındaki SMA hastalığı insidansı yaklaşık olarak 6 000 ila 11 000 canlı doğumda 1’dir (Burr & Reddivari, 2023). SMA hastalığına sebep olan patolojik genin popülasyondaki yaygınlığı yaklaşık 1/40-1/50’dir. Yenidoğanlarda insidansı 1/6 000 -10 000’dir (Song, ve diğerleri, 2025). Avrupa’da SMA hastalığı insidansı 3 900 - 16 000 canlı doğumda 1, ABD’de 11 000 doğumda 1 olarak belirtilmiştir (Mercuri, Sumner, Muntoni, Darras, & Finkel, 2022). Hastalığın insidansı etnik kökene göre değişkenlik göstermektedir. Beyaz bireylerde 100 000’de 8, siyah bireylerde 100 000’de 0,89 ve karışık etnik kökenli kişilerde ise 100 000’de 0,96 olarak bildirilmiştir (Burr & Reddivari, 2023).

SMA Tip 1 hastalığının yaygınlığı 100 000 canlı doğumda 0,04-0,28 arasında olup yaşam beklentisi azdır. SMA Tip 2 ve Tip 3’ün toplam prevalansı ise 100 000 canlı doğumda 1,5 olduğu tahmin edilmiş ve Tip 3’ün yaygınlığı Tip 2’den fazla olduğu belirtilmiştir (Verhaart, ve diğerleri, 2017).

SMA Küresel Kayıt Defterinde 2020-2021 verilerinden yola çıkarak yapılan araştırma sonucu Massachusetts’te (ABD) 18 957 canlı doğumda 1, New York’ta (ABD) 28 137 canlı doğumda 1, Avustralya’da 11 554 canlı doğumda 1, Almanya’da 6 910 canlı doğumda 1 olarak bildirilmiştir (Mercuri, Sumner, Muntoni, Darras, & Finkel, 2022). Ülkemizdeki SMN1 taşıyıcılığı 1/40-1/60

arasında olup yıllık yeni vaka sayısının 130-180 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Yücel & Yüksel, 2023).

4. PATOFİZYOLOJİSİ

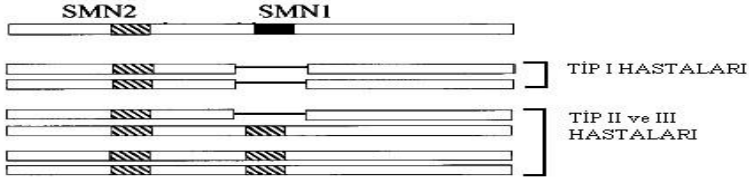
Tüm ökaryotik hücrelerde bulunan SMN proteininin nöronal fonksiyonlardaki görevleri kesin olarak anlaşılamamış ancak homeostatik hücresel olaylarda önemli olduğu belirtilmiştir (Burr & Reddivari, 2023). SMN proteininin nöral sitoplazma ve nöronal çekirdekte rolü olduğu varsayılmıştır. SMN proteini RNA metabolizmasında, özellikle küçük nükleer RNA'lar (snRNA) oluşturur ve pre-mRNA'daki intronları işlevsel mRNA'ya dönüştüren spliceozom oluşumunda, ubiquitin homeostazisinde ve biyoenerji ve sinaptik vezikül salınımlarında önemli rolleri bulunmaktadır (Bowerman, ve diğerleri, 2017; Burr & Reddivari, 2023). Bu durum sonucu motor nöronların hasar görmesi, spliceozomda oluşan arıza ve yanlış birleştirilen mRNA sebebiyle nöronal fonksiyonun etkilendiği varsayılmıştır. SMN proteininin işlevleri ile ilgili gelişmeler SMA'nın Tip 1 hastalarında görülen konjenital kalp hastalıkları ve duyuşal sinir patalojisi ile ilişkili ve tamamen motor nöron bozukluğu olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Burr & Reddivari, 2023). SMA'da motor nöron fonksiyonlarının iyileştirilmesi tedavi seçenekleri arasında önemli olduğu düşünülmüştür (Yücel & Yüksel, 2023).

5. SMA HASTALIĞININ MEKANİZMASI ve KLİNİK ÖZELLİKLERİ

SMN1 gen kaybı duplikasyon ve inversiyon sonucu ortaya çıkan novo mutasyon sebebiyle oluşan delesyonlar veya SMN1'in SMN2'ye dönüşmesi sonucu oluşan konversiyon mekanizmaları sonucu oluşmaktadır (Sel, Kasap, Koç, & Güzel, 2012). SMN2 geni SMN1'in homolog bir kopyasıdır ve SMA hastalığının fenotipinin şiddetini etkileyen önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (Ogbonmide, ve diğerleri, 2023).

SMA tip 1 hastalarının çoğunda delesyon ile iki adet SMN2 kopyası, tip 2 ve tip 3 hastalarında konversiyon ile üç-dört adet SMN2 kopyası, tip 4'te ise dört-altı arası SMN2 kopyası bulunmaktadır (Sel, Kasap, Koç, & Güzel, 2012; Mercuri, ve diğerleri, 2018). SMA hastalığının şiddeti SMN2 transgenlerinin kopya sayısı ile ters orantılı olmasına rağmen (Tsai, ve diğerleri, 2024) istisnalar da bulunmaktadır (Mercuri, ve diğerleri, 2018). SMA Tip 1 hastaları bir veya iki SMN2 kopyasına sahipken Tip 3 ve 4'te ise üç ile beş arasında SMN2 kopyası bulunmaktadır (Şekil 1) (Burr & Reddivari, 2023). SMN2 kopya sayıları klinik çalışmalarda birer kriter olarak değerlendirilmektedir (Mercuri, ve diğerleri, 2018).

Şekil 1. Tip I, II ve III hastalarında görülen mutasyonların genel olarak şematize edilmesi (Sel, Kasap, Koç, & Güzel, 2012).



SMA ilk olarak 1890'lı yıllarda hastalığın şiddetine yönelik tanımlanarak sınıflandırılmış (Burr & Reddivari, 2023), fenotip olarak beşe ayrılmıştır (Yücel & Yüksel, 2023). SMA tiplerinin tümünde biliş etkilenmemekte, ortalama veya ortalama üstü zekaya sahip oldukları belirtilmiştir (Burr & Reddivari, 2023).

SMA hastalığının fenotipik özelliklere göre sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir (Yılmaz, Karaaslan, & Akoğlu, 2022).

Tablo 1. SMA Tipleri ve Özellikleri (Yılmaz, Karaaslan, & Akoğlu, 2022).

TİP	Ortaya Dönemi	Çıkma	Hastalığın Seyri	Gelişimsel Basamaklar
Tip 0	Prenatal		Doğumda solunum yetmezliği/ haftalar içinde kayıp	Hipotoni & oturamama/ yuvarlanamama
Tip 1	2 hafta-6 ay		Solunum desteği/ 2 yaş içinde kayıp	Hipotoni & oturamama/ yuvarlanamama
Tip 2	6-18 ay		Yetişkinlik dönemi içinde kayıp	Proksimal kas güçsüzlüğü/ destekle yürüme, oturma
Tip 3	<3yaş, >3 yaş, >12 yaş		Normal yaşam seyri	Yürüme (zaman içinde yürüme becerisinde kayıp)
Tip 4	10-30 yaş >30 yaş		Normal yaşam seyri	Hafif düzeyde motor işlev bozukluğu

5.1. SMA Tip 0

Diğer adıyla Tip 1a, konjenital veya prenatal SMA olarakta adlandırılan ve hastalığın en şiddetli türüdür (Yılmaz, Karaaslan, & Akoğlu, 2022). Hastaların %1'inden az kısmında görülür. İlk bulgular anne karnında bebeğin hareketinin az veya hiç olmamasıdır (Yücel & Yüksel, 2023). Yenidoğanda hipotoni, solunum

yetmezliği, eklemlerde kontraktür (artrogripozis), fetal hareketlerde azalma görülmektedir. Bu hastalar tedavi edilmezlerse solunum yetmezliği sebebiyle doğumda veya doğumdan sonra ilk ayında kaybedilir (Burr & Reddivari, 2023;Yücel & Yüksel, 2023).

5.2. SMA Tip 1

Klinik olarak 19. yüzyıl sonunda Werdnig ve Hoffmann adlı araştırmacılar tarafından tanımlanmış, Werdnig-Hoffman hastalığı veya infantil SMA adıyla da bilinmektedir (Sel, Kasap, Koç, & Güzel, 2012;Yücel & Yüksel, 2023). Tip 1 hastalarında SMN2 geninin bir veya iki adet kopyası bulunmaktadır (Reilly, Chehade, & Kothary, 2023). En yaygın olarak görülen tip (yaklaşık % 45) ve en şiddetli olan formudur (Song, ve diğerleri, 2025). SMA Tip 1 hastalarında yaşamın ilk altı ayında desteksiz oturamama, baş ve boyun kontrolünün sağlanamaması, hipotoni ve arefleksi görülür (Yılmaz, Karaaslan, & Akoğlu, 2022; Burr & Reddivari, 2023). İnterkostal kasların zayıflığı sebebiyle diyaframın korunan fonksiyonlarıyla paradoksal solunum ve çan şeklinde göğüs oluşur (Yücel & Yüksel, 2023; Burr & Reddivari, 2023). Bulbar fonksiyonu kontrol eden motor nöronların dejenerasyonu sonucu yutma ve beslenme zorlukları oluşur (Baranello, Conway, Li, & Gorni, 2024). Ventilasyon desteği olmadan çoğu hasta iki yaşından önce kaybedilir (Burr & Reddivari, 2023).

5.3. SMA Tip 2

Dubowitz hastalığı, oturanlar veya orta SMA olarakta bilinmektedir (Yücel & Yüksel, 2023). Genellikle 6-18 aylıkken görülür, hastalar oturabilir fakat hipotoni, arefleksi, ekstremitelerde ilerleyici proksimal güçsüzlük bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık %30'unu oluşturmaktadırlar (Yücel & Yüksel, 2023). Zayıf kas tonüsü doğumda veya birkaç içinde oluşabilir ve yaklaşık 5 yaşına kadar motor becerileri edinebilirler (Prior, Leach, & Finanger, 2024). Ancak ilerleyen dönemlerde bu yetenekler kaybedilir, desteksiz ayakta duramaz ve yürüyemezler. Hastalar sandalyeye bağımlıdır ve postür bozuklukları oluşur (Yücel & Yüksel, 2023), ilerleyici skolyoz ve interkostal kas zayıflığı akciğer hastalığına sebep olur (Burr & Reddivari, 2023). Desteksiz ayakta duramazlar ve yürüyemezler. Tip 2 hastalarında 2-3 adet SMN2 kopyası bulunmaktadır (Reilly, Chehade, & Kothary, 2023). Hastaların yaklaşık yüzde 70'i 25 yaşına kadar yaşamakta, solunum yetmezliği başlıca ölüm sebebidir (Burr & Reddivari, 2023).

5.4. SMA Tip 3

Hafif SMA, yürüyenler veya Kugelberg-Welander hastalığı olarakta bilinir. Tip 2'ye benzer şekilde 18 aylıktan sonra ortaya çıkmaktadır (Kütük, 2024). Hastaların yaklaşık %15'ini oluşturur (Yücel & Yüksel, 2023). Tip 3 hastalarında bilişsel işlevler normal, solunum kaslarında zayıflık çok az veya hiç yoktur (Prior, Leach, & Finanger, 2024). Alt ekstremitelerde proksimal güçsüzlükle ortaya

çıkar fakat hastalık ilerledikçe tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilirler (Burr & Reddivari, 2023). SMA Tip 3, 18 aylık ve 3 yaş arasında ortaya çıkarsa 3A, 3 yaşından sonra ortaya çıkarsa 3B olarak alt kategoriye ayrılır (Burr & Reddivari, 2023). Tip 3 hastaların SMN2 geninin 3-4 adet kopyası bulunur (Mercuri, ve diğerleri, 2018).

5.5. SMA Tip 4

Erişkin tip SMA olarakta bilinmektedir. Oldukça nadirdir ve vakaların %1'inden azını oluşturmaktadır (Song, ve diğerleri, 2025). Yetişkinlik görülür ve SMA'nın en hafif fenotipidir (Burr & Reddivari, 2023). Hastalarda hareket edebilir, alt ekstremitelerde hafif kas güçsüzlüğü bulunur. İlerleyici proksimal güçsüzlük geliştirmesine rağmen yaşam boyu yürüme yetenekleri korurlar (Burr & Reddivari, 2023; Yücel & Yüksel, 2023). Genellikler yaşam beklentisi normaldir (Prior, Leach, & Finanger, 2024). Gelişimsel yaşam desteğine gereksinimleri bulunmamaktadır (Yılmaz, Karaaslan, & Akoğlu, 2022). Tip 4 hastalarında dörtten fazla SMN2 kopyası bulunur (Yılmaz, Karaaslan, & Akoğlu, 2022; Nishio, ve diğerleri, 2023).

6. SMA HASTALIĞININ EPİGENETİĞİ

SMN proteini hücrede mRNA taşınması, akson büyümesi küçük ribonükleoproteinler (snRNP) biyogenezi, translasyon, transkripsiyon ve RNA metabolizması ile ilişkilidir (Ottesen, Luo, Seo, Singh, & Singh, 2019).

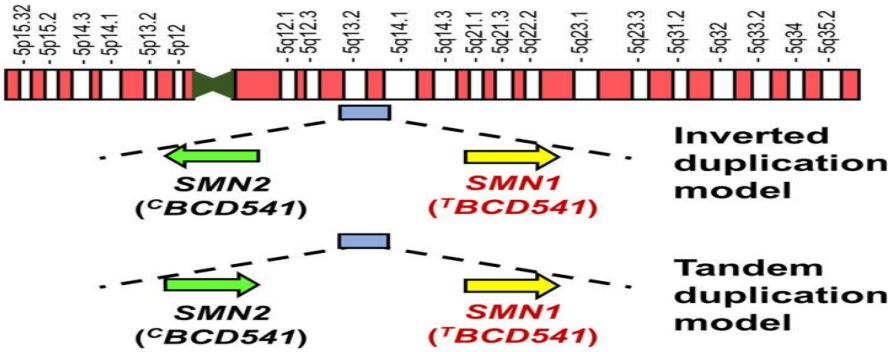
İnsanlarda SMN geninin SMN1 ve SMN2 olmak üzere iki kopyası bulunur (Ottesen, Luo, Seo, Singh, & Singh, 2019). Her iki SMN geni de sekiz intron tarafından kesilen dokuz ekzondan oluşur (ekzon 1,2A, 2B, 3, 4, 5, 6, 7, 8), özdeş bir genomik organizasyona sahiptir (Costa-Roger, Blasco-Pérez, Cuscó, & Tizzano, 2021; Ottesen, Luo, Seo, Singh, & Singh, 2019). Ekzon 7 kodlama yapan son bölgedir (Ottesen, Luo, Seo, Singh, & Singh, 2019). SMN2 geni SMN1 geninden birkaç nükleotid farklılığı bulunmaktadır. Bunların ikisi ekzonik bölgededir. Ekzonik mutasyonlar sessizdir fakat SMN2'nin ekzon 7 bölgesinde bir sitozin timin (C→T) geçişine sebep olmaktadır (Lunke & El-Osta, 2009). Bu değişiklik ekzon 7'nin atlanmasına sebep olur (Burr & Reddivari, 2023). Bu kesilmiş olan kesilmiş olan mRNA'lar işlevsiz proteinlere sebep olur (Burr & Reddivari, 2023; Dominguez, Cunningham, & Chandler, 2017). Bu değişiklik ekzon 7'den yoksun transkriptler kararsız protein üretir ve daha az işlevsel SMN seviyesine neden olur (Dominguez, Cunningham, & Chandler, 2017). SMN2 genindeki transkriptlerin ekzon atlamasıyla % 90 oranında kısaltılmış (SMNΔ7 mRNA), %10 oranında tam uzunlukta olan (FL-SMN) mRNA proteinini kodlamaktadır. SMNΔ7 transkriptinden oluşturulan protein FL-SMN'ye göre 16 aminoasit daha kısadır (Uzunallı, 2010).

DNA metilasyonu temel DNA dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunu sağlayan önemli bir epigenetik mekanizmadır (Zwartkruis, ve diğerleri, 2025).

Genellikle promotör bölgesindeki CpG bölgesi üzerine odaklanılmıştır (Zwartkruis, ve diğerleri, 2025). SMA için tanımlanmış SMN2'den bağımsız değiştirici genlerden birisi de Plastin-3'tür(PLS3). SMA hastalarında Nörokalsin-D (NCALD) geninin promotör bölgesinde 17 bp'lil delesyon tanımlanmış ve mRNA ve protein seviyelerinde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir. Nöritin 1 (NRN;cpg15) nöronlarında bulunan ve nörit büyümesini sağlayan SMN etkileşimli bir proteindir (Butchbach M. E., 2021).

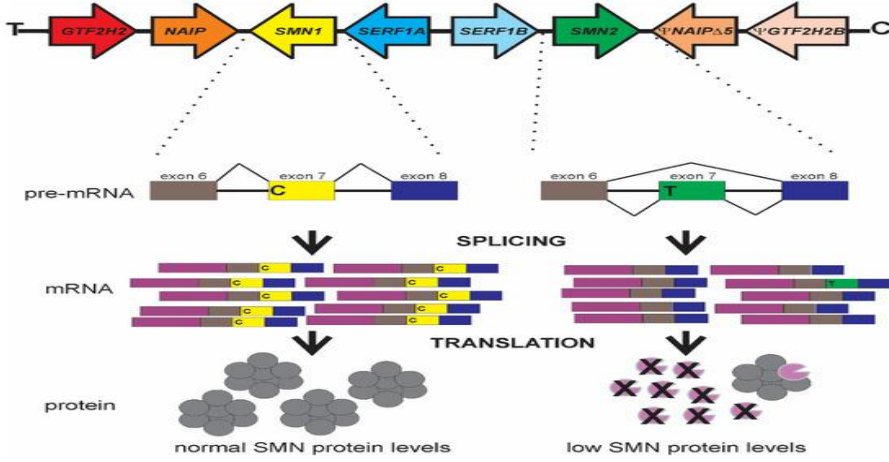
SMA moleküler olarak 5q13 lokusundaki SMN1 kaybından kaynaklanmaktadır (Costa-Roger, Blasco-Pérez, Cuscó, & Tizzano, 2021). SMA geni 5. kromozomun uzun kolunun özellikle (q11-q13) bölgesinde bulunmaktadır (Butchbach M. E., 2016). 5q13 bölgesinde 500 kb'lik duplikasyon vardır ve iki homolog gen (paralog) sentromerik ve telomerik tarafta hizalanmıştır (Nishio, ve diğerleri, 2023). Homolog genler ters duplikasyon ve tandem (iki kat) duplikasyon şeklinde hizalanırlar (Blatnik III, McGovern, & Burghes, 2021). Her iki model için (ters ve tandem) SMN1 ve telomerik NAIP telomerik tarafta bulunurken, sentromerik tarafta SMN2 (SMN2 veya ^CBCD541 : SMN1'e homolog bir gen) ve sentromerik NAIP (telometrik NAIP geninin homologu) sentromerik tarafta bulunmaktadır (Şekil 1) (Nishio, ve diğerleri, 2023).

Şekil 1: Kromozom 5q13'teki SMN1 ve SMN2 genleri (Nishio, ve diğerleri, 2023).



Bu duplike bölgede bulunan dört gen mevcuttur. Bunlar SMN (survival motor nöron), NAIP (nöronal apoptoz inhibitör proteini), GTF2H2A (genel transkripsiyon faktörü IIH, p44) ve SERF1A'dır (küçük EDRK açısından zengin faktör 1A, H4F5A). Kopyalanmış olan bu genler ortak genleriyle (SERF1B) aynı olmasına rağmen az sayıda nükleotidle farklılık göstermektedir. Buna rağmen yine de fonksiyonel olan genler (SMN2) veya sözde genler (ΨGTF2H2B ve ΨNAIPΔ5) üretmektedir (Şekil 2) (Butchbach M. E., 2021).

Şekil 2. Kromozom 5q13'te SMA ile ilişkili segmental duplikasyonun genomik organizasyonu ve SMN gen regülasyonu açısından SMN1 ve SMN2 arasındaki fonksiyonel farklılıklar (Butchbach M. E., 2021).



6.1. SMN (Survival Motor Nöron)

SMN 20kb'lık 9 ekzondan oluşan 294 aminoasitlik 38 kDa'luk bir proteini kodlayan gendir (Sel, Kasap, Koç, & Güzel, 2012). SMN 9 ekson ve 8 introndan oluşmaktadır (Uzunallı, 2010). SMN geninin telomer ve sentromer yakınlıklarına göre adlandırılan telomerik (SMN1) ve sentromerik (SMN2) kopyaları bulunmaktadır. Kopyalar arasında 5 nükleotidlik fark, intronlar arasında 3 nükleotidlik fark, eksonlarda ise 2 nükleotidlik fark bulunmaktadır. Bu farklılıkların bir tanesi intron 6'da, ikincisi intron 7'de bulunmaktadır (Sel, Kasap, Koç, & Güzel, 2012). SMN, pre-mRNA mekanizmasının bileşenlerini kapsayan sarmal gövdelerle birlikte bulunan Gems adı verilen hücre altı bölmelerde bulunmaktadır (Lorson, Hahnen, Androphy, & Wirth, 1999).

6.2. NAIP (Nöral Apoptozis İnhibitör Protein)

NAIP geni 60 kb uzunluğunda ve 16 ekzonu bulunur. 1232 aminoasit uzunluğunda 140kD'luk bir proteini kodlamaktadır. Tip 1 hastalarında %15-67, tip2 ve 3 hastalarda %10-20 olarak 5. ve 6. ekzon delesyonu bulunmaktadır (Sel, Kasap, Koç, & Güzel, 2012).

6.3. p44 (GTF2H2A) Geni

Transkripsiyon faktör II H'nin (TFIIH) alt birimlerinden biridir ve 44 kD'luk bir proteini kodlamaktadır. DNA tamiri, hücre döngüsü ve RNA polimeraz II transkripsiyonunda rol oynamaktadır (Sel, Kasap, Koç, & Güzel, 2012).

6.4. H4F5 (SMA Modifiye Edici Gen 1, SERF1A)

SMA Tip 1 hastalarının %902'inde H4F5 gen bölgesinin delesyona uğradığı bulunmuştur (Sel, Kasap, Koç, & Güzel, 2012).

7. SMA HASTALIĞINDA TANI YÖNTEMLERİ

SMA otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğu için taşıyıcı tarama testleri oldukça önemlidir (Yücel & Yüksel, 2023). Bir klinisyen kapsamlı bir öykü ve klinik muayenenin ardından klinik olarak SMA'dan şüphelenirse (Burr & Reddivari, 2023), SMA tanısını doğrulamak için moleküler genetik testi yeterlidir (Kirschner, ve diğerleri, 2020; Mercuri, ve diğerleri, 2018). SMN1/SMN2'nin genetik testi oldukça güvenilirdir ve tipik bir vakada durumdan şüphelenildiğinde ilk basamak araştırmadır (Mercuri, ve diğerleri, 2018). SMN1 delesyonları ve SMN2 kopya sayılarını belirlemek için Real Time PCR, mütipleks ligasyona bağlı prob amplifikasyonu (MLPA) ve TaqMan kantitatif teknolojisi gibi yöntemlerle belirlenir (Chen, ve diğerleri, 2023; Li, ve diğerleri, 2022). MLPA yöntemi SMN2 kopya sayısını belirlemek için altın standarttır (Mercuri, Sumner, Muntoni, Darras, & Finkel, 2022). PCR veya MLPA, SMN1 genindeki homozigot ekzon 7 delesyonunu tespit etmeye yardımcı olup %95 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahiptir (Burr & Reddivari, 2023).

Yapılan genetik testler sonucu homozigot SMN1 ekzon 7 delesyonu tespit edilemediği durumlarda diğer tanı testleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında kreatin kinaz düzeyleri (Tip1 ve Tip 2'de iki-dört kat, Tip 3 hastalarında hafif yüksek bulunmuştur) (Han & McDonald, 2008), SMA Tip 1 hastalarında göğüs radyografisi (Mercuri, Sumner, Muntoni, Darras, & Finkel, 2022), sinir iletim çalışmaları, EMG (iğne elektromiyografisi), kas biyopsisi bulunmaktadır (Burr & Reddivari, 2023).

8. TEDAVİ YÖNTEMLERİ

SMA hastalarında motor nöron kaybını tedavi etmek için kas kütlesini artıran ve kasılmalarını sağlayan tedaviler kullanılmaktadır (Yücel & Yüksel, 2023). SMA için ilk tedavi stratejileri SMN2 geninden üretilen SMN proteinini artırmayı amaçlamıştır (McPheron & Felker, 2024). Gen terapisi ve diğer onaylı tedaviler bu hastalar için önemli genetik modifikasyona neden olmuştur (Willis, ve diğerleri, 2024).

Gen tedavisi 2021 yılında onay almış (Escudero, vd, 2024), farmakolojik tedaviler SMA'nın doğal seyrini önemli şekilde değiştirmiştir (Albamonte, vd, 2025). Son terapötik gelişmelerle SMA tedavisi için dünya çapında nusinersen, onasemnogene abeparvovec ve risdiplam ilaçları onay almıştır (Haque & Yokota, 2024; Karkkainen, vd, 2024). Bu tedaviler intratekal uygulanan antisens oligonükleotid Spinraza (nusinersen, Biogen), intravenöz uygulanan gen tedavisi Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi, Novartis) ve oral kullanılan Evrysdi (risdiplam, Roche) ilaçlarıdır (Song, ve diğerleri, 2025).

Onasemnogene abeparvovec kan beyin bariyerini geçmek ve terapötik genlerin iletilmesi için scAAV9 vektörü kullanan bir gen terapisi. Adeno ilişkili virüsler (AAV) yaşamlarını sürdürebilmek için yardımcı bir virüse ihtiyaç duyan nöronların dönüşmesini sağlayan zarfsız ve tek sarmallı DNA virüsleridir (Haque & Yokota, 2024).

Gen terapileri mutasyona uğramış genin değiştirilmesi ve devre dışı bırakılmasını, korumayı sağlamak üzere yeni genin eklenmesini içermektedir. Zolgensma olarak bilinen Onasemnogene abeparvovec SMA tedavisi için 2019 Mayıs ayında ABD Gıda İlaç İdaresi tarafından onaylanan ilk gen tedavisidir (Ogbonmide, ve diğerleri, 2023). Onasemnogene abeparvovec adeno ile ilişkili vektör tabanlı bir gen terapisi (Bekircan-Kurt, ve diğerleri, 2025). Adeno ilişkili virüsün (AAV) gen tedavilerinde önemli etkiye sahip olduğu (Smeriglio, ve diğerleri, 2024), intravenöz enjeksiyonun omuriliğin spinal motor nöronunda gen iletimine yol açtığı bildirilmiştir (Tsai, ve diğerleri, 2024). Tek seferlik Zolgensma intravenöz tedavisi SMA Tip 1 için onaylanmış, hastalıkta çığır açan bir tedavidir (Ogbonmide, ve diğerleri, 2023; Bekircan-Kurt, ve diğerleri, 2025; Song, ve diğerleri, 2025). Gen tedavileri kısa süreli transkripsiyon ile düzelme sağlar ancak epigenetik restorasyonun tam olmadığı belirtilmiştir (Smeriglio, ve diğerleri, 2024). İlaç kullanım sonrası en sık görülen yan etkiler gastroenterit, solunum sıkıntısı, pnömoni, nazofaranjit ve viral enfeksiyonlardır (Darras, ve diğerleri, 2024).

Risdiplam SMN protein seviyelerinin artırılmasına ve SMA hastalığına sebep olan SMN1 gen mutasyonlarını sebep olduğu eksiklikleri giderir (Lavi, ve diğerleri, 2024). Tip 1 SMA hastalarında SMN protein ekspresyonunu artırdığı belirlenmiştir (Tsai, ve diğerleri, 2024). Onaylanan ilk oral ilaçtır, hasta yaşına ve kilosuna göre dozaj belirlenir. 2- 24 aylık hastalara 0,2 mg/kg/gün, 20 kg'dan az ve 2 yaş üstündeki hastalara 0,25 mg/kg/gün, 20 kg üstü ve 2 yaş üstü hastalara 0,5 mg/kg/gün olarak dozaj belirtilmiştir (Haque & Yokota, 2024). Evrysdi (risdiplam) ömür boyu kullanılması gerekmektedir (Song, ve diğerleri, 2025). Yaygın olarak bildirilen yan etkiler arasında kabızlık, ishal, döküntü, ateş, zatürre ve kusma bulunur. Daha az sıklıkla, hastalar idrar yolu enfeksiyonları, eklem ağrısı ve ülser yaşayabilir (Haque & Yokota, 2024).

Branaplam (LMI070) risdiplama benzer şekilde Novartis tarafından geliştirilmiş oral bir ilaçtır. Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri, kromatin histonlarının deasetilasyonunu inhibe ederek SMN2 transkripsiyonunu aktive eder (Haque & Yokota, 2024). Oral uygulanan sodyum butiratın SMN protein seviyelerini artırdığı belirtilmiştir (Hauke, ve diğerleri, 2008).

Nusinersen SMA'lı bebekler için etkili olduğu kanıtlanan ilk ilaçtır. Nusinersen varyantın bulunduğu yerde mRNA'nın okunmasına ve işlevsel proteine çevrilmesine izin verir (McPherson & Felker, 2024). Nusinersen ve risdiplam ajanları SMN proteinin miktarını artırılmasını ekzon 7 inklüzyonu

artırmak için spesifik olarak SMN2 pre-mRNA'ya bağlanması için tasarlanmıştır (Costa-Roger, Blasco-Pérez, Cuscó, & Tizzano, 2021).

AAV9 gen tedavisi, SMN1'e etki eden Antisens Oligonükleotidler (nusinersen), oral kullanılan risdiplam nöromotor dejenerasyonu, solunum sıkıntılarını ve beslenme desteği ihtiyacını azalttığı belirtilmiştir (Albamonte, ve diğerleri, 2025). Hastalığın seyrini değiştiren tedaviler SMA Tip 1 hastalarında sağ kalımın artmasına ve motor fonksiyonların gelişmesine sebep olmuştur. Fakat daha önce motor bağımlılıkları sebebiyle fark edilemeyen nörogelişimsel anomaliler gibi ek semptomların ortaya çıktığı belirlenmiştir (Molinero , ve diğerleri, 2024;Buchignani, ve diğerleri, 2024).

İlaç tedavilerinin yanı sıra multidisipliner yaklaşım fizyoterapi, ortopedik bakım, rehabilitasyon, solunum yönetimi ve beslenme de SMA tedavisinde oldukça önemlidir (Haque & Yokota, 2024).

9. SONUÇ

Son yıllarda SMA hastalığının tanı ve tedavi yöntemlerinde önemli gelişmeler oluşmuştur. Hastalıkta tam iyileşme sağlayan bir tedavi henüz bulunamamıştır. SMA hastalığının erken teşhisi için genetik taramaların uygulanması ve mümkün olan en kısa zaman içinde tedavi uygulamasının başlaması hastalığın tedavisindeki başarıyı artırmaktadır. Ülkemizde evlilik öncesi ve yenidoğan SMA tarama programı uygulamaları başarılı şekilde yürütülmektedir.

SMA hem hastaların hem de ailelerin hayatlarını etkileyen oldukça önemli bir hastalıktır. Günümüzdeki teknolojik gelişmeler hastalık tedavisinde geliştirilen ilaçlar ve gen tedavileri ile hastalık sağ kalımını artırmaktadır.

SMA hastalığının tedavisi oldukça maliyetli ve yan etkileri dolayısıyla da dezavantajları bulunmaktadır. Hastaların hastalık ve tedavi komplikasyonlarının en aza indirgenerek tedavi protokollerinin geliştirilmesine ve terapötik yaklaşımlara ihtiyacı bulunmaktadır.

Kaynakça

1. Albamonte, E., Lizio, A., Coratti, G., Maggi, L., Pegoraro, E., Pane, M., . . . Sansone, V. A. (2025, March). Patients on treatment with risdiplam in Italy: challenges in the interpretation of the real-world data. *Neurological Sciences*. doi:<https://doi.org/10.1007/s10072-025-08125-7>
2. Baranello , G., Conway, E., Li, Y., & Gorni, K. (2024). 126P Retrospective assessment of feeding and nutrition after 2 years of risdiplam treatment in children with Type 1 SMA using a novel scale. *Neuromuscular Disorders*, 43(Supplement 1). doi:<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.07.033>
3. Bekircan-Kurt, C. E., Subramanian, S., Chaga, S., Mackenzie, S. J., Iammarino, M., Reash, N., . . . Waldrop, M. A. (2025). Transitioning From Nusinersen to Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy in Clinical Practice: A Single-Center Experience. *Muscle&Nerve*, 71(3), 414-421. doi:10.1002/mus.28329
4. Blatnik III, A., McGovern, V. , & Burghes, A. H. (2021). What Genetics Has Told Us and How It Can Inform Future Experiments for Spinal Muscular Atrophy, a Perspective. *Int J Mol Sci*, 6(22), 8494. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms22168494>
5. Bowerman, M., Becker , C. G., Yáñez-Muñoz , R., Ning , K., Matthew J A Wood, a., Wood, M. J., . . . Talbot, K. (2017). Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Disease Models&Mechanisms*, 10(8), 943-954. doi: 10.1242/dmm.030148
6. Buchignani, B., Coratti, G., Cutrì, C., Palermo, C., Leone, D., Antonaci, L., . . . Mercuri, E. (2024). 116P Exploring neurobehavioral disorders in type 1 and presymptomatic patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 43(Supplement 1). doi:<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.07.023>
7. Burghes, A. H., & Beattie, C. E. (2009). Spinal Muscular Atrophy: Why do low levels of SMN make motor neurons sick? *Nature Reviews Neuroscience*, 10(8), 597-609. doi: 10.1038/nrn2670
8. Burr, P., & Reddivari, A. K. (2023). Spinal Muscle Atrophy. *StatPearls [Internet]*. 04 16, 2025 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560687/> adresinden alındı
9. Butchbach, M. E. (2016). Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *frontier in Molecular Biosciences*, 3(7). doi: 10.3389/fmolb.2016.00007
10. Butchbach, M. E. (2021). Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (SMN1 and SMN2): Implications for Spinal Muscular Atrophy Phenotype and Therapeutics Development. *International Journal of*

11. Chen, X., Harting, J., Farrow, E., Thiffault, I., Kasperaviciute, D., Genomics England Research Consortium , . . . Eberle, M. A. (2023). Comprehensive SMN1 and SMN2 profiling for spinal muscular atrophy analysis using long-read PacBio HiFi sequencing. *AJHG(The American Journal of Human Genetics)*, 110(2), 240-250. [https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297\(23\)00001-0?dgcid=raven_jbs_etoc_email_adresinden_alindi](https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297(23)00001-0?dgcid=raven_jbs_etoc_email_adresinden_alindi)
12. Costa-Roger, M., Blasco-Pérez, L., Cuscó, I., & Tizzano, E. F. (2021). The Importance of Digging into the Genetics of SMN Genes in the Therapeutic Scenario of Spinal Muscular Atrophy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 9029. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms22169029>
13. Darras, B., Farrar, M., Mercuri, E., Strauss, K., Day, J., Chien, Y., . . . Connolly, A. (2024). 179P Intravenous and intrathecal onasemnogene abeparvovec gene therapy in symptomatic and presymptomatic SMA: long-term follow-up study. *Neuromuscular Disorders*, 43(Supplement 1). doi:<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.07.623>
14. Demir, N., & Ceylaner, S. (2021). *Spinal Musküler Atrofi (SMA) Bilgilendirme Belgesi*. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye.
15. Dominguez, C. E., Cunningham, D., & Chandler, D. S. (2017). SMN regulation in SMA and in response to stress: new paradigms and therapeutic possibilities. *Hum. Genet.*, 136(9), 1173-1191. doi:10.1007/s00439-017-1835-2
16. Escudero, E. J., Comellas, C. L., Romero, G. M., De Laguna, T. L., Martin, G. H., Medina, C. R., . . . CUIDAME investigators Group. (2024). 128P Treatment with gene therapy in patients with spinal muscular atrophy. current experience in CuidAME registry. *Neuromuscular Disorders*, 43(Supplement 1). doi:<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.07.035>
17. Froelich, S., Receveur, N., Poulsen, S. N., Hansen, E. A., & Vissing, J. (2024). 115P MRI of whole-body muscles and tongue of patients with Spinal Muscular Atrophy. *Neuromuscular Disorder*, 43(Supplement 1). doi:<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.07.022>
18. Grass, T., Dokuzluoglu, Z., Buchner, F., Rosignol, I., Thomas, J., Caldarelli, A., . . . Rodriguez-Muela, N. (2024). Isogenic patient-derived organoids reveal early neurodevelopmental defects in spinal muscular atrophy initiation. *Cell Reports Medicine*, 5(8), 101659. doi:10.1016/j.xcrm.2024.101659
19. Han, J. J., & McDonald, C. M. (2008). Diagnosis and Clinical Management of Spinal Muscular Atrophy. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 661-680. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pmr.2008.02.004>

20. Haque, U., & Yokota, T. (2024). Recent Progress in Gene-Targeting Therapies for Spinal Muscular Atrophy: Promises and Challenges. *Genes*, 15(8). doi:10.3390/genes15080999
21. Hauke, J., Riessland, M., Lunke, S., Eyüpoglu, I. Y., Blümcke, I., El-Osta, A., . . . Hahnen, E. (2008). Survival motor neuron gene 2 silencing by DNA methylation correlates with spinal muscular atrophy disease severity and can be bypassed by histone deacetylase inhibition. *Human Molecular Genetics*, 18(2), 304-317. doi:10.1093/hmg/ddn357
22. Karkkainen, E., Murphy, L., Lofra, M. R., Segovia, S., Page, J., Verdu-Diaz, J., . . . Marini-Bettolo, C. (2024). 127P UK real-world longitudinal data collection and analysis in adult SMA: the Adult SMA REACH Data collection study. *Neuromuscular Disorders*, 43(Supplement 1). doi:https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.07.034
23. Kim, S., Choi, Y., Cho, J., & Park, H. (2024). 120P Diagnostic delay in Korean adults with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 43(Supplement 1). doi:https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.07.027
24. Kirschner, J., Butoianu, N., Goemans, N., Haberlova, J., Kostera-Pruszczyk, A., Mercuri, E., . . . Muntoni, F. (2020). European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 28, 38-43. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.001
25. Kordala, A. J., Stoodley, J., Ahlskog, N., Hanifi, M., Guerra, A. G., Bhomra, A., . . . Rinaldi, C. (2023). PRMT inhibitor promotes SMN2 exon 7 inclusion and synergizes with nusinersen to rescue SMA mice. *Embo Molecular Medicine*, 15(11), 1-16. doi:10.15252/emmm.202317683
26. Kütük, D. (2024). *Embriyo Atık Kültür Sıvısı Örneklerinde Humanin Ve Smn Ekspresyonlarının Mitokondriyal Kalite Açısından Karşılaştırılması (Order No. 31216341)*. Available from ProQuest Dissertations & Theses Global. (2986036815). Retrieved from <https://www.proquest.com/dissertations-theses/embriyo-atik-kultür-sıvısı-örneklerinde-humanin/docview/2986036815/se-2> adresinden alındı
27. Lavi, R., Sagi, L., Katzenellenbogen, S., Shtamler, A., Weizman, A., Opincariu, I., & Fattal-Valevski, A. (2024). 130P Real-life outcome data on Risdiplam therapy for spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 43(Supplement 1). doi:https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.07.037
28. Lefebvre, S., Bürglen, L., Reboullet, S., Clermont, O., Burlet, P., Viollet, L., . . . Melki, J. (1995). Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*, 80(1), 155-165. doi:https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90460-3

29. Li, S., Han, X., Xu, Y., Chang, C., Gao, L., Li, J., . . . Wang, Y. (2022). Comprehensive Analysis of Spinal Muscular Atrophy: SMN1 Copy Number, Intragenic Mutation, and 2 + 0 Carrier Analysis by Third-Generation Sequencing. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 24(9), 1009-1020. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2022.05.001>
30. Lorson , C. L., Hahnen, E., Androphy, E. J., & Wirth, B. (1999). A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(11), 6307-6311. doi: 10.1073/pnas.96.11.6307
31. Lunke, S., & El-Osta, A. (2009). The emerging role of epigenetic modifications and chromatin remodeling in spinal muscular atrophy. *Journal of Neurochemistry*, 109(6), 1557-1569. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06084.x>
32. McPheron , M. A., & Felker, M. V. (2024). Clinical perspectives: Treating spinal muscular atrophy. *Molecular Therapy*, 32(8), 2489-2504. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.06.020>
33. Mercuri, E., Finkel, R. S., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M., . . . Szlagatys-Sidorkiewicz, A. (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*, 28(2), 103-115. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>
34. Mercuri, E., Sumner, C. J., Muntoni, F., Darras, B. T., & Finkel, R. S. (2022). Spinal muscular atrophy. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(52), 1-16. doi:<https://doi.org/10.1038/s41572-022-00380-8>
35. Mercuri, E., Sumner, C. J., Muntoni, F., Darras, B. T., & Finkel, R. S. (2022). Spinal muscular atrophy. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(52), 1-16. doi:<https://doi.org/10.1038/s41572-022-00380-8>
36. Molinero , A. M., Andrés, G. D., Uzquiano, G. R., Escudero, E. J., omellas, C. L., Romero, G. M., . . . CUIDAME Investigators Group. (2024). 117P Prevalence of neurodevelopmental anomalies in patients with Spinal Muscular Atrophy Type I registered in CUIDAME. *Neuromuscular Disorders*, 43(Supplement 1), 1. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.07.024>
37. Nishio, H., Eko Niba, E., Saito, T., Okamoto, K., Takeshima, Y., & Awano, H. (2023). Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*, 24(15), 11939. doi:10.3390/ijms241511939
38. Ogbonmide, T., Rathore, R., Rangrej, S. B., Hutchinson, S., Lewis, M., Ojilere, S., . . . Kelly, I. (2023). Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for

- Onasemnogene Apeparvovec (Zolgensma). *Cureus*, 15(3), e36197. doi:10.7759/cureus.36197
39. Ottesen, E. W., Luo, D., Seo, J., Singh, N. N., & Singh, R. N. (2019). Human Survival Motor Neuron genes generate a vast repertoire of circular RNAs. *Nucleic Acids Research*, 47(6), 2884-2905. doi:https://doi.org/10.1093/nar/gkz034
 40. Pane, M., Lapenta, L., Abiusi, E., de Sanctis, R., Luigetti, M., Palermo, C., . . . Mercuri, E. (2017). Longitudinal assessments in discordant twins with SMA. *Neuromuscular Disorders*, 27(10), 890-893. doi:https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.06.559
 41. Prior, T. W., Leach, M. E., & Finanger, E. L. (2024). Spinal Muscular Atrophy. *GeneReviews(internet)*, Initial Posting: February 24, 2000; Last Update: September 19, 2024. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/ adresinden alındı
 42. Prior, T. W., Leach, M. E., & Finanger, E. L. (2024). Spinal Muscular Atrophy. *GeneReviews(internet)*, Initial Posting: February 24, 2000; Last Update: September 19, 2024. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/ adresinden alındı
 43. Receveur, N., Frölich, S., Poulsen, S. N., Ewertsen, C., Hansen, E. A., & Vissing, J. (2024). 121P Insulin resistance and liver fibrosis and -steatosis in adult patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 43(Supplement 1). doi:https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.07.028
 44. Reilly, A., Chehade, L., & Kothary, R. (2023). Curing SMA: Are we there yet? *Gene Therapy*, 30, 8-17. doi:https://doi.org/10.1038/s41434-022-00349-y
 45. Sel, K. S., Kasap, H., Koç, F., & Güzel, A. İ. (2012). Spinal Musküler Atrofi ve Moleküler Genetiği. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 21(1), 1-26.
 46. Singh, N. N., O'Leary, C. A., Eich, T., Moss, W. N., & Singh, R. N. (2022). Structural Context of a Critical Exon of Spinal Muscular Atrophy Gene. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9. doi:https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.928581
 47. Smeriglio, P., Grandi, F., Arnould, A., Pezet, S., Marais, T., Mazzucchi, S., . . . Cohen-Tannoudji, M. (2024). 177P Effect of gene therapy on the epigenetic and transcriptional stability of SMA. *Neuromuscular Disorders*, 43(1), 165-167. doi:https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.07.621
 48. Song, C., Wang, Q., Zhu, P., Li, J., Dai, L., Hu, W., . . . Wu, Z. (2025). Efficacy and preliminary safety assessment of EXG001-307 AAV gene therapy for spinal muscular atrophy. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*, 33(2), 101475. doi:https://doi.org/10.1016/j.omtm.2025.101475

49. Tsai, L.-K., Ting, C.-H., Liu, Y.-T., Hsiao, C.-T., Weng, W.-C., & Society for Neurological Rare Disorders-Taiwan. (2024). Recent Advance in Disease Modifying Therapies for Spinal Muscular Atrophy. *Neurological Rare Disorders-Taiwan.*, 33(3), 81-88. doi:DOI: 10.4103/ANT.33-3_Review
50. Uzunallı, G. (2010). *SMN2 Gen İfadesi Üzerinde Kafeik Asit Ve Bütanoik Asit Ester Türevlerinin Etkisinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. <https://nek.istanbul.edu.tr/ekos/TEZ/47169.pdf> adresinden alındı
51. Verhaart, I. E., Robertson, A., Wilson, I. J., Aartsma-Rus, A., Cameron, S., Jones, C. C., . . . Lochmüller, H. (2017). Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet journal of rare diseases*, 4(124). doi: 10.1186/s13023-017-0671-8
52. Willis , T., Kulshrestha, R., Alhaswani, Z., Parasuraman, D., Kuiper, J., Jones, J., & Perry, C. (2024). 125P A review of the management and outcomes of children with SMA in the West Midlands, UK during 2017-2022. *Neuromuscular Disorders*, 43(Supplement 1). doi:<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.07.032>
53. Yılmaz, S., Karaaslan, B. T., & Akoğlu, G. (2022). Gelişimsel Bakış Açısıyla Spinal Musküler Atrofi’de Çocuğun Sağlık Hakkı ve Yaşam Kalitesi. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(3), 629-635.
54. Yücel, Z., & Yüksel, E. B. (2023). Spinal Musküler Atrofi: Tanı, Tarama ve Tedavide Güncel Gelişmeler. *Necmettin Erbakan Üniversitesi*, 5(2), 275-287. doi:<https://doi.org/10.51123/jgehes.2023.92>
55. Zwartkruis, M. M., Kortooms, J. V., Gommers, D., Elferink, M. G., Signoria, I., Sel, J., . . . Groen, E. J. (2025). Comprehensive analysis across SMN2 excludes DNA methylation as an epigenetic biomarker for spinal muscular atrophy. *iScience*, 28(5), 112461. doi:<https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.112461>

BÖLÜM 2

Transplantasyonda Bağışıklık Sistemi Sinyallerinin Aktivasyonu

Hande Akalan¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD
ORCID: 0000-0002-5922-2498

Giriş: Organ Nakli ve Bağışıklık Sisteminin İkilemi

Organ nakli, son dönem organ yetmezliği olan hastalar için yaşam kurtarıcı ve yaşam kalitesini önemli ölçüde artıran bir tedavi yöntemi olarak modern tıbbın en büyük başarılarından biridir. Ancak, bu başarıya rağmen, allo greftlerin (aynı türden farklı bir bireyden alınan organ) uzun süreli sağ kalımı azaltan en kritik olay, alıcının bağışıklık sistemi tarafından başlatılan organ reddir (rejeksiyon) [1]. Bağışıklık sistemi, evrimsel olarak “kendine ait” (self) ve “yabancı” (non-self) bileşenleri ayırt etme yeteneği sahiptir. Bu yetenek, vücudu patojenlere ve kanser hücrelerine karşı korurken, nakledilen organı da kaçınılmaz olarak bir “yabancı” olarak algılar ve ona karşı bir immün yanıt başlatır [2].

Organ nakli sonrası gelişen immün yanıtın karmaşıklığı, iki ana model üzerinden açıklanmaktadır.

Yabancı Modeli, bağışıklık sisteminin temel olarak donör ve alıcı arasındaki genetik farklılıklarından kaynaklanan allojenik antijenleri (özellikle Majör Histokompatibilite Kompleksi - MHC molekülleri) tanımasına odaklanır. Bu tanıma, adaptif bağışıklık sisteminin (T ve B lenfositleri) aktivasyonuna yol açar [3].

Tehlike Modeli, bağışıklık sisteminin sadece yabancı varlığını değil, aynı zamanda hücresel stres veya doku hasarını da algıladığını öne sürer. Bu hasar, hasarla ilişkili moleküler patenler (DAMP’ler) olarak bilinen endojen moleküllerin salınımına neden olur ve bu moleküller, doğuştan gelen (innate) bağışıklık sistemini aktive ederek adaptif yanıtın başlaması için gerekli olan ilk sinyali (Sinyal 0) sağlar [4].

Bu kitap bölümü, organ nakli sürecinde bağışıklık sinyallerinin aktivasyon mekanizmalarını incelemeyi amaçlamaktadır. Greftin korunma ve nakil sürecinde maruz kaldığı iskemi/reperfüzyon hasarının tetiklediği erken evre tehlike sinyallerinden, T lenfositlerinin allojenik antijenleri tanıdığı adaptif bağışıklık yollarına kadar olan süreçler detaylıca ele alınacaktır. Ayrıca, doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri arasındaki kritik etkileşimler ve bu sinyal yollarını hedef alan mevcut immünoşüpresif tedaviler ile gelecekteki terapötik yaklaşımlar tartışılacaktır.

Bölüm 1: Erken Evre Hasar ve Tehlike Sinyalleri (DAMP’ler)

Organ naklinin erken evresi, cerrahi prosedürün kendisi ve organın korunma süreci nedeniyle greft için yoğun bir stres dönemi anlamına gelir. Bu süreçte greft, iskemi/reperfüzyon hasarı (IRH) ve mekanik hasara maruz kalır. Bu hasar, bağışıklık sisteminin aktivasyonunu başlatan ve transplant reddin gelişiminde merkezi bir rol oynayan DAMP’lerin salınımını uyarır.

1.1 İskemi/Reperfüzyon Hasarı (IRH) ve Mekanik Hasarın Rolü

Greftin alıcıya nakledilmeden önce maruz kaldığı iskemi (kan akışının kesilmesi) ve ardından reperfüzyon (kan akışının yeniden sağlanması) süreçleri, greftin hücrel metabolizmasını ve yapısal bütünlüğünü ciddi şekilde bozar. İske mi sırasında oksijen ve besin maddelerinin eksikliği, hücreleri metabolik bozulmaya (dis-metabolizma) ve stres yanıtına zorlar. Bu durum, hücre içi homeostazın bozulmasına, ATP tükenmesine ve laktat birikimine yol açar. Greftin yeniden perfüzyonu ise, oksijenin ani girişiyle birlikte reaktif oksijen türlerinin (ROS) kontrolsüz bir şekilde üretilmesine ve oksidatif stres kaynaklı hücre hasarının ağırlaşmasına neden olur [5]. Bu hasar, bir yandan inflamasyonla ilişkili mediyatörlerin üretimini indükleyerek hücrel inflamatuvar hasarın genişlemesine yol açarken, diğ er yandan hücre ölümünü de tetikler.

1.2 Hasarla İlişkili Moleküler Paternler (DAMP'ler)

DAMP'ler, şiddetli hücrel stres veya doku hasarı koşullarında pasif veya aktif olarak hücre dışına salınan endojen moleküllerdir. DAMP'ler normalde hücre içinde izole halde bulunan veya hücre yüzeyinde düşük seviyelerde eksprese edilen, ancak hasar durumunda tehlike sinyali olarak işlev gören moleküllerdir. DAMP'lerin salınımı immün hücrelerin lokal infiltrasyonunu indükler ve steril inflamasyonu başlatır.

Önemli DAMP'ler ve Kaynakları:

DAMP Molekülü	Hücre İçi Lokalizasyon / Kaynak	İmmünolojik Rolü
HMGB1(High Mobility Group Box 1)	Çekirdek (DNA ile ilişkili)	PRR'ler (TLR2, TLR4, RAGE) aracılığıyla inflamasyonu tetikler, DC olgunlaşmasını sağlar.
ATP (Adenozin Trifosfat)	Sitoplazma, Mitokondri	P2X7 ve P2Y2 reseptörleri aracılığıyla piroptozu ve kemotaksiyi indükler.
Isı Şoku Proteinleri (HSP'ler)	Sitoplazma	TLR'ler aracılığıyla APC'leri aktive eder, antijen sunumunu destekler.
Nükleik Asitler (DNA/RNA)	Çekirdek, Mitokondri	TLR9 (DNA) ve TLR3/7/8 (RNA) aracılığıyla Tip I IFN yanıtını ve inflamasyonu tetikler.
Süksinat	Mitokondri	HIF-1 α stabilizasyonu ve IL-1 β ekspresyonu yoluyla inflamasyonu düzenler.

Hücre ölümü sırasında DAMP'ler, hücre ölümüne bağı lı olarak pasif biçimde (nekroz gibi hücre zarının bütünlüğünün bozulduğu durumlarda) veya aktif

olarak (apoptozun erken evrelerinde ATP salınımı gibi) hücre dışına salınarak bağışıklık sistemini aktive eden sinyaller olarak işlev görür.

1.3 Patern Tanıma Reseptörleri (PRR'ler) ve Sinyal İletimi

DAMP'ler, konak dolaşımındaki immün hücrelerin yüzeyinde veya içinde bulunan patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) tarafından tanınır. Bu tanıma, hücre içi aktivasyon sinyallerinin iletilmesini sağlar ve immün hücreleri proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler salgılamaya teşvik eder.

PRR Aileleri:

- **Toll-Like Reseptörler (TLR'ler):** Greft reddinde en çok çalışılan PRR'lerdir. TLR2 ve TLR4, HMGB1 gibi DAMP'leri tanıyarak NF- κ B yolağını aktive eder ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6) üretimini artırır [6].
- **NOD-Like Reseptörler (NLR'ler):** Sitoplazmada bulunur ve DAMP'ler tarafından aktive edilerek inflamatuvarzom kompleksini oluşturur. Özellikle NALP3 inflamatuvarzomu, pro-kaspaz-1'i aktive ederek güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan IL-1 β 'nın olgunlaşmasını ve salınımını sağlar [7].
- **RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products):** HMGB1 gibi DAMP'leri bağlayarak endotelial hücre aktivasyonunu ve inflamasyonu indükler.

DAMP'ler ile PRR'ler arasındaki etkileşim, greft hasarını ağırlaştıran ve adaptif immün yanıtın başlaması için gerekli olan "tehlike" sinyalini sağlayan steril inflamasyonun temelini oluşturur.

1.4 Hücresel Stres ve Metabolik Yeniden Programlama

İskemi/hipoksi, hücrelerin metabolik yeniden programlanmasına yol açar. Bu durum, bağışıklık sinyallerinin aktivasyonunda kritik bir rol oynar.

Hipoksi ve HIF-1'in Rolü

Hipoksiye yanıt olarak hücreler, Hipoksiye indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) adaptasyon programını aktif hâle getirir. Normoksik koşullarda hızla yıkılan HIF-1 α alt birimi, hipoksi altında stabilize olur, çekirdeğe taşınır ve HIF- β ile dimer oluşturarak hipoksi yanıt elementlerine (HREs) bağlanır. HIF-1, glikolizi düzenleyen enzimleri ve glukoz taşıyıcısı 1'i (GLUT1) aktive ederek hücrelerin anaerobik glikolize yönelmesine neden olur. Bu metabolik kayma laktat birikimine yol açar.

Laktat ve Süksinat Birikimi

Anaerobik glikoliz sonucu biriken laktat, hücresel asidifikasyonu indükler ve bu durum hücre ölümüne neden olabilir. Öte yandan, sitrik asit döngüsünün ve

elektron taşıma zincirinin (ETZ) inhibisyonu, süksinat gibi metabolitlerin mitokondride birikmesine neden olur. Biriken süksinat, HIF-1 α 'yı stabilize ederek IL-1 β ekspresyonunu düzenler ve inflamasyonu uyarır. Bu metabolik değişiklikler, hücre içi DAMP'ler olarak işlev görerek doğuştan gelen bağışıklık yanıtının aktivasyonunu düzenler.

Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi

Hipoksi/iskemi, hücre içi kalsiyum homeostazını ve redoks dengesini bozarak endoplazmik retikulum (ER) stresini tetikler. ER, proteinlerin doğru katlanmasından sorumludur. Stres altında katlanmamış veya hatalı katlanmış proteinler birikerek katlanmamış protein yanıtını (UPR) indükler. UPR, başlangıçta hücrel homeostazı korumayı amaçlasa da uzun süreli ER stresi sonunda hücre ölüm yollarını aktive eder.

1.5 Hücre Ölümü Türleri ve İmmünojenisite

Hücrel homeostazın bozulmasının son aşaması hücre ölümüdür. Salınan DAMP'lerin miktarı ve türü hücrel ölüm çeşidi üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir ve dolayısıyla immün yanıtın niteliğini belirler.

Hücre Ölümü Türü	İmmünojenisite	Mekanizma Özeti	Salınan DAMP'ler
Apoptoz (Programlanmış)	İmmün Sessizlik	Kaspaz aktivasyonu, hücre içi bileşenlerin zarla çevrili apoptotik cisimler içinde paketlenmesi.	Düşük (ATP gibi "beni bul" sinyalleri hariç)
Nekroz (Kontrolsüz)	Yüksek İmmünojenisite	Hücre zarının bütünlüğünün bozulması, hücre içeriğinin pasif ve kontrolsüz salınımı.	Yüksek (HMGB1, ATP, Nükleik Asitler)
Piroptoz (İnflamatuvar)	Yüksek İmmünojenisite	Kaspaz-1/11 bağımlı, inflamatuvarzom aracılı hücre ölümü ve IL-1 β salınımı.	Yüksek (IL-1 β , HMGB1)
Ferroptoz (Demir Bağımlı)	Yüksek İmmünojenisite	Lipid peroksidasyonu ve demir birikimine bağlı hücre ölümü.	Potansiyel DAMP salınımı.

Geleneksel olarak apoptoz, immün sessizlikle sonuçlanan bir hücre ölümü şekli olarak kabul edilir; çünkü hücrel bileşenler zar içinde izole edilir ve hızla fagositler tarafından temizlenir. Ancak, nekroz, piroptoz ve ferroptoz gibi hücre zarının bütünlüğünü bozan ölümler, DAMP'lerin kontrolsüz salınımına yol açarak güçlü proinflamatuvar etkilere sahiptir ve adaptif immün yanıtın başlaması için önemli bir sinyal sağlayıcı olarak görev yaparlar.

Bölüm 2: Allojenik Tanıma Yolları ve Adaptif Bağışıklık Aktivasyonu

Organ nakli reddinin merkezinde, alıcının adaptif bağışıklık sisteminin donör organındaki allojenik antijenleri tanınması bulunur. Bu tanıma, esas olarak T lenfositleri tarafından gerçekleştirilir ve üç ana yolla gerçekleşir: direkt, indirekt ve yarı-indirekt tanıma yolları.

2.1 “Yabancı” (Non-self) Antijenlerin Tanınması

Adaptif bağışıklık sisteminin temel hedefi, donör ve alıcı arasındaki genetik farklılıklardan kaynaklanan allojenik antijenlerdir. Bu antijenlerin en önemlileri, insanlarda insan lökosit antijenleri (HLA) olarak bilinen majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülleridir. MHC molekülleri, hücre yüzeyinde peptidleri sunarak T lenfositlerinin antijenleri tanınmasını sağlar. MHC polimorfizmi, yani donör ve alıcı arasındaki MHC moleküllerindeki farklılık, immün yanıtın şiddetini belirleyen birincil faktördür [8].

2.2 T Lenfositlerinin Allojenik Tanıma Yolları

Alıcı T lenfositleri, donör antijenlerini üç farklı mekanizma ile tanıyabilir:

1.2.1. Direkt Tanıma Yolu

Bu yol, alıcı T hücrelerinin, donör organından gelen **Donör Antijen Sunan Hücreler (APC’ler)** (özellikle dendritik hücreler) üzerindeki intakt allojenik MHC moleküllerini doğrudan tanınmasıyla gerçekleşir. Alıcı T hücresi, kendi MHC’si üzerindeki bir peptidi tanıyormuş gibi, donör MHC’sini tanır. Bu tanıma, yüksek afiniteli ve güçlü bir T hücresi aktivasyonuna yol açar. Direkt tanıma yoluyla aktive olan T hücreleri, genellikle kısa ömürlü ve güçlü sitotoksik yanıtlara neden olur, bu nedenle akut red olaylarında baskın rol oynadığı düşünülmektedir [9].

1.2.2. İndirekt Tanıma Yolu

İndirekt tanıma yolu, alıcı T hücrelerinin, alıcının kendi APC’leri tarafından işlenmiş ve sunulmuş donör MHC peptidlerini tanınmasıyla gerçekleşir. Donör hücreleri parçalandıktan sonra (örneğin apoptoz veya nekroz sonucu), donör MHC moleküllerinin peptidleri alıcı APC’leri tarafından alınır, işlenir ve alıcının kendi MHC molekülleri üzerinde sunulur. Bu yol, klasik antijen sunumuna benzer ve daha zayıf, ancak daha uzun ömürlü bir T hücresi yanıtına yol açar. İndirekt tanıma, kronik red ve donör spesifik antikor (DSA) üretimine yol açan B hücresi aracılı yanıtta önemli bir rol oynar [10].

1.2.3. Yarı-İndirekt Tanıma Yolu

Bu yol, alıcı APC’lerinin, donör hücrelerinden transfer edilen intakt donör MHC-peptid komplekslerini yüzeylerine alarak alıcı T hücrelerine sunmasıyla

gerçekleşir. Bu mekanizma, direkt ve indirekt yolların özelliklerini birleştirir ve özellikle makrofajlar ve B hücreleri gibi alıcı APC'lerinin donör hücre kalıntıları fagosite etmesiyle ilişkilidir. Yarı-indirekt tanıma, alloreaktivitenin sürdürülmesinde ve kronik redde rol oynayan üçüncü bir mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır [11].

2.3 T Hücresi Aktivasyonu İçin Gerekli Sinyaller

T lenfositlerinin tam olarak aktive olması ve çoğalması için üç temel sinyale ihtiyaç vardır:

Sinyal	Açıklama	Moleküler Etkileşim	Sonuç
Sinyal1 (Antijen Tanıma)	T hücresi reseptörünün (TCR) MHC-peptid kompleksi ile etkileşimi.	TCR - MHC/Peptid	Spesifik antijen tanıma.
Sinyal2 (Kostimülasyon)	APC üzerindeki kostimulatör moleküllerin T hücresi üzerindeki reseptörlerle etkileşimi.	CD28 - B7 (CD80/CD86) veya CD40L - CD40	T hücresi proliferasyonu ve sağkalımı.
Sinyal3 (Sitokinler)	APC'ler ve diğer immün hücreler tarafından salgılanan sitokinlerin T hücresine etki etmesi.	IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ	T hücresinin farklılaşması ve işlevsel olgunlaşması.

Sinyal 1 tek başına T hücresini aktive etmek için yeterli değildir; aksine, Sinyal 2 olmadan Sinyal 1'in alınması T hücresini anergik (yanıtsız) hale getirebilir. Sinyal 2 (Kostimülasyon), T hücresi proliferasyonu ve sağkalımı için kritik bir amplifikasyon sinyali sağlar. Sinyal 3 (Sitokinler) ise T hücresinin farklılaşma yolunu belirler. Örneğin, IL-12 ve IFN- γ , T yardımcı hücre 1 (Th1) farklılaşmasını destekleyerek hücrel redde rol oynayan sitotoksik T lenfositlerinin (CTL) gelişimini uyarır.

2.4 B Hücresi Aktivasyonu ve Hümmoral Red

T hücrelerinin yanı sıra, B lenfositleri de allogreft reddinde önemli rol oynar. B hücreleri, T hücrelerinden aldıkları yardım sinyalleriyle aktive olarak plazma hücrelerine farklılaşır ve donör spesifik antikorlar (DSA) üretir. Bu antikorlar, donör organının vasküler endotel hücreleri üzerindeki MHC moleküllerine bağlanarak antikor aracılı reddi (AMR) tetikler. AMR, kompleman kaskadının aktivasyonu, nötrofil ve makrofajların toplanması ve endotel hasarı yoluyla greft

kaybına yol açan yıkıcı bir süreçtir [12]. DSA'ların varlığı, özellikle kronik greft reddinde ve greft sağkalımının azalmasında önemli bir risk faktörüdür.

Bölüm 3: Doğal (Innate) Bağışıklık ve Adaptif Bağışıklık Etkileşimi

Organ nakli sonrası immün yanıt, doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerinin dinamik ve karmaşık bir etkileşimi sonucunda ortaya çıkar. Doğal bağışıklık, transplantasyonun erken evresinde, greft hasarına yanıt olarak hızla aktive olur ve adaptif bağışıklık yanıtının başlatılması için gerekli olan inflamatuvar yanıtı neden olur.

3.1 Doğal Bağışıklığın Rolü

Doğal bağışıklık sistemi, transplantasyonun ilk saatlerinde ve günlerinde, greftin iskemi/reperfüzyon hasarı (IRH) ve cerrahi travma sonucu salınan DAMP'lere karşı hızlı bir yanıt verir. Bu erken yanıt, steril inflamasyon olarak adlandırılır ve adaptif immün yanıtın şiddetini ve tipini belirleyen kritik bir “ilk darbe” görevi görür [13]. Doğal bağışıklık hücreleri (nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler ve NK hücreleri) hasarlı dokulara infiltre olur, DAMP'leri tanır ve proinflamatuvar sitokinler ile kemokinler salgılayarak inflamatuvar kaskadları başlatır.

3.2 Doğal Öldürücü (NK) Hücreleri

Doğal Öldürücü (NK) hücreler, sitotoksik lenfositlerdir ve allogreft reddinde önemli bir rol oynarlar. NK hücreleri, T hücrelerinden farklı olarak, antijen tanıma için MHC kısıtlamasına ihtiyaç duymazlar. Bunun yerine, yüzeylerindeki aktive edici ve inhibitör reseptörlerin dengesi aracılığıyla hedef hücreleri tanır ve öldürürler.

- **İnhibitör Reseptörler:** Killer Immunoglobulin-like Reseptörler (KIRs) gibi inhibitör reseptörler, hedef hücre üzerindeki kendi (self) MHC Sınıf I moleküllerini tanıyarak NK hücre aktivasyonunu engeller.

- **Aktive Edici Reseptörler:** Stres altındaki veya hasarlı hücreler üzerinde eksprese edilen ligandları tanır.

Donör ve alıcı arasındaki KIR/MHC uyumsuzluğu, NK hücrelerinin donör hücrelerini “kayıp kendi” (missing self) olarak algılamasına ve greft hücrelerini öldürmesine neden olabilir. Bu durum, özellikle hematopoetik kök hücre naklinde önemlidir, solid organ naklinde de erken greft hasarına neden olabilir [14].

3.3 Dendritik Hücreler (DC'ler) ve “Sinyal 0” Kavramı

Dendritik Hücreler (DC'ler), adaptif bağışıklık yanıtının başlatılmasında merkezi rol oynayan profesyonel antijen sunan hücrelerdir (APC'ler). Organ nakli bağlamında, DC'ler iki temel kaynaktan gelir:

1. **Donör DC'ler:** Greft içinde bulunan ve direkt allorekognisyon yolunu başlatan hücrelerdir.
2. **Alıcı DC'ler:** Alıcının dolaşımında bulunan ve indirekt allorekognisyon yolunu başlatan hücrelerdir.

DAMP'ler, DC'ler için kritik bir “olgunlaşma sinyali” görevi görür. DAMP'lerin PRR'ler (özellikle TLR'ler) tarafından tanınması, DC'lerin olgunlaşmasını, yüzeylerinde kostimülatör moleküllerin (Sinyal 2) ve MHC moleküllerinin ekspresyonunu artırmasını ve sitokinler (Sinyal 3) salgılamasını sağlar. Bu olgunlaşmış DC'ler, lenf düğümlerine göç ederek naif T hücrelerine allojenik antijenleri sunar ve adaptif yanıtı başlatır. Bu süreç, Tehlike Modeli'nde adaptif yanıtın başlaması için gerekli olan “Sinyal 0” olarak da adlandırılır [4].

3.4 Endotelial Hücre Aktivasyonu

Greftin vasküler endotelial hücreleri, reperfüzyon hasarının ve inflamatuvar sitokinlerin doğrudan hedefidir. Endotelial hücrelerin aktivasyonu, bağışıklık sinyallerinin amplifikasyonunda kritik bir adımdır. Aktive olmuş endotelial hücreler:

- **Adezyon Moleküllerinin Ekspresyonunu Artırır:** NF- κ B sinyal yolağı aracılığıyla ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) ve VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) gibi adezyon moleküllerinin yüzey ekspresyonu artar. Bu moleküller, dolaşımdaki lökositlerin (T hücreleri, nötrofiller) greft damar duvarına yapışmasını ve hasarlı dokuya sızmasını (infiltrasyon) kolaylaştırır [15].
- **Proinflamatuvar Mediyatörler Salgılar:** Endotelial hücreler, kemokinler (örneğin IL-8) ve sitokinler salgılayarak daha fazla immün hücrenin greft bölgesine çekilmesini sağlar.
- **Trombogenezi Teşvik Eder:** Endotel hasarı, pıhtılaşma kaskadını aktive ederek mikrovasküler tıkanıklığa ve greft fonksiyon bozukluğuna yol açabilir.

3.5 İnflamatuvar Kaskadlar

Doğal bağışıklık aktivasyonu sonucu salgılanan sitokinler ve kemokinler, immün yanıtın şiddetini ve süresini belirleyen merkezi sinyal molekülleridir.

- **Proinflamatuvar Sitokinler:** IL-1 β , TNF- α , IL-6 gibi sitokinler, DAMP/PRR etkileşimleri ve inflamatuvar ortam aktivasyonu sonucu hızla üretilir.

Bu sitokinler, T hücrelerinin aktivasyon eşliğini düşürür, DC olgunlaşmasını destekler ve sistemik inflamatuvar yanıtı artırır.

- **Kemokinler:** İmmün hücrelerin (özellikle T lenfositleri ve nötrofiller) greft dokusuna doğru göçünü yönlendiren kimyasal sinyallerdir. Greftte artan kemokin ekspresyonu, hücrel infiltrasyonun ve reddin şiddetinin bir göstergesidir.

Bu etkileşimler, doğal bağışıklık sisteminin, adaptif bağışıklık sistemine “tehlike var” sinyalini vererek allojenik tanıma yollarının tam anlamıyla aktive olmasını sağladığını göstermektedir.

Bölüm 4: Bağışıklık Sinyallerinin Modülasyonu ve Terapötik Hedefler

Organ nakli sonrası bağışıklık sinyallerinin aktivasyon mekanizmalarının anlaşılması, greft reddini önlemeye yönelik immünoşüpresif stratejilerin geliştirilmesinde temel teşkil etmektedir. Mevcut tedaviler, çoğunlukla T lenfositlerinin aktivasyon ve proliferasyon yollarını hedef alırken, yeni yaklaşımlar doğal bağışıklık sinyallerini ve tolerans indüksiyonunu amaçlamaktadır.

4.1 Mevcut İmmünosüpresif Tedavilerin Sinyal Yollarına Etkisi

Güncel immünosüpresif rejimler, T hücresi aktivasyonunun üç temel sinyalini (Sinyal 1, 2 ve 3) farklı düzeylerde hedef alarak immün yanıtı baskılamayı hedef almayı amaçlamıştır.

İlaç Sınıfı	Hedeflenen Sinyal Yolu	Etki Mekanizması	Örnek İlaçlar
Kalsinörin İnhibitörleri (CNI'ler)	Sinyal 3 (Sitokin üretimi)	Kalsinörin aktivitesini bloke ederek NFAT'ın nükleusa translokasyonunu ve IL-2 gibi sitokinlerin transkripsiyonunu engeller.	Siklosporin, Takrolimus
Antiproliferatif Ajanlar	T ve B hücresi proliferasyonu	Nükleik asit sentezini bozarak lenfositlerin klonal genişlemesini engeller.	Azatiyoprin, Mikofenolat Mofetil (MMF)
mTOR İnhibitörleri	Sinyal 3 (Hücre döngüsü)	mTOR (memeli Rapamisin hedefi) sinyal yolunu bloke ederek hücre döngüsünü durdurur ve T hücresi proliferasyonunu engeller.	Sirolimus (Rapamisin), Everolimus
Kostimülasyon Blokajı	Sinyal 2 (Kostimülasyon)	T hücresi ve APC arasındaki kostimülatör etkileşimleri bloke eder.	Belatasept (CTLA4-Ig)
Kortikosteroidler	Geniş spektrumlu	NF-κB aktivitesini baskılayarak proinflamatuvar sitokin üretimini azaltır ve immün hücrelerin göçünü engeller.	Prednizon, Metilprednizolon

Bu tedaviler greft sağkalımını önemli ölçüde artırmış olsa da, geniş spektrumlu immünosüpresyon etkileri nedeniyle enfeksiyon ve malignite riskini artırır, ayrıca nefrotoksisite gibi yan etkilere sahiptir. Bu durum, daha spesifik ve yan etkisi az olan yeni terapötik hedeflere olan ihtiyacı ortaya çıkarmaktadır [16].

4.2 İmmün Tolerans Mekanizmaları

İdeal bir transplantasyon sonucu, greftin reddedilmeden kabul edildiği ve alıcının bağışıklık sisteminin diğer antijenlere karşı normal yanıt verme yeteneğini koruduğu immün tolerans durumudur. Tolerans, bağışıklık sinyallerinin aktivasyonunun inhibe edilmesi yerine, yeniden programlanmasıyla elde edilir.

- **Regülatör T Hücreleri (Treg):** Treg'ler, immün yanıtı baskılayan ve toleransı destekleyen kritik hücrelerdir. Treg'lerin indüklenmesi ve fonksiyonunun artırılması, allogreft reddini önlemede önemli bir terapötik stratejidir.

- **Anerji ve Tükenme:** T hücrelerinin Sinyal 2 (kostimülasyon) olmadan Sinyal 1'i almasıyla oluşan yanıtsızlık (anergi) veya kronik antijen uyarımı sonucu işlev kaybı (tükenme) toleransın sağlanmasında rol oynayan mekanizmalardır.

4.3 Yeni Terapötik Yaklaşımlar

Bağışıklık sinyallerinin aktivasyon mekanizmalarındaki son gelişmeler, yeni ve daha spesifik terapötik hedeflerin belirlenmesini sağlamıştır:

DAMP/PRR Yollarının Hedeflenmesi:

IRH ve DAMP salınımının adaptif yanıtı başlatan “Sinyal 0” olduğu göz önüne alındığında, bu erken sinyallerin bloke edilmesi, reddi önlemede etkili bir strateji olabilir.

- **DAMP Nötralizasyonu:** HMGB1 veya ekstraselüler ATP gibi DAMP'leri nötralize eden ajanlar veya antikörler kullanılarak steril inflamasyonun şiddeti azaltılabilir.

- **PRR Blokajı:** TLR'ler veya NALP3 inflamatuvarzomunun spesifik inhibitörleri, DAMP'lerin tanınmasını ve aşağı akış inflamatuvar kaskadların aktivasyonunu engelleyebilir [17].

Kostimülasyon Blokajının Geliştirilmesi

Belatasept gibi Sinyal 2 blokörleri, T hücresi aktivasyonunu engellemede etkilidir. Yeni nesil kostimülasyon blokajı stratejileri, daha spesifik ve uzun süreli blokaj sağlamayı amaçlamaktadır.

Hüresel Metabolizmanın Modülasyonu

Bölüm 1'de belirtildiği gibi, hipoksi ve metabolik yeniden programlama (HIF-1, süksinat birikimi) inflamasyonu tetikler. Bu metabolik yolların hedeflenmesi, immünosüpresif etki sağlayabilir. Örneğin, HIF-1 inhibitörleri veya süksinat oksidasyonunu artıran ajanlar, greft hasarını ve immün yanıtı azaltabilir.

Sonuç: Gelecek Perspektifleri

Organ nakli sırasında bağışıklık sinyallerinin aktivasyonu, iskemi/reperfüzyon hasarının tetiklediği erken evre DAMP sinyalleriyle başlayan ve T lenfositlerinin allojenik antijenleri tanınmasıyla devam eden çok aşamalı ve karmaşık bir süreçtir. Bu süreç, doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerinin ayrılmaz bir etkileşimini içerir.

Gelecekteki araştırmalar, bu karmaşık sinyal ağının daha ayrıntılı incelenerek anlaşılmasına odaklanacaktır. Özellikle:

1. **Biyobelirteçlerin Keşfi:** DAMP'ler ve sitokinler gibi immün sinyal moleküllerinin, akut ve kronik reddi erken teşhis etmek için biyobelirteç olarak kullanılması.
2. **Bireyselleştirilmiş İmmünosüpresyon:** Her hastanın genetik yapısına ve immün yanıt profiline göre immünosüpresif tedavinin optimize edilmesi.
3. **Tolerans İndüksiyonu:** İmmünosüpresif ilaçlara olan ihtiyacı ortadan kaldıracak veya önemli ölçüde azaltacak, greft spesifik toleransın güvenli ve etkili bir şekilde indüklenmesi.

Bağışıklık sinyallerinin aktivasyon mekanizmalarını hedef alan yeni terapötik stratejiler, organ nakli hastalarının uzun dönemli greft sağkalımını ve yaşam kalitesini artırma potansiyeline sahiptir.

Kaynaklar

- [1] Li, Q., & Lan, P. (2023). Activation of immune signals during organ transplantation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 1-14. <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01377-9>
- [2] Vella, J. (2024). Transplantation immunobiology. *UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/transplantation-immunobiology>
- [3] Land, W. G. (2016). DAMP—Induced Allograft and Tumor Rejection. *Transplantation*, 100(12), 2535-2544. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613522006773>
- [4] Matzinger, P. (2002). The danger model: a renewed sense of self. *Science*, 296(5566), 301-305.
- [5] Eltzschig, H. K., & Eckle, T. (2011). Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nature Medicine*, 17(11), 1391-1401.
- [6] Braza, F., et al. (2016). Role of TLRs and DAMPs in allograft inflammation and transplant outcomes. *Nature Reviews Nephrology*, 12(6), 335-348. <https://www.nature.com/articles/nrneph.2016.41>
- [7] Chen, S., et al. (2021). The role of NLRP3 inflammasome in allograft rejection. *Frontiers in Immunology*, 12, 683451.
- [8] Vella, J. (2024). Transplantation immunobiology. *UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/transplantation-immunobiology>
- [9] Siu, J. H. Y., et al. (2018). T cell Allorecognition Pathways in Solid Organ Transplantation. *Frontiers in Immunology*, 9, 2548. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.02548/full>
- [10] Gökmen, M. R., et al. (2008). The importance of the indirect pathway of allorecognition in chronic allograft rejection. *Transplant Immunology*, 19(2), 114-120. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0952791508001143>
- [11] Charmetant, X., et al. (2024). Allorecognition Unveiled: Integrating Recent Breakthroughs. *Transplant International*, 37, 13523. <https://www.frontierspartnerships.org/journals/transplant-international/articles/10.3389/ti.2024.13523/full>
- [12] Ronca, V., et al. (2020). The Immunological Basis of Liver Allograft Rejection. *Frontiers in Immunology*, 11, 2155. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.02155/full>

- [13] Braza, F., et al. (2016). Role of TLRs and DAMPs in allograft inflammation and transplant outcomes. *Nature Reviews Nephrology*, 12(6), 335-348. <https://www.nature.com/articles/nrneph.2016.41>
- [14] LaRosa, D. F., et al. (2007). The Innate Immune System in Allograft Rejection and Tolerance. *Seminars in Immunopathology*, 29(2), 163-174.
- [15] Li, Q., & Lan, P. (2023). Activation of immune signals during organ transplantation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 1-14. <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01377-9>
- [16] Xu, Z., & Chu, M. (2022). Advances in immunosuppressive agents based on signal pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 917162. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9178660/> [17] Todd, J. L., et al. (2017). Danger signals in regulating the immune response to solid organ transplantation. *Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 1-10. <https://www.jci.org/articles/view/90594>