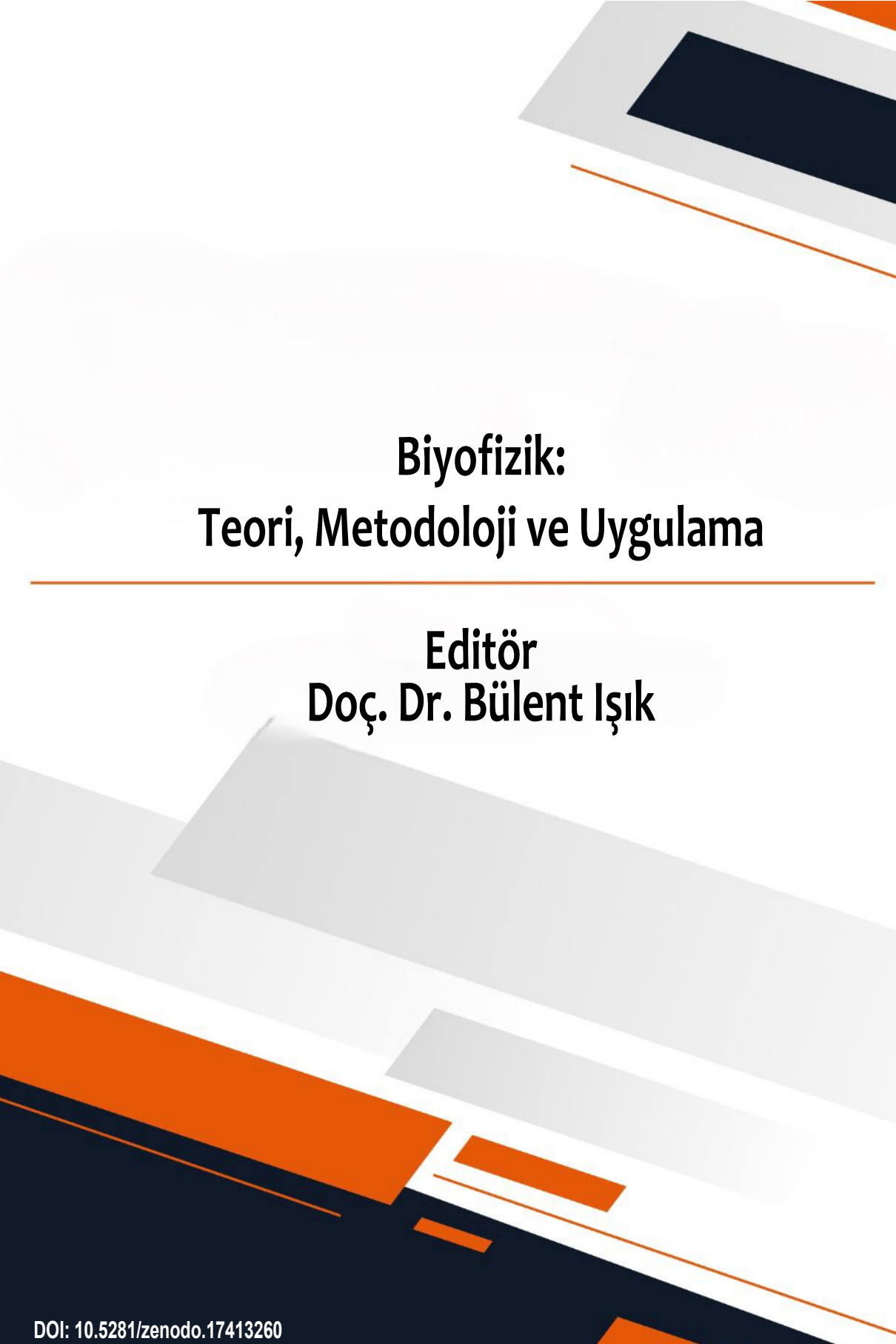




Biyofizik: Teori, Metodoloji ve Uygulama

**Editör
Doç. Dr. Bülent Işık**

Biyofizik: Teori, Metodoloji ve Uygulama

Editör

Doç. Dr. Bülent Işık

İmtiyaz Sahibi Platanus
Publishing®

Editör

Doç. Dr. Bülent Işık

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım

Ekim, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN

978-625-6454-12-5

©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
Tümör Nekroz Faktörü Alfa Rs1800629 Polimorfizmi ve Preeklamps Riski	
Suat ÇAKINA	
BÖLÜM 2.....	17
Bakır ve Kanser	
Suat ÇAKINA	
BÖLÜM 3.....	27
Emerging Biomarker Strategies for Early Detection and Monitoring of Alzheimer’s Disease: Focus On Ptau217, Ube2n, And the Cerebrospinal Fluid Resilience Signature	
Cagatay Han TURKSEVEN	



BÖLÜM 1

Tümör Nekroz Faktörü Alfa Rs1800629 Polimorfizmi ve Preeklampsisi Riski

Suat ÇAKINA¹

1. Giriş

Preeklampsisi (PE), anne ve perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. PE, eşzamanlı hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize, bazen çeşitli klinik özelliklere sahip çoklu organ tutulumu ile ilerleyen, gebeliğe özgü bir hastalıktır. Erken dönemdeki yetersiz plasantasyon, özellikle erken başlangıçlı hastalıkla ilişkilidir. Aşırı sistemik inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak endotel disfonksiyonuna yakınlık yaratan kardiyovasküler veya metabolik riskler, geç başlangıçlı PE'nin kökeninde baskın olabilir. Sitokin tümör nekroz faktörü (TNF) PE'nin patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. Ayrıca, PE hastalarında plasental ekspresyonda değişiklik gösterdiği tespit edilen genler arasında TNF-alfa (TNF- α) bulunmuştur. TNF- α , ileri araştırma ve tedavi tasarımı için özellikle umut verici bir hedeftir. PE riskiyle ilişkili TNF- α Tek Nükleotid Polimorfizm (SNP)'lerini araştırmak ve PE gelişiminde TNF- α gen ekspresyonunun potansiyel rolünü belirlemek için daha önce birkaç genetik ilişki çalışması yapılmıştır. Özellikle, farklı vaka-kontrol çalışmasında TNF- α rs1800629 varyantı ile PE arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmanın amacı, TNF- α rs1800629 polimorfizmi ile PE riski arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. Preeklampsisi

PE, gebeliğin 20. haftasından sonra klinik olarak ortaya çıkan karmaşık bir multisistem bozukluğudur. Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Çalışma Derneği (ISSHP), preeklampsiyi, sıklıkla (ancak her zaman değil) proteinüri (ör. protein/kreatinin oranı ≥ 30 mg/mmol) ile birlikte görülen yeni başlayan hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg) olarak tanımlamaktadır (Magee et al., 2022). Proteinüri yokluğunda, diğer maternal semptomlar veya uteroplazental disfonksiyon tanı için kullanılabilir. Bu durumlar arasında nörolojik anormallikler, pulmoner ödem, böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, plasenta dekolmanı ve fetal büyüme kısıtlılığı sayılabilir. Eklampsisi ve HELLP (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı) sendromu, ayrı hastalıklar değil, preeklampsinin ciddi komplikasyonları olarak kabul edilir. Günümüzde yaygın olarak benimsenen bu genişletilmiş tanı kriterleri, preeklampsinin çeşitli klinik

¹ Doç. Dr., Canakkale Onsekiz Mart University, Health Service Vocational College, Canakkale, Turkey.
suatcakina@comu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3990-7641

belirtilerini yansıtmaktadır. Bu belirti veya semptomların herhangi bir kombinasyonunu gösteren hastalar, PE için kapsamlı testlerden geçirilmelidir ("Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222," 2020; "National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines," 2019).

PE, dünya çapında anne ve perinatal ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir ve her yıl 70.000'den fazla kadının ve 500.000'den fazla yenidoğanın ölümüne neden olmaktadır. Küresel olarak, gebeliklerin %4,6'sını etkilediği tahmin edilmektedir (Hernández-Díaz, Toh, & Cnattingius, 2009). İnsidansı coğrafi bölgeler içinde ve arasında büyük farklılıklar göstermektedir (Abalos, Cuesta, Grosso, Chou, & Say, 2013). Epidemiyolojik çalışmalar, PE oranları ve klinik sonuçlarında ırk ve etnik köken farklılıkları olduğunu tutarlı bir şekilde bildirmektedir. Siyah ve Güney Asyalı kadınlar, beyaz kadınlara kıyasla PE gelişme riski daha yüksektir (Arechvo et al., 2022).

PE'ye neden olan çeşitli genetik ve çevresel faktörler vardır. Genetik bir bileşenin kanıtı olarak, önceki çalışmalar PE hastası kadınların kızları ve kız kardeşleri arasında PE'nin nispeten yaygın olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, başka bir çalışma da farklı etnik grupların farklı PE prevalans oranlarına sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, altta yatan genetik faktörler karmaşıktır ve hangi genlerin rol oynadığı veya belirli genetik varyantların PE'yi nasıl etkilediği henüz bilinmemektedir (Buurma et al., 2013; Steegers, von Dadelszen, Duvekot, & Pijnenborg, 2010).

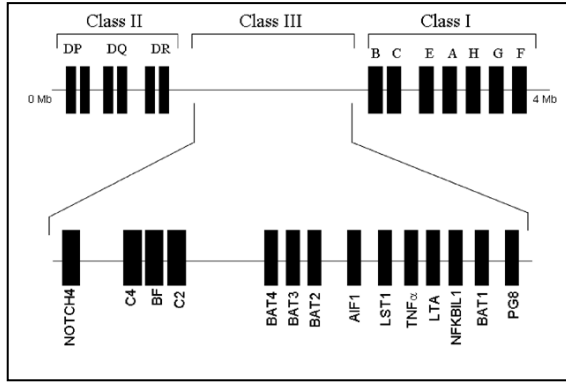
3. TNF- α ve rs1800629 Polimorfizmi

TNF- α geni, PE gelişiminde bilimsel olarak çok önemli bir rol oynar. PE hastalarında, TNF- α ayrıca plasental ekspresyonu da değiştirir. Ek olarak, endotel aktivasyonu, maternal spiral arterin uygun olmayan yeniden şekillenmesinin bir sonucu olarak plasental perfüzyonun azalmasıyla ortaya çıkar. TNF- α mRNA ekspresyonu, PE hastalarında belirgin şekilde artmaktadır. Ek olarak, PE hastalarında TNF1 alelinin artan sıklığı, TNF- α 'nın yüksek ekspresyonu ile bağlantılı olabilir. Ayrıca, lenfositler, makrofajlar ve trofoblastlar, T-yardımcı-1 hücrelerinin bir sitokini olan TNF- α üretir. Plasental invazyon, endotel yıkımı ve oksidatif stres gibi bazı TNF- α etkileri, PE gelişimne katkıda bulunabilir. Bu nedenle, bu inflamatuvar faktörü engellemenin potansiyel bir terapötik yaklaşım olarak işlev görebileceği öne sürülmüştür (Alijotas-Reig, Esteve-Valverde, Ferrer-Oliveras, Llurba, & Gris, 2017; Chappell & Morgan, 2006; Chen et al., 1996).

PE, genellikle gebeliğin yirminci haftasından sonra ortaya çıkan ve doğumdan sonra dört ila altı hafta kadar devam eden, vasküler endotel disfonksiyonuna ve arterlerin daralmasına neden olan bir klinik durumdur. Klinik tablo, patolojik

ödemnin mevcut olabileceği veya olmayabileceği hipertansiyon ile kendini gösterir. Normal gebelik sırasında, TNF- α , interlökin-6 ve interlökin-1 gibi belirli proinflamatuar sitokinlerin dolaştığı kontrollü bir maternal sistemik inflamasyon olduğu düşünülmektedir. Bu sitokinlerin kaynağı, maternal periferik kan lökositleri ve trofoblast gibi görünmektedir (McNell et al., 2024).

Sağlıklı normal gebelik, kontrollü bir enflamatuar süreçle ilişkilidir, ancak PE'de aşırı plasental uyarılara yanıt olarak daha da kötüleşir (Chiarello et al., 2020). Lenfositler gibi beyaz kan hücreleri ve gebelik sırasında bağışıklık sistemi ile bağlantılı olanlar tarafından çeşitli sitokinlerin salındığı gösterilmiştir. PE'li hamile kadınlarda birçok sitokin seviyelerinin yükseldiği ve bunun bu bozukluğun gelişmesinin olası nedeni olabileceği bulunmuştur. PE olan hamile kadınlarda serumdaki TNF- α seviyeleri normal hamile kadınlara göre daha yüksektir. Serumdaki yüksek TNF- α düzeyleri, aterosklerozun büyümesine, ilerlemesine ve komplikasyonlarına neden olur. Endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) sentezini etkiler ve bu da nitrik oksit (NO) üretimine yol açarak endotel fonksiyonunu bozar. TNF- α 'nın fizyolojik indüksiyonu savunmacıdır, ancak üretimindeki artış vasküler endotel hücrelerine doğrudan zarar verir ve bölgesel kan akışını azaltır (Harmon et al., 2016). TNF- α 'nın genomik konumu, insan kromozomu 6p21.3'te, majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf III bölgesindeki kümenin yakınında yer almaktadır. PE'ye neden olan enflamatuar yanıtta birçok farklı mikrosatellit ve SNP önemlidir. TNF- α promotöründeki tüm SNP'ler arasında, 308 G'den A'ya polimorfizm sıklıkla incelenmiştir (Simmonds et al., 2004).



Şekil 1. Kromozom 6q21 basitleştirilmiş diyagramı (Simmonds et al., 2004).

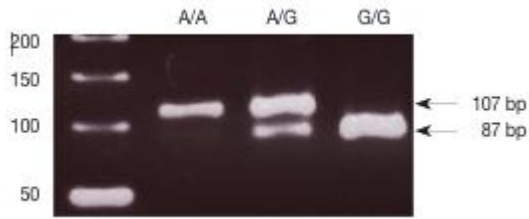
TNF- α G308A'daki polimorfizmi tanımlamak için yapılan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), promotör bölgesindeki 50 mikrolitre nihai hacimli PZR karışım, yaklaşık 50 ng genomik DNA, her bir deoksiribonükleotid (dNTP) için

0,2 mM, 1x PZR tamponu (100 mM KCl, 20 mM Tris-HCl [pH: 8.0], 0.1 mM etilendiamintetraasetat (EDTA), 0.5 mM fenilmetansülfonil florür (PMSF), 1 mM ditihiotreitol (DTT), %50 gliserol), 1,9 mM MgSO₄, 1 U Taq polimeraz ve her bir primerden (Tablo 1.) 10 pmol içermektedir (Han et al., 2012).

Tablo 1. TNF- α (G308A) rs1800629 SNP'lerinin genotipini belirlemek için kullanılan primerler (Han et al., 2012)	
Hedef Gen	Primer dizisi (5'→3')
TNF- α (G308A) rs1800629	F: AGG CAA TAG GTT TTG AGG GCC AT
	R: TCC TCC CTG CTC CGA TTC CG

Karışımlar, termal döngüleyici ile PZR'a tabi tutulur. Bu genlerin PZR profili, 94°C'de 3 dakika süren bir başlangıç eritme aşamasından, ardından 94°C'de 50 saniye, 56°C'de 50 saniye ve 72°C'de 50 saniye süren 35 döngüden ve 72°C'de 10 dakika süren bir son uzama aşamasından oluşmuştur. TNF- α (G308A) geninin PZR ürünleri %1 agaroz jel üzerinde kontrol edilir. 107 baz çifti (bp) PZR ürünleri NcoI ile kesilir (restriksiyon fragment analizi (RFLP)), bu da TNF- α alelinin 78 ve 20 bp'lik iki fragmana bölünmesine neden olurken, TNF- α AA genotipi kesilmez. PZR ürünleri, etidyum bromür ile boyanmış %4 agaroz jelinde ultraviyole ışık altında incelenir. PZR-RFLP'nin ayrıntıları Tablo 2'de gösterilmektedir (Han et al., 2012).

Tablo 2. TNF- α (G308A) rs 1800629 PZR-RFLP analizi (Han et al., 2012)	
Genotip	Parça boyutu (bç)
GG	87 + 20
AG	107 + 87 + 20
AA	107 (kesilmemiş)



4. Sonuç

TNF- α geninin promotör bölgesindeki -308 pozisyonundaki rs1800629 polimorfizminin genotip dağılımları ve alel frekansları Tablo 3'te gösterilmektedir (Shafiu Hossen, Abdul Aziz, Abdul Barek, & Safiqul Islam, 2024).

Tablo 3. TNF- α (-308) rs1800629 çalışmaları

Study ID	Year	Country	Ethnicity	Genotyping Method	Total cases	Total controls	Genotypes						HWE	NOS Score
							Cases AA	AG	GG	Controls AA	AG	GG		
Canto-Cetina 2007	2007	Mexico	Mixed	PCR-RFLP	105	200	1	18	86	0	45	155	Y	7
Chen 1996	1996	UK	Caucasian	PCR-RFLP	14	12	1	4	9	3	7	2	Y	6
de Lima 2009	2009	Brazil	Mixed	PCR-SSP	88	97	3	16	69	2	24	71	Y	7
Freeman 2004	2004	Scotland	Caucasian	PCR-RFLP	106	211	0	44	62	0	78	133	Y	7
Haggerty 2005a	2005	USA	Black	TaqMan	20	199	0	4	16	2	44	153	Y	7
Haggerty 2005b	2005	USA	Caucasian	TaqMan	130	462	6	45	79	9	115	338	Y	8
Hammon 2014a	2014	USA	Caucasian	Sequencing	89	827	4	34	51	15	217	595	Y	7
Hammon 2014b	2014	USA	Black	Sequencing	70	463	0	11	59	13	103	347	Y	7
Kalser 2004	2004	Australia	Caucasian	PCR-RFLP	122	100	4	44	74	4	29	67	Y	8
Rhodesdadi 2022	2022	Iran	Asian	TaqMan	90	90	4	17	69	2	16	72	Y	7
Lévesque 2004	2004	Canada	Mixed	AS-PCR	175	306	4	44	127	8	62	236	Y	7
Lin 2023	2023	Taiwan	Asian	PCR-RFLP	74	119	4	10	60	1	50	68	Y	7
Livingston 2001	2001	USA	Mixed	PCR-RFLP	112	106	1	7	104	3	9	94	N	7
Mirahmadian 2008	2008	Iran	Asian	PCR-SSP	160	100	0	33	127	0	0	100	Y	7
Mohajertehran 2012	2012	Iran	Asian	PCR-RFLP	54	50	0	26	28	0	8	42	Y	7
Molvarec 2008	2008	Hungary	Caucasian	PCR-RFLP	140	144	5	24	111	4	33	107	Y	8
Pazarbasi 2007	2007	Turkey	Caucasian	PCR-RFLP	113	80	0	15	98	0	4	76	Y	7
Mora 2023	2023	Mexican	Mixed	TaqMan	86	100	0	13	73	1	15	84	Y	8
Pinheiro 2015	2015	Brazil	Mixed	PCR-RFLP	116	107	0	28	88	0	30	77	Y	7
Puppala 2016	2015	India	Asian	PCR-SSP	100	100	2	40	58	4	21	75	Y	7
Radkov 2017	2017	Russia	Caucasian	TaqMan	246	108	12	56	178	3	20	85	Y	8
Raguena 2022	2022	Tunisia	North Africa	PCR-RFLP	300	300	33	147	120	32	127	141	Y	8
Reshetnikov 2018	2018	Russian	Caucasian	RT-PCR	247	245	4	48	195	1	52	192	Y	8
Saarela 2005	2005	Finland	Caucasian	PCR-RFLP	133	115	4	32	97	0	21	94	Y	7
Sharaphetdinova 2015	2015	Russia	Caucasian	TaqMan	70	140	10	37	23	15	44	81	Y	8
Stonak 2008	2008	Austria	Caucasian	PCR	107	107	2	31	74	4	26	77	Y	8
Tavakoli Afshari 2016	2016	Iran	Asian	PCR-RFLP	153	150	0	73	80	0	24	126	Y	7
Vural 2010	2010	Turkey	Caucasian	PCR-RFLP	101	95	5	15	81	3	15	77	Y	7
Zhou 2017	2017	China	Asian	Snapshot	156	286	1	16	139	4	47	235	Y	8
Ziauddin 2020	2020	Pakistan	Asian	PCR-RFLP	50	50	0	24	26	0	7	43	Y	7
Zhen 2007	2007	China	Asian	PCR-RFLP	37	84	2	10	25	1	7	76	Y	7
Zubor 2014	2014	Slovak Republic	Caucasian	PCR	38	38	1	15	22	2	6	30	Y	7
Daher 2006a	2006	Brazil (Mulatto + Black)	Mixed	TaqMan	94	97	17		77	26		71	Y	7
Daher 2006b	2006	Brazil	Caucasian	TaqMan	56	92	9		47	27		65	Y	7
Dizon-Townson 1998	1998	USA	Mixed	PCR-RFLP	131	41	39		223	72		70	NM	7

Lin ve ark 2023 yılında yaptıkları çalışmada PE'li 74 kadın ve 119 normal kontrolde TNF- α (-308) rs1800629 polimorfizmini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda, üç genotip (G/G, A/G, A/A) ve iki alel (A, G) görülmüştür. Homozigotların (G/G) sıklığı, PE'li kadınlarda %81,1 (74 kadından 60'ı) ve normal kontrollerde %57,1 (119 kadından 68'i) idi. Homozygotların (A/A) sıklığı, şiddetli PE'li kadınlarda %5,4 (74 kadından 4'ü) ve normal kontrollerde %0,9 (119 kadından 1'i) bulmuşlardır ($p < 0,001$). G alellerinin alel sıklığı, PE'li kadınlarda %87,8 (148 alelden 130'u) ve normal kontrollerde %78,2 (238 alelden 186'sı) iken A alellerinin alel sıklığını, PE'li kadınlarda %12,2 (148 alelden 18'i) ve normal kontrollerde %21,8 (238 alelden 52'si) belirlemişlerdir ($p = 0,016$). TNF- α geninin promotör bölgesindeki -308 pozisyonundaki polimorfizmi için, hem genotip dağılımları hem de alel frekansları, normal kontroller ile PE'li kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermişlerdir (C.-W.

Lin, C.-H. Chen, M.-H. Wu, F.-M. Chang, & L. Kang, 2023). Benzer sonuçlar daha önce Kafkas, Türk, Tunus ve İran popülasyonlarında da bildirilmiştir (Chen et al., 1996; Daher, Sass, Oliveira, & Mattar, 2006; Mohajertehran, Afshari, Rezaieyazdi, & Ghomian, 2012; Pazarbaşı et al., 2007; Pinheiro et al., 2015; Puppala et al., 2016; Saarela, Hiltunen, Helisalmi, Heinonen, & Laakso, 2005; Ziauddin, Ahmad, Iqbal, Khan, & Baig, 2020).

Pfab ve arkadaşları tarafından TNF- α -308G/A genotipi belirlenen 1480 Kafkasyalı üzerinde yapılan bir çalışmada, A alelinin üçüncü trimesterde proteinüri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, hamile kadınlarda tüm trimesterler boyunca genotipler ile kan basıncı arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Pfab et al., 2005). Pazarbaşı ve arkadaşları tarafından eklampsi olan 40 kadın ve PE olan 113 kadını içeren başka bir çalışmada, -308 pozisyonundaki A/A genotip sıklığının, normotansif kadınlara kıyasla hem eklampsi olan kadınlarda hem de PE olan kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, -805 pozisyonundaki T/T genotipi, kontrol grubuna kıyasla bu iki hasta grubunda daha az sıklıkta görülmüştür. Bununla birlikte, gen polimorfizmleri, sitokin düzeyleri ve PE gelişimi arasındaki fonksiyonel ilişkinin hala araştırılması gerektiğini öne sürmüşlerdir (Pazarbaşı et al., 2007). Mirahmadian ve ark. G-308A pozisyonundaki A alellerinin sıklığının, kontrol grubuna kıyasla 160 PE hastası İranlı kadında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur (10,62% vs. 0%). Öte yandan, -238 pozisyonunda, alel G, kontrol grubuna kıyasla PE'li kadınlarda daha sık görülmüştür (%60,62'ye karşı %50). TNF- α gen polimorfizmlerini ve bunların PE gelişimi ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda elde edilen tutarsız sonuçların etnik heterojenlikten kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Buna rağmen, gen polimorfizminin PE gelişiminde önemli bir rol oynadığına inanmaktadırlar (Mirahmadian et al., 2008). Benzer şekilde, Mohajertehran ve arkadaşlarının çalışması, alel A sıklığının PE'li 54 kadın arasında %24,1, normal hamile kadınlar arasında ise %8,0 olduğunu göstermiştir. Genotip çalışmasına gelince, homozigot G/G sıklığı PE grubunda %51,9 ve normal kontrol grubunda %84,0 idi. Homozygot A/A sıklığı tespit edilmemiştir (Mohajertehran, Tavakkol Afshari, Rezaieyazdi, & Ghomian, 2012). Tavakkol Afshari ve arkadaşları, -238 ve -308 pozisyonlarını incelemiş ve 153 PE hastası kadın ile 150 sağlıklı hamile kadın arasında A alel sıklığının her iki pozisyonda da anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. İlk pozisyonda, PE hastalarının %14,3'ü homozigot genotipe (G/G) sahipken, kontrol grubunda bu oran %62 idi. -308 pozisyonunda, etkilenen kadınların %52,2'si homozigot genotipe (G/G) sahipken, kontrol grubunda bu genotipe sahip olanların oranı %84 idi (Tavakkol Afshari et al., 2016). Diğer sitokin genotipleri üzerine yapılan çalışmalar daha az tutarlıdır ve PE'nin aracılık edilmesinde TNF- α 'nın önemli rolünü vurgulamaktadır. Bir meta-analiz çalışması, TNF- α -308G/A polimorfizminin PE'ye yatkın olduğunu ortaya

koymuştur. TNF- α -308G/A polimorfizminin A aleli, özellikle Kafkas ve İranlı primiparalarda PE olasılığını artırmaktadır. Sonuçlar, TNF- α -308G/A gen polimorfizminin şiddetli PE'nin patogenezinde önemli roller oynayabileceğini göstermektedir (C. W. Lin, C. H. Chen, M. H. Wu, F. M. Chang, & L. Kang, 2023; Naderi et al., 2014; Shafiul Hossen et al., 2024).

Sonuç olarak bu derleme, farklı etnik gruplarda TNF- α rs1800629 polimorfizmi ile PE riski arasındaki bağlantıyı araştırmıştır. Genel olarak, TNF- α geninin rs1800629 varyantı, PE riskinin artmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, Asya ve Kafkasya popülasyonlarında PE riskinin artmasıyla da ilişkilidir. PE'de TNF- α geninin olası rolünü anlamak için bu gendeki diğer SNP'lerin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abalos, E., Cuesta, C., Grosso, A. L., Chou, D., & Say, L. (2013). Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 170(1), 1-7. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005>
- Alijotas-Reig, J., Esteve-Valverde, E., Ferrer-Oliveras, R., Llurba, E., & Gris, J. M. (2017). Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 53(1), 40-53. doi:10.1007/s12016-016-8596-x
- Arechvo, A., Voicu, D., Gil, M. M., Syngelaki, A., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2022). Maternal race and pre-eclampsia: Cohort study and systematic review with meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 129(12), 2082-2093. doi:<https://doi.org/10.1111/1471-0528.17240>
- Buurma, A. J., Turner, R. J., Driessen, J. H. M., Mooyaart, A. L., Schoones, J. W., Bruijn, J. A., . . . Baelde, H. J. (2013). Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 19(3), 289-303. doi:10.1093/humupd/dms060
- Chappell, S., & Morgan, L. (2006). Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia. *Clinical Science*, 110(4), 443-458. doi:10.1042/CS20050323
- Chen, G., Wilson, R., Wang, S., Zheng, H., Walker, J., McKillop, J. J. C., & Immunology, E. (1996). Tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) gene polymorphism and expression in pre-eclampsia. 104(1), 154-159.
- Chiarello, D. I., Abad, C., Rojas, D., Toledo, F., Vázquez, C. M., Mate, A., Marín, R. (2020). Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1866(2), 165354. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.005>
- Daher, S., Sass, N., Oliveira, L. G., & Mattar, R. (2006). Cytokine Genotyping in Preeclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology*, 55(2), 130-135. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2005.00341.x>
- Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. (2020). *Obstet Gynecol*, 135(6), e237-e260. doi:10.1097/aog.0000000000003891
- Han, L., Song, J. H., Yoon, J. H., Park, Y. G., Lee, S. W., Choi, Y. J., Park, W. S. (2012). TNF- α and TNF- β Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Osteoarthritis in a Korean Population. *Korean J Pathol*, 46(1), 30-37. doi:10.4132/KoreanJPathol.2012.46.1.30

- Harmon, A. C., Cornelius, D. C., Amaral, L. M., Faulkner, J. L., Cunningham, M. W., Jr., Wallace, K., & LaMarca, B. (2016). The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci (Lond)*, 130(6), 409-419. doi:10.1042/cs20150702
- Hernández-Díaz, S., Toh, S., & Cnattingius, S. (2009). Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*, 338, b2255. doi:10.1136/bmj.b2255
- Lin, C.-W., Chen, C.-H., Wu, M.-H., Chang, F.-M., & Kang, L. (2023). Polymorphisms within the Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Is Associated with Preeclampsia in Taiwanese Han Populations. *Biomedicines*, 11(3). doi:10.3390/biomedicines11030862
- Lin, C. W., Chen, C. H., Wu, M. H., Chang, F. M., & Kang, L. (2023). Polymorphisms within the Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Is Associated with Preeclampsia in Taiwanese Han Populations. *Biomedicines*, 11(3). doi:10.3390/biomedicines11030862
- Magee, L. A., Brown, M. A., Hall, D. R., Gupte, S., Hennessy, A., Karumanchi, S. A., von Dadelszen, P. (2022). The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*, 27, 148-169. doi:https://doi.org/10.1016/j.preghy. 2021. 09.008
- McNell, E., Blake, B., Nguyen, H., Beverly, B., Varberg, K., Fenton, S., & Miller, C. (2024). Hypertensive Disorders in Pregnancy and Preeclampsia and the Effect of Environmental Chemical Exposures. In.
- Mirahmadian, M., Kalantar, F., Heidari, G., Safdarian, L., Mansouri, R., & Amirzargar, A. A. (2008). Association of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in Iranian patients with pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 60(2), 179-185. doi:10.1111/ j.1600-0897.2008.00610.x
- Mohajertehran, F., Afshari, J. T., Rezaieyazdi, Z., & Ghomian, N. (2012). Association of single nucleotide polymorphisms in the human tumor necrosis factor- α and interleukin 1- β genes in patients with pre-eclampsia. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 11(3), 224-229. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84865962404&partnerID=40&md5=55f165fd5bee5bed2246add0ea44c4f>
- Mohajertehran, F., Tavakkol Afshari, J., Rezaieyazdi, Z., & Ghomian, N. (2012). Association of single nucleotide polymorphisms in the human tumor necrosis factor- α and interleukin 1- β genes in patients with pre-eclampsia. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 11(3), 224-229.

- Naderi, M., Yaghootkar, H., Tara, F., Tavakkol Afshari, J., Farid Hosseini, R., Ghayour Mobarhan, M., Tara, S. M. (2014). Tumor necrosis factor- α polymorphism at position -238 in preeclampsia. *Iran Red Crescent Med J*, 16(1), e11195. doi:10.5812/ircmj.11195
- National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. (2019). In *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2019.
- Pazarbaşı, A., Kasap, M., Güzel, A. I., Kasap, H., Onaşıoğlu, M., Özbakir, B., Gürtunç, E. (2007). Polymorphisms in the tumor necrosis factor- α gene in Turkish women with pre-eclampsia and eclampsia. *Acta Medica Okayama*, 61(3), 153-160. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-34447304062&partnerID=40&md5=446aab07ef6a8b70d063d351634fdf3c>
- Pfab, T., Chen, Y. P., Slowinski, T., Richter, C. M., Godes, M., Arek, P. C., Hoher, B. (2005). Impact of genes related to immune tolerance and inflammation (tumour necrosis factor- α , interleukin-6) on blood pressure, protein excretion and oedema in pregnancy. *J Hypertens*, 23(12), 2187-2191. doi:10.1097/01.hjh.0000188732.52722.5a
- Pinheiro, M. B., Gomes, K. B., Ronda, C. R. S. C., Guimarães, G. G., Freitas, L. G., Teixeira-Carvalho, A., Duse, L. M. (2015). Severe preeclampsia: Association of genes polymorphisms and maternal cytokines production in Brazilian population. *Cytokine*, 71(2), 232-237. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.10.021>
- Puppala, M., Kalpana, V., Aniradha, A., Shusma, M., Sudhakar, G., & Polipalli, S. J. I. J. B. (2016). Association of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 gene polymorphisms with preeclampsia. 5(02), 4774.
- Saarela, T., Hiltunen, M., Helisalmi, S., Heinonen, S., & Laakso, M. (2005). Tumour necrosis factor- α gene haplotype is associated with pre-eclampsia. *Molecular Human Reproduction*, 11(6), 437-440. doi:10.1093/molehr/gah182
- Shafiul Hossen, M., Abdul Aziz, M., Abdul Barek, M., & Safiqul Islam, M. (2024). Investigation of the linkage between TNF- α rs1800629 polymorphism and preeclampsia risk: A meta-analysis. *Cytokine*, 175, 156499. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156499>
- Simmonds, M. J., Heward, J. M., Howson, J. M. M., Foxall, H., Nithiyananthan, R., Franklyn, J. A., & Gough, S. C. L. (2004). A systematic approach to the assessment of known TNF- α polymorphisms in Graves' disease. *Genes & Immunity*, 5(4), 267-273. doi:10.1038/sj. gene. 6364066

- Stegers, E. A. P., von Dadelszen, P., Duvekot, J. J., & Pijnenborg, R. (2010). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 376(9741), 631-644. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60279-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60279-6)
- Tavakkol Afshari, Z., Rahimi, H. R., Ehteshamfar, S. M., Ganjali, R., Tara, F., & Shapouri Moghadam, A. (2016). Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1- β Polymorphisms in Pre-Eclampsia. *Iran J Immunol*, 13(4), 309-316.
- Ziauddin, A., Ahmad, S., Iqbal, A., Khan, A. M., & Baig, S. M. J. J. o. B. M. (2020). Tumor necrosis factor alpha SNP variant in promoter region G308a, cause preeclampsia during pregnancy in pakistani women, a case control study. 7(4), 8.



BÖLÜM 2

Bakır ve Kanser

Suat ÇAKINA¹

1. Giriş

Bakır, insan metabolizmasında kritik rol oynayan esansiyel bir eser elementtir. Hücre içinde başlıca işlevi, redoks reaksiyonlarında yer alan enzimlerin kofaktörü olarak görev yapmaktır. Sitokrom c oksidaz, lizil oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD1) ve tirozinaz gibi enzimlerin aktiviteleri bakır varlığına bağlıdır (Gaetke & Chow, 2003). Bu enzimler aracılığıyla bakır enerji metabolizması, bağ dokusu sentezi, serbest radikallerin detoksifikasyonu ve nöronal fonksiyonların düzenlenmesi gibi temel biyolojik süreçlerde görev alır (Blockhuys et al., 2017).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, bakırın yalnızca normal hücrel metabolizma için değil, aynı zamanda patolojik süreçlerde de belirleyici rol oynadığını göstermektedir. Özellikle kanser biyolojisinde bakırın önemi giderek artan bir şekilde vurgulanmaktadır. Kanser hücrelerinde artmış bakır seviyeleri, oksidatif stresin artışı, proliferasyonun hızlanması, metastaz ve anjiyogenez gibi süreçlerde bakırın etkisini ortaya koymuştur (Gupte & Mumper, 2009; Turski & Thiele, 2009).

Kanserin dünya çapında önde gelen mortalite nedenlerinden biri olduğu göz önüne alındığında, bakır metabolizmasının tümör gelişimi ve progresyonundaki rolünün anlaşılması, yeni tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Sung et al., 2021). Bu derlemede bakırın kanser biyolojisindeki yeri, kanser hastalarında serum ve tümör dokularındaki bakır düzeyleri, bakırın anjiyogenezdeki rolü ve bakır şelatörlerinin antikanser potansiyeli güncel literatür ışığında ele alınmaktadır.

2. Bakır ve Kanser

Bakır (Cu), tüm canlı organizmaların biyokimyasında merkezi bir rol oynayan temel bir eser elementtir. Vücutta bakır, oksitlenmiş Cu (II) ve indirgenmiş Cu (I) olmak üzere iki oksidasyon durumunda bulunur. Vücutta bakır, oksitlenmiş Cu (II) ve indirgenmiş Cu (I) olmak üzere iki oksidasyon durumunda bulunur. Bakırın benzersiz elektronik yapısı, normal büyüme ve gelişme için gerekli olan temel biyolojik fonksiyonları yerine getiren enzimlerin redoks reaksiyonlarında ko-faktör görevi görmesini sağlar. Bu enzimler arasında sitokrom c oksidaz (mitokondriyal elektron taşıma zincirinde rol oynar), lizin oksidaz (elastin ve kolajenin çapraz bağlanmasında rol oynar) ve süperoksit dismutaz (reaktif

¹ Doç. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
ORCID: 0000-0002-3990-7641

oksijen türlerinin (ROS) detoksifikasyonunda rol oynar) gibi enzimlerin redoks reaksiyonlarında ko-faktör olarak görev yapmasını sağlar (Harris & Gitlin, 1996; Tapiero, Townsend, & Tew, 2003).

Sağlıklı yetişkinler için önerilen günlük bakır alımı 0,9 mg/gündür. Bakırın insan vücuduna emilimi karmaşık bir süreçtir ve çeşitli faktörlere ve besin bileşenlerine bağlıdır. Bakır, büyük ölçüde amino asit taşıyıcıları aracılığıyla ince bağırsakta emilir; bu taşıyıcılar başlıca metionin, histidin ve sistein içerir. Bağırsakta emilen bakır, öncelikle serum albüminine ve bir dereceye kadar transkupreine bağlı olarak karaciğere taşınır (Gaetke & Chow, 2003; Sandstead, 1982; Tapiero et al., 2003).

Hücrel bakır alımı sürecinde, Cu (II) Cu (I) 'ye indirgenir ve bakır, yüksek afiniteli bakır taşıyıcıları ailesine ait olan insan bakır taşıyıcısı (hCtr1) gibi çeşitli transmembran taşıyıcılar aracılığıyla hücreye girer. Bakırın hücre içi taşınması, Cu (I)-Glutasyon kompleksi olarak glutasyon veya Atox 1, Cox 17 ve CCS gibi bakır şaperonları olarak bilinen bir sınıf küçük sitozolik proteinlerin yardımıyla gerçekleştirilir. Cu (I)-Glutasyon kompleksi, hücre içi metal detoksifikasyonu görevini yerine getiren bir protein ailesi olan metalloiyoneinlere (MT) bakır taşımak için bir araç görevi görür. Buna karşılık, bakır şaperonları bakırı hücre içindeki belirli bölmelere taşır. Bakır esas olarak safra yoluyla atılır (%80) (Turnlund, 1998; Wang & Guo, 2006).

Seruloplazmin, insan plazmasında bulunan başlıca bakır taşıyıcı proteindir ve toplam plazma bakırının %75'ini içerir. Albümin ve transkupreinin ise kalan plazma bakırını taşıdığı bilinmektedir. Bu taşıyıcılara bağlanan bakırın daha az sıkı bağlandığı ve değiştirilebilir olduğu bildirilmiştir. İnsan plazmasındaki serbest bakır konsantrasyonunun $\sim 10^{-13}$ M olduğu bildirilmiştir. Bakırı biyolojik olarak yararlı kılan kimyasal özellikler, aynı zamanda toksik etkilere, yani bakırın neden olduğu oksidatif strese de yol açabilir. Bakır homeostazını korumak için bakır taşınımı ve metabolizmasının karmaşık mekanizmaları, iki kalıtsal hastalık olan Wilson hastalığı ve Menkes hastalığı ile vurgulanmaktadır (Hellman & Gitlin, 2002; Linder et al., 1998).

Fazla bakırın, hücrelerde ROS oluşumuna neden olan güçlü bir oksidan olduğu bilinmektedir. Bakırın tümörlerin etiyolojisi ve büyümesindeki rolü, son yirmi yıldır kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Bu araştırmalar, tümörlü farelerde, sıçanlarda ve ayrıca insanlarda bakır dağılımının değiştiğine dair raporlara dayanmaktadır. Ayrıca, kanser hastalarında serum ve tümör bakır düzeylerinin sağlıklı kişilere kıyasla önemli ölçüde yükseldiği bildirilmiştir. Seruloplazmin düzeylerinin de lenfoma, meme kanseri ve gastrointestinal sistem kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde yükseldiği gösterilmiştir. Seruloplazminin, kanser hücreleri tarafından yeni kan damarlarının gelişimi için kullanılan endojen

bir anjiyojenik uyarıcı olduğu da öne sürülmüştür (Brewer, 2005; Goodman, Brewer, & Merajver, 2004).

3. Kanser hastalarının serum ve tümör dokularındaki bakır düzeyleri

Literatürdeki birçok rapor, kanser hastalarında hem serum hem de tümör bakır düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiğini göstermiştir. Kanser hastalarının serum ve tümör dokularında sağlıklı deneklerle kıyasla bildirilen bakır düzeylerine ilişkin kapsamlı bir literatür incelemesi, sırasıyla Tablo 1 ve 2'de belgelenmiştir (Gupte & Mumper, 2009). Bu çalışmaların büyük bir kısmı, bakır, çinko, demir ve selenyum olmak üzere dört önemli elementin konsantrasyonlarının belirlenmesine odaklanmıştır. Çalışmalar, çinko, demir ve selenyum konsantrasyonlarının kanser hastalarında önemli ölçüde daha düşük olmasına karşın, bakır konsantrasyonlarının neredeyse her zaman yükselmiş veya önemli ölçüde yükselmiş (2-3 katına kadar) olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Cu/Zn, Cu/Se ve Cu/Fe oranlarının, normal deneklerle kıyasla malign hastalarda neredeyse her zaman daha yüksek olduğu da gösterilmiştir. Bu çalışmalarda element konsantrasyonlarının, atomik absorpsiyon spektroskopisi veya X-ışını floresansı (XRF) gibi oldukça spesifik ve hassas element teknikleri ile belirlendiği unutulmamalıdır (Gaetke & Chow, 2003; Gupte & Mumper, 2009).

Ek olarak, kanser hastalarında belgelenen bu yüksek bakır seviyeleri (i) meme, rahim ağzı, yumurtalık, akciğer, prostat, mide, retiküloendotelyal sistem ve lösemi dahil olmak üzere geniş bir yelpazedeki tümörlerde, (ii) farklı yaş gruplarındaki hastalarda (10–50 ve >50 yaş), (iii) hem erkeklerde hem de kadınlarda, (iv) farklı coğrafi bölgelerdeki (Asya, Avrupa ve Amerika) hastalarda ve en çarpıcı olanı (v) kanser evresi ve/veya ilerlemesi ile ilişkili olarak bildirilmiştir (Gupte & Mumper, 2009; Wang & Guo, 2006).

Tablo 1. Normal bireyler ve kanser hastalarında serum bakır düzeyleri (Gupte & Mumper, 2009)

Kanser Türü	Kontrol Grubu (µg/dL ± SD)	Kanser Grubu (µg/dL ± SD)	Örnek Sayısı / Anlamlılık
Akut lenfositik lösemi	114 ± 29	328 ± 74	21 (p < 0.01)
Meme kanseri	115 ± 20	131 ± 20	35 (p < 0.01)
Servikal kanser	92.9	129.3	19 (p < 0.001)
Over kanseri	92.9	139.5	4 (p < 0.001)
Non-Hodgkin lenfoma	120.4 ± 23.3	Evre I: 134.9 ± 42.4 Evre II: 176.1 ± 66.3 Evre III: 176.9 ± 37.5 Evre IV: 157.7 ± 49.6	-
Meme kanseri	122.4 ± 15.8	Evre I: 222.7 ± 44.4 Evre II: 203.9 ± 31.3 Evre III: 238.1 ± 36.8 Toplam: 228.4 ± 38.0	35

Akciğer kanseri	100 ± 18.2	Evre I-II: 125 ± 20.2 Evre III: 150 ± 33.8	65 (p < 0.001)
Prostat kanseri	84.1 ± 6.27	124 ± 8.3	44 (p < 0.01)
Retiküloendotelial sistem	Erkek: 115.8 ± 13.9 Kadın: 118.9 ± 17.1	Erkek: 228.0 ± 52.4 Kadın: 225.4 ± 61.8	70 (p < 0.001)
Akciğer kanseri	143.0 ± 3.2	188.2 ± 14.8	20 (p < 0.01)
Mide kanseri	-	171.9 ± 7.3	33 (p < 0.01)
Kolon kanseri	-	164.7 ± 13.4	22 (p < 0.05)
Kolorektal kanser	98.8 ± 24.3	165 ± 33.9	30 (p < 0.001)
Lösemi	86.7 ± 25.3	Akut: 132.8 ± 50.6 Akut lenfoid: 129.1 ± 49.8 Akut non-lenfoid: 139.9 ± 51.2 KML: 109.2 ± 45.4	41 / 7 / 34 / 8 (p < 0.01–0.05)
Oral lökoplaki	Erkek: 66.9 ± 22.0	Erkek: 89.6 ± 19.0	21 / 25 (p < 0.001)
Oral skuamöz hücreli karsinom	Kadın: 66.8 ± 14.0	Erkek: 108.9 ± 17.0 Kadın: 107.8 ± 12.0	22 / 20 (p < 0.001)
Over kanseri (benign dahil)	133 ± 17.0 (benign, n=42)	Evre I: 160 ± 17.0 Evre II: 190 ± 6.0 Evre III: 179 ± 18.0 Evre IV: 210 ± 23.0	2 / 4 / 19 / 11 (p < 0.001)
Meme kanseri	96.5 ± 7.3 (kontrol, n=26) 103.8 ± 8.3 (benign, n=43)	125.2 ± 15.0	25 (p < 0.01)
Meme kanseri	100.7 ± 40.5	172.8 ± 12.2	50 (p < 0.01)

Tablo 2. Normal bireyler ve kanser hastalarında doku bakır düzeyleri (Gupte & Mumper, 2009)

Kanser Türü	Normal Doku (µg/g ± SD)	Kanserli Doku (µg/g ± SD)	Örnek Sayısı / Anlamlılık
Meme kanseri	Normal: 6.13 ± 4.32 Benign: 6.51 ± 5.33	Evre I: 11.08 ± 4.98 Evre II: 10.10 ± 5.61 Evre III: 17.18 ± 11.83	25
Meme kanseri	9.3 ± 2.3	21.0 ± 10.7	22 (p < 0.0001)
Over kanseri	0.2–0.9	0.4–2.8	10
Kolorektal kanser	1.79 ± 0.57	2.78 ± 0.84	30 (p < 0.001)
Meme kanseri	2.38	3.25	20
Meme kanseri	0.29 ± 0.29 ppm	0.89 ± 0.56 ppm	40
Kalın bağırsak	1.53 ± 0.35	1.90 ± 0.6	24 (p < 0.05)
Mide	1.44 ± 0.38	2.09 ± 0.52	7 (p < 0.02)
Over	1.26 ± 0.45	2.16 ± 0.63	5 (p < 0.01)
Meme	1.58 ± 0.62	1.91 ± 0.56	8
Böbrek	1.80 ± 0.42	1.61 ± 0.25	3
Mesane	1.54	2.80 ± 0.3	2
Testis	1.48 ± 0.7	1.43	1
Hodgkin's	1.42 ± 0.44	3.18	1
Tüm vakalar	1.42 ± 0.44	2.08 ± 0.76	53 (p < 0.001)
Meme kanseri	1.47 ppm	5.12 ppm	15 (p < 0.01)
Mide kanseri	1.1 ± 0.4	1.7 ± 0.1	18 (p < 0.01)

Over kanseri	1.95 ± 0.64	2.17 ± 0.64	40
Lösemi	15 ± 4 µg/10 ⁶ hücre	52 ± 16 µg/10 ⁶ hücre	12 (p < 0.01)

4. Bakır ve anjiyogenez

“Anjiyogenez”, yeni kan damarlarının gelişme süreci olarak tanımlanır. “Tümör büyümesi anjiyogeneze bağlıdır” kavramı, 1970-1980’lerde Judah Folkman tarafından ortaya atılmıştır. Tümör hücreleri, tümöre oksijen ve besin sağlayan anjiyogenez olmadan çapı 1–2 mm’den fazla büyüyemez. Normal bir hücrede anjiyogenez, endojen uyarıcılar ve inhibitörler arasında karmaşık bir etkileşim ve dengeyi içerir. Kanser hücreleri, kendi anjiyojenik uyarıcılarını sentezlemek veya bunları sentezlemek için endotel hücrelerini işe almak için yöntemler geliştirmiştir. Kanser hücreleri, kendi anjiyojenik uyarıcılarını sentezlemek veya bunları sentezlemek için endotel hücrelerini devreye sokmak için yöntemler geliştirmiştir. Bu endojen anjiyogenez uyarıcıları arasında Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF), Anjiyogenin, asik Fibroblast Büyüme Faktörü a (b-FGF), Tümör Nekroz Faktörü a (TNF-a), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Interlökin (IL) 1, 6 ve 8 gibi sitokinler, bakır gibi eser elementler ve endojen anjiyogenez inhibitörleri arasında Interlökin 10 ve 12 gibi sitokinler ve Anjiyotensin, Endostatin ve Anjiyopoietin-2 gibi modülatörler bulunur (Folkman & Klagsbrun, 1987).

Tümör gelişiminde anjiyogenezin önemi ile ilgili keşiflere dayanarak, anti-anjiyojenik tedavi kavramı büyük ilgi görmüş ve birkaç anti-anjiyojenik ajan geliştirilmiş olup şu anda klinik denemelerde bulunmaktadır. Klinik denemelerde bulunan anti-anjiyojenik ajanlar genellikle aşağıdaki kategorilerden birine aittir: (i) proteaz inhibitörleri, (ii) endotel hücre proliferasyonu/migrasyon inhibitörleri, (iii) anjiyojenik faktörlerin antagonistleri, (iv) endotel hücrelerine özgü integrin/hayatta kalma sinyal inhibitörleri, (v) bakır şelatörleri ve (vi) spesifik olmayan mekanizmaya sahip ajanlar. Anjiyojenik stimülatör VEGF’ye karşı monoklonal bir antikor olan Bevacizumab, şu anda kolorektal kanserlerin tedavisi için piyasada bulunmaktadır. Bevacizumab (anti-VEGF) gibi belirli bir anjiyojenik stimülatörü hedef alan anti-anjiyojenik ajanlar, Paclitaxel, 5-Fluorouracil ve Doxorubicin gibi kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanıldığında (kolorektal gibi belirli tümörlerde) iyileşmeler göstermiş olsa da, diğer kanser türlerinde, yani meme kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde etkinlikleri azalmaktadır. Bu durum, yukarıda açıklandığı gibi tümör hücresine bir dizi başka anjiyojenik faktörün mevcut olmasından veya bunların kendileri tarafından sentezlenmesinden ya da anjiyogenez için endotel hücrelerinin devreye girmesinden kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle, başarılı bir anti-anjiyojenik tedavi ya birden fazla anjiyojenik faktörü ya da anjiyogenez için kritik öneme sahip bir anjiyojenik faktörü hedef almalı ya da bir dizi başka

anjiojenik faktörü spesifik olarak kontrol etmelidir (Gupte & Mumper, 2009; Lowndes & Harris, 2004).

1980 yılında, McAuslan ve Reilly, bir peptit “endotel uyarıcı büyüme faktörü”nü izole etmek amacıyla, bakır tuzlarının tümör ekstraktının en basit anjiojenik bileşeni olduğunu ve endotel hücrelerinin göçünü uyardığını belirttiler (Lowndes & Harris, 2004, 2005).

Bakır eksikliği olan diyetlerle beslenen tavşanların, serum bakır seviyelerinin yarı yarıya azaldığı ve tavşan kornea anjiyogenez modelinde anjiojenik uyarıcı Bakır eksikliği olan diyetlerle beslenen tavşanlarda serum bakır düzeylerinin yarı yarıya azaldığı ve tavşan kornea anjiyogenez modelinde anjiojenik uyarıcıdan bağımsız olarak anjiojenik yanıtın yetersiz kaldığı bildirilmiştir. Bakır iyonları, in vitro olarak endotel hücrelerinin hareketliliğini uyarır. İn vitro bakır tuzlarının, anjiyogenez ile ilişkili bir matriks glikoproteini olan fibronektinin sentezini indüklediği gösterilmiştir. Bakır seviyelerinin, yeni kan damarlarının büyümesini veya gerilemesini lokal olarak düzenlediği bulunmuştur. Bakırın, tavuk embriyo koryoallantoik modellerinde anjiyogenezi uyardığı da gösterilmiştir. Ayrıca, IL-1, 6 ve 8, b-FGF, TNF-a ve VEGF gibi yapısal olarak farklı ancak hayati öneme sahip anjiojenik sitokinlerin/büyüme faktörlerinin ekspresyonu, bakırın çekilmesinden sonra azalmaktadır. Bakırın tümör büyümesinde rol oynadığına dair bir başka kanıt, sağlıklı deneklere kıyasla kanser hastalarının serum ve tümörlerinde bakır düzeylerinin yüksek olmasıdır. Serum bakır düzeylerinin tümör yükü, ilerlemesi, insidansı, gerilemesi ve nüksetmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Seruloplazmin ekspresyonunun da tümörlerde yükseldiği bildirilmiştir. Seruloplazmin düzeylerinin, malign progresyon sırasında 4-8 kat arttığı ve tümör gerilemesi sonrasında normal düzeylerine döndüğü bildirilmiştir (Gupte & Mumper, 2009; Hu, 1998; Raju, Alessandri, Ziche, & Gullino, 1982).

Ayrıca, X-ışını floresan mikroskobu (XFM) ile son zamanlarda, anjiyogenez sırasında hücrel bakırın büyük ölçekli yeniden lokalizasyonu ve hücre dışı translokasyonu ortaya çıkarılmıştır. Tüm bu bulgular, bakırın anjiyogenezde merkezi bir rol oynadığını ve bu nedenle, kenetleyiciler yardımıyla bakır düzeylerinin kontrol edilmesinin anti-anjiojenik aktiviteye yol açacağını göstermektedir (Finney et al., 2007; Gupte & Mumper, 2009).

5. Sonuçlar

Kanser hastalarında normal deneklere kıyasla yüksek bakır ve oksidatif stres seviyelerinin varlığı iyi bir şekilde belgelenmiştir. Yüksek bakır ve oksidatif stres seviyeleri, çeşitli malignitelerin belirgin özellikleridir, bu nedenle çeşitli malign durumlara uygulanabilir tedavi yaklaşımları sağlar. Bu nedenle, potansiyel kanser tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için bu farklılıklardan yararlanma fırsatı bulunmaktadır. Bu nedenle, malignitelerde değişen bakır ve oksidatif stres koşullarını hedef alan antikanser ajanların geliştirilmesine yönelik daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Blockhuys, S., Celauro, E., Hildesjö, C., Feizi, A., Stål, O., Fierro-González, J. C., & Wittung-Stafshede, P. (2017). Defining the human copper proteome and analysis of its expression variation in cancers. *Metallomics*, 9(2), 112-123. doi:10.1039/c6mt00202a
- Brewer, G. J. (2005). Anticopper therapy against cancer and diseases of inflammation and fibrosis. *Drug Discov Today*, 10(16), 1103-1109. doi:10.1016/s1359-6446(05) 03541-5
- Finney, L., Mandava, S., Ursos, L., Zhang, W., Rodi, D., Vogt, S., Glesne, D. (2007). X-ray fluorescence microscopy reveals large-scale relocalization and extracellular translocation of cellular copper during angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(7), 2247-2252. doi:10. 1073/pnas.0607238104
- Folkman, J., & Klagsbrun, M. (1987). Angiogenic factors. *Science*, 235(4787), 442-447. doi:10.1126/science. 2432664
- Gaetke, L. M., & Chow, C. K. (2003). Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicology*, 189(1-2), 147-163. doi:10.1016/s0300-483x(03)00159-8
- Goodman, V. L., Brewer, G. J., & Merajver, S. D. (2004). Copper deficiency as an anti-cancer strategy. *Endocr Relat Cancer*, 11(2), 255-263. doi:10.1677/erc.0.011 0255
- Gupte, A., & Mumper, R. J. (2009). Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer Treat Rev*, 35(1), 32-46. doi:10. 1016/j.ctrv.2008.07.004
- Harris, Z. L., & Gitlin, J. D. (1996). Genetic and molecular basis for copper toxicity. *Am J Clin Nutr*, 63(5), 836s-841s. doi:10.1093/ajcn/63.5.836
- Hellman, N. E., & Gitlin, J. D. (2002). Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr*, 22, 439-458. doi:10.1146/annurev.nutr.22.012502.114457
- Hu, G. F. (1998). Copper stimulates proliferation of human endothelial cells under culture. *J Cell Biochem*, 69(3), 326-335. doi:10.1002/(sici)1097-4644(19980601)69:3 <326::aid-jcb10>3.0.co;2-a
- Linder, M. C., Wooten, L., Cerveza, P., Cotton, S., Shulze, R., & Lomeli, N. (1998). Copper transport. *Am J Clin Nutr*, 67(5 Suppl), 965s-971s. doi:10.1093/ajcn/67.5.965S
- Lowndes, S. A., & Harris, A. L. (2004). Copper chelation as an antiangiogenic therapy. *Oncol Res*, 14(11-12), 529-539. doi:10.3727/0965040042707952

- Lowndes, S. A., & Harris, A. L. (2005). The role of copper in tumour angiogenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 10(4), 299-310. doi:10.1007/s10911-006-9003-7
- Raju, K. S., Alessandri, G., Ziche, M., & Gullino, P. M. (1982). Ceruloplasmin, copper ions, and angiogenesis. *J Natl Cancer Inst*, 69(5), 1183-1188.
- Sandstead, H. H. (1982). Copper bioavailability and requirements. *Am J Clin Nutr*, 35(4), 809-814. doi:10.1093/ajcn/35.4.809
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. J. C. a. c. j. f. c. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 71(3), 209-249.
- Tapiero, H., Townsend, D. M., & Tew, K. D. (2003). Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomed Pharmacother*, 57(9), 386-398. doi:10.1016/s07 53-3322(03)00012-x
- Turnlund, J. R. (1998). Human whole-body copper metabolism. *Am J Clin Nutr*, 67(5 Suppl), 960s-964s. doi:10.1093/ ajcn/67.5.960S
- Turski, M. L., & Thiele, D. J. (2009). New roles for copper metabolism in cell proliferation, signaling, and disease. *J Biol Chem*, 284(2), 717-721. doi:10.1074/jbc.R800055 200
- Wang, T., & Guo, Z. (2006). Copper in medicine: homeostasis, chelation therapy and antitumor drug design. *Curr Med Chem*, 13(5), 525-537. doi:10.2174/092986706776055 742



BÖLÜM 3

Emerging Biomarker Strategies for Early Detection and Monitoring of Alzheimer's Disease: Focus On Ptau217, Ube2n, And the Cerebrospinal Fluid Resilience Signature

Cagatay Han TURKSEVEN¹

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder and the leading cause of dementia worldwide, affecting a significant portion of the elderly population. The prevalence of AD was approximately 44 million globally in 2015, with projections indicating a potential doubling by 2050 due to aging populations (Delrieu, 2022; Kumar et al., 2022; Mendiola-Precoma et al., 2016). This increase is attributed to the rising number of individuals over 65, a demographic particularly susceptible to AD, with prevalence rates increasing from 3% to 32% between the ages of 65 and 85 (Rayathala et al., 2022). The disease is characterized by specific pathological features and risk factors, which are crucial for understanding its progression and potential interventions. In response to these growing numbers and the limitations of current diagnostic methods, significant research efforts have been directed toward developing blood-based biomarkers as more accessible and cost-effective alternatives. Despite the potential of these new methods, discrepancies between plasma biomarkers and traditional diagnostic techniques like PET and CSF analysis remain a concern, indicating that further validation is necessary (Rousset et al., 2023). Thus, minimally invasive, scalable biomarkers for early detection and monitoring are urgently needed. In recent years, phosphorylated tau at threonine 217 (pTau217) in plasma has emerged as a groundbreaking biomarker (Mundada et al., 2023; Yang et al., 2024). In May 2025, the FDA cleared the Lumipulse G pTau217/ β -amyloid-42 plasma ratio assay, demonstrating 91.7% positive and 97.3% negative agreement with PET or CSF confirmation in a cohort of 499 cognitively impaired individuals (U.S. Food and Drug Administration, 2025). Additionally, Spear Bio's pTau217 blood test received a Breakthrough Device designation from the FDA, leveraging novel SPEAR technology to detect pTau217 at femtogram per milliliter sensitivity—offering high specificity in distinguishing AD from other neurodegenerative disorders (Spear Bio, 2025; McGovern, 2025). Beyond tau, ubiquitin-conjugating enzyme E2N (UBE2N) has been identified as a promising novel biomarker (Feng et al., 2025). A 2025

¹ Dr., Mersin University Medicine of Faculty, Department of Biophysics, Mersin, Turkey. ORCID: 0000-0002-0584-0661

proteomic study using transcriptomic data and Tau^{P301S} mouse models reported significantly reduced UBE2N expression in cortex and hippocampus regions, with functional associations to synaptic vesicle cycling and T/B cell receptor signaling pathways (Feng et al., 2025). These findings suggest that UBE2N may reflect both synaptic and immune-related alterations in AD.

Moreover, proteomics analyses from Stanford's Knight Initiative have revealed a CSF-based "resilience signature"—a protein ratio between YWHAG and NPTX2—that predicts the rate of cognitive decline independently of amyloid and tau levels in over 3,300 subjects (Oh et al., 2024; 2025). This signature could improve patient stratification and prognostication in clinical and research settings.

This chapter reviews these cutting-edge biomarker modalities—plasma pTau217, UBE2N, and CSF resilience markers—emphasizing their biological basis, diagnostic accuracy, and potential to revolutionize early detection, patient selection, and monitoring in AD. Integrating these tools aligns strongly with precision medicine strategies and lays the foundation for transforming AD diagnosis and intervention.

pTau217 Blood Test: A Breakthrough in Early Diagnosis

Alzheimer's disease (AD) is pathologically characterized by extracellular amyloid- β (A β) plaques and intracellular neurofibrillary tangles composed of hyperphosphorylated tau protein (Jack et al., 2018). Tau is a microtubule-associated protein that stabilizes neuronal axonal transport. In AD, tau undergoes hyperphosphorylation, causing it to detach from microtubules and aggregate into paired helical filaments, contributing to synaptic dysfunction and neuronal death (Wang & Mandelkow, 2016). The pTau217 epitope, specifically associated with amyloid deposition, becomes elevated early in the disease course, even before the onset of cognitive symptoms (Palmqvist et al., 2020). Plasma pTau217 shows a strong correlation with tau-PET imaging, particularly in amyloid-positive patients with mild cognitive impairment (MCI) or dementia, with a correlation coefficient of $r = 0.61$ (Mundada et al., 2023). Higher pTau217 levels are associated with lower Mini-Mental State Examination (MMSE) scores, indicating cognitive decline (Mundada et al., 2023). Elevated plasma pTau217 levels correlate with reduced synaptic density in the hippocampus, a critical area affected in AD (Yang et al., 2024). This relationship suggests that pTau217 may play a role in synaptic loss, a hallmark of AD pathology (Yang et al., 2024). pTau217 is found in neurofibrillary tangles and correlates with amyloid-beta plaque load in the brain, indicating its potential as a marker for AD-related neurodegeneration (Aguillon et al., 2023; Wennström et al., 2022). The presence of pTau217 in specific brain regions further supports its relevance in tracking disease progression and pathology (Wennström et al., 2022). Postmortem and in

vivo studies have demonstrated that plasma pTau217 levels strongly correlate with tau PET and A β PET findings, outperforming other tau isoforms such as pTau181 in distinguishing AD from other neurodegenerative diseases (Thijssen et al., 2021; Janelidze et al., 2020).

These findings suggest that pTau217 may represent a mechanistic link between amyloid deposition and downstream tau pathology, serving as a reliable biomarker of amyloid-induced tauopathy. Among the various phosphorylated tau isoforms, tau phosphorylated at threonine 217 (pTau217) has emerged as one of the most promising plasma biomarkers for the early diagnosis and staging of AD.

UBE2N: A Novel Candidate Biomarker Linked to Synaptic Function

UBE2N, or Ubiquitin-Conjugating Enzyme E2 N, has emerged as a promising candidate biomarker linked to synaptic function, particularly in the context of neurodegenerative diseases such as Huntington's disease (HD) and Alzheimer's disease (AD). Research indicates that UBE2N plays a significant role in synaptic health and the pathogenesis of these disorders, highlighting its potential for early diagnosis and targeted therapies (Yin et al., 2015; Feng et al., 2025). UBE2N's association with synaptic dysfunction positions it as a potential biomarker for various neurodegenerative conditions, complementing other synaptic proteins that have been studied for their diagnostic capabilities (Taddei et al., 2024). In aged monkey brains, increased levels of UBE2N were associated with the accumulation of mutant huntingtin, which contributes to synaptic dysfunction in HD (Yin et al., 2015). Manipulating UBE2N levels demonstrated that its overexpression exacerbates huntingtin aggregation, while its reduction mitigates this effect, underscoring its importance in synaptic health (Yin et al., 2015). These findings highlight UBE2N's broader involvement in proteostasis and neurodegeneration beyond Huntington's disease, raising the question of whether similar mechanisms are at play in Alzheimer's disease. The enzyme's role in the clearance of amyloid beta further emphasizes its relevance in AD pathology, suggesting that targeting UBE2N could enhance therapeutic strategies (Zhang et al., 2024). UBE2N (ubiquitin-conjugating enzyme E2N) has recently been identified as a promising candidate biomarker for Alzheimer's disease (AD), based on comprehensive transcriptomic analyses and experimental validation. In a 2025 study, Feng et al. utilized weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) and multiple machine learning algorithms to integrate gene expression data from publicly available GEO datasets and confirmed that UBE2N expression is significantly downregulated in both human and murine models of AD. Specifically, in Tau^{P301S} transgenic mice—commonly used to model tauopathy—UBE2N expression was markedly reduced in cortical and hippocampal tissues when compared to wild-type controls, suggesting a direct link to neurodegenerative progression. Parallel analyses using single-cell RNA-

sequencing data from human cerebrospinal fluid and peripheral blood further supported this finding, revealing decreased UBE2N expression particularly in CD4+ T cells of AD patients, thus highlighting its relevance across both central and peripheral immune compartments. Functional enrichment and pathway analyses revealed that UBE2N is critically involved in synaptic vesicle cycling and T-cell receptor signaling pathways—two processes that are profoundly disrupted in AD. In the neuronal context, UBE2N contributes to vesicle-mediated synaptic transmission and protein ubiquitination, both essential for maintaining synaptic homeostasis. Its downregulation may compromise synaptic plasticity and protein turnover, potentially accelerating cognitive decline. Simultaneously, its role in immune signaling pathways indicates a broader regulatory function in the neuroimmune axis. Taken together, the consistent downregulation of UBE2N across multiple systems and model organisms not only underscores its diagnostic potential but also suggests that targeting UBE2N pathways may offer a novel therapeutic avenue for modifying disease progression in Alzheimer’s disease (Feng et al., 2025). While UBE2N stands out as a promising biomarker of synaptic dysfunction, the complexity of neurodegenerative diseases resists reduction to a single molecular signature. Rather, it invites a layered narrative—where proteins like neurogranin and β -synuclein do not merely coexist but co-orchestrate distinct aspects of synaptic failure and cognitive decline (Bavaharini et al., 2024; Mohaupt et al., 2022). A multidimensional approach that embraces this intricate protein interplay may illuminate the hidden architecture of disease progression and guide the next generation of diagnostic and therapeutic strategies.

Cerebrospinal Fluid “Resilience Signature”: Beyond Amyloid and Tau

In the evolving landscape of Alzheimer’s disease (AD) research, the concept of cognitive resilience has emerged as a critical paradigm-shifting focus from solely tracking pathological hallmarks like amyloid- β and tau, to understanding why some individuals maintain cognitive function despite such burdens. Recent studies have revealed that resilience is not a product of a single mechanism, but rather a complex, dynamic interplay of vascular, inflammatory, metabolic, and synaptic factors that together shape the brain’s capacity to withstand neurodegeneration. Vascular biomarkers such as VEGF-A and VEGF-B, for example, have been shown to attenuate the impact of tau pathology on cortical atrophy, indicating a neuroprotective vascular role (Svenningsson et al., 2024). In the immune domain, glial fibrillary acidic protein (GFAP) and interleukin-15 (IL-15) modulate cognitive outcomes in tau-positive but cognitively unimpaired individuals, highlighting the regulatory role of neuroinflammation (Svenningsson et al., 2024). Metabolic resilience, assessed via FDG-PET imaging, further illustrates that individuals with preserved cerebral glucose metabolism exhibit

greater cognitive stability despite amyloid positivity (Arenaza-Urquijo et al., 2019). On a molecular level, synaptic proteins like VGF and somatostatin—found enriched in resilient brains—underscore the vital role of synaptic repair and neuropeptide signaling in sustaining cognitive function (Morgan & Carlyle, 2024).

Building upon this multifaceted understanding, the Cerebrospinal Fluid (CSF) “Resilience Signature” proposed by Stanford’s Knight Initiative offers a powerful, quantifiable tool for predicting cognitive decline. Specifically, the ratio of YWHAG (14-3-3 γ) to NPTX2 in CSF was shown to outperform traditional biomarkers—such as pTau181:A β 42, neurofilament light, and neurogranin—in forecasting cognitive deterioration across diverse cohorts of over 3,300 individuals (Oh et al., 2025). What makes this signature particularly compelling is its temporal sensitivity: an elevated YWHAG:NPTX2 ratio could be detected up to two decades before the onset of clinical symptoms, even in individuals who were amyloid-positive but cognitively normal (Oh et al., 2025). Functionally, both YWHAG and NPTX2 are involved in synaptic stability and signal transduction, suggesting that this biomarker reflects not just the presence of pathology, but the functional integrity of neural circuits themselves (Oh et al., 2025). Efforts are now underway to develop plasma-based analogs of this signature, with the aim of enabling non-invasive, scalable screening tools for early intervention and individualized treatment planning.

Ultimately, the resilience signature marks a transition from descriptive pathology to predictive neuroscience. By integrating vascular, immune, metabolic, and synaptic dimensions into a cohesive biomarker framework, it becomes possible not only to identify individuals at greatest risk for cognitive decline, but also to illuminate the protective mechanisms that could be therapeutically harnessed. In embracing this multidimensional perspective, we move closer to precision neurology—where prevention and intervention are tailored not just to the presence of disease, but to the brain’s capacity to resist it.

Clinical Implications and Future Perspectives

The emergence of blood-based and CSF biomarkers, such as plasma pTau217 and the CSF YWHAG:NPTX2 resilience signature, heralds a transformative shift in Alzheimer’s disease (AD) diagnostics. Recent large-scale studies involving over 2,000 cognitively normal older adults have shown that elevated plasma levels of pTau217, pTau181, neurofilament light (NfL), and GFAP correlate strongly with future dementia risk, demonstrating predictive AUC values between ~71–83% and negative predictive values exceeding 90% (Grande et al., 2025). When combined with established markers like NfL or GFAP, predictive accuracy—and particularly positive predictive values—improve further, reinforcing the value of biomarker panels for preclinical screening.

This diagnostic shift is particularly relevant given the limitations of traditional methods such as positron emission tomography (PET) and lumbar puncture for CSF collection, which are either cost-prohibitive, invasive, or inaccessible in many healthcare environments. In response to this need, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) recently approved the first blood test for Alzheimer's disease based on the plasma pTau217/ β -amyloid 42 ratio, with clinical trials reporting 91.7% sensitivity and 97.3% specificity compared to PET or CSF benchmarks (U.S. Food and Drug Administration, 2025). The broad applicability of such tests has been further confirmed in international cohorts, where plasma-based amyloid detection reached over 94% accuracy in identifying A β -positive individuals (Palmqvist et al., 2020).

Beyond diagnosis, the utility of blood biomarkers aligns seamlessly with therapeutic advances in AD, especially with the emergence of anti-amyloid agents like lecanemab and donanemab. These monoclonal antibodies have shown significant efficacy in reducing amyloid burden and slowing cognitive decline in early-stage patients (van Dyck et al., 2023; Mintun et al., 2021). Importantly, plasma pTau217 levels have been proposed as pharmacodynamic markers for monitoring treatment response, offering a non-invasive means to assess therapeutic efficacy in real time (Dyer et al., 2024). Accordingly, blood-based biomarker screening may become instrumental in determining eligibility for disease-modifying therapies, enabling stratified and timely intervention.

However, challenges remain before widespread clinical adoption. Assay variability, lack of standardization across platforms, and population-specific thresholds must be addressed through rigorous validation and regulatory harmonization (Hampel et al., 2021). Moreover, while current data support high negative predictive values, the lower positive predictive values of some plasma tests suggest that confirmatory CSF or PET imaging may still be necessary in ambiguous or borderline cases. Ethical considerations—such as incidental findings, overdiagnosis in asymptomatic individuals, and equitable access—must also be carefully navigated as biomarker-based screening becomes more commonplace.

In sum, the convergence of diagnostic innovation and therapeutic precision is redefining the clinical landscape of Alzheimer's disease. The integration of blood- and CSF-based biomarkers offers a scalable, non-invasive, and clinically actionable pathway for earlier detection, individualized care, and optimized treatment planning—moving the field toward a future where precision neurology is not just a possibility, but a standard of care.

Conclusions

As Alzheimer's disease continues to impose a profound clinical and societal burden, the urgency for sensitive, accessible, and disease-relevant biomarkers has never been greater. This chapter has highlighted three emerging and complementary biomarker strategies-plasma pTau217, UBE2N, and the cerebrospinal fluid (CSF) resilience signature-that collectively redefine the landscape of early detection and longitudinal monitoring in Alzheimer's disease. Each of these biomarkers captures distinct dimensions of the disease: pTau217 serves as a dynamic surrogate of amyloid-induced tauopathy, UBE2N reflects synaptic and immune dysfunction at the intersection of neurodegeneration and neuroinflammation, and the resilience signature-particularly the YWHAG:NPTX2 ratio-shifts the focus toward protective mechanisms and cognitive reserve.

What unites these approaches is not merely their individual diagnostic value, but their potential to transform Alzheimer's research and care through integration. When implemented synergistically, these biomarkers may overcome the limitations of current diagnostic models that rely heavily on late-stage structural imaging or invasive CSF assays. The movement toward minimally invasive, scalable blood-based tests-validated through rigorous clinical trials and increasingly accepted by regulatory agencies-paves the way for earlier intervention, improved patient stratification, and real-time therapeutic monitoring, especially in the era of anti-amyloid therapies like lecanemab and donanemab.

Yet, this progress also challenges us to think more holistically. Cognitive resilience is not the absence of pathology but the presence of compensatory systems-vascular, synaptic, immunological-that buffer against neurodegeneration. Embracing this complexity will require not only technical refinement of biomarkers, but also conceptual shifts in how we define, detect, and treat Alzheimer's disease. In doing so, we may finally begin to transition from reactive care to precision prevention-anchored not just in pathology, but in the biology of resilience.

As these biomarker strategies evolve from bench to bedside, they illuminate a future where Alzheimer's disease may not only be detected early and treated effectively-but perhaps, one day, prevented altogether.

REFERENCES

- Aguillon, D., Langella, S., Chen, Y., Sanchez, J. S., Su, Y., Vila-Castelar, C., Vasquez, D., Zetterberg, H., Hansson, O., Dage, J. L., Janelidze, S., Chen, K., Fox-Fuller, J. T., Aduen, P., Martinez, J. E., Garcia, G., Baena, A., Guzman, C., Johnson, K. A., Sperling, R. A., ... Quiroz, Y. T. (2023). Plasma p-tau217 predicts in vivo brain pathology and cognition in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 19(6), 2585–2594. <https://doi.org/10.1002/alz.12906>.
- Arenaza-Urquijo, E. M., Przybelski, S. A., Lesnick, T. L., Graff-Radford, J., Machulda, M. M., Knopman, D. S., Schwarz, C. G., Lowe, V. J., Mielke, M. M., Petersen, R. C., Jack, C. R., & Vemuri, P. (2019). The metabolic brain signature of cognitive resilience in the 80+: beyond Alzheimer pathologies. *Brain: a journal of neurology*, 142(4), 1134–1147. <https://doi.org/10.1093/brain/awz037>.
- Bavaharini, R., Somala, C. S., Saravanan, K. M., & Thirunavukarasou, A. (2024). Neurogranin in Alzheimer's Disease: Roles in synaptic function, pathology, and potential as a diagnostic biomarker. *AIMS Molecular Science*, 11(4), 330–350. <https://doi.org/10.3934/molsci.2024020>.
- Delrieu, J. (2022). Alzheimer's disease. *International Journal of Health Sciences (IJHS)*, 1462–1475. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns8.10006>.
- Dyer, A. H., Dolphin, H., O'Connor, A., Morrison, L., Sedgwick, G., Young, C., Killeen, E., Gallagher, C., McFeely, A., Connolly, E., Davey, N., Claffey, P., Doyle, P., Lyons, S., Gaffney, C., Ennis, R., McHale, C., Joseph, J., Knight, G., Kelly, E., O'Farrelly, C., Fallon, A., O'Dowd, S., Bourke, N. M., Kennelly, S. P. (2024). Performance of plasma p-tau217 for the detection of amyloid- β positivity in a memory clinic cohort using an electrochemiluminescence immunoassay. *Alzheimer's research & therapy*, 16(1), 186. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01555-z>.
- Feng, G., Zhong, M., Huang, H., Zhao, P., Zhang, X., Wang, T., Gao, H., & Xu, H. (2025). Identification of UBE2N as a biomarker of Alzheimer's disease by combining WGCNA with machine learning algorithms. *Scientific reports*, 15(1), 6479. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90578-z>.
- Grande, G., Valletta, M., Rizzuto, D., Xia, X., Qiu, C., Orsini, N., Dale, M., Andersson, S., Fredolini, C., Winblad, B., Laukka, E. J., Fratiglioni, L., & Vetrano, D. L. (2025). Blood-based biomarkers of Alzheimer's disease and incident dementia in the community. *Nature medicine*, 31(6), 2027–2035. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03605-x>.

- Hampel, H., Toschi, N., Babiloni, C., Baldacci, F., Black, K. L., Bokde, A. L. W., Bun, R. S., Cacciola, F., Cavedo, E., Chiesa, P. A., Colliot, O., Coman, C. M., Dubois, B., Duggento, A., Durrleman, S., Ferretti, M. T., George, N., Genthon, R., Habert, M. O., Herholz, K., Koronyo, Y., Koronyo-Hamaoui, M., Lamari, F., Langevin, T., Lehericy, S., Lorenceau, J., Neri, C., Nisticò, R., Nyasse-Messene, F., Ritchie, C., Rossi, S., Santarnecchi, E., Sporns, O., Verdooner, S. R., Vergallo, A., Villain, N., Younesi, E., Garaci, F., Lista, S., Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI) (2018). Revolution of Alzheimer Precision Neurology. Passageway of Systems Biology and Neurophysiology. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 64(s1), S47–S105. <https://doi.org/10.3233/JAD-179932>.
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., ... & Silverberg, N. (2018). NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
- Janelidze, S., Mattsson, N., Palmqvist, S., Smith, R., Beach, T. G., Serrano, G. E., Chai, X., Proctor, N. K., Eichenlaub, U., Zetterberg, H., Blennow, K., Reiman, E. M., Stomrud, E., Dage, J. L., & Hansson, O. (2020). Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nature medicine*, 26(3), 379–386. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0755-1>.
- Kumar, S., Hasan, M., Singhal, S., & Anupam, A. K. (2022). Alzheimer's disease. *Pathy's Principles and Practice of Geriatric Medicine*, 794–807. <https://doi.org/10.1002/9781119484288.ch63>.
- Mendiola-Precoma, J., Berumen, L. C., Padilla, K., & García-Alcocer, G. (2016). Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, 2016, 2589276. <https://doi.org/10.1155/2016/2589276>.
- McGovern, G. (2025, January 16). FDA grants Breakthrough Device designation to pTau 217 blood test for Alzheimer disease detection. *Pharmacy Times*. https://www.pharmacytimes.com/view/fda-grants-breakthrough-device-designation-to-ptau-217-blood-test-for-alzheimer-disease-detection?utm_source.
- Mintun, M. A., Lo, A. C., Duggan Evans, C., Wessels, A. M., Ardayfio, P. A., Andersen, S. W., Shcherbinin, S., Sparks, J., Sims, J. R., Brys, M., Apostolova, L. G., Salloway, S. P., & Skovronsky, D. M. (2021). Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *The New England journal of medicine*, 384(18), 1691–1704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100708>.

- Mohaupt, P., Pons, M.-L., Vialaret, J., Delaby, C., Hirtz, C., & Lehmann, S. (2022). β -Synuclein as a candidate blood biomarker for synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01125-1>.
- Morgan, G. R., & Carlyle, B. C. (2024). Interrogation of the human cortical peptidome uncovers cell-type specific signatures of cognitive resilience against Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 14(1), 7161. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57104-z>.
- Mundada, N. S., Rojas, J. C., VandeVrede, L., Thijssen, E. H., Iaccarino, L., Okoye, O. C., Shankar, R., Soleimani-Meigooni, D. N., Lario Lago, A., Miller, B. L., Teunissen, C. E., Heuer, H., Rosen, H., Dage, J. L., Jagust, W. J., Rabinovici, G. D., Boxer, A. L., & La Joie, R. (2023). Head-to-head comparison between plasma p-tau217 and flortaucipir-PET in amyloid-positive patients with cognitive impairment. *Alzheimer's Research & Therapy*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01302-w>.
- Oh, H., Urey, D. Y., Karlsson, L., Zhu, Z., Shen, Y., Farinas, A., Timsina, J., Guldner, I. H., Morshed, N., Yang, C., Western, D., Ali, M., Guén, Y. L., Trelle, A. N., Herukka, S., Rauramaa, T., Hiltunen, M., Lipponen, A., Luikku, A., Poston, K. L., Mormino, E., Wagner, A. D., Wilson, E. N., Channappa, D., Leinonen, V., Stevens, B., Ehrenberg, A. J., Zetterberg, H., Bennett, D. A., Franzmeier, N., Hansson, O., Cruchaga, C., Wyss-Coray, T. (2024). Synapse protein signatures in cerebrospinal fluid and plasma predict cognitive maintenance versus decline in Alzheimers disease. <https://doi.org/10.1101/2024.07.22.604680>.
- Oh, H. S., Urey, D. Y., Karlsson, L., Zhu, Z., Shen, Y., Farinas, A., Timsina, J., Duggan, M. R., Chen, J., Guldner, I. H., Morshed, N., Yang, C., Western, D., Ali, M., Le Guen, Y., Trelle, A., Herukka, S. K., Rauramaa, T., Hiltunen, M., Lipponen, A., Luikku, A., Poston, K. L., Mormino, E., Wagner, A. D., Wilson, E. N., Channappa, D., Leinonen, V., Stevens, B., Ehrenberg, A. J., Gottesman, R. F., Coresh, J., Walker, K. A., Zetterberg, H., Bennett, D. A., Franzmeier, N., Hansson, O., Cruchaga, C., Wyss-Coray, T. (2025). A cerebrospinal fluid synaptic protein biomarker for prediction of cognitive resilience versus decline in Alzheimer's disease. *Nature medicine*, 31(5), 1592–1603. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03565-2>.
- Palmqvist, S., Janelidze, S., Quiroz, Y. T., Zetterberg, H., Lopera, F., Stomrud, E., Su, Y., Chen, Y., Serrano, G. E., Leuzy, A., Mattsson-Carlgrén, N., Strandberg, O., Smith, R., Villegas, A., Sepulveda-Falla, D., Chai, X., Proctor, N. K., Beach, T. G., Blennow, K., Dage, J. L., Reiman, E. M., Hansson, O. (2020). Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for

- Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA*, 324(8), 772–781. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12134>.
- Rayathala, J., C, K. K., & P, V. (2022). Review on Alzheimer's disease: past, present and future. *Journal of Innovations in Applied Pharmaceutical Science (JIAPS)*, 7(1), 28-31. <https://doi.org/10.37022/jiaps.v7i1.274>.
- Rousset, R. Z., Verberk, I. M. W., van Harten, A. C., van der Flier, W. M., Lemstra, A. W., Pijnenburg, Y. A. L., den Braber, A., & Teunissen, C. E. (2023). Plasma biomarkers as a diagnostic tool for amyloid status: factors affecting the frequency of false positive and false negative results. 19. <https://doi.org/10.1002/alz.078815>.
- Svenningsson, A. L., Bocancea, D. I., Stomrud, E., van Loenhoud, A., Barkhof, F., Mattsson-Carlgrén, N., Palmqvist, S., Hansson, O., & Ossenkoppele, R. (2024). Biological mechanisms of resilience to tau pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, 16(1), 221. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01591-9>.
- Taddei, R. N., Kivisäkk, P., de Geus, M. B., Klein, C. J., Zetterberg, H., Gómez-Isla, T., & Arnold, S. E. (2024). Plasma synapse proteins discriminate between AD, DLB, and FTD dementias and closely predict memory dysfunction. *Alzheimers & Dementia*, 20(S8). <https://doi.org/10.1002/alz.094710>.
- Thijssen, E. H., La Joie, R., Strom, A., Fonseca, C., Iaccarino, L., Wolf, A., Spina, S., Allen, I. E., Cobigo, Y., Heuer, H., VandeVrede, L., Proctor, N. K., Lago, A. L., Baker, S., Sivasankaran, R., Kieloch, A., Kinhikar, A., Yu, L., Valentin, M. A., Jeromin, A., Zetterberg, H., Hansson, O., Mattsson-Carlgrén, N., Graham, D., Blennow, K., Kramer, J. H., Grinberg, L. T., Seeley, W. W., Rosen, H., Boeve, B. F., Miller, B. L., Teunissen, C. E., Rabinovici, G. D., Rojas, J. C., Dage, J. L., Boxer, A. L. Advancing Research and Treatment for Frontotemporal Lobar Degeneration investigators (2021). Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. *The Lancet. Neurology*, 20(9), 739–752. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00214-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00214-3).
- U.S. Food and Drug Administration. (2025). FDA clears first blood test used in diagnosing Alzheimer's disease. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-first-blood-test-used-diagnosing-alzheimers-disease>.
- van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *The*

- New England journal of medicine, 388(1), 9–21.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>.
- Wang, Y., & Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews Neuroscience*, 17, 22–35. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>.
- Wennström, M., Janelidze, S., Nilsson, K. P. R., Netherlands Brain Bank, Serrano, G. E., Beach, T. G., Dage, J. L., & Hansson, O. (2022). Cellular localization of p-tau217 in brain and its association with p-tau217 plasma levels. *Acta neuropathologica communications*, 10(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01307-2>.
- Wing Fan T, Kim WH, Thomas C, Jiang W, Tan J, Xuan F. (2025). Poster: Increased sensitivity and differentiation of pTau 217 and Neurofilament light using SPEAR technology. SpearBio. Accessed January 13, 2025. <https://spear.bio/resource/a-scalable-solution-for-precisely-measuring-low-abundant-neurobiomarkers-from-micro-sampling/>.
- Yang, K. L., DiFilippo, A. H., Ma, Y., Wilson, R. E., Thor, Y., Pasquesi, M., Barnhart, T. E., Engle, J. W., Betthausen, T. J., Ashton, N. J., Johnson, S. C., Christian, B., Zetterberg, H., & Bendlin, B. B. (2024). Plasma pTau217, gender, and synaptic density. *Alzheimers & Dementia*, 20(S2). <https://doi.org/10.1002/alz.091468>.
- Yin, P., Tu, Z., Yin, A., Zhao, T., Yan, S., Guo, X., Chang, R., Zhang, L., Hong, Y., Huang, X., Zhou, J., Wang, Y., Li, S., & Li, X. J. (2015). Aged monkey brains reveal the role of ubiquitin-conjugating enzyme UBE2N in the synaptosomal accumulation of mutant huntingtin. *Human molecular genetics*, 24(5), 1350–1362. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu544>.
- Zhang, C., Jia, Q., Zhu, L., Hou, J., Wang, X., Li, D., Zhang, J., Zhang, Y., Yang, S., Tu, Z., Yan, X. X., Yang, W., Li, S., Li, X. J., & Yin, P. (2024). Suppressing UBE2N ameliorates Alzheimer's disease pathology through the clearance of amyloid beta. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 20(9), 6287–6304. <https://doi.org/10.1002/alz.14122>.