



TIBBİ BİYOLOJİ ALANINDA GELİŞMELER

EDİTÖRLER

PROF. DR. METİN DOĞAN

DOÇ. DR. BÜLENT IŞIK

Tıbbi Biyoloji Alanında Gelişmeler

Editörler

Prof. Dr. Metin Doğan

Doç. Dr. Bülent Işık

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editörler
Prof. Dr. Metin Doğan & Doç. Dr. Bülent Işık

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Aralık, 2024

Yayımcı Sertifika No
45813

Matbaa Sertifika No
47381

ISBN
978-625-6289-15-7

©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.platanuskitap.com
e-mail: platanuskitap@gmail.com



PLATANUS PUBLISHING®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Meme Kanserinde Organoid Teknolojisinin İlerlemesi ve Perspektifi	
Elif Ertürk	
BÖLÜM 2.....	27
Testiküler İmmünite	
Zeliha İrem Türk & Ahmet Tektemur	
BÖLÜM 3.....	45
Beyin Sağlığı Özelinde Dehidratasyonun Etkileri	
Hülyam Kurt	
BÖLÜM 4.....	57
Diyabetik Kardiyomiyopatinin Moleküler Mekanizmalarında Adiponektinin Rolü	
Minel Can Ekin & Özlenen Şimşek Papur	
BÖLÜM 5.....	67
Azalan Lizozom Fonksiyonlarının Yaşlanma İle Gelişen Bazı Hastalıklarla İlişkisi	
Didem Turgut Coşan & Hülyam Kurt	
BÖLÜM 6.....	85
Nörogelişimsel Bozukluklarda Potansiyel Biyobelirteçler Olarak Mikro RNA'ların Rolü	
Burcu Bayyurt	
BÖLÜM 7.....	103
Uzun Kodlamayan Rna (Lncrna) Polimorfizmlerinin Hastalıklarla İlişkisi	
Didem Turgut Coşan	
BÖLÜM 8.....	115
Ankilozan Spondilit ve Jak/Stat Yolağı İlişkisi	
Serap Şahin & Akın Tekcan	
BÖLÜM 9.....	127
Kanserde Mitofajinin Hedeflenmesi	
Aynur Karadağ Gürel	

BÖLÜM 10 137

Kanserde Otofaji ve Mitokondri Arasındaki Etkileşim

Aynur Karadağ Gürel

BÖLÜM 11 155

Lamina ve Hastalık İlişkisi

Hayriye Senturk Ciftci

BÖLÜM 12 169

Karsinogeneizde Potansiyel Bir Hedef: Ferroptoz

Emine Yağcı & Cansu Özbayer

BÖLÜM 13 193

Kanserde Partanatos Mekanizması ve Modülasyonu

Emine Yağcı & Cansu Özbayer

BÖLÜM 14 215

Meme Kanserinde m6A RNA Metilasyonunun Rolü

Aylin Kanlı

BÖLÜM 15 231

Lynch Sendromu

Betül Çelik Demirbaş & Şeref Buğra Tunçer

BÖLÜM 16 255

Kalıtsal Kanser Sendromları: Genetik Temelleri, Moleküler Mekanizmaları ve Klinik Yönetimi

Betül Çelik Demirbaş & Şeref Buğra Tunçer

BÖLÜM 17 271

Kalıtsal Kanser Sendromları: Genetik Temelleri, Moleküler Mekanizmaları ve Klinik Yönetimi

Betül Çelik Demirbaş & Şeref Buğra Tunçer



BÖLÜM 1

Meme Kanserinde Organoid Teknolojisinin İlerlemesi ve Perspektifi

Elif Ertürk¹

¹ Doç. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bursa, Türkiye
ORCID: 0000-0001-7668-796X

1. GİRİŞ

2020'den bu yana meme kanseri, dünya çapında en yaygın malignite olarak akciğer kanserini geride bıraktı ve kadınlar arasında en yaygın ölüm nedenlerinden biri haline geldi [1]. Son yıllarda ülkemizde meme kanseri görülme sıklığı her yıl artmakta ve etkilenen kadınların yaşı ise azalma eğilimindedir [2]. Progesteron reseptörü (PR), östrojen reseptörü (ER) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) meme kanserinin tipini belirlemek ve tedavisini yönlendirmek için yaygın olarak kullanılmasına rağmen, meme kanseriyle ilişkili yüzlerce gen vardır [3]. Mutasyona uğramış genlerin çeşitliliği ve hastalar arasındaki bireysel farklılıklar meme kanseri tedavisinin başarısız olmasının nedenleridir. Meme kanserinin patogenezi tam olarak açıklanmamıştır ve meme kanserinin oluşumunu etkileyen risk faktörleri çeşitlidir [4]. Bu nedenle, meme kanseri hastalarına yönelik doğru bir tedavi popüler bir araştırma konusu haline gelmiştir.

Uygun bir biyolojik modelin seçimi, meme kanserinin patogeneziyi incelemenin temelidir. Yaygın biyolojik modeller arasında iki boyutlu (2D) hücre kültürü modelleri, hasta kaynaklı ksenograft (PDX) modelleri ve organotipik doku dilimi kültürleri (OTSC'ler) bulunur. 2D model basittir, ancak insan vücudunun tepkilerini tam olarak yansıtamaz. PDX modelleri hasta tümörlerinin biyolojik ve moleküler özelliklerini iyi korusa da, yüksek deneysel maliyetler ve uzun deneysel dönemler gibi eksiklikleri, geniş ölçekli uygulamalarını sınırlar. OTSC'lerin her iki avantajı da vardır; ancak uzun süre korunamazlar ve tümörün rejeneratif potansiyelini yansıtmazlar. Bu nedenle, insan vücudundaki tümörlerin biyolojik işlevlerini simüle edebilen bir modele acil ihtiyaç vardır.

Son zamanlarda, ortaya çıkan organoidler araştırmanın odak noktası haline gelmiştir. Organoidler, çok hücreli karmaşıklığa ve bazı doku yapısı ve işlevi derecelerine sahip üç boyutlu (3B) yapılardır. Bunlar, kararlı çoğalma ve hızlı inşaa hızı ile karakterize edilir, biyobankalar oluşturmak için dondurulabilir ve hasta dokularından türetilir. Meme kanseri organoidleri üzerine araştırma hızla gelişmektedir. Embriyonik ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC'ler), meme kanserinin büyümesini, gelişimini ve hastalık oluşumunu incelemek için meme kanseri organoidlerini kültürlemek için kullanılabilir [5]. Bunun aksine, doğrudan tümör hücreleriyle kültürlenen meme kanseri organoidleri orijinal meme kanseri genlerini ve histolojik özelliklerini korur [6].

Bu disiplinler arası kombinasyon ayrıca organoidlerin uygulamasını büyük ölçüde genişletir ve genetik mühendisliği ile modifiye edilen organoidler deneysel araştırma ve ilaç geliştirme için kullanılabilir; bir dereceye kadar, mikro akışkan çip teknolojisi organoidlerdeki vasküler sistem eksikliğini telafi edebilir. Meme

kanseri organoidleri birleşik bir inşa yönteminden yoksundur, bu da organoid deneylerinin düşük tekrarlanabilirliğinin önemli bir nedenidir. Bağışıklık sisteminin katılımının olmaması da insan tepkilerini doğru bir şekilde yansıtmayı zorlaştıran önemli bir faktördür. Bu nedenle, araştırmalarda organoidlerin ve geleneksel biyolojik modellerin özellikleri karşılaştırılmış, mevcut organoid modellerinin avantajları ve dezavantajları açıklanmış ve farklı meme organoid modellerinin yapılış yöntemleri ve uygulama beklentileri tartışılmıştır.

2. FARKLI BİYOLOJİK MODELLERİN AVANTAJLARI VE DEZAVANTAJLARI

Hastalık araştırmalarındaki en temel ve kritik adım, biyolojik modellerin oluşturulmasıdır. Meme kanseri için yaygın biyolojik modeller arasında 2D hücre kültürü, PDX, OTSC ve organoid modeller bulunur.

2.1. 2D Hücre Kültürü Modeli

2D hücre kültürü modeli, kök hücrelerin bir kültür ortamına daldırılmasını ve bunların kabın yüzeyindeki 2D bir yüzey boyunca büyümelerine izin verilmesini içerir. 2D hücre kültürü modelleri, temel araştırmalardan kök hücre ve kanser araştırmalarına ve rejeneratif tıba kadar uzanan biyolojik araştırmalarda onlarca yıldır önemli bir araç olmuştur. Temel biyolojik süreçler hakkındaki bilgimizin neredeyse tamamı, birincil hücrelerden ve 2D yüzeylerde yetiştirilen yerleşik hücre hatlarından gelmektedir [7]. Aynı durum meme kanserinde de geçerlidir. 2D hücre kültürleri, biyolojik modeller oluşturmak için basit yöntemler, kontrol değişkenleri için uygun deneysel işlem, hücrelerdeki ve hücre dışı ortamdaki değişikliklerin daha kolay gözlemlenmesi, daha düşük deneysel maliyetler ve diğer biyolojik modellere kıyasla daha kısa yapım süresi sağlamıştır [8]. Bununla birlikte, 2D hücre kültürü modelinin eksiklikleri açıktır ve 2D hücre kültürü modelinin sonuçları genellikle in vivo ve klinik çalışmaların sonuçlarıyla tutarsızdır veya hatta doğrudan çelişkilidir. Peng ve arkadaşları [9], 2D hücre kültürü modelinde kültürlenmiş tümör hücrelerinin vücuttaki insan tümörlerinden daha hızlı büyüdüğünü ve daha güçlü bir değişkenliğe sahip olduğunu bulmuştur. Sonuç, 2D hücre kültürü modellerinde immünosüpresyonun olmaması nedeniyle farklı olabilir [10]. Klinik denemelerin erken aşamalarında, ilaçların yaklaşık %90'ı tümör hücre terapisi için 2D hücre kültürü modelinde etkili olmuştur, klinik öncesi testte başarısız olmuş veya beklenen etkinliğe ulaşamamıştır ve ilaçların %5'i maliyet veya deneysel zaman gibi çeşitli faktörler nedeniyle başarısız olmuştur. Aday kanser ilaçlarının %5'ten azı klinik denemelerde doğrulanmıştır [11]. Bazı araştırmacılar bunun 2D hücre kültürü modellerinde hücre-matris ve hücre-hücre te-

maslarının olmamasıyla ilgili olabileceğine inanmaktadır. Ayrıca 2D hücre kültürü modelinde zayıf biyolojik stabilite ve kolay gen mutasyonları gibi sorunlar olduğuna da inanılmaktadır [7].

2.2. PDX Modeli

PDX modeli, bir hastanın birincil tümöründen alınan kanser hücrelerinin veya dokularının immün yetmezliği olan farelere nakledilmesiyle geliştirilir ve bunların nakledilen tümörlere dönüşmesine neden olur. PDX modelleri, kanser metastazını ve ilaç taramasını incelemek için in vivo tümör modelleri olarak yaygın olarak kullanılmıştır [12]. Farelere nakledilen insan kanser hücre hatlarıyla karşılaştırıldığında, PDX modeli insan tümörlerinin özelliklerini daha doğru bir şekilde gösterebilir [13]. Hücre kültürü, fare ve insan tümör ksenograft modelleri gibi geleneksel modellerle karşılaştırıldığında, PDX modeli hasta tümörlerinin biyolojik ve moleküler özelliklerini ve heterojenliğini daha iyi korur [10]. Bu nedenle, bu modeller kanser araştırmalarında ve ilaç testlerinde kullanılmıştır [14]. Ancak, bu modelin bazı eksiklikleri vardır. İlk olarak, diğer modellerle karşılaştırıldığında, PDX modeli pahalıdır ve deneysel süresi uzundur. İkinci olarak, mevcut PDX modeli insan vücudundaki en önemli bağışıklık fonksiyonundan yoksundur ve tümör bağışıklık tepkisini tamamen simüle edemez [11,15]. Bunlar, PDX modelinin kanser araştırmalarında uygulanmasıyla çözülmesi gereken kritik sorunlardır [14].

2.3. OTSC Modeli

OTSC modeli, doku canlılığını koruyan ve orijinal dokudaki tüm hücre tiplerini içeren, hücreler arası ve hücre-matris etkileşimlerinin korunmasına izin veren, bir doku mikrotomu kullanılarak katı dokudan hazırlanan doku dilimlerini ifade eder. Doku dilimleri ilk olarak geçen yüzyılın başlarında kültürdeki tümör dokusunu incelemek için kullanılmıştır. Ancak, orijinal modelin önemli sınırlamaları vardır, çünkü dilimler bir jilet bıçağıyla elle kesilmekte ve bu nedenle boyutları düzensiz olmaktadır ve bu, zayıf inkübasyon koşullarıyla birleştğinde hücre canlılığının hızla kaybolmasına yol açmıştır. Özel doku mikrotomlarının geliştirilmesi ve kesit alma ve tarama tekniklerindeki önemli gelişmelerle, doku kesit kültürlerine daha fazla dikkat edilmiştir [16]. Hassas kesilmiş doku dilimleri, genellikle çeşitli insan veya hayvan organlarından üretilen ve uzun süre vücut dışında kültürlenebilen 3B doku eksplantlarıdır. Tek katmanlı hücre kültürlerinin aksine, hassas kesilmiş doku dilimleri organın anatomik yapısını, hücreleri orijinal doku matrisi yapısında ve metabolik aktivite, doku homeostazisi ve immünolojik işlevler gibi diğer organa özgü özellikleri korur [17]. Ancak,

OTSC'nin önemli bir zayıflığı, doku dilimlerinde hücre tiplerinin çeşitliliği nedeniyle biyopsilerin uzun süre kültürlenmesinin son derece zor olmasıdır, her biri belirli bir ortam gerektirir ve bu da tüm hücreler için uygun bir ortam bileşeni bulmayı zorlaştırır [18].

2.4. Organoid Modeli

Organoidler, çok hücreli karmaşıklığa ve belirli düzeyde organizasyonel yapı ve işleve sahip 3B yapılardır. Organoidlerin genel anlamı "organlara benzer"dir. Organoidler, kök hücrelerden veya organ progenitör hücrelerinden geliştirilen ve kendi kendini organize ederek oluşan organların belirli işlevleri ve yapıları olan 3B yapılar olarak tanımlanmıştır [19]. Kolon, pankreas, prostat, meme, mide, akciğer, yemek borusu, mesane, yumurtalık, böbrek ve karaciğer dahil olmak üzere organoidlere dayalı insan tümörlerinin elde edilmesi üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır [20,21]. Bir hastalık modeli olarak organoidler, ebeveyn tümörlerinin in vivo yapısını, işlevini ve genetik özelliklerini temsil eder [22,23]. 2B kültürlü kanser hücre hatlarıyla karşılaştırıldığında, organoid modelleri orijinal tümörlere daha çok benzer ve tümör içi heterojenliği yansıtır [24]. Tümör mikroçevresi, meme kanseri gelişimini incelemek için vazgeçilmezdir. Organoidlerin sahip olduğu tümör mikroçevresi, hücreler ve stroma arasındaki teması korur; bu, 2D kültürle elde edilemez. Ksenograft modelleriyle karşılaştırıldığında, organoid modeller nispeten hızlı bir şekilde genişletilebilir, kriyoprezervasyona tabi tutulabilir ve genetik olarak değiştirilebilir. Bu işlevler, canlı bir tümör organoid biyobankasının oluşturulmasını sağlar ve yüksek verimli ilaç taraması için bir platform sağlar [6]. Bir dereceye kadar, organoid modelleme, 2D hücre kültürü ve ksenograft modellerinin avantajlarını birleştirir ve bu nedenle umut vadeden bir teknolojidir.

Organoid modellerinin birçok avantajına rağmen, bazı sınırlamaları da vardır. Organoidlerin temel dezavantajlarından biri sınırlı olgunluktur. Organoidler genellikle yetişkin dokudan ziyade fetal dokuya benzer; [25] bu nedenle, bu organoid modeller gerçek organları mükemmel bir şekilde temsil etmez. Organoidlerin anahtarı, organ benzeri dokulara kendi kendine örgütlenmeleridir. Organoid modelleri, organların işlevine ve morfolojik yapısına sahip olmalıdır. Ancak, kendi kendini örgütlemeye oluşan genel yapı, gerçek organlarınkinden hala önemli ölçüde farklıdır. Bu eksikliklerin üstesinden gelmek için bilim insanları, gerçek organların morfolojisi ve yapısıyla tutarlı organoidler elde etmek için dış müdahaleler (3D baskı teknolojisi ve kimyasal indüksiyon gibi) yoluyla kendi kendini örgütlemeyi sonra organoidlerin morfolojisini etkilemeye çalışmışlardır [26]. Ek olarak, insan vücudundaki tümörler için, tümör dokusu için hem damar sistemi hem de bağışıklık sistemi gereklidir. Ancak, şu anda yapılan organoid

modellerinin damar sistemi veya bağışıklık fonksiyonları yoktur. Bu nedenle, organoidlere yapay kan damarları yerleştirilerek veya organoid mikrodizileri ve diğer teknolojileri benimseyerek organoid yapımındaki eksiklikleri telafi etmek için bazı çalışmalar yapılmıştır [27]. Örneğin, Wang ve arkadaşları [28], önemli bir sızıntı olmadan mikroakışkan kanalları birbirine bağlayan sağlam ve geçirgen bir mikrovasküler ağ oluşturmak için bir mikroçip tasarlamışlardır. Bu, mikroakışkan teknolojisinin organoidlerdeki damar sistemlerini taklit etmek için kullanılabileceği anlamına gelir. 2018'de Dijkstra ve arkadaşları [29] tümör organoidlerini ve bağışıklık hücrelerini birlikte kültürleyerek tümör mikroçevresinin bağışıklık özelliklerinin parçalarını simüle etmeye çalışmıştır. Dahası, tümör organoid modelleri, otolog miyeloid ve lenfoid hücre popülasyonlarını korumak için tümör kürelerini mikroakışkan cihazlarda kültürleyerek veya kanserle ilişkili fibroblastlar (CAF'ler) gibi bağışıklık bileşenleri ekleyerek, organoid vaskülarizasyonunu manipüle ederek ve endojen stromal bileşenleri korumak için perfüzyon yaparak tümör bağışıklık mikroçevresini uygun şekilde yeniden canlandırabilir [30]. Bu nedenle, karmaşık tümör organoid kültür platformları, immünoterapi yanıtlarını modellemek ve immünoterapi klinik öncesi testini kolaylaştırmak için kullanılabilir.

3. ORGANOİD MODELLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

Organoidler son on yılda ortaya çıkmış olsa da kökenleri yüz yıl öncesine kadar uzanmaktadır. 1907'de Wilson [32], kendi kendine üreme yoluyla normal işlevli tam bireyleri yenilemek için izole sünger hücreleri kullanmıştır. Bu deney büyük bir sansasyon yaratmış ve bireylerin in vitro yenilenmesi üzerine yapılan en eski deney olmuştur. Daha sonra Holtfreter, 1944'te amfibi böbreklerini ayırmış ve üretmiştir ve Weiss ve Taylor [33], 1960'ta tavuk embriyolarının tek hücreli süspansiyonlarından birkaç tam organı yeniden oluşturmuştur. Bunlar, organ yeniden oluşturma araştırmalarında bir patlamaya yol açan ilk organ rejenerasyon deneyleri olmuştur. Organ yeniden oluşturma ilkeleri o zamanlar çözülmemiş olsa da araştırmacılar deneysel araştırma ve hastalık tedavileri için insan organlarını yeniden yaratmaya istekli olmuşlardır.

1981'de Evans [34] fare embriyolarında pluripotent kök hücreleri (PSC'ler) başarıyla keşfetmiştir ve Martin [35] aynı yıl fare embriyolarında PSC'leri başarıyla izole etmiş ve bunlara "embriyonik kök hücreler" adını vermiştir. Kök hücre araştırması yeni bir araştırma merkezi haline geldikçe, organ araştırmaları için de önemli bir yön haline gelmiştir. 1998'de, ilk insan embriyonik kök hücre hattı insan blastosistlerinden başarıyla izole edilmiştir.

1987'de Li ve arkadaşları [36], meme dokusunun Engelbreth-Holm-Swarm tümörlerinden elde edilen ekstraselüler matris özütlerinde kültüre edildiğinde, meme epitel dokusunun 3 boyutlu bir yapıya sahip bir lümen oluşturduğunu ve salgılama kapasitesine sahip gibi görüldüğünü bulmuştur. Bulgular 3 boyutlu organlar üzerine araştırmaları teşvik etmiştir. 2009'da Sato ve arkadaşları [37], Matrigel ortamında yetişkin bağırsak kök hücreleri kullanarak bağırsak organoidlerini başarıyla üretmiş ve iyi tanımlanmış ve kararlı bir kültür sistemi sağlamıştır. Bu deneysel sistemin kurulması, dokulardan diğer organoidlerin inşası için temel oluşturmuştur. 2011'de Eiraku ve arkadaşları [38], retinal organoidleri büyütmek için fare embriyonik kök hücrelerini kullanmıştır. 2012'de Nakano ve arkadaşları [39], hPSC'leri kullanarak retinal organoidler geliştirmiştir. 2013 yılında Lancaster, hPSC'lerden beyin organoidleri geliştirmiş, ardından karaciğer, böbrek, pankreas, prostat, akciğer, meme bezi, fallop tüpü, hipokampus ve diğer organoidler gelmiştir [20]. 2014 yılında Lancaster ve Knoblich [19], organoidleri kök hücrelerden veya organ progenitor hücrelerinden gelişen ve hücre sınıflandırması ve in vivo'ya benzer mekansal kısıtlama yoluyla kendi kendini organize eden organa özgü hücre tiplerinin bir koleksiyonu olarak tanımlamıştır. Üç temel organoid özelliği önerilmiştir: (1). Çeşitli organa özgü hücrelerden oluşur (2). Organların belirli işlevlerini özetleyebilir (boşaltım, filtrasyon, sinir aktivitesi, kasılma vb.) (3). Organlarınkine benzer bir mekansal yapıya sahiptir [19]. Bir organoid tanımının ortaya çıkması, organoid araştırmalarının daha standart hale geldiğini, tanındığını ve odaklandığını da gösterir.

4. FARKLI HÜCRE KAYNAKLARINA SAHİP MEME ORGANOİD- LERİ

Meme organoid modellerinin sayısı giderek artmaktadır; ancak genel olarak meme organoidleri hücre kaynağına göre üç kategoriye ayrılabilir: kök hücrelerden türetilen meme organoid modelleri, normal meme hücre hatları ve meme tümör hücreleri.

4.1. Kök Hücrelerden Meme Organoidleri

Kök hücreler üç ana sınıfa ayrılır: embriyonik, insan kaynaklı pluripotent ve yetişkin kök hücreler. iPSC'ler embriyonik kök hücrelerle benzer gen ifadesi, epigenetik spektrum ve farklılaşma potansiyeli gösterir ve organoid model araştırmalarında sıcak bir konu haline gelen her tür somatik hücre üretebilir.

2015 yılında Cravero ve arkadaşları [40] sığır iPSC'leri üretmiş ve bunların meme epitel dokusu üretebileceğini belirlemişlerdir, bu da insan iPSC'lerinin meme epitel dokusu üretilip üretilmeyeceği sorusunu gündeme getirmiştir. 2017

yılında Qu ve arkadaşları [41], insan iPSC'lerini kullanarak insan memeli organlarını başarıyla üretmiştir. MammoCult kültür ortamını kullanarak insan iPSC'lerini kültüre etmiş ve bunları nöroektodermal olmayan hücre kürelerine farklılaştırıp zenginleştirerek meme benzeri organlar üretmişlerdir. Bu meme organoidleri, ER'ler de dahil olmak üzere ortak meme dokusu, lümen ve bazal belirteçleri ifade eder ve süt proteinleri üretmeye teşvik edilebilir. Bu deney, insan iPSC'lerinin in vitro meme soy farklılaşmasına yönlendirilebileceğini göstermiş ve iPSC'lere dayalı meme organoid modelleri üretmek için bir fikir sağlamıştır. Bu çalışma, meme bezlerinin normal büyümesini ve gelişimini incelemek ve meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli meme hastalıkları için hastalık modelleri oluşturmak için temel oluşturmuştur [5].

4.2. Normal Meme Hücrelerinden Organoidler

1987'nin başlarında araştırmacılar, normal meme epitel dokusunun 3 boyutlu bir yapıya sahip bir lümen oluşturabileceğini ve Engelbreth-Holm-Swarm tümörlerinden elde edilen matris özütlerinde kültüre edildiğinde salgılama kapasitesine sahip gibi görüldüğünü bulmuşlardır [36]. Bu model, meme bezi benzeri en eski 3 boyutlu in vitro kültür olabilir. 2011'de Pasic ve arkadaşları [42], normal meme kanalı ağına sahip bir organoid modeli geliştirmek için meme ameliyatı sırasında çıkarılan normal kenarlardan elde edilen dokuları hammadde olarak kullanmışlardır. Bu model, meme bezi asinusu ve meme kanalının niceliği ve niteliği açısından yüksek doğrulukla normal olarak gelişmiş bir meme bezinin yapısını temsil eder. Bu modelde, gerçek zamanlı hormon uyarımı ve uyarıdan sonra meme bezlerinin gözlemlenmesi gerçekleştirilebilir. Pasic ve arkadaşları [42], bu modeli kullanarak fare ve insan meme bezlerinin büyüme faktörlerine farklı talepleri olduğunu bulmuşlardır. Düşük konsantrasyonlarda epidermal büyüme faktörleri normal morfolojiye sahip insan meme kanallarının üretimini destekleyebilirken, fare meme organoidlerinin uyarılması için daha yüksek konsantrasyonlarda epidermal büyüme faktörleri gereklidir. Daha sonra, meme hücre hatlarından türetilen organoid modelleri üzerinde daha fazla çalışma yapılmıştır. Bazı organoidler ham madde olarak normal fare meme dokusu kullanılarak oluşturulmuştur [43], diğerleri ise ham madde olarak diğer insanlardan alınan normal meme hatlarıyla oluşturulmuştur.

Meme organoidlerini oluşturmak için kullanılabilen bilinen hücre hatları arasında meme epitel progenitor hücre hattı D492 ve kanserli olmayan meme hücre hatları HMT-3522S1 ve MCF10A [44,45] yer almaktadır. Genel olarak, fare, sıçan ve insan meme bezi hücre organoid modellerinin kültüründe büyük ilerleme kaydedilmiştir. Bilim insanları köpekler ve keçiler gibi diğer türlerin organoid modellerini geliştirmeye çalışmaktadır [46]. Meme hücre hatlarından elde edilen

organoid modellerin en büyük özelliği, hücre kaynaklarının çeşitli olması, malzemelerin kullanışlı olması ve bireyler arasındaki farklılıkların tam olarak korunmasıdır. Bu teknolojinin, meme hastalıkları için hassas tıbbın gerçekleştirilmesine elverişli olan bireysel meme modelleri oluşturmak için geliştirilmesi bekleniyor.

4.3. Meme Tümörü Hücrelerinden Organoidler

Meme kanseri, meme hastalığının en önemli türüdür ve uzun zamandır birçok bilim insanının araştırma odağı olmuştur. 2011 yılında bilim insanları ilk organoid tümör modelini (bağırsak epitel adenokarsinom modeli) oluşturdular [47]. Organoid modeller, insan kanserlerinde gözlemlenen tümör içi ve tümörler arası heterojenliği etkili bir şekilde özetleyebilir [24]. Araştırmacılar, insan meme kanseri organoid kültürlerinin birincil kültürlerdeki doku kökenini en iyi şekilde temsil ettiğini bulmuşlardır [48]. 2012 yılında Kim-Vy Nguyen-Ngoc, tümör hücresi invazyonu ve metastazında hücre dışı matrisin önemini incelemek için meme kanseri organoidleri yetiştirmeye çalışmıştır [49]. 2018 yılında, BRCA eksikliği olan farelerde meme tümörü organoidlerinin ilaç direncini incelemek için fare tümör hücreleri kullanılarak bir kanser organoidi [50] oluşturulmuştur. 2019 yılında Mazzucchelli ve diğerleri [51], cerrahi ve biyopsi örneklerinden meme kanseri organoidlerini modellemek için yeni bir yöntem geliştirmişler ve organoid yapımının başarı oranını iyileştirmek için yeni bir enzimatik sindirim süreci önermişlerdir. Son zamanlarda bilim insanları normal ve tümör kaynaklı insan meme dokularından organoid biyobankaları inşa etmeye çalışmışlardır. Çoğalma eğilimi olan 155 tümörden 95 meme kanseri organoidi oluşturmuşlardır. Önemlisi, orijinal meme kanserinin histolojik alt tipleri, dereceleri ve reseptörleriyle karşılaştırıldığında [6], organoid modelleri uzun vadeli geçişten sonra orijinal meme kanserinin genetik ve histolojik özelliklerini korumaktadır. Bu organoidler meme kanserinin değerli klinik öncesi modelleri olarak hizmet eder ve akademik, klinik ve farmasötik araştırmalarda yaygın olarak kullanılabilir.

Bu üç organoid kaynak modeli benzersiz özelliklere sahip olsa da, ana dezavantajlarından biri sınırlı hücre olgunluğudur. Organoidler genellikle yetişkin dokulardan ziyade fetal dokulara benzer [37], bu da meme organoidlerinin insan organlarının yerini mükemmel bir şekilde alamayacağını gösterir. Bu, meme kanseri organoidlerinin yalnızca doku tipleri açısından değil, aynı zamanda ilaç duyarlılığı ve yan etkileri açısından da gerçek insan meme tümörlerinden farklı olmasının nedenlerinden biri olabilir.

Şu anda, in vitro organoid modellerinin büyük çoğunluğu ne tümör mikro ortamını, damar yapısını ve bağışıklık tepkisini simüle etmekte ne de sinir sistemi

düzenlemesini yansıtabilmektedir, bu nedenle organoid teknolojisi insan organlarını tamamen kopyalayamamaktadır. Organoidlerin mevcut eksiklikleri, 3D hücre kültürü organoidlerinin sınırlamalarını telafi edebilecek genetik mühendisliği ve mikroakışkan çipler gibi yeni teknolojilerin organoid modellerinin inşa sürecine entegre edilmesiyle kısmen giderilebilir.

5. MEME ORGANOİD YAPIMINDA YENİ TEKNİKLER

Organoid modelleri hala keşif araştırma aşamasında olsa da, organoidlerin yeni teknolojilerle birleştirilmesi uygulamalarını büyük ölçüde genişletmiştir.

5.1. Meme Organoidlerinde Yeni Teknolojiler

5.1.1. Genetik Mühendisliği İle Modifiye Edilmiş Meme Organoidleri

Organoid genetiği, birden fazla genetik mühendisliği yöntemi kullanan yeni bir araştırma dönemidir [66] Duarte [50], genetik mühendisliği kullanarak BRCA1 ve BRCA2 kusurları olan bir fare meme kanseri organoid modeli oluşturdu ve BRCA1 ve BRCA2 kusurları olan genetik olarak tasarlanmış fare modeli (GEMM) temel alınarak oluşturulan organoidlerin kolayca değiştirilebileceğini öne sürmüştür. Organoid genetiği, organoid araştırmaları için yeni bir yön sağlar. Gerekli genlere sahip fareler genetik mühendisliği kullanılarak kolayca elde edilebilir ve organoidler farelerin meme dokularına dayanarak yetiştirilebilir. Organoid kültürleri etkili bir şekilde türetilbildiği ve in vitro hızla çoğaltılabildiği için, çok sayıda genetik olarak tasarlanmış fare yetiştirmenin maliyeti ve süresi azalır ve çok sayıda genetik olarak tasarlanmış fare gerektiren biyolojik deneyler gerçekleştirilebilir. Yukarıdaki olası yaklaşımlara ek olarak, çalışmalar, fizyolojik koşullara benzeyen modellerde tümör davranışının daha ayrıntılı bir çalışmasını kolaylaştırmak için kümelenmiş düzenli aralıklarla kısa palindromik tekrarlar (CRISPR)/Cas9 sistemini kullanmıştır [67,68]. Drost, CRISPR/Cas9 sistemini dört tip meme kanseriyle ilişkili tümör baskılayıcı geni (P53, PTEN, RB1 ve NF1) hedeflemek ve yok etmek için kullanmıştır [68] ve ardından ER pozitifliği gösteren meme kanseri organoidlerini yetiştirmiştir. Zhang ve diğerleri [69], meme kök hücrelerinden meme kanseri organoidleri oluşturmak için CRISPR/Cas9 gen düzenlemesini kullanmıştır. Gen mutasyonları meme kanserinin gelişiminde önemli bir rol oynar; ancak gen ifadesi hastalar, patolojik alt tipler ve hatta aynı hastalık tipi içinde bile değişebilir. Organoidleri genetik mühendisliği yoluyla düzenlemek, meme kanserinin belirli moleküler alt tiplerinin altında yatan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir ve ayrıca belirli genetik alt tipleri hedefleyen ilaçlar geliştirmek için kullanılabilir.

5.1.2. Meme Organoidleri İçin Mikroakışkan Çipler

Organoid ve çip teknolojilerinin birleşimi yeni bir şey değil. 2010 yılında bilim insanları karaciğer, beyin, korteks ve kemik iliği gibi organların fizyolojik işlevlerini sürdürmek için çipleri kullanmaya çalıştılar [70]. Mikroakışkan çip teknolojisi kullanılarak geliştirilen organoidler arasında akciğerler, karaciğer, böbrekler, bağırsaklar, cilt ve kalp bulunmaktadır. 2021 yılında Hu ve arkadaşları [71] ilaç deneyleri için bir akciğer kanseri organ-çip modeli oluşturdular ve bu modelin PDX modellerine, gen mutasyonlarına ve gerçek klinik etkinliğe benzer klinik sonuçlara sahip olduğunu bulmuşlar ve bu akciğer kanseri organ-çip modelinin ilaç deneylerinde güvenilirliğini kanıtlamışlardır. Mikroakışkan çiplerle oluşturulan organoidlerde hormon akışı kolayca kontrol edilebilir, hassas bir besin kaynağı sağlanabilir ve geometrik şekilleri kontrol edilebilir. Örneğin, meme kanseri organoidlerinin yapımını mikroakışkan çip teknolojisiyle birleştirmek, insan vücudundaki diğer organlar tarafından üretilen hormonların meme bezleri üzerindeki etkisini simüle edebilir [72]. Mikroakışkan çip, meme organoidinin şeklindeki değişikliği yönetmek ve son olarak meme bezininkine benzer bir şekil oluşturmak için organoidin farklı kısımlarındaki morfogenerler gibi sitokinlerin konsantrasyon gradyanını kontrol eder.

Ek olarak, mikroakışkan çip teknolojisi, organoid modellerindeki vasküler sistemlerin eksikliğini telafi ederek kan damarlarının ve kan akışının özelliklerini doğru bir şekilde simüle edebilir [29]. Son olarak, mikroakışkan çiplerin ve organoid teknolojilerinin geliştirilmesiyle, farklı organoid çipleri birleştirilebilir ve farklı organlar arasındaki etkileşimi taklit edebilen eksiksiz bir "insan" haline getirilebilir [73]. Meme organoidi ve mikroakışkan çip teknolojisinin birleşimine ilişkin araştırmalar mükemmel olmasa da, gelecekte bu iki teknolojinin entegrasyonunun meme hastalıkları, özellikle meme kanseri üzerine araştırmalar için büyük bir potansiyele sahip olduğuna inanılmaktadır.

5.2. Meme Organoidlerinin Uygulamaları

5.2.1. Meme Organoid Biyobankalarının İnşası

Bir biyobankanın temel işlevi, çeşitli biyolojik örnekleri korumak, düzenlemek ve işlemek ve klinik araştırmanın yararına biyolojik örneklerde bulunan biyolojik bilgileri korumaktır. Sachs ve arkadaşları tarafından kurulan meme kanseri organoid biyobankası [6] meme kanseri çalışmasında önemli bir atılım olmuştur. Canlı tümör hücrelerinin kriyoprezervasyonu olan biyobankaların yaygın olarak benimsenmesi, rasyonel kombinasyon terapilerinin geliştirilmesini hızlandıracak, gelecekteki klinik çalışmalara rehberlik edecek ve yeni antitümör ilaçları

üzerinde araştırmayı kolaylaştıracaktır. Diğer geleneksel meme kanseri modelleriyle karşılaştırıldığında, organoidler iyi genetik stabiliteye, düşük maliyete, kısa inşa süresine ve uzun koruma süresine sahiptir ve bunların hepsi organoid biyolojik örnek bankalarının büyük ölçekli kurulmasını desteklemektedir.

5.2.2. Meme Organoidlerinin İlaç Testinde Uygulanması

Organoidlerin meme kanseri araştırmalarında başlıca kullanımlarından biri ilaç testidir. Organoidler, ilaçların veya organlardaki metabolizmalarının güvenliğini ve etkinliğini belirlemek için kullanılabilir. Meme kanseri organoidleri, orijinal tümöre benzer histolojik özellikler, çoğalma oranları ve genetik heterojenlik gösterir. Walsh ve diğerleri [74], meme kanseri organoid modellerinin ilaç duyarlılığını göstermiştir. İlaç duyarlılığı deneyleri için orijinal tümör dokusunu ve organoid dokusunu farelere ksenotransplante etmiş ve organoidlerin ilaç duyarlılığının bir dereceye kadar orijinal tümör dokusunun duyarlılığına benzer olduğunu bulmuşlardır. Campaner ve diğerleri [75], meme kanseri organoidlerinin, standart tedavilerin etkinliğini test etmek ve tümör içindeki ilaca dirençli grupları belirlemek için kullanılabilecek orijinal tümör dokusunu temsil edebileceğini bulmuşlardır. Geleneksel ilaç deneylerinde kullanılan 2D modellerle karşılaştırıldığında, meme kanseri modelleri daha yüksek ilaç direncine sahiptir ve tek katmanlı dokular ile ilaçlar arasındaki daha büyük temas yüzeyi ve 3D yapılara kıyasla daha yavaş ilaç metabolizması nedeniyle in vivo tümörlere daha benzerdir [76]. Genel olarak konuşursak, meme kanseri ilaç deneylerinde, ksenotransplantasyon modeli in vivo tümöre daha yakındır ve yüksek maliyeti ve yavaş zaman döngüsü ile sınırlıdır. 2D model, düşük maliyetli ve daha az zaman alıcı olmasına rağmen, tümör yapısı, işlevi ve tümör mikro ortamından farklıdır ve bu da 2D model ilaç deneylerini daha az doğru hale getirir. Ancak, etki iyi değildi; bu nedenle, organoid model artık ilaç deneyleri için ilk tercihtir [72].

5.2.3. Meme Organoidlerinin Hassas Tıpta Uygulanması

Hassas tıp ve kişiselleştirilmiş tedavi, günümüz tıbbının hedefleridir ve organoid teknolojisi, meme hastalıklarının kişiselleştirilmiş tedavisi için büyük önem taşımaktadır [77]. Organoidler, morfolojileri, genotipleri, spesifik işlevleri, mutasyon özellikleri ve fizyolojik ve patolojik değişiklikleri açısından birincil tümörlerle oldukça uyumludur ve kişiselleştirilmiş bir tıbbi sistem kurmak için önemli bir destek sağlar. Meme organoidleri artık meme gelişimi ve dejenerasyonu sırasında moleküler olayları incelemek için kullanılabilir ve bu da meme kanseri riskini tahmin etmek ve yeni meme kanseri tedavilerinin geliştirilmesi için hedeflerin keşfedilmesine yol açabilir [77]. Ek olarak, meme kanseri orga-

noidleri meme kanseri hastalarından elde edilen dokular kullanılarak oluşturulabilir ve terapötik etkileri tahmin etmek ve terapötik planları değiştirmek için hastaların ilaçlara tepkilerini göstermek üzere meme kanseri organoid modelleri üzerinde ilaç deneyleri yapılabilir [77], bu da hassas tedavi elde etmek için optimize edilebilir. Hofmann ve diğerleri [77], primer meme kanseri dokusundan in vitro kürecikleri başarılı bir şekilde büyütmek için yeni bir strateji kullanmış ve kürecikleri ilaç duyarlılığını ve ilaç yan etkilerini test etmek için incelemişlerdir. Mikroakışkan çip teknolojisi, meme kanseri organoid modellerinin klinik uygulamalarına eklenmiştir. Bu organ tandem teknolojisi gerçekleştirilirse, yalnızca meme kanseri tedavisinin etkinliğini incelemekle kalmaz, aynı zamanda kanser tedavisinin diğer organlar üzerindeki etkisini daha fazla değerlendirebilir, bireyler için en faydalı tedavi planını seçebilir ve tedavinin ve ilaçların yan etkilerinden kaynaklanan zararı azaltabilir. Organoidlerin kısa yapım süresi, daha az ekipman ve reaktif gerektirmesi ve iyi genetik stabilite ve esneklik nedeniyle, organoidlerin klinik uygulamadaki potansiyeli henüz tahmin edilmemiştir.

Özetlemek gerekirse, meme kanseri araştırmaları için mevcut geleneksel modellerin bazı eksiklikleri vardır. İnşa edilen en erken in vitro model olarak, 2D hücre kültürü modeli düşük maliyeti ve kullanım kolaylığı nedeniyle yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak, 2D hücre kültürü modeli, in vivo tümörden çok farklı olma zorluğunun üstesinden gelememiştir; bu nedenle, deneysel sonuçlar klinik durumlarla tutarsızdır. PDX modelleri in vivo ortamı iyi simüle edebilmesine ve tümör mikro ortamı ve damar yapısı gibi avantajlara sahip olmasına rağmen, yüksek araştırma maliyetleri, farelerde uzun kültür süresi ve bağışıklık sisteminin olmaması araştırma zorlukları haline gelmektedir. OTSC modelleri, orijinal tümör dokusuyla belirli bir ölçüde tutarlı ve tümörün in vivo durumunu tam olarak yansıtmaktadır. Ancak, teknik nedenlerden dolayı, organ doku dilimi modeli uzun süre kültürlenemez ve korunamaz, bu da tümör kök hücrelerinin potansiyelini yansıtamaz. Yeni bir teknoloji olarak, organoidler meme kanseri modellerinin inşasındaki kusurları büyük ölçüde telafi eder. Organoidler kullanılarak oluşturulan meme kanseri modelleri düşük maliyet, kısa kültür süresi ve tümöre in vivo yakınlık özelliklerine sahiptir. Bir dereceye kadar diğer modellerin avantajlarını birleştirdiği söylenebilir. Meme kanseri organoid modelleri meme kanseri araştırmalarında önemli roller oynar.

Meme kanseri organoid modeli birçok avantaja sahip olsa da, yeni bir teknoloji olarak organoid inşası birçok zorlukla karşı karşıyadır. Organ benzeri teknoloji, geleneksel modellere kıyasla hala keşif aşamasındadır ve sadakati, kararlılığı, tekrarlanabilirliği ve ölçeklenebilirliği gelecekte iyileştirilmelidir.

10 yıldan uzun bir süre önce organoid teknolojisinin doğuşu nedeniyle, birçok organoid model inşa yöntemi olmasına rağmen, birleşik ve tanınmış bir standart inşa süreci eksiktir. Birçok organoid deneyinin tekrarlanabilirliği yüksek değildir [76]. Bu nedenle, meme organoidlerinin inşasını sürekli olarak ayarlamak ve optimize etmek, meme organoid kültürü için en iyi programı belirlemek ve standart bir meme organoid kültürü yöntemi oluşturmak gerekir. İkincisi, geleneksel olarak kültürlenmiş meme organoidlerinde damar sistemi veya bağışıklık hücreleri yoktur. İlgili damar sisteminin eksikliği nedeniyle, organoidlerin hacminde bir artışla, oksijen tedarikinin olmaması ve metabolik atık boşaltımının engellenmesi nedeniyle doku nekrozu meydana gelebilir ve bu da organoidlerin uygulanmasını sınırlar.

Rutin organoid kültürlerine yeni deneklerin tanıtılması, organoid kusurlarını çözenin önemli bir yolu haline gelmiştir. Örneğin, genetik mühendisliği, tümör heterojenliğinin etkisini azaltmak için spesifik meme kanseri tümörlerinde gen düzenlemesinin mekanizmalarını incelemek üzere in vitro organoid modelleri oluşturmak için kullanılmıştır. Mikroakışkan çipler, organoidler için vasküler ve bağışıklık mikroçevresi sağlayabilir ve geleneksel organoid kültürlerindeki kusurları telafi edebilir. 2018'de Dijkstra ve arkadaşları [29], tümör mikroçevresinin tümör bağışıklık özelliklerini birlikte kültürlemeye çalışmışlardır [30]. Organoidler ve mikroakışkan çiplerin kombinasyonu, kan damarlarının özelliklerini ve kan damarlarındaki sıvı akışını etkili bir şekilde simüle edebilir. Pham ve arkadaşları [78], organoid vaskülarizasyonunun eksikliği sorununu çözmek için beyin organoidleriyle aynı kaynaktan gelen insan iPSC'lerinden türetilen vasküler endotel hücrelerini birlikte kültürlemişlerdir. Ek olarak, farklı organlar arasındaki etkileşimi in vitro simüle etmek için birden fazla dokudan türetilmiş organ çipini organik olarak birleştirme girişimleri de organoidler alanında gelecekteki bir geliştirme yönüdür.

Temel ve klinik araştırma, tıbbi araştırmanın iki ana yönüdür. Organoid teknolojisi yalnızca temel araştırmalarda kullanılamaz, aynı zamanda klinik araştırmalarda da önemli bir rol oynar. Organoidlerin meme kanseri araştırmalarındaki ana kullanımlarından biri ilaç testindedir. İlaçların güvenliği, etkinliği ve metabolik kapasitesi, organoid modellerinde ilaç deneyleri yürütülerek değerlendirilebilir. Dahası, organoid modeller üzerinde yürütülen ilaç deneyleri, organoid modeller ile orijinal tümör dokuları arasındaki benzerlik nedeniyle daha güvenlidir. Ek olarak, organoid teknolojisi, bireysel meme kanseri hastalarının organoid modeline dayalı tedavi stratejileri ve ilaç kullanımını denemek ve en uygun tedavi planını önermek için hassas tıpta da uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021. doi: 10.1002/ijc.33588.
2. Li T, Mello-Thoms C, Brennan PC. Descriptive epidemiology of breast cancer in China: Incidence, mortality, survival and prevalence. *Breast Cancer Res Treat* 2016;159:395–406. doi: 10.1007/s10549-016-3947-0.
3. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature* 2016;534:47–54. doi: 10.1038/nature17676.
4. Bracke M, De Wever O. Developmental and cancer research on the mammary gland nowadays. *Int J Dev Biol* 2011;55:667–669. doi: 10.1387/ijdb.113421mb.
5. Ho BX, Pek NMQ, Soh BS. Disease modeling using 3d organoids derived from human induced pluripotent stem cells. *Int J Mol Sci* 2018;19:936. doi: 10.3390/ijms19040936.
6. Sachs N, de Ligt J, Kopper O, Gogola E, Bounova G, Weeber F, et al. A living Biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity. *Cell* 2018;172:373–386.e10. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.010.
7. Colombo E, Cattaneo MG. Multicellular 3D models to study tumour-stroma interactions. *Int J Mol Sci* 2021;22:1633. doi: 10.3390/ijms22041633.
8. Huerta-Reyes M, Aguilar-Rojas A. Three-dimensional models to study breast cancer (Review). *Int J Oncol* 2021;58:331–343. doi: 10.3892/ijo.2021.5176.
9. Peng D, Gleyzer R, Tai WH, Kumar P, Bian Q, Isaacs B, et al. Evaluating the transcriptional fidelity of cancer models. *Genome Med* 2021;13:73. doi: 10.1186/s13073-021-00888-w.
10. Duval K, Grover H, Han LH, Mou Y, Pegoraro AF, Fredberg J, et al. Modeling physiological events in 2D vs. 3D cell culture. *Physiology (Bethesda)* 2017;32:266–277. doi: 10.1152/physiol.00036.2016.
11. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics* 2019;20:273–286. doi: 10.1093/biostatistics/kxy069.
12. Bahcecioglu G, Basara G, Ellis BW, Ren X, Zorlutuna P. Breast cancer models: Engineering the tumor microenvironment. *Acta Biomater* 2020;106:1–21. doi: 10.1016/j.actbio.2020.02.006.
13. Okada S, Vaeteewoottacharn K, Kariya R. Establishment of a patient-derived tumor xenograft model and application for precision cancer medicine. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2018;66: 225–230. doi: 10.1248/cpb.c17-00789.
14. Shi J, Li Y, Jia R, Fan X. The fidelity of cancer cells in PDX models: Characteristics, mechanism and clinical significance. *Int J Cancer* 2020;146:2078–2088. doi: 10.1002/ijc.32662.

15. Liu HF, Chen XH, Huang ZG, Ran GAO. Application of organoids and patient-derived xenograft models in cancer research (in Chinese). *Chin J Comp Med* 2019;29:103–108,122. doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.
16. Majorova D, Atkins E, Martineau H, Vokral I, Oosterhuis D, Olinga P, et al. Use of precision-cut tissue slices as a translational model to study host-pathogen interaction. *Front Vet Sci* 2021;8: 686088. doi: 10.3389/fvets.2021.686088.
17. Katt ME, Placone AL, Wong AD, Xu ZS, Searson PC. In vitro tumor models: Advantages, disadvantages, variables, and selecting the right platform. *Front Bioeng Biotechnol* 2016;4:12. doi: 10.3389/fbioe.2016.00012.
18. Wu X, van Dijk EM, Bos IST, Kistemaker LEM, Gosens R. Mouse lung tissue slice culture. *Methods Mol Biol* 2019;1940:297–311. doi: 10.1007/978-1-4939-9086-3_21.
19. Lancaster MA, Knoblich JA. Organogenesis in a dish: Modeling development and disease using organoid technologies. *Science* 2014;345:1247125. doi: 10.1126/science.1247125.
20. Corró C, Novellasdemunt L, Li VSW. A brief history of organoids. *Am J Physiol Cell Physiol* 2020;319:C151–C165. doi: 10.1152/ajpcell.00120.2020.
21. Gao D, Vela I, Sboner A, Iaquinta PJ, Karthaus WR, Gopalan A, et al. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer. *Cell* 2014;159:176–187. doi: 10.1016/j.cell.2014.08.016.
22. Dutta D, Heo I, Clevers H. Disease modeling in stem cell-derived 3D organoid systems. *Trends Mol Med* 2017;23:393–410. doi: 10.1016/j.molmed.2017.02.007.
23. Roelofs C, Hollande F, Redvers R, Anderson RL, Merino D. Breast tumour organoids: Promising models for the genomic and functional characterisation of breast cancer. *Biochem Soc Trans* 2019;47:109–117. doi: 10.1042/bst20180375.
24. Bleijs M, van de Wetering M, Clevers H, Drost J. Xenograft and organoid model systems in cancer research. *EMBO J* 2019;38: e101654. doi: 10.15252/embj.2019101654.
25. Spence JR, Mayhew CN, Rankin SA, Kuhar MF, Vallance JE, Tolle K, et al. Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro. *Nature* 2011;470:105–109. doi: 10.1038/nature09691.
26. Wang Y, Kim R, Gunasekara DB, Reed MI, DiSalvo M, Nguyen DL, et al. Formation of human colonic crypt array by application of chemical gradients across a shaped epithelial monolayer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;5:113–130. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.10.007.
27. Rossi G, Manfrin A, Lutolf MP. Progress and potential in organoid research. *Nat Rev Genet* 2018;19:671–687. doi: 10.1038/s41576-018-0051-9.

28. Wang X, Phan DT, Sobrino A, George SC, Hughes CC, Lee AP. Engineering anastomosis between living capillary networks and endothelial cell-lined microfluidic channels. *Lab Chip* 2016;16: 282–290. doi: 10.1039/c5lc01050k.
29. Dijkstra KK, Cattaneo CM, Weeber F, Chalabi M, van de Haar J, Fanchi LF, et al. Generation of tumor-reactive T cells by coculture of peripheral blood lymphocytes and tumor organoids. *Cell* 2018;174:1586–1598.e12. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.009.
30. Sun CP, Lan HR, Fang XL, Yang XY, Jin KT. Organoid models for precision cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2022;13: 770465. doi: 10.3389/fimmu.2022.770465.
31. Sachs N, Clevers H. Organoid cultures for the analysis of cancer phenotypes. *Curr Opin Genet Dev* 2014;24:68–73. doi: 10.1016/j.gde.2013.11.012.
32. Wilson HV. A new method by which sponges may be artificially reared. *Science* 1907;25:912–915. doi: 10.1126/science.25.649.912.
33. Weiss P, Taylor AC. Reconstitution of complete organs from single-cell suspensions of chick embryos in advanced stages of differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1960;46:1177–1185. doi: 10.1073/pnas.46.9.1177.
34. Evans M. Origin of mouse embryonal carcinoma cells and the possibility of their direct isolation into tissue culture. *J Reprod Fertil* 1981;62:625–631. doi: 10.1530/jrf.0.0620625.
35. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78:7634–7638. doi: 10.1073/pnas.78.12.7634.
36. Li ML, Aggeler J, Farson DA, Hatier C, Hassell J, Bissell MJ. Influence of a reconstituted basement membrane and its components on casein gene expression and secretion in mouse mammary epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:136140. doi: 10.1073/pnas.84.1.136.
37. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature* 2009;459:262265. doi: 10.1038/nature07935.
38. Eiraku M, Takata N, Ishibashi H, Kawada M, Sakakura E, Okuda S, et al. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature* 2011;472:51–56. doi: 10.1038/nature09941.
39. Lancaster MA, Renner M, Martin CA, Wenzel D, Bicknell LS, Hurler ME, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature* 2013;501:373–379. doi: 10.1038/nature12517.
40. Cravero D, Martignani E, Miretti S, Accornero P, Paucullo A, Sharma R, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from bovine epithelial cells and partial redirection toward a mammary phenotype in vitro. *Cell Reprogram* 2015;17:211–220. doi: 10.1089/cell.2014.0087.

41. Qu Y, Han B, Gao B, Bose S, Gong Y, Wawrowsky K, et al. Differentiation of human induced pluripotent stem cells to mammarylike organoids. *Stem Cell Reports* 2017;8:205–215. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.12.023.
42. Pasic L, Eisinger-Mathason TS, Velayudhan BT, Moskaluk CA, Brenin DR, Macara IG, et al. Sustained activation of the HER1/ERK1/2-RSK signaling pathway controls myoepithelial cell fate in human mammary tissue. *Genes Dev* 2011;25:1641–1653. doi: 10.1101/gad.2025611.
43. Williams KE, Lemieux GA, Hassis ME, Olshen AB, Fisher SJ, Werb Z. Quantitative proteomic analyses of mammary organoids reveals distinct signatures after exposure to environmental chemicals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:E1343–E1351. doi: 10.1073/pnas.1600645113.
44. Briem E, Ingthorsson S, Traustadottir GA, Hilmarisdottir B, Gudjonsson T. Application of the D492 cell lines to explore breast morphogenesis, EMT and cancer progression in 3D culture. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2019;24:139–147. doi: 10.1007/s10911-018-09424-w.
45. Qu Y, Han B, Yu Y, Yao W, Bose S, Karlan BY, et al. Evaluation of MCF10A as a reliable model for normal human mammary epithelial cells. *PLoS One* 2015;10:e0131285. doi: 10.1371/journal.pone.0131285.
46. Sumbal J, Budkova Z, Traustadóttir GÁ, Koledova Z. Mammary organoids and 3D cell cultures: Old dogs with new tricks. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2020;25:273–288. doi: 10.1007/s10911-020-09468-x.
47. Sato T, Stange DE, Ferrante M, Vries RG, Van Es JH, Van den Brink S, et al. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. *Gastroenterology* 2011;141:1762–1772. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.050.
48. Goldhammer N, Kim J, Timmermans-Wielenga V, Petersen OW. Characterization of organoid cultured human breast cancer. *Breast Cancer Res* 2019;21:141. doi: 10.1186/s13058-019-1233-x.
49. Nguyen-Ngoc KV, Cheung KJ, Brenot A, Shamir ER, Gray RS, Hines WC, et al. ECM microenvironment regulates collective migration and local dissemination in normal and malignant mammary epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:E2595E2604. doi: 10.1073/pnas.1212834109.
50. Duarte AA, Gogola E, Sachs N, Barazas M, Annunziato S, de Ruiter JR, et al. BRCA-deficient mouse mammary tumor organoids to study cancer-drug resistance. *Nat Methods* 2018;15: 134–140. doi: 10.1038/nmeth.4535.
51. Mazzucchelli S, Piccotti F, Allevi R, Truffi M, Sorrentino L, Russo L, et al. Establishment and morphological characterization of patient-derived organoids from breast cancer. *Biol Proced Online* 2019;21:12. doi: 10.1186/s12575-019-0099-8.

52. Stevens KR, Pabon L, Muskheli V, Murry CE. Scaffold-free human cardiac tissue patch created from embryonic stem cells. *Tissue Eng Part A* 2009;15:1211–1222. doi: 10.1089/ten.tea.2008.0151.
53. Suga H, Kadoshima T, Minaguchi M, Ohgushi M, Soen M, Nakano T. Self-formation of functional adenohypophysis in three-dimensional culture. *Nature* 2011;480:57–62. doi: 10.1038/nature10637.
54. Muguruma K, Nishiyama A, Kawakami H, Hashimoto K, Sasai Y. Self-organization of polarized cerebellar tissue in 3D culture of human pluripotent stem cells. *Cell Rep* 2015;10:537–550. doi: 10.1016/j.celrep.2014.12.051.
55. Koehler KR, Mikosz AM, Molosh AI, Patel D, Hashino E. Generation of inner ear sensory epithelia from pluripotent stem cells in 3D culture. *Nature* 2013;500:217–221. doi: 10.1038/nature12298.
56. Nie J, Hashino E. Generation of inner ear organoids from human pluripotent stem cells. *Methods Cell Biol* 2020;159:303–321. doi: 10.1016/bs.mcb.2020.02.006.
57. Takebe T, Sekine K, Enomura M, Koike H, Kimura M, Ogaeri T, et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature* 2013;499:481–484. doi: 10.1038/nature12271.
58. McCracken KW, Catá EM, Crawford CM, Sinagoga KL, Schumacher M, Rockich BE, et al. Modelling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids. *Nature* 2014;516:400–404. doi: 10.1038/nature13863.
59. Dye BR, Hill DR, Ferguson MA, Tsai YH, Nagy MS, Dyal R, et al. In vitro generation of human pluripotent stem cell derived lung organoids. *Elife* 2015;4:e05098. doi: 10.7554/eLife.05098.
60. Huch M, Bonfanti P, Boj SF, Sato T, Loomans CJ, van de Wetering M, et al. Unlimited in vitro expansion of adult bi-potent pancreas progenitors through the Lgr5/R-spondin axis. *EMBO J* 2013;32: 2708–2721. doi: 10.1038/emboj.2013.204.
61. Boj SF, Hwang CI, Baker LA, Chio II, Engle DD, Corbo V, et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer. *Cell* 2015;160:324–338. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.021.
62. Revah O, Gore F, Kelley KW, Andersen J, Sakai N, Chen X, et al. Maturation and circuit integration of transplanted human cortical organoids. *Nature* 2022;610:319–326. doi: 10.1038/s41586-022-05277-w.
63. Silva AC, Matthys OB, Joy DA, Kauss MA, Natarajan V, Lai MH, et al. Co-emergence of cardiac and gut tissues promotes cardiomyocyte maturation within human iPSC-derived organoids. *Cell Stem Cell* 2021;28:2137–2152.e6. doi: 10.1016/j.stem.2021.11.007.

64. Uzquiano A, Kedaigle AJ, Pigoni M, Paulsen B, Adiconis X, Kim K, et al. Proper acquisition of cell class identity in organoids allows definition of fate specification programs of the human cerebral cortex. *Cell* 2022;185:3770–3788.e27. doi: 10.1016/j.cell.2022.09.010.
65. Wang T, Zhang N, Fan S, Zhao L, Song W, Gong Y, et al. Establishment of human distal lung organoids for SARS-CoV-2 infection. *Cell Discov* 2021; 7: 108. doi: 10.1038/s41421-02100346-2.
66. Teriyapirom I, Batista-Rocha AS, Koo BK. Genetic engineering in organoids. *J Mol Med (Berl)* 2021;99:555–568. doi: 10.1007/s00109-020-02029-z.
67. Ebrahimi N, Nasr Esfahani A, Samizade S, Mansouri A, Ghanaatian M, Adelian S, et al. The potential application of organoids in breast cancer research and treatment. *Hum Genet* 2022;141:193208. doi: 10.1007/s00439-021-02390-0.
68. Drost J, van Boxtel R, Blokzijl F, Mizutani T, Sasaki N, Sasselli V, et al. Use of CRISPR-modified human stem cell organoids to study the origin of mutational signatures in cancer. *Science* 2017; 358:234–238. doi: 10.1126/science.aao3130.
69. Zhang Z, Christin JR, Wang C, Ge K, Oktay MH, Guo W. Mammary-stem-cell-based somatic mouse models reveal breast cancer drivers causing cell fate dysregulation. *Cell Rep* 2016;16: 3146–3156. doi: 10.1016/j.celrep.2016.08.048.
70. Sonntag F, Schilling N, Mader K, Gruchow M, Klotzbach U, Lindner G, et al. Design and prototyping of a chip-based multimicro-organoid culture system for substance testing, predictive to human (substance) exposure. *J Biotechnol* 2010;148:70–75. doi: 10.1016/j.jbiotec.2010.02.001.
71. Hu Y, Sui X, Song F, Li Y, Li K, Chen Z, et al. Lung cancer organoids analyzed on microwell arrays predict drug responses of patients within a week. *Nat Commun* 2021;12:2581. doi: 10.1038/s41467-021-22676-1.
72. Jiao H, Zhang YN, Song YQ, Liu Y, Wang XL. Advances in research and application of breast cancer organoids (in Chinese). *J Clin Rehabil Tis Eng Res* 2021;25:1122–1128. doi: 10.3969/j.issn.2095-4344.2180.
73. Sung JH, Wang YI, Narasimhan Sriram N, Jackson M, Long C, Hickman JJ, et al. Recent advances in body-on-a-chip systems. *Anal Chem* 2019;91:330–351. doi: 10.1021/acs.analchem.8b05293.
74. Walsh AJ, Cook RS, Sanders ME, Aurisicchio L, Ciliberto G, Arteaga CL, et al. Quantitative optical imaging of primary tumor organoid metabolism predicts drug response in breast cancer. *Cancer Res* 2014;74:5184–5194. doi: 10.1158/0008-5472.Can14-0663.
75. Campaner E, Zannini A, Santorsola M, Bonazza D, Bottin C, Cancila V, et al. Breast cancer organoids model patient-specific response to drug treatment. *Cancers (Basel)* 2020;12:3869. doi: 10.3390/cancers12123869.

76. Breslin S, O'Driscoll L. The relevance of using 3D cell cultures, in addition to 2D monolayer cultures, when evaluating breast cancer drug sensitivity and resistance. *Oncotarget* 2016;7:4574545756. doi: 10.18632/oncotarget.9935.
77. Hofmann S, Cohen-Harazi R, Maizels Y, Koman I. Patientderived tumor spheroid cultures as a promising tool to assist personalized therapeutic decisions in breast cancer. *Transl Cancer Res* 2022;11:134–147. doi: 10.21037/tcr-21-1577.
78. Pham MT, Pollock KM, Rose MD, Cary WA, Stewart HR, Zhou P, et al. Generation of human vascularized brain organoids. *Neuroreport* 2018;29:588–593. doi: 10.1097/wnr.0000000000001014.



BÖLÜM 2

Testiküler İmmünite

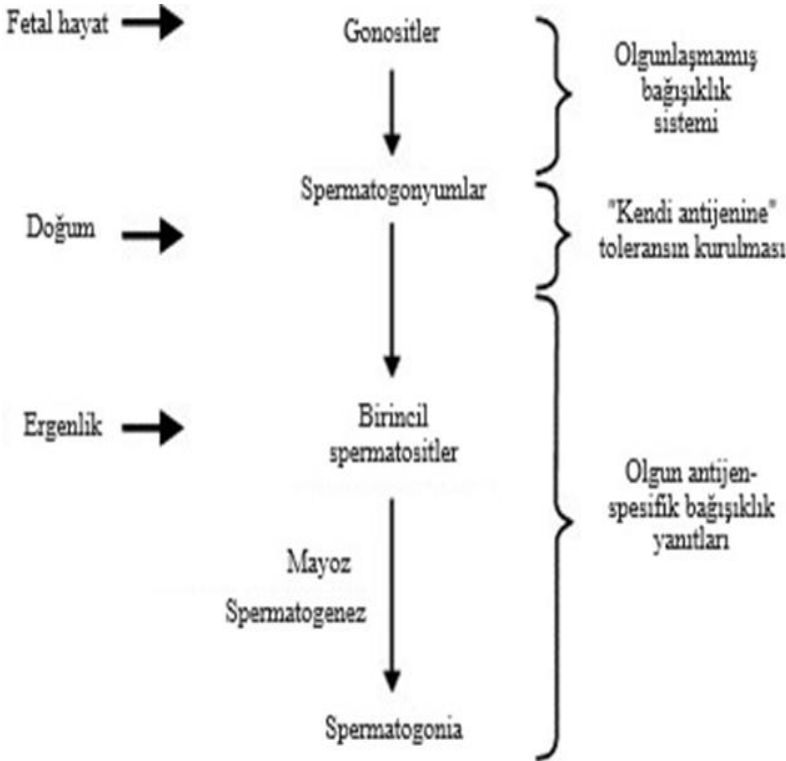
Zeliha İrem Türk¹ & Ahmet Tektemur²

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D., Orcid: 0009-0003-3061-2710

² Doç. Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D., Orcid:0000-0002-2476-0413

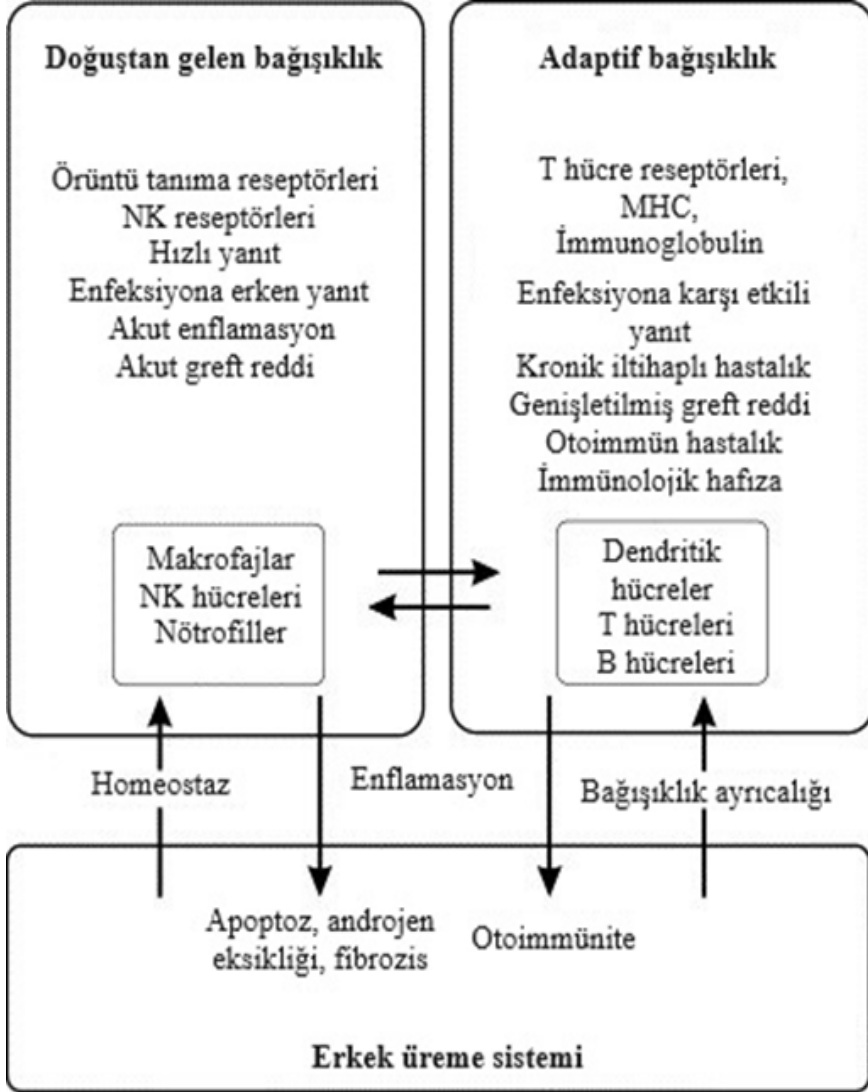
GİRİŞ

Erkek üreme sistemi, özellikle de sperm hücreleri, bağışıklık sistemi açısından eşsiz bir meydan okuma sunar. İnsan testisleri, hematopoietik sistemle kıyaslanabilecek derecede üretken ve karmaşık bir süreçle sürekli olarak spermatogonyal kök hücrelerden farklılaşmış sperm hücreleri üretir. Ancak, bu hücrelerin farklılaşması, bireyin cinsel olgunluğa eriştiği döneme, yani bağışıklık sisteminin gelişimini tamamlayıp sistemik tolerans geliştirdiği zamandan çok sonra başlar (Şekil 1). İnsanlarda, lenfositlerin düzenlenmesi ve mayoz öncesi ilk ciddi spermatositlerin ortaya çıkışı arasında genellikle on yıl veya daha fazla bir süre vardır. Bu durum, spermatogenik hücrelerin, bağışıklık sistemi tarafından 'yabancı' veya 'ölgün olmayan' olarak algılanabilecek çok sayıda hücreye özgü protein ve molekül ifade etmesine yol açar (Hedger, 2015a). Sperm bu yabancı moleküllere karşı immün sistemi uyararak bir inflamasyonla cevap vermez bu durum testisler tarafından oluşturulan özel mikroçevre ve testiküler bağışıklık ayrıcalığı kavramıyla ilişkilidir.



Şekil 1. Spermatogenez süreci ve bağışıklık sisteminin olgunlaşması (Hedger, 2015a).

Erkek üreme sistemi, enfeksiyonlara karşı korunmayı sağlamak için doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklık sistemlerini düzenler (Şekil 2). Aynı zamanda, spermatojenik hücrelerin korunması amacıyla antijene özgü bağışıklığı baskılayarak bağışıklık ayrıcalığı sağlar (Hedger, 2015b).



Şekil 2. Erkek üreme sistemiyle etkileşimleri doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin bileşenleri ve özellikleri (Hedger, 2015b, s. 2).

1. Testiküler İmmünite

1.1. Testislerde İmmün Sistem

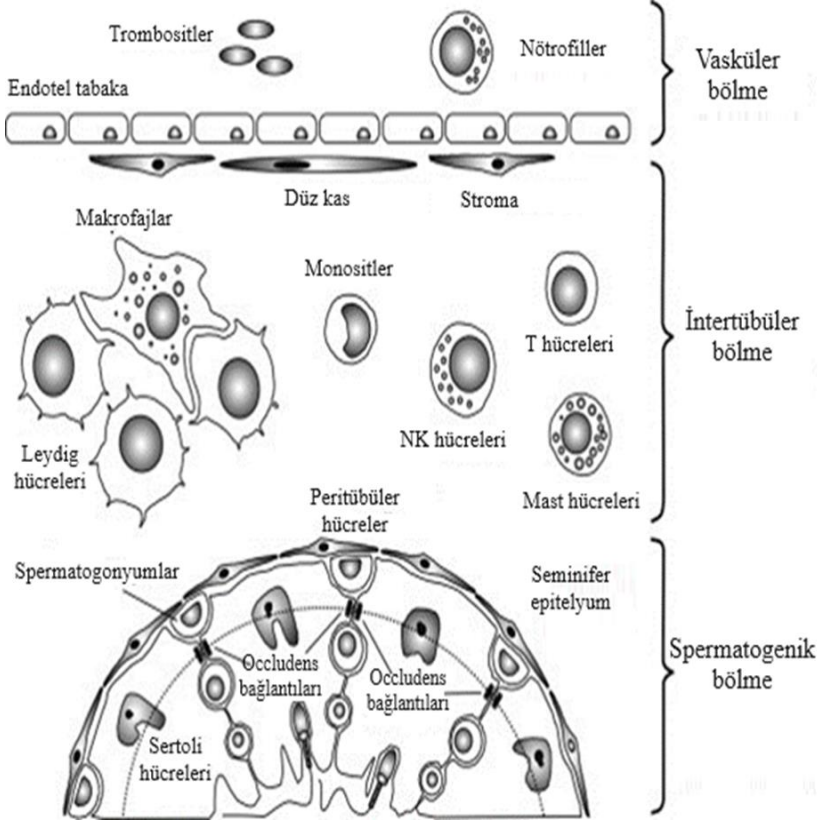
Testisler, erkek üreme sisteminin temel organları olup, sperm üretimi ve testosteron salgılanması gibi hayati işlevleri yerine getirir. Bağışıklık sistemi ise vücudu enfeksiyonlara ve hastalıklara karşı koruyan karmaşık bir savunma mekanizmasıdır. Normalde vücuttaki tüm dokular bağışıklık sisteminin sürekli gözetimi altındadır. Ancak testisler, bağışıklık sisteminin bazı işlevlerinden kısmen muaf tutulur. Bu durum, "bağışıklık ayrıcalığı" olarak adlandırılır ve testislerin kendi içinde benzersiz bir bağışıklık ortamına sahip olmasını sağlar.

Bağışıklık ayrıcalığı, göz, beyin, uterus, özellikle de testislerin, bağışıklık sistemine karşı kısmi bir koruma mekanizması geliştirdiği bir durumdur. Bu dokular, bağışıklık yanıtının daha az yoğun olduğu veya hiç olmadığı bölgeler olarak tanımlanır. Bu ayrıcalık, sperm hücrelerinin yabancı antijen olarak algılanmasını ve bağışıklık sistemi tarafından hedef alınmasını önler. Böylece, testislerin ve sperm hücrelerinin normal işlevlerini sürdürebilmeleri sağlanır. Bağışıklık ayrıcalığı, üreme sağlığı ve fertilité için kritik bir öneme sahiptir (Zhao vd., 2014).

Testiste bağışıklık ayrıcalığı, üreme biyolojisi ve bağışıklık bilimi açısından önemli bir araştırma konusudur. Bu alandaki araştırmalar, erkek üreme sağlığı, infertilite sorunları ve testis hastalıklarının anlaşılması ve tedavi edilmesi açısından büyük önem taşır. Ayrıca, testis bağışıklık ayrıcalığının mekanizmalarının anlaşılması, otoimmün hastalıklar ve bağışıklık sisteminin diğer yönleriyle ilgili yeni bilgiler sağlayabilir.

Memeli testisi immünolojik olarak vasküler bölme, intertübüler (veya intersitysel) bölme ve spermatogenik bölme olmak üzere üç farklı bölmeden oluşur (Şekil 3). Vasküler bölme ile intertübüler bölme, sıkı bir endotel tabakasıyla ayrılırken; intertübüler ve spermatogenik bölmeler, bir peritübüler myoid hücre tabakasıyla ve bitişik sertoli arasındaki tıkalıcı bağlantılarla ayrılır. Vasküler bölmede endotel hücreleri, plateletler ve nötrofiller yer almaktadır. Bu hücreler, kan damarlarının iç yüzeyini kaplar ve bağışıklık tepkisinde rol oynar. İntertübüler bölmede makrofajlar, leydig hücreleri, monositler, doğal öldürücü hücreler, T hücreleri ve mast hücreleri bulunur. Bu hücreler, lenfatik sistemin bir parçasıdır ve bağışıklık tepkilerini düzenlerler. Spermatogenik bölmede spermatogonia, sertoli hücreleri ve peritübüler hücreler yer alır. Spermatogenik kompartman, sperm üretiminin gerçekleştiği yerdir. Sertoli hücreleri, kan-testis bariyerini oluşturan occluding junctions (sıkı bağlantılar) ile birbirine bağlıdır ve spermatogenik hücreleri korur. Sertoli hücreleri, spermatogonia hücrelerini besler ve gelişimlerini

desteklerken, peritübüler hücreler tübüllerin etrafında destekleyici bir yapı sağlar. Normal koşullar altında monositler, makrofajlar, T hücreleri, NK hücreleri ve bazı türlerde mast hücreleri veya eozinofiller, intertübüler bölmeye kısmen serbest erişime sahiptir, ancak seminiferöz epitelyumun kan-testis bariyerinin tamamen dışındadırlar. Nötrofiller spesifik immünolojik olaylar haricinde vasküler bölmeyle sınırlıdır.



Şekil 3. Testisin immünolojik kısımları (Hedger, 2015a).

Seminifer tübüller, miyoid peritübüler hücreler (MPC'ler) ve bazal lamina tarafından oluşturulan çevresel bir tabaka ile çevrilmiştir; bu yapılar sınırlayıcı ve destekleyici rol oynarlar. MPC'ler ve Sertoli hücreleri (SC'ler), seminifer epitelyumun çevresindeki bazal lamina oluşumunda kilit rol oynarlar. Bu yapılar, tübüller duvarın hem MPC'leri hem de bazal laminayı içermesini sağlar. Seminifer epitel ise, bazal laminadan tübüler lümene uzanan sütun şeklindeki SC'ler ve bunlar tarafından desteklenen gelişmekte olan germ hücrelerinden oluşur, bu da spermatogeneze uygun mikro ortam sağlar. Ayrıca, bu tabaka kan-testis bariyerini

oluşturarak otoimmün tepkileri yavaşlatır ve dengelemeye yardımcı olur (Lie vd., 2013), (Dym & Fawcett, 1970).

Testiküler immün ve somatik hücreler arasındaki işlevsel ilişki, testislerdeki bağışıklık ayrıcalığının korunmasında kritik bir rol oynar. Makrofajlar ve dendritik hücreler gibi immün hücreler, somatik hücrelerle etkileşime girerek yerel bağışıklık tepkilerini düzenler ve böylece otoimmün bir yanıt tetiklenmeden bağışıklık ayrıcalığı sağlanır. Bu ilişki, yapısal ve immünolojik destek sağlayarak spermatogenezi destekleyen Leydig ve Sertoli hücrelerinin rolü incelendiğinde daha da belirginleşir.

1.2. Testiküler İmmün Hücreler

1.2.1. Testiküler Makrofaj Hücreleri

İnterstisyel boşluklar testisin yalnızca küçük bir bölümünü temsil eder, ancak bağışıklık hücrelerinin çoğu türü bu boşluklarda bulunabilir. Makrofajlar, antijen sunan hücreler ailesindendir. Testis makrofajları, diğer dokularda bulunan makrofajlarla karşılaştırıldığında kısmen düşük inflamatuvar yanıtlar ve yüksek immüno-supresif özellikler gösterirler (Kern vd., 1995). Bu fenotipler testisin bağışıklık ayrıcalığını destekler. Buna karşılık, orşitte dolaşımdaki makrofajlar testise önemli ölçüde sızar ve spermatogeneze zarar verir (Rival vd., 2008; Theas vd., 2008). Yapılan klinik gözlemler, aspermatogenez ve infertilite hastalarının testislerinde yüksek makrofaj sayıları olduğunu ortaya koymuş ve dolaşımdaki makrofajlar ile spermatogenez arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Frongieri vd., 2002).

1.2.2. Testiküler Dendritik Hücreleri

Dendritik hücreler (DC'ler), testis interstisyel boşluklarında bulunur ve normal testiste interstisyel hücrelerin küçük bir popülasyonunu oluşturur; sayıları makrofajların 1/10' una ulaşır. EAO (DeneySEL Otoimmün Orşit) durumunda DC sayılarının önemli ölçüde artması, bu hücrelerin testiküler otoimmün yanıtta rol oynayabileceğini düşündürmektedir. En güçlü antijen sunan hücreler olan DC'ler, allo-antijenlere yanıt olarak lenfositlerin aktivasyonunu ve farklılaşmasını indükler, ancak fizyolojik koşullar altında T hücrelerini oto-antijenlere toleranslı hale getirerek otoimmün yanıtı en aza indirir (Banchereau & Steinman, 1998). Testisteki DC'lerin işlevleri, sayılarının az olması nedeniyle henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Normal testisteki DC'ler olgunlaşmamış fenotipler sergiler (Rival vd., 2007). Testis DC'leri ve testiküler drenaj lenf düğümlerinden gelen DC'ler, fizyolojik koşullar altında lenfositleri aktive etmez. Bu durum, testiküler DC'lerin

toleranslı bir statüde olduğunu göstermektedir. EAO bulunan sıçanlarda ise DC'ler olgun özellikler sergiler (Guazzone vd., 2011).

1.2.3. Testiküler Lenfositler

Lenfositler, fizyolojik koşullar altında sıçan testisinin interstisyel boşluklarında her zaman bulunur (Hedger & Meinhardt, 2000). Testis lenfositlerinin çoğunluğu T hücreleridir; bunlar arasında CD8+ hücreleri daha baskındır ve CD4+ hücreleri daha nadirdir. Normal testiste B hücreleri bulunmaz. Ancak, EAO ve sperm otoimmünitesi olan infertil hastalarda lenfosit sayısı önemli ölçüde artar (El-Demiry vd., 1987; Lustig vd., 1993), bu da inflamatuvar koşullar altında lenfositlerin testis patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir. Sıçan testisi ayrıca doğal öldürücü (NK) T hücreleri ve CD4+CD25+ düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) gibi immün düzenleyici T hücrelerini içerir. Treg'ler, vazektomi modellerinde periferik toleransı destekleyen ve sperm antijenlerine karşı tolerojenik ve otoimmün yanıtı kontrol eden güçlü immünoşüpresif hücrelerdir (Wheeler vd., 2011). Otoimmün ilişkili orşit geçiren bir sıçan testisinde lenfosit alt kümeleri kayması gözlemlenir (Jacobo vd., 2009). Pankreas adacık hücresi allogreftlerini alan fare testisleri, bellek T hücrelerini yok eder ve Treg'leri toplar (Dai vd., 2005; Nasr vd., 2005). Bu gözlemler, Treg'lerin testis immün ayrıcalığına katkıda bulunduğunu göstermektedir. Testiste NK hücrelerinin rolleri henüz bildirilmemiştir.

1.2.4. Testiküler Mast Hücreleri

Mast hücreleri, testiste ki en önemli immün hücre popülasyonları arasındadır ve sayılarının artışı erkek infertilitesi ile ilişkilendirilmiştir (Hussein vd., 2005). EAO modellerinde mast hücrelerinin sayısı 10 kattan fazla artar (Iosub vd., 2006). Bu hücreler, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini indükleyerek doku fibrozu ve skleroz ile sonuçlanan serin proteaz triptaz salgılar (Abe vd., 1998). Bu nedenle, testiste fibrozis türlerinden biri olan granülom oluşumu infertil hastalarda ve EAO modellerinde sıklıkla gözlenir (Apa vd., 2002). Enflamatuvar düzenlemeye ek olarak, mast hücreleri düzenleyici T hücresi toleransı için temel araçlardır (Lu vd., 2006). Ancak, mast hücrelerinin testiküler immün ayrıcalığı korumadaki işlevleri belirsizliğini korumaktadır.

1.3. Testiküler Somatik Hücreler

1.3.1. Leydig Hücreleri

Leydig hücreleri, luteinize edici hormonun (LH) regülasyonu altında androjen sentezini gerçekleştirir. Androjenlerin uygulanması, otoimmün hastalıkların basılanmasına katkı sağlar (Cutolo, 2009). Luteinize edici hormon antagonistlerinin

erkeklerde T düzenleyici hücre (Treg) düzeylerini düşürdüğü ve doğal öldürücü (NK) hücre düzeylerini artırdığı bilinmektedir (Page vd., 2006). Ayrıca, testosteronun sıçanlarda deneysel otoimmün orşit (EAO) induksiyonunu inhibe ettiği gözlemlenmiştir (Fijak vd., 2011). Testislerde androjenler, androjen reseptörünü eksprese eden sertoli hücreleri (SC'ler) üzerinde etkili olur. Farelerde Sertoli hücrelerinde androjen reseptörünün koşullu olarak devre dışı bırakılması, muhtemelen kan-testis bariyeri (BTB) geçirgenliğinin artması nedeniyle testislerin bağışıklık ayrıcalığını bozar (Meng vd., 2005, 2011).

Androjenler, testisin bağışıklık sistemine, yerel bağışıklık tepkilerini ve otoantijenlere karşı sistemik toleransı olumsuz etkileyerek katkıda bulunabilir. İnterstisyel boşlukta yer alan baskın hücreler olan Leydig hücreleri, androjen üretir, seminifer tübüllerde spermiyogenezi düzenler ve aynı zamanda periferik dolaşım yoluyla testis dışındaki organları hedefler (Rokade & Madan, 2016). Androjenler, testisin dokuya özgü hücreleri tarafından üretilen anti- ve pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu düzenleyerek immün baskılayıcı etkiler gösterir (Cutolo vd., 2004; Li vd., 2012). Leydig hücrelerinin, testislerdeki açık bağışıklık yanıtlarını sınırlamak amacıyla testislerdeki lökosit sayısını düzenleme yeteneği uzun süredir bilinmektedir (Hedger & Meinhardt, 2000; Wang vd., 1994).

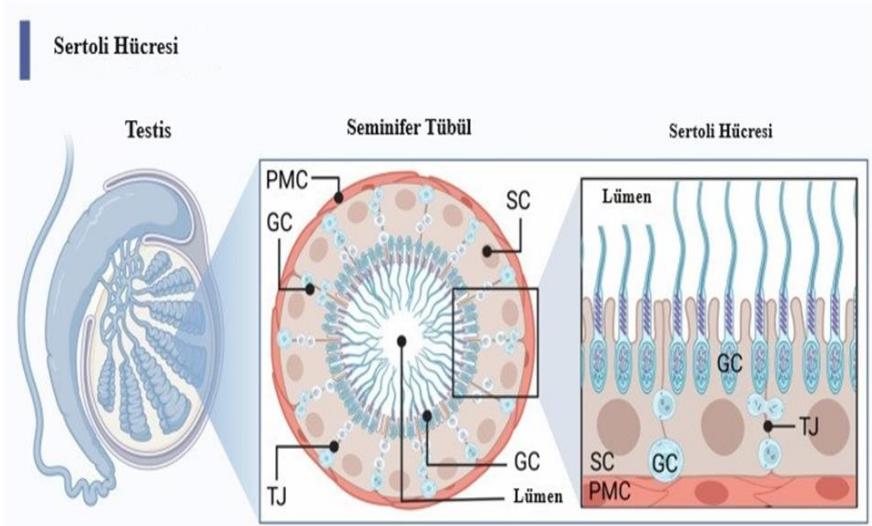
1.3.2. Sertoli Hücreleri

Sertoli hücreleri (SC) ve germ hücreleri (GC), peritübüler miyoid hücreler (PMC) ile çevrili olan seminifer tübüllerde yer alır. Sertoli hücreleri, spermatogenezi desteklemek ve germ hücrelerini bağışıklık tepkilerinden korumak için çalışır. Bu hücreler, komşu Sertoli hücreleriyle sıkı bağlantılar (TJ) kurarak kan-testis bariyerini oluştururlar (Washburn & Dufour, 2023).

Sertoli hücreleri, testis homeostazisini korumak için apoptotik hücreleri ve kalıntı cisimleri uzaklaştırmak amacıyla fagositoz işlevini kullanır (Nakanishi & Shiratsuchi, 2004). Erkek germ hücreleri spermatogenez sırasında genellikle apoptoza uğrar ve uzayan spermatidlerin fazla sitoplazması artık cisimler olarak atılır. Sertoli hücrelerinin, tüm apoptotik germ hücrelerini ve artık cisimleri fagosit etmesi gerekmektedir (Nakanishi & Shiratsuchi, 2004). Sertoli hücrelerinin fagositoz işlevi, (1) büyük erkek germ hücrelerinin farklılaşma sürecini tamamlaması için gerekli alanın sağlanması, (2) apoptotik germ hücrelerinin neden olduğu zararlı bileşenlerin uzaklaştırılması, (3) otoantijenlerin yok edilmesi ki bu, potansiyel bir otoimmün tepkiyi tetikleyebilir, ve (4) apoptotik germ hücrelerinin bileşenlerinin ve artık cisimlerin enerji kaynağı olarak sertoli hücreleri tarafından geri dönüştürülmesi yollarıyla spermatogeneze yardımcı olur (Nakanishi & Shiratsuchi, 2004). Sertoli hücrelerinin fagositik aktiviteleri, fosfatidilserin (PS) ve

sınıf B temizleyici reseptör tip I (SR-BI) arasındaki etkileşim gibi evrensel mekanizmaları içerir (Nakanishi & Shiratsuchi, 2004; Savill & Fadok, 2000). Ayrıca, Axl, Tyro3 ve Mer (TAM) tirozin kinaz reseptörleri ve bunların işlevsel ortağı olan büyümeyi durduran spesifik gen 6 (Gas6), sertoli hücrelerinin apoptotik germ hücrelerini etkili bir şekilde fagosite etmesi için gereklidir (Nakanishi & Shiratsuchi, 2004). Sertoli hücreleri, fagositik aktivitelerinin yanı sıra testiküler interstisyumdaki T lenfositlerinin ve makrofajların inflamatuvar yanıtlarını da inhibe ederek testis immün korumasına katkı sağlar (Zhao vd., 2014).

Sertoli hücreleri, testiste immün koruyucu bir ortam sağlama özelliğiyle bilinirler (Şekil 4). Bu bağışıklık koruyucu ortam, büyük olasılıkla Sertoli hücrelerinin yüzeyinde ifade edilen ve salgılanan çeşitli faktörler ve moleküller tarafından oluşturulur. Bu immünsüpresif (bağışıklık sistemini baskılayan) özellikler, allograft ve ksenograftların birlikte nakledildiği bir deneyde gözlemlenmiştir. Suarez-Pinzon W. ve arkadaşlarının NOD (Obez olmayan diyabetik) fareler üzerinde yapmış olduğu çalışma sonucunda ise Sertoli hücrelerinin, normal testislerde kullanılan ve gelişen germ hücrelerini otoimmün saldırılardan koruma özelliğine benzer şekilde, TGF- β 1 (Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β 1) üretimi yoluyla diğer hücreleri koruyabildiğini ortaya koymaktadır (Suarez-Pinzon vd., 2000).



Şekil 4. Seminifer Tübüller ve Sertoli Hücreleri (Washburn & Dufour, 2023).

Spermatogenik hücreler, özellikle spermatogonyalar, bağışıklık tepkilerine karşı korunmak için büyük ölçüde kan-testis bariyerine (BTB) güvenirlir. Bu

hücreler spermatogenez sürecinin farklı aşamalarından geçerken, BTB onları sistemik bağışıklık gözetiminden korur. BTB'nin bütünlüğü, germ hücrelerine özgü antijenlere maruz kalmaktan kaynaklanabilecek otoimmün reaksiyonları önlemek için çok önemlidir. Bu nedenle, spermatogenik hücrelerin hayatta kalması ve farklılaşması tartışıldığında, BTB'nin işlevinin anlaşılması kritik bir öneme sahiptir.

1.3.3. Spermatogenik Seri Hücreler

Spermatogonia, erkek üreme sisteminde germ hücrelerinin en erken formunu temsil eder ve diğer mayotik ve mayotik sonrası aşamalarındaki germ hücrelerinden farklı olarak, kan-testis bariyeri (BTB) tarafından testiküler interstisyel bağışıklık hücrelerinden ayrılmaz. Bu durum, spermatogoniaların inflamatuvar koşullardan kaynaklanan hasarlara karşı daha hassas olmalarına yol açar. Araştırmalar, spermatogoniaların enfeksiyonlara karşı gösterdikleri immün yanıtların zayıf olduğunu ve bu yanıtların aktif interferon ekspresyonu olmadan bile testislerin tolere edici özelliğini korumaya yardımcı olmadığını göstermiştir (Dejucq vd., 1998).

Erken spermatidler ve spermatositler gibi daha ileri pakiten aşamalarındaki hücreler, virüs tarafından etkisiz hale getirildikleri zaman çok zayıf bir immün yanıt sergilerler. Örneğin, in vitro deneylerde Sendai virüsü kullanılarak yapılan çalışmalarda, bu hücrelerin çok düşük seviyelerde interferon (IFN) eksprese ettiği gözlemlenmiştir (Dejucq vd., 1995). Ancak, mayotik ve mayotik sonrası germ hücreleri, Fas ligandını (FasL) eksprese ederler ve bu sayede lenfosit sayısının sınırlandırılmasına katkıda bulunarak apoptozu indükleyebilir (D'Alessio vd., 2001).

Bu germ hücrelerinin kendileri tarafından sergilenen antiviral yanıtlar yetersiz kalırken, testislerin seminifer tübüllerinde yer alan sertoli hücreleri ve peritübüler hücreler bu hücrelerin korunmasına yardımcı olur. Öte yandan, interstisyumda bulunan leydig hücreleri ve bağışıklık hücreleri, germ hücrelerinin gelişimine zarar vermeden virüslere karşı koruma sağlayarak bağışıklık yanıtlarını düzenlemede önemli roller üstlenirler (Dejucq vd., 1995; Dejucq & Jégou, 2001; Melaine vd., 2003). Bu etkileşimler, testisin kompleks immün düzenleyici ağını ve germ hücrelerinin korunması ve fonksiyonunun devamlılığı için gereken koordinasyonu göstermektedir.

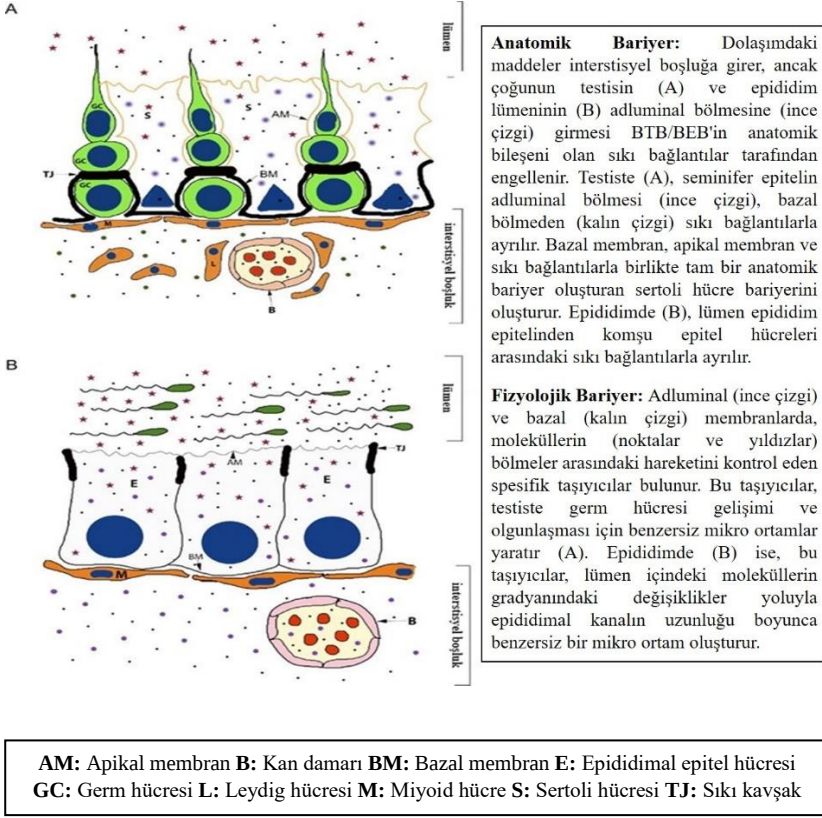
Germ hücreleri, doğrudan koruyucu immün tepkiler geliştirmek yerine, daha çok testisin diğer hücreleri tarafından sağlanan korumaya bağlıdır.

1.3.4. Kan-Testis Bariyeri

Testisler, gelişen germ hücrelerini kandan izole eden çeşitli hücresel bağlantılarla karakterize benzersiz bir bağışıklık ortamına sahiptir. İki komşu sertoli hücresi arasındaki sıkı bağlantılar (TJ'ler), gap junction, desmozom benzeri bağlantılar ve bazal ektoplazmik özelleşmeler, seminifer tübüllerde kan-testis bariyerini (BTB) oluşturur. BTB'nin ana işlevi üç kategoriye ayrılabilir: anatomik, fizyolojik ve immünolojik (Şekil 5), (Şekil 6). Bu kategoriler, testislerdeki bağışıklık ortamını tanımlamak için etkileşimde bulunur (Dutta vd., 2022). BTB, testislerin bağışıklık ayrıcalığının sağlanmasında kritik bir rol oynar, ancak bu ayrıcalığın korunması, sadece anatomik bir bariyerle değil, aynı zamanda immünolojik ve fizyolojik düzenleyici mekanizmalarla da mümkündür. Bu mekanizmalar, testiküler somatik ve immün hücrelerin entegre fonksiyonlarıyla desteklenir ve spermatogenezin sağlıklı bir şekilde devam etmesini sağlar.

Anatomik bariyer, daha gelişmiş (haploid) germ hücrelerinin kana ulaşmasını kısıtlayan bağlantıların işlevine dayanır. BTB, antijen ve antikorları ayırarak preleptoten (mayoz I bölünmede profaz I'in en erken aşaması) spermatositlerin ve spermatogonia'nın antijenik moleküllerini ifade etmesini önleyerek spermatogenez sürecini sorunsuz bir şekilde devam ettirir. Bu süreçte, hücre bağlantılarının işlevi önemlidir ve testisin immün ayrıcalığını tanımlar (Dym & Fawcett, 1970).

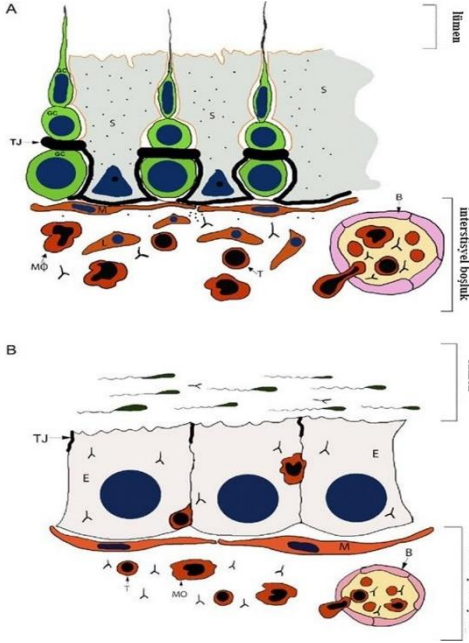
Fizyolojik bariyer, interstisyel ortamı oluşturan taşıyıcılara dayanır. BTB'nin işlevsel dinamikleri, çeşitli sitokinler (örn. TGF- β 3, IL-1 α ve TNF- α), endokrin ve parakrin faktörler, büyüme faktörleri ve nitrik oksit (NO) gibi moleküller tarafından düzenlenir (Oduwole vd., 2018; Sluka vd., 2006; Syriou vd., 2018). BTB, boşluk bağlantılarındaki N-kadherin/ β -katenin koordinasyonu ve sıkı bağlantı noktalarındaki okludin/ZO-1'in koordinasyonu ile korunur. Bu proteinler, F-aktin demetlerine bağlanarak hücreler arası bağlantıları ve hücre iskeletini destekleyerek BTB'nin dayanıklılığını ve işlevselliğini sağlar (Su vd., 2020).



Şekil 5. Kan-Testis Bariyerinin immünolojik ve fizyolojik kategorileri (Mital vd., 2011).

İmmünolojik bariyer, sistemik immün tepkilerin sınırlandırılmasına ve otoantijenik germ hücrelerinin korunmasına dayanır. Testisin immün ayrıcalığı, yalnızca BTB'nin sağladığı bariyerle değil, aynı zamanda immün düzenleyici testiküler somatik ve immün hücrelerin entegre fonksiyonlarıyla da sağlanır. Bu hücreler, yerel bağışıklık tepkilerini baskılar ve spermatogenez sürecini korur. Spermatogenezin tamamlanması, preleptoten ve leptoten fazlarındaki spermatositlerin seminifer epitelin bazal kısmından BTB'yi geçerek apikal bölmeye göçünü gerektirir. Bu süreç, sertoli-sertoli ve sertoli-germ hücre bağlantılarının sökölüp yeniden birleştirilmesini içerir (Smith & Braun, 2012).

BTB, testosteron ve TGF- β 2 gibi faktörlerin koordinasyonu ile kontrol edilen açılma ve kapanma dinamiklerine sahiptir. Bu dinamik süreç, integral membran proteinlerinin endositozu ile düzenlenir ve böylece preleptoten spermatositlerin geçişine izin verilirken, immünolojik bariyer tehlikeye atılmaz (Yan vd., 2008).



İmmünolojik Bariyer: İmmünolojik bileşen, immüoglobulinlerin (Y) ve bağışıklık hücrelerinin (makrofajlar ve T hücreleri) girişini engeller. Testiste (A), otoantijenik germ hücreleri hem bazal hem de adluminal bölmelerde bulunur. Germ hücresi otoantijenleri Sertoli hücrelerinde de bulunur ve bu hücreler tarafından seminifer tübüllerin dışındaki (noktalar) interstisyel bölgeye taşınır. Ayrıca, interstisyel boşlukta salgılanan immünomodülatör faktörler immün yanıtları kontrol eder. Antijenlerin kontrollü sunumu ve immünomodülatör faktörlerin salgılanması ile birlikte, antikolların ve immün hücrelerin Sertoli hücre bariyeri boyunca hareketinin kısıtlanması testiste benzersiz bir immün ayrıcalıklı bölge yaratır.

Epididimde (B): Epididim epitelinin sıkı bağlantıları, immünolojik bariyerin ana bileşenini oluşturur. Otoantijenik germ hücreleri lümende bulunur, immüoglobulinler epitelyal hücreleri geçebilir ve immün hücreler epitelyal hücrelere bitişik epitelyumda da gözlenmiştir.

B: Kan damarı **E:** Epididimal epitel hücresi **GC:** Germ hücresi **L:** Leydig hücresi
M: Miyoid hücre **MΦ:** Makrofaj **S:** Sertoli hücresi **T:** T hücresi **TJ:** Sıkı kavşak

Şekil 6. Kan-Testis Bariyerinin kategorileri (Mital vd., 2011).

KAYNAKLAR

- Abe, Kurosawa, Ishikawa, Miyachi, & Kido. (1998). Mast cell tryptase stimulates both human dermal fibroblast proliferation and type I collagen production. *Clinical & Experimental Allergy*, 28(12), 1509-1517. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00360.x>
- Apa, D. D., Çayan, S., Polat, A., & Akbay, E. (2002). Mast Cells and Fibrosis on Testicular Biopsies in Male Infertility. *Archives of Andrology*, 48(5), 337-344. <https://doi.org/10.1080/01485010290099183>
- Banchereau, J., & Steinman, R. M. (1998). Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, 392(6673), 245-252. <https://doi.org/10.1038/32588>
- Cutolo, M. (2009). Androgens in rheumatoid arthritis: When are they effectors? *Arthritis Research & Therapy*, 11(5), 126. <https://doi.org/10.1186/ar2804>
- Cutolo, M., Sulli, A., Capellino, S., Villaggio, B., Montagna, P., Seriolo, B., & Straub, R. H. (2004). Sex hormones influence on the immune system: Basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*, 13(9), 635-638. <https://doi.org/10.1191/0961203304lu1094oa>
- Dai, Z., Nasr, I. W., Reel, M., Deng, S., Diggs, L., Larsen, C. P., Rothstein, D. M., & Lakkis, F. G. (2005). Impaired Recall of CD8 Memory T Cells in Immunologically Privileged Tissue1. *The Journal of Immunology*, 174(3), 1165-1170. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.3.1165>
- D'Alessio, A., Riccioli, A., Lauretti, P., Padula, F., Muciaccia, B., De Cesaris, P., Filipini, A., Nagata, S., & Ziparo, E. (2001). Testicular FasL is expressed by sperm cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(6), 3316-3321. <https://doi.org/10.1073/pnas.051566098>
- Dejucq, N., Dugast, I., Ruffault, A., van der Meide, P. H., & Jégou, B. (1995). Interferon-alpha and -gamma expression in the rat testis. *Endocrinology*, 136(11), 4925-4931. <https://doi.org/10.1210/endo.136.11.7588226>
- Dejucq, N., & Jégou, B. (2001). Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 65(2), 208-231; first and second pages, table of contents. <https://doi.org/10.1128/MMBR.65.2.208-231.2001>
- Dejucq, N., Lienard, M. O., Guillaume, E., Dorval, I., & Jégou, B. (1998). Expression of interferons-alpha and -gamma in testicular interstitial tissue and spermatogonia of the rat. *Endocrinology*, 139(7), 3081-3087. <https://doi.org/10.1210/endo.139.7.6083>
- Dutta, S., Sandhu, N., Sengupta, P., Alves, M. G., Henkel, R., & Agarwal, A. (2022). Somatic-Immune Cells Crosstalk In-The-Making of Testicular Immune Privilege. *Reproductive Sciences*, 29(10), 2707-2718. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00721-0>

- Dym, M., & Fawcett, D. W. (1970). The Blood-Testis Barrier in the Rat and the Physiological Compartmentation of the Seminiferous Epithelium. *Biology of Reproduction*, 3(3), 308-326. <https://doi.org/10.1093/biolreprod/3.3.308>
- El-Demiry, M. I., Hargreave, T. B., Busuttill, A., Elton, R., James, K., & Chisholm, G. D. (1987). Immunocompetent cells in human testis in health and disease. *Fertility and Sterility*, 48(3), 470-479. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)59421-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)59421-7)
- Fijak, M., Schneider, E., Klug, J., Bhushan, S., Hackstein, H., Schuler, G., Wygrecka, M., Gromoll, J., & Meinhardt, A. (2011). Testosterone replacement effectively inhibits the development of experimental autoimmune orchitis in rats: Evidence for a direct role of testosterone on regulatory T cell expansion. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950), 186(9), 5162-5172. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001958>
- Frungieri, M. B., Calandra, R. S., Lustig, L., Meineke, V., Köhn, F. M., Vogt, H. J., & Mayerhofer, A. (2002). Number, distribution pattern, and identification of macrophages in the testes of infertile men. *Fertility and Sterility*, 78(2), 298-306. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03206-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03206-5)
- Guazzone, V. A., Hollwegs, S., Mardirosian, M., Jacobo, P., Hackstein, H., Wygrecka, M., Schneider, E., Meinhardt, A., Lustig, L., & Fijak, M. (2011). Characterization of dendritic cells in testicular draining lymph nodes in a rat model of experimental autoimmune orchitis. *International Journal of Andrology*, 34(3), 276-289. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01082.x>
- Hedger, M. P. (2015a). The Immunophysiology of Male Reproduction. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, 805-892. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397175-3.00019-3>
- Hedger, M. P. (2015b). The Immunophysiology of Male Reproduction. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, 805-892. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397175-3.00019-3>
- Hedger, M. P., & Meinhardt, A. (2000). Local regulation of T cell numbers and lymphocyte-inhibiting activity in the interstitial tissue of the adult rat testis. Yetişkin sıçan testisinin interstisyel dokusunda T hücre sayılarının ve lenfosit inhibe edici aktivitenin lokal olarak düzenlenmesi. *Journal of Reproductive Immunology*, 48(2), 69-80. [https://doi.org/10.1016/S0165-0378\(00\)00071-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0378(00)00071-1)
- Hussein, M. R., Abou-Deif, E. S., Bedaiwy, M. A., Said, T. M., Mustafa, M. G., Nada, E., Ezat, A., & Agarwal, A. (2005). Phenotypic characterization of the immune and mast cell infiltrates in the human testis shows normal and abnormal spermatogenesis. İnsan testisindeki immün ve mast hücre infiltratlarının fenotipik karakterizasyonu normal ve anormal spermatogenezi gösterir. *Fertility and Sterility*, 83(5), 1447-1453. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.062>
- Iosub, R., Klug, J., Fijak, M., Schneider, E., Fröhlich, S., Blumbach, K., Wennemuth, G., Sommerhoff, C., Steinhoff, M., & Meinhardt, A. (2006). Development of

testicular inflammation in the rat involves activation of proteinase-activated receptor-2. *The Journal of Pathology*, 208(5), 686-698. <https://doi.org/10.1002/path.1938>

- Jacobo, P., Guazzone, V. A., Jarazo-Dietrich, S., Theas, M. S., & Lustig, L. (2009). Differential changes in CD4+ and CD8+ effector and regulatory T lymphocyte subsets in the testis of rats undergoing autoimmune orchitis. *Journal of Reproductive Immunology*, 81(1), 44-54. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.04.005>
- Kern, S., Robertson, S. A., Mau, V. J., & Maddocks, S. (1995). Cytokine secretion by macrophages in the rat testis. *Biology of Reproduction*, 53(6), 1407-1416. <https://doi.org/10.1095/biolreprod53.6.1407>
- Li, N., Wang, T., & Han, D. (2012). Structural, cellular and molecular aspects of immune privilege in the testis. *Frontiers in Immunology*, 3, 152. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00152>
- Lu, L.-F., Lind, E. F., Gondek, D. C., Bennett, K. A., Gleeson, M. W., Pino-Lagos, K., Scott, Z. A., Coyle, A. J., Reed, J. L., Van Snick, J., Strom, T. B., Zheng, X. X., & Noelle, R. J. (2006). Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature*, 442(7106), 997-1002. <https://doi.org/10.1038/nature05010>
- Lustig, L., Lourtau, L., Perez, R., & Doncel, G. F. (1993). Phenotypic characterization of lymphocytic cell infiltrates into the testes of rats undergoing autoimmune orchitis. *International Journal of Andrology*, 16(4), 279-284. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.1993.tb01192.x>
- Melaine, N., Liénard, M.-O., Guillaume, E., Ruffault, A., Dejucq-Rainsford, N., & Jégou, B. (2003). Production of the antiviral proteins 2'5'oligoadenylate synthetase, PKR and Mx in interstitial cells and spermatogonia. *Journal of Reproductive Immunology*, 59(1), 53-60. [https://doi.org/10.1016/s0165-0378\(02\)00061-x](https://doi.org/10.1016/s0165-0378(02)00061-x)
- Meng, J., Greenlee, A. R., Taub, C. J., & Braun, R. E. (2011). Sertoli cell-specific deletion of the androgen receptor compromises testicular immune privilege in mice. *Biology of Reproduction*, 85(2), 254-260. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.090621>
- Meng, J., Holdcraft, R. W., Shima, J. E., Griswold, M. D., & Braun, R. E. (2005). Androgens regulate the permeability of the blood-testis barrier. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(46), 16696-16700. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506084102>
- Mital, P., Hinton, B. T., & Dufour, J. M. (2011). The Blood-Testis and Blood-Epididymis Barriers Are More than Just Their Tight Junctions. *Biology of Reproduction*, 84(5), 851-858. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.087452>
- Nakanishi, Y., & Shiratsuchi, A. (2004). Phagocytic removal of apoptotic spermatogenic cells by Sertoli cells: Mechanisms and consequences. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 27(1), 13-16. <https://doi.org/10.1248/bpb.27.13>

- Nasr, I. W., Wang, Y., Gao, G., Deng, S., Diggs, L., Rothstein, D. M., Tellides, G., Lakkis, F. G., & Dai, Z. (2005). Testicular Immune Privilege Promotes Transplantation Tolerance by Altering the Balance between Memory and Regulatory T Cells 1. *The Journal of Immunology*, 174(10), 6161-6168. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.10.6161>
- Oduwole, O. O., Peltoketo, H., & Huhtaniemi, I. T. (2018). Role of Follicle-Stimulating Hormone in Spermatogenesis. *Frontiers in Endocrinology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00763>
- Page, S. T., Plymate, S. R., Bremner, W. J., Matsumoto, A. M., Hess, D. L., Lin, D. W., Amory, J. K., Nelson, P. S., & Wu, J. D. (2006). Effect of medical castration on CD4+ CD25+ T cells, CD8+ T cell IFN-gamma expression, and NK cells: A physiological role for testosterone and/or its metabolites. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 290(5), E856-863. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00484.2005>
- Rival, C., Guazzone, V. A., von Wulffen, W., Hackstein, H., Schneider, E., Lustig, L., Meinhardt, A., & Fijak, M. (2007). Expression of co-stimulatory molecules, chemokine receptors and proinflammatory cytokines in dendritic cells from normal and chronically inflamed rat testis. *Molecular Human Reproduction*, 13(12), 853-861. <https://doi.org/10.1093/molehr/gam067>
- Rival, C., Theas, M. S., Suescun, M. O., Jacobo, P., Guazzone, V., van Rooijen, N., & Lustig, L. (2008). Functional and phenotypic characteristics of testicular macrophages in experimental autoimmune orchitis. *The Journal of Pathology*, 215(2), 108-117. <https://doi.org/10.1002/path.2328>
- Rokade, S., & Madan, T. (2016). Testicular expression of SP-A, SP-D and MBL-A is positively regulated by testosterone and modulated by lipopolysaccharide. *Immunobiology*, 221(9), 975-985. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.05.005>
- Savill, J., & Fadok, V. (2000). Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature*, 407(6805), 784-788. <https://doi.org/10.1038/35037722>
- Sluka, P., O'Donnell, L., Bartles, J. R., & Stanton, P. G. (2006). FSH regulates the formation of adherens junctions and ectoplasmic specialisations between rat Sertoli cells in vitro and in vivo. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06634>
- Smith, B. E., & Braun, R. E. (2012). Germ Cell Migration across Sertoli Cell Tight Junctions. *Science (New York, N.Y.)*, 338(6108), 798-802. <https://doi.org/10.1126/science.1219969>
- Su, L., Wang, Z., Xie, S., Hu, D., Cheng, Y. C., Mruk, D. D., & Guan, Y. (2020). Testin regulates the blood-testis barrier via disturbing occludin/ZO-1 association and actin organization. *Journal of Cellular Physiology*, 235(9), 6127-6138. <https://doi.org/10.1002/jcp.29541>
- Suarez-Pinzon, W., Korbitt, G. S., Power, R., Hooton, J., Rajotte, R. V., & Rabinovitch, A. (2000). Testicular sertoli cells protect islet beta-cells from autoimmune destruction.

- ruction in NOD mice by a transforming growth factor-beta1-dependent mechanism. *Diabetes*, 49(11), 1810-1818. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.11.1810>
- Syriou, V., Papanikolaou, D., Kozyraki, A., & Goulis, D. G. (2018). Cytokines and male infertility. *European Cytokine Network*, 29(3), 73-82. <https://doi.org/10.1684/ecn.2018.0412>
- Theas, M. S., Rival, C., Jarazo-Dietrich, S., Jacobo, P., Guazzone, V. A., & Lustig, L. (2008). Tumour necrosis factor-alpha released by testicular macrophages induces apoptosis of germ cells in autoimmune orchitis. *Human Reproduction* (Oxford, England), 23(8), 1865-1872. <https://doi.org/10.1093/humrep/den240>
- Wang, J., Wreford, N. G., Lan, H. Y., Atkins, R., & Hedger, M. P. (1994). Leukocyte populations of the adult rat testis following removal of the Leydig cells by treatment with ethane dimethane sulfonate and subcutaneous testosterone implants. *Biology of Reproduction*, 51(3), 551-561. <https://doi.org/10.1095/biol-reprod51.3.551>
- Washburn, R. L., & Dufour, J. M. (2023). Complementing Testicular Immune Regulation: The Relationship between Sertoli Cells, Complement, and the Immune Response. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/ijms24043371>
- Wheeler, K., Tardif, S., Rival, C., Luu, B., Bui, E., del Rio, R., Teuscher, C., Sparwasser, T., Hardy, D., & Tung, K. S. K. (2011). Regulatory T cells control tolerogenic versus autoimmune response to sperm in vasectomy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(18), 7511-7516. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017615108>
- Yan, H. H. N., Mruk, D. D., Lee, W. M., & Cheng, C. Y. (2008). Blood-testis barrier dynamics are regulated by testosterone and cytokines via their differential effects on the kinetics of protein endocytosis and recycling in Sertoli cells. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 22(6), 1945-1959. <https://doi.org/10.1096/fj.06-070342>
- Zhao, S., Zhu, W., Xue, S., & Han, D. (2014). Testicular defense systems: Immune privilege and innate immunity. *Cellular & Molecular Immunology*, 11(5), 428-437. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.38>



BÖLÜM 3

Beyin Sağlığı Özelinde Dehidratasyonun Etkileri

Hülyam Kurt¹

¹ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE, ORCID: 0000-0003-2433-9925

Giriş

İnsan vücudunun yaklaşık %75'i su, %25'i ise katı maddeden oluşur Beynin de %85'i sudan oluşur. Bu nedenle dehidratasyona ya da vücutta yeterli miktarda su ve sıvı bulunmaması durumuna son derece duyarlıdır. Dolayısı ile su yaşamı destekleyici görevi olarak ve çeşitli maddeleri eriterek dolaşıma karışmasını sağlayan basit ve etkisiz bir madde değil yaşam veren ve onu destekleyen bir göreve sahiptir. Vücut homeostazisi için suyu yaşamı boyunca dengeli bir şekilde almak zorundadır. Günümüzde yapılan birçok araştırma vücudun kronik dehidratasyonunun hastalıkların çeşitliliği ile kendini gösterdiğini kabul etmektedir. Dehidratasyon zaman içinde bazı vücut fonksiyonlarının kaybına ve hücre yapısının bozulmasına yol açar. Protein ve membran dinamiklerinden hücre fizyolojisine kadar biyolojide suyun önemini büyük ölçüde ihmal ettiğimizi düşünerek bu bölüm de özellikle beyin sağlığında dehidratasyonun önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

Dehidratasyon ve Etkileri

Dehidratasyon, esas olarak hücre içi bölmelerden vücut suyunun kaybına buda hücrelerin su kaybetmesine ve işlevlerini yerine getirmede zorlanmasına neden olurken, klinik olarak da vasküler sistemde kan hacminin ve kan basıncının düşmesine neden olabilecek şekilde kan plazması denilen kanın sıvı kısmı yani damar içi sıvılardaki su miktarını azaltır. Bu sıvının görevi hücrelere besin ve oksijen taşımak ve atık maddeleri uzaklaştırmak, vücut ısını düzenlemektir. Yine hücreler arasında besin ve atık ürün taşınmasına yardımcı olan interstisyel bölmeyi etkileyen hücreler arası ya da hücre dışı sıvının kaybını da ifade eder. Bu durumda, doku hücreleri arasındaki su dengesini bozar ve organ işlevlerini olumsuz etkiler.

İnsan vücudu normal işlevlerini sürdürebilmek için belirli bir miktarda suya ihtiyaç duyar. Su, vücudun her hücresinde, dokusunda ve organında hayati öneme sahiptir; vücut ısını düzenler, eklemleri yağlar, toksinlerin atılmasına yardımcı olur ve hücrelere besin maddeleri ile oksijen taşır. Su nedir? Yapısı nedir? Canlı vücudunda neden gereklidir? Soruları akla gelebilir. Bunu biraz açıklayacak olursak;

Su (H_2O), iki hidrojen atomunun bir oksijen atomuna kovalent bağlarla bağlanmasıyla oluşur. Su molekülleri arasındaki hidrojen bağları, suya özel bazı özellikler kazandırır: Su, polar bir moleküldür, yani elektron dağılımı düzensizdir. Bu durum suyun çözücü özelliklerini artırır. Su mole-

külleri birbirine (kohesyon) ve diğer yüzeylere (adhezyon) kuvvetle bağlanır. Su, ısıyı emer ve yavaşça salar, bu yüzden sıcaklık değişimlerine karşı tampon görevi görür. Suyun buharlaşması sırasında yüksek miktarda ısı gerekir, bu da terleme yoluyla vücut sıcaklığının düzenlenmesine yardımcı olur.

Bu özelliklerine göre su, insan vücudu için son derece önemlidir ve birçok hayati işlevi yerine getirir:

Vücutta su seviyesinin yeterli seviyede tutulması, genel sağlık ve iyi bir yaşam kalitesi için kritik öneme sahiptir. Su, hücrelerin yapısını ve işlevini sürdürmesi için gereklidir. Hücreler içindeki kimyasal reaksiyonlar sulu ortamda gerçekleşir. Besin maddelerini, hormonları ve atık ürünleri hücrelere taşır ve hücrelerden uzaklaştırır. Terleme ve buharlaşma yoluyla vücut sıcaklığını düzenlemeye yardımcı olur. Yiyeceklerin sindirimini ve besin maddelerinin bağırsaklardan emilimini kolaylaştırır. Eklemlerde yağlayıcı olarak işlev görür ve omurga disklerinin, gözlerin ve cildin sağlıklı kalmasını sağlar ve böbrekler aracılığıyla toksinlerin ve atık maddelerin vücuttan atılmasını gerçekleştirir.

Dehidratasyon genellikle şu durumlarda ortaya çıkar:

- Yeterli su içmemek
- Aşırı terleme
- Yüksek ateş
- İshal veya kusma

Dehidratasyonun belirtileri arasında baş ağrısı, baş dönmesi, ağız kuruluğu, aşırı susama, koyu renkli idrar ve yorgunluk sayılabilir. Ciddi vakalarda, düşük tansiyon, hızlı kalp atışı ve bilinç kaybı gibi daha şiddetli belirtiler görülebilir.

Dehidratasyon, beyin sağlığını ciddi şekilde etkileyebilir. Hafif dehidratasyon bile zihinsel performansı ve ruh halini olumsuz etkileyebilir. Beyin fonksiyonları, hücreler arası iletişim ve genel bilişsel işlevler için yeterli suya ihtiyaç duyar. Dehidratasyonun beyin üzerindeki olumsuz etkileri arasında dikkat dağınıklığı, konsantrasyon güçlüğü, hafıza sorunları ve yorgunluk sayılabilir.

Dehidratasyon ve Beyin Sağlığı

Sinir sistemi hastalıklarından olan Alzheimer, Parkinson, multiple skleroz, hemipleji (yarım felç), kuadripleji (tam felç), afazi (konuşma bozukluğu), otizm, dikkat eksikliği yaşam kalitesini düşürür ve çok yıpratıcıdır.

Birkaç çalışma, suyun engellenmesinin kısa süreli bellek işlevini, algısal ayrımcılık ve görsel-motor işlevi gibi çeşitli yönlerden bilişi olumsuz etkilediğini doğrulamıştır. Su yoksunluğunun erkekler ve kadınlar üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmanın sonuçları ile bir bireyin ısı ve egzersiz kaynaklı orta düzeyde akut susuzluğun ki bu bireyin vücut ağırlığının en az yüzde ikisine karşılık gelmektedir. Bu durum bireyde kısa süreli hafıza, çalışma becerisi gibi bilişsel-motor fonksiyonların belirli alanlarında önemli bir bozulmaya yol açtığını ortaya koymuştur.

Suyun sinir sitemindeki önemini bilirsek belki de dejeneratif sebeplerle zamanla ortaya çıkan bu hastalıkları önleyebilir veya tedavi edebiliriz. İnsan beyni, vücudun en karmaşık ve önemli organlarından biridir. Ortalama olarak, yetişkin bir insan beyni yaklaşık 1.3 ila 1.4 kg ağırlığındadır ve toplam hacmi yaklaşık 1.200-1.400 santimetreküptür (cc). Beyin dokusunun yaklaşık %75-80'i su içerir. Burada unutulmaması gereken bir konuda beyin hücreleri diğer hücreler gibi kendini yenileyemez ve yeni hücreler üretemezler bu nedenle beyin hücresini harap edecek bir dehidratasyon beyne kalıcı hasar verir.

İnsan beyni, vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturur ama enerji tüketimi olarak %20 oranında bir paya sahiptir. Bu, beynin karmaşıklığını ve sürekli aktif olan nöral aktivitelerini desteklemek için ne kadar enerjiye ihtiyaç duyduğunu gösterir. Su, beyin hücrelerinin şeklinin korunması, kimyasal iletkenliklerini sürdürmesi, beyin hücreleri arasındaki iletişimi sağlayan nörotransmitterlerin üretimi ve iletimini sağlar. Su beynin korunması ve destek anlamında kan veya serumdan farklı bir sıvı olan beyin kılcal damarları tarafından üretilen beyin omurilik sıvısı (BOS) adı verilen özel bir sıvı ile çevrilidir. BOS'da büyük ölçüde sudan oluşur. Sürekli çalışan beyin hücrelerinin ürettiği atıkları süzüp taşımak da beyin damarları ile gerçekleşir. Dolayısı ile su kaybı, beyin dokusunun büzülmesi ile hacim kaybına bu da sinir hücreleri arasındaki iletişimin bozulmasına yol açabilir.

Alzheimer hastalığı (AD) ve hafif bilişsel bozukluğu (MCI) olan hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada dehidratasyon sonrası gri ve normal bilişsel gelişimi destekleyen beyaz cevher hacimlerinde bir azalma olduğunu belirtilmiştir. AD

hastalarında beyaz cevher hacmindeki azalma beyin dokusunun dejenerasyonundan ziyade uzun süreli dehidratasyondan kaynaklanmaktadır ve uzun süreli dehidratasyon AD veya MCI'nin bir sonucu değil, katkıda bulunan nedenlerinden biri olabilir.

Beslenme araştırmalarında su, proteinler, karbohidratlar, vitaminler ve minerallere göre daha az tartışılır, ancak dehidratasyon yetersiz beslenmenin bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı genç erkek sporcular arasında, son derece dinamik bir ortamda (simüle edilmiş basketbol maçı) dikkat ile ilgili becerilerin dehidratasyon nedeniyle bozulduğu ve optimum konsantrasyon ve dikkat becerilerinin sürdürülebilmesi için sıvı replasmanı yapılmasının gerekli olduğu görülmüştür.

Dehidratasyonu bilişsel performansla ilişkilendiren araştırmalar, okul çağındaki çocukların sıklıkla dehidratasyon açısından yüksek risk altında olduklarını ortaya koymaktadır. Çocukların, özellikle fiziksel egzersiz sırasında sıvı alımının önemi konusunda farkındalıklarının artırılmasının gerekliliği vurgulanmaktadır.

Kan-Beyin Bariyeri (BBB)

Beyin kan bileşimine karşı çok iyi korunur. Beyin kılcal damarları diğer kılcal damarlara göre içeriğindeki bileşimlerin serbestçe yayılmasına izin vermez yani damar duvarları tamamen kapalıdır. Kan dolaşımı ile beyne gitmesi gereken maddeler kılcal damarları kaplayan kan-beyin bariyerini oluşturan endotel hücreleri arasında sıkı bağlantılar bulunur. Bu bağlantılar, büyük moleküllerin ve zararlı maddelerin beyin dokusuna geçmesini engeller. Böylece belirli maddelerin geçişine izin veren seçici bir filtre görevi görür. Küçük, lipofilik (yağda çözünen) moleküller ve bazı gerekli besinler bu hücrelerden geçebilirken, büyük moleküller ve potansiyel toksinler geçemez. Beyin kılcal damarlarını çevreleyen astrositler de endotel hücrelerini destekler ve geçiş kontrolünü güçlendirir ve BBB'nin bütünlüğünü korumada önemli rol oynar. BBB, belirli moleküllerin beyne aktif olarak taşınmasını sağlayan çeşitli taşıma mekanizmalarına sahiptir. Örneğin, glikoz ve amino asitler gibi beyin için gerekli maddeler, özel taşıyıcı proteinler aracılığıyla endotel hücrelerinden geçer. Endotel hücreleri içinde bulunan enzimler, zararlı maddeleri metabolize ederek etkisiz hale getirir.

Kısaca beynin kılcal damar ağı olan BBB sistemi onun için koruyucu doğal bir engel oluşturur ve bu sayede beyin kan bileşimindeki ani değişimlere karşı korunabilir. Dehidratasyon nedenli BBB sisteminde bir açık oluşumu ile mikroskobik kanamalar sonucu katı atıklar Parkinson, Alzheimer gibi hastalıkların oluşuma neden olan birikimlere buda beyin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir. Bu konudaki çalışmaların çoğu derlemedir ve beyin fonksiyonlarının bazı

yönlerine ilişkin orijinal verilerin dolaylı olarak elde edildiğini ve dolaylı olarak elde edildiğini belirtmek gerekir.

Plazma hacminin yaklaşık %90'ı su olarak bulunur. Kanama gibi durumlarda vücut, eksilen kan hacmini dengelemek için interstisyel sıvıdan (hücreler arası sıvı) plazmaya su çekerek dolaşımı stabilize eder. Vaskulit, kan damarlarının iltihaplanması ve hasar görmesi sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Mikroskopik kanamalar, bu durumun belirtilerinden biridir ve kan damarlarının duvarında küçük delikler oluşmasına neden olur. Bu kanamalar, vücutta su ve sıvıların denge-sizliklerine yol açabilir. Bu durum beyinde ortaya çıkarsa, **duyusal bozukluklar, peltek konuşma, görme bozuklukları ve his kayıpları** gibi belirtiler meydana gelebilir. Ayrıca, beyin etrafındaki damarların iltihaplanması, beyin fonksiyonla-rını olumsuz etkileyebilir ve ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Vaskulit teda-visinde su alımı artırılması, kan dolaşımını destekler ve iltihaplanma sürecini hafifletebilir.

Nörotransmitterler

Nöronlar arası bilgi taşıyan sinir sistemi içinde ve sinir sistemi ile vücudun geri kalanı arasında iletişimi sağlayan kimyasal maddelerdir. Beyindeki nöronlar arasında bilgi aktarımını sağlarlar ve çeşitli fizyolojik fonksiyonları dengelerler. Nörotransmitterler, sinapslarda sinyallerin iletilmesi için kritiktir ve hücrelerin elektriksel aktivitelerini kısa süreli olarak artırır veya azaltır. Nöronlarda sentez-lenen ve veziküllerde depolanan nörotransmitter reseptörleri ve taşıyıcıları nö-rondan nörona sinyal iletimini ile merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sis-temdeki (PNS) hücreler arasında sinaptik iletişimi düzenler. Bu nedenle reseptör ve taşıyıcı dağılımlarının bölgesel değişimleri beynin işlevselliğini şekillendirir. İnsan sinir sisteminde 40'dan fazla nörotransmitter vardır. Asetilkolin, norepinef-rin dopamin, gama-aminobütirik asit (GABA), histamin, glutamat, serotonin en önemlilerinden bazılarıdır. Su eksikliği, bu iletişimi bozabilir. Özellikle beyin hücrelerinin ihtiyacı olan suyun düzgün bir şekilde taşınmasının engellenmesi, nörotransmitterlerin etkisini azaltabilir ve sinir sisteminin düzgün çalışmasını zorlaştırabilir.

Birçok nörotransmitterin fizyolojik ortamlarda esnek konformasyonları çözü-cüyle etkileşimlerle değiştirilebilir. Sonuç olarak, hidrasyonun nörotransmitterle-rin yapı, işlev ve dolayısıyla biyolojik aktiviteleri üzerinde büyük bir etkisi vardır. Ancak, bu etkileşimin özellikleri tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır.

Örneğin; dehidratasyon dopamin seviyelerini düşürebilir ve bu da motor ko-ordinasyon sorunları, motivasyon kaybı ve depresyon gibi belirtilere yol açabilir.

asetilkolin reseptörlerinin işlevini bozabilir ve bu da sinaptik iletişimi etkileyebilir. Serotonin seviyeleri düşebilir ve bu da uyku bozuklukları, depresyon ve stres gibi psikolojik sorunlara yol açabilir. Yine motor fonksiyonlarda, hafızada, öğrenme ve sinaptik iletkenliği artırır. Ayrıca sinir rejenerasyonu, sinaptogenezi nörogenezi apoptozu düzenlediği bilinen bir nörotransmitter olan glutamat'ın sinyal verme etkisi kimyasal yapısı ile değil hücrelerin ona maruz kaldıklarında nasıl bir tepkiye programlandıklarına bağlıdır. Glutamat reseptör proteinleri hücre yüzeyinde sadece dışarıdan aktive ile ekspresse olduğundan nörotransmitter fonksiyonunun hücre dışı sıvı ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Eksitotoksiste; glutamatın, fazla salınım veya bozulmuş geri alım nedeniyle nöronlar arası boşlukta birikme durumudur. Eksitotoksiste birçok beyin hastalığında rol oynar.

Hücre dışı sıvı azlığı, glutamatın reseptörlere daha fazla bağlanmasına sinaptik aralıkta glutamat seviyelerinin artmasına hücre içine Ca^{2+} girişine ve bu da hücre ölümüne yol açabilir. Vücutta susuz kalma durumunda oluşan elektrolit miktarındaki değişiklikler beyin aktivitesini ve bilişsel işleme dahil olan bazı nörotransmitter sistemlerinin işleyişini değiştirebilir.

Yapılan bir çalışmada, hipertonic infüzyonlarla indüklenen ozmotik susuzluk halinin, birincil somatosensoriyel korteks, motor korteks, planlama ve engelleyici kontrol dahil olmak üzere yönetici işlevlerden sorumlu prefrontal korteks, duygular ve karar vermede etkin ön singulat korteks ve üst temporal girus gibi belirli beyin bölgelerindeki kan akışındaki değişikliklerle ilişkili olduğunu bulundu. Bu durum yaşlılarda daha belirginken daha genç örneklerde orta dereceli dehidratasyon yorgunluk ve dalgınlık durumları göstermiştir. Ayrıca, susuz kalmış deneklerin sorulara yanıt vermesi daha uzun zaman almıştır.

Hem dopaminerjik hem de noradrenerjik sistemler dikkat ve yorgunluğu kontrol etmede önemlidir. Dehidratasyon durumunda bu sistemlerin iletiminde azalma olabilir. Vücut su kıtlığında, psikomotor görevlerde performans üzerinde olumsuz bir etkiyle kolinerjik nöromüsküler iletimi bozar.

Dehidratasyon durumu hipotalamus-hipofiz-adrenokortikal ekseninin aktivasyonuna ve ardından kortizol gibi stres hormonlarının üretimine yol açar. Vazopressinin plazma düzeylerinin yükselmesi öğrenme ve hafıza üzerine etkili olabilir ve dehidratasyona yanıt olarak antidiüretik bir hormon olan vazopressin salgılanır.

Serotonin beyinde iyi olma ve mutluluk hissi yaratan önemli bir nörotransmitterdir. Beynin serotonin üretimi sınırlıdır. Serotonin üretiminde triptofan amino

asidini beyne taşımak için yine suya ihtiyaç vardır. Ayrıca, dehidratasyon vücuttaki gliserol seviyelerini ve merkezi sinir sisteminde yeterli glikoz bulunabilirliğini de olumsuz etkiler.

Deliryumun etyolojisinde, birçok risk faktörü olsa da özellikle yoğun bakımda maruz kalınan fiziksel uygulamalar ve kullanılan ilaçlar ile fizyolojik dengenin bozulmasına neden olur. Beyinde nöronlarda görev alan ve öğrenme, hafıza, bellek, algı, duygu durum, motor etkinlik ve REM uykusu ile ilişkili olan asetilkolin ve dopamin dengesizliği, sinir hücrelerine oksijen ve glikoz ulaşımını engelleyen, hipoperfüzyon ve dehidratasyon sonucu beyin metabolizmasının bozulması deliryumun en yaygın kabul edilen nedenleridir.

Nöronal nitrik oksit üretiminin de doza bağlı olarak dehidratasyonla ilişkili olduğu da belirtilmiştir.

Özellikle yorgunluğun arttığı insanlar en basit görevleri yerine getirirken aşırı zorlanma hissi nedeniyle düşük ilgisizlik ve motivasyon belirtileri göstermektedirler. Fiziksel eforla birleşen dehidratasyonun zihinsel sedasyon ve ilgisizlik hissi sine neden olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada da sıvı kısıtlamasının deney örneklerinde zihinsel işlev görme algı yeteneği kısıtlılığı gibi olumsuz bir etkiye sahip olduğu görülmektedir.

Beynin bir kısmına giden kan akışı azaldığında geçici iskemik atak akış tıkanıklıkları daha kalıcı olduğunda ise iskemik inme meydana gelir. Yapılan bir çalışmada iskemik inme veya geçici iskemik atak geçiren hastalarda dehidratasyonun kontrollerle karşılaştırıldığında arttığını ve bunun 65 yaş üstü ile sınırlı olduğunu bildirmişlerdir bu da dehidratasyonun yaşlı yetişkinlerde iskemik ataklar için özel bir risk olabileceğini düşündürmektedir.

Kan Plazma Ozmolalitesi

Ekstraselüler sıvı ve BOS'un çözünen bileşiği plazma membranı boyunca dengeli giriş çıkış ve ozmotik maddelerin üretimi ve uzaklaştırılması ile sabit tutulan bir düzendedir. Beyin hücrelerinin ve nöronların çevresindeki sıvının ozmolalitesindeki değişikliklere bağlı olarak hacimlerini değiştirmesine neden olabilir. Bu durum aniosmotik değişim olarak ifade edilir ve Fizyolojik koşullar altında nöron hücreleri bu değişikliklere karşı korunur. Bazı patolojik durumlar karşısında kan plazma ozmolaritesinde ani değişiklikler olan hiposmotik durum beyin şişmesine, hiperosmotik durum ise beyin dehidratasyonuna neden olur. Örneğin kalp yetmezliği veya karaciğer sirozu gibi durumlarla ilişkili hiponatremi, nöron hücrelerinin hiposmotik şişmesine neden olabilir bu durum ani gerçekleşse bile nadir nöron hücre ölümü ile sonuçlanır. Çünkü nöronlar hacimlerini korumak

üzere nörotransmitterlerin alışılmadık salınımları ile durumu telafi edecek mekanizmalar geliştirirler. Bu durumun aksine hiposmolarite membran boyunca su akışı nedenli astrositlerin şişmesine neden olur ve su ayrıca boşluk bağlantıları yoluyla komşu astrositlere yayılabilir. Burada astrosit şişmesi nöron için koruyucu olabilir çünkü sadece su değil aynı zamanda fazla nörotransmitterleri de hücre dışı boşluktan temizlemiş olur. Astrogliaların bu işlevi sinaptik iletim için çok gereklidir. Bu nedenle hiposmolaritenin hücre dışı nörotransmitter konsantrasyonu ve hücre dışı boşluk büyüklüğü üzerindeki etkisini kaldırır.

Hücre zarları suya karşı geçirgendirler ve hidrostatik basınca karşı koyamaz ve zar boyunca hücre zarında yer alan tetramerik aquaporin (AQP) su kanalları sayesinde difüzyonla oluşan su hareketleri kimyasal transmembran farkı ile yönlendirilir. Dolayısı ile su beyinde de aktif olarak taşınabilir ve bazı kotransporter ve uniporterların bu duruma katkı sağladığı yaygın olarak kabul görmektedir.

Sonuç olarak, dehidratasyon vücudun genel sağlığı ve özellikle beyin fonksiyonları için son derece zararlıdır. Yeterli miktarda su içmek, sağlığınıza korumanın ve en uygun beyin işlevlerini sürdürmenin anahtarıdır. İleride yapılacak çalışmaların hormonal, biyokimyasal ölçümler ve nöro görüntüleme verilerinin kullanımı gibi dehidratasyon durumunun niceliğini ve bilişsel performans değerlendirmelerini içermesi gerekir. Böylece elde edilecek bulgular önceki çalışma bulgularını ya desteklemek veya yeni bulgularla dehidratasyonun altında yatan biyolojik yönlerin açıklığa kavuşmasını sağlamak açısından önemli olacaktır.

Kaynaklar

- Szinnai, G., Schachinger, H., Arnaud, M. J., Linder, L., & Keller, U. (2005). Effect of water deprivation on cognitive-motor performance in healthy men and women. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(1), R275-R280.
- Kempton, M. J., Ettinger, U., Foster, R., Williams, S. C., Calvert, G. A., Hampshire, A., ... & Smith, M. S. (2011). Dehydration affects brain structure and function in healthy adolescents. *Human brain mapping*, 32(1), 71-79.
- Asogwa, C. O., & Lai, D. T. (2017). A review on opportunities to assess hydration in wireless body area networks. *Electronics*, 6(4), 82.
- D'anci, K. E., Mahoney, C. R., Vibhakar, A., Kanter, J. H., & Taylor, H. A. (2009). Voluntary dehydration and cognitive performance in trained college athletes. *Perceptual and motor skills*, 109(1), 251-269.
- Streitbürger, D. P., Möller, H. E., Tittgemeyer, M., Hund-Georgiadis, M., Schroeter, M. L., & Mueller, K. (2012). Investigating structural brain changes of dehydration using voxel-based morphometry.
- Kleiner, S. M. (1999). Water: an essential but overlooked nutrient. *Journal of the American Dietetic Association*, 99(2), 200-206.
- Masento, N. A., Golightly, M., Field, D. T., Butler, L. T., & van Reekum, C. M. (2014). Effects of hydration status on cognitive performance and mood. *British Journal of Nutrition*, 111(10), 1841-1852.
- Jéquier, E., & Constant, F. (2010). Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *European journal of clinical nutrition*, 64(2), 115-123.
- Douglas, P., Ball, L., McGuffin, L., Laur, C., Crowley, J., Rajput-Ray, M., ... & Ray, S. (2015). Hydration: knowledge, attitudes, and practices of UK dietitians. *Journal of Biomedical Education*, 2015(1), 172020.
- Baker, L. B., Conroy, D. E., & Kenney, W. L. (2007). Dehydration impairs vigilance-related attention in male basketball players. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(6), 976-983.
- Benelam, B., & Wyness, L. (2010). Hydration and health: a review. *Nutrition Bulletin*, 35(1), 3-25.
- Maughan, R. J., Shirreffs, S. M., & Watson, P. (2007). Exercise, heat, hydration and the brain. *Journal of the American College of Nutrition*, 26(sup5), 604S-612S.
- Farrell, M. J., Zamarripa, F., Shade, R., Phillips, P. A., McKinley, M., Fox, P. T., ... & Egan, G. F. (2008). Effect of aging on regional cerebral blood flow responses associated with osmotic thirst and its satiation by water drinking: a PET study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(1), 382-387.
- Szinnai, G., Schachinger, H., Arnaud, M. J., Linder, L., & Keller, U. (2005). Effect of water deprivation on cognitive-motor performance in healthy men and women.

- American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(1), R275-R280.
- Ritz, P., & Berrut, G. (2005). The importance of good hydration for day-to-day health. *Nutrition reviews*, 63(suppl_1), S6-S13.
- D'Anci, K. E., Constant, F., & Rosenberg, I. H. (2006). Hydration and cognitive function in children. *Nutrition reviews*, 64(10), 457-464.
- Lieberman, H. R., Bathalon, G. P., Falco, C. M., Kramer, F. M., Morgan III, C. A., & Niro, P. (2005). Severe decrements in cognition function and mood induced by sleep loss, heat, dehydration, and undernutrition during simulated combat. *Biological psychiatry*, 57(4), 422-429.
- McEwen, B. B. (2004). Closing remarks: review and commentary on selected aspects of the roles of vasopressin and oxytocin in memory processing. *Advances in Pharmacology*, 50, 593-654.
- Patel, A. V., Mihalik, J. P., Notebaert, A. J., Guskiewicz, K. M., & Prentice, W. E. (2007). Neuropsychological performance, postural stability, and symptoms after dehydration. *Journal of athletic training*, 42(1), 66.
- Serwah, N., & Marino, F. E. (2006). The combined effects of hydration and exercise heat stress on choice reaction time. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 9(1-2), 157-164.
- Adan, A., & Serra-Grabulosa, J. M. (2010). Effects of caffeine and glucose, alone and combined, on cognitive performance. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 25(4), 310-317.
- Wilson, M. M., & Morley, J. (2003). Impaired cognitive function and mental performance in mild dehydration. *European journal of clinical nutrition*, 57(2), S24-S29.
- Adan, A. (2012). Cognitive performance and dehydration. *Journal of the American College of Nutrition*, 31(2), 71-78.
- Kempton, M. J., Ettinger, U., Foster, R., Williams, S. C., Calvert, G. A., Hampshire, A., ... & Smith, M. S. (2011). Dehydration affects brain structure and function in healthy adolescents. *Human brain mapping*, 32(1), 71-79.
- Shirreffs, S. M., Merson, S. J., Fraser, S. M., & Archer, D. T. (2004). The effects of fluid restriction on hydration status and subjective feelings in man. *British Journal of Nutrition*, 91(6), 951-958.
- Rodriguez, G. J., Cordina, S. M., Vazquez, G., Suri, M. F. K., Kirmani, J. F., Ezzeddine, M. A., & Qureshi, A. I. (2009). The hydration influence on the risk of stroke (THIRST) study. *Neurocritical care*, 10, 187-194.
- Fedotova, M. V., Kruchinin, S. E., & Chuev, G. N. (2020). Hydration features of the neurotransmitter acetylcholine. *Journal of Molecular Liquids*, 304, 112757.

- Doğu, Ö., & Kaya, H. (2017). Yoğuun bakımda deliryum ve hemşirelik bakımı. *Journal of Human Rhythm*, 3(2), 80-84.
- Agre, P. (2004). Nobel Lecture. Aquaporin water channels. *Bioscience reports*, 24(3), 127-163.
- Cesetti, T., Ciccolini, F., & Li, Y. (2012). GABA not only a neurotransmitter: osmotic regulation by GABAAR signaling. *Frontiers in cellular neuroscience*, 6, 3.



BÖLÜM 4

Diyabetik Kardiyomiyopatinin Moleküler Mekanizmalarında Adiponektinin Rolü

Minel Can Ekin¹ & Özlenen Şimşek Papur²

¹ M.Sc., Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı
ORCID: 0009-0001-1902-4956

² Dr. Öğr. Üyesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp, Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0002-7368-1498

1. Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünya çapında mortalite ve morbidite oranlarının en yüksek olduğu hastalık gruplarından biridir (Akoumianakis vd., 2022). Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH); periferik arter, koroner arter, kalp kapağı, kalp kası ve doğuştan kalp hastalıklarından aritmilere ve kalp yetmezliğine kadar uzanan bir grup hastalığı içermektedir. KVH'ler, dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu için altta yatan patojenik mekanizmaların daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, ailel hiperkolesterolemi, kardiyomiopati, konjenital kalp hastalıkları, torasik aort anevrizmaları, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliğine kadar ulaşan hastalıklar grubudur (Akoumianakis vd., 2022; Kalayinia vd., 2021).

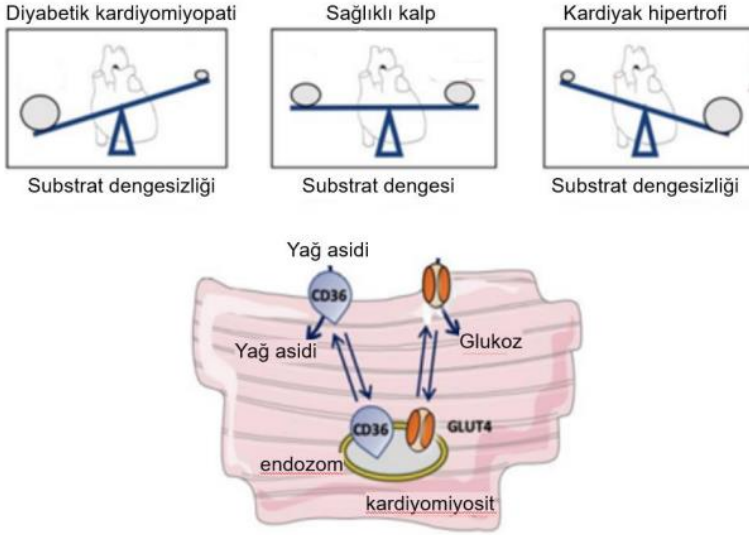
Diabetes mellitus (DM), dünya çapında 422 milyondan fazla insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur ve her yıl 1,5 milyon kişinin ölümü diyabet ile ilişkilendirilmektedir (Khursheed vd., 2019).

Kardiyovasküler hastalıklar grubunda yer alan diyabetik kardiyomiopati (DCM), Tip 2 diyabetle ilişkili yapısal ve fonksiyonel miyokard bozukluklarını ifade eder. DCM, kalp dokusunda insülinin metabolik etkilerine dirençli, hiperinsülinemi, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi diğer kardiyak risk faktörlerinden bağımsız olarak ortaya çıkan hipergliseminin ilerlemesi ile desteklenen spesifik bir hastalıktır. DCM'nin temelinde enerji metabolizmasındaki dengesizlikler, insülin direnci, lipotoksosite ve kardiyak hücrelerdeki oksidatif stres yer alır (Jia G. vd., 2018; Bugger vd., 2014).

2. Diyabetik Kardiyomiopati: Klinik Özellikler ve Metabolik Mekanizmalar

2.1. Diyabetik Kardiyomiopati (DCM) Nedir?

Sağlıklı bir kalpte enerji üretimi glukoz, uzun zincirli yağ asitleri (LCFA), laktat ve keton cisimleri gibi substratlar arasında dinamik bir dengeye dayanır. Kalpte, LCFA ve glukoz alımında-taşımasında görevli genlerin (CD36, GLUT4) vezikül aracılığıyla translokasyonunun inhibisyonu veya kalıcı olarak sarkolemmaya konumlanması sonucunda DCM tetiklenir (Sun A., vd., 2021). Normal şartlar altında, glukoz ve yağ asitlerinin enerji üretimine eşit katkıda bulunması beklenir. Ancak, diyabetik durumlarda bu denge bozulur; glukoz metabolizmasının baskılanması ve yağ asidi metabolizmasının aşırı aktivasyonu sonucunda ciddi kardiyak disfonksiyonlar gelişir (Şekil 1) (Glatz, vd., 2020).



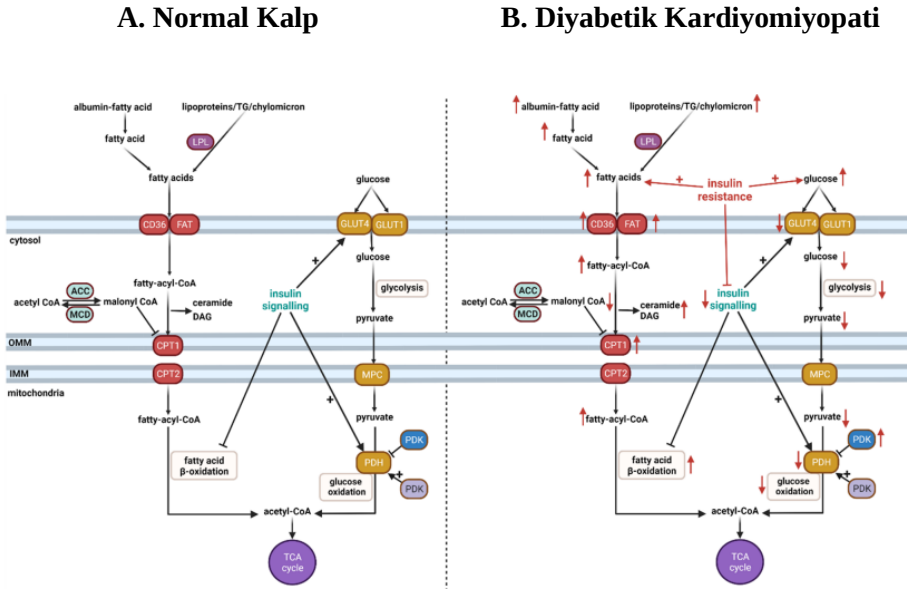
Şekil 1. Normal ve Diyabetik Kalpte Enerji Metabolizması. Sağlıklı bir kalpte glukoz ve yağ asidi metabolizmasının dengesi, diyabetik kardiyomiyopati durumunda bu dengenin yağ asidi ağırlıklı olacak şekilde değişmesi görselleştirilmiştir (Glatz vd., 2020).

2.2. GLUT4 ve CD36: Kardiyak Enerji Dengesinde Anahtar Rol

Kalp, kasılma fonksiyonunu sürdürebilmesi için ATP formunda sürekli ve yüksek miktarda enerjiye ihtiyaç duyar. Bu ihtiyacını karşılamak için; yağ asidi, glukoz, laktat, keton ve amino asit dahil olmak üzere çeşitli substratları enerji kaynağı olarak kullanmaktadır (Karwi vd., 2021). Yağ asidi oksidasyonu, ATP üretiminin yaklaşık %40-60'ını sağlayan en önemli enerji kaynağıdır. ATP üretiminin yaklaşık %20-40'lık dilimini ise glukoz sağlamaktadır (Karwi vd., 2018). Kalp metabolik olarak oldukça esnekler. Enerji kaynağını iş yüküne göre değiştirerek farklı oksidatif substratları tercih edebilir. Bununla birlikte kardiyak ATP üretiminde baskın olan yağ asidi β -oksidasyonu ve diyabette glukoz oksidasyonunda belirgin bir azalma olduğundan bozulmuş bir metabolik esneklik vardır (Şekil 2) (Karwi vd., 2021). Kardiyak insülin direnci, insülinin yağ asidi β -oksidasyonu üzerindeki doğrudan önleyici etkilerini azaltarak yağ asidi β -oksidasyon oranını artırır. Aynı zamanda kardiyak insülin direnci, diyabette insülinin uyardığı glukoz alımının azalmasını tetikler (Şekil 2). Glukoz taşıyıcısı 1 ve 4'ün (GLUT1 ve GLUT4) ekspresyon seviyelerinin diyabetik kalpte azalması glukoz alımında, glikolizde ve glukoz oksidasyonunda azalmaya yol açar (Karwi vd., 2021).

GLUT4 (Glukoz Taşıyıcı 4), vücut glukoz homeostazının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan insüline duyarlı bir glukoz taşıyıcısıdır (Koepsell vd., 2020). İnsülin sinyal yolağı aracılığıyla glukozun hücre içine alınmasında kritik bir rol oynar. İnsülin sinyalinin bozulması, GLUT4 translokasyonunun azalmasına ve dolayısıyla glukoz alımının düşmesine neden olur (van Gerwen vd., 2023).

CD36 (Farklılaşma Kümesi- Cluster of differentiation 36), uzun zincirli yağ asitlerinin hücre içine taşınmasını sağlayan bir glikoprotein reseptördür (Ashaq M. S., 2024). CD36; trombositlerde, immun hücrelerinde, adipositlerde, miyositlerde, enterositlerde, enteroendokrin hücrelerinde, retina ve meme epitel hücrelerinde ve mikrovasküler endotel hücrelerinde eksprese edilir (Pepino M. Y. vd., 2014). Diyabetik durumlarda, CD36'nın aşırı aktivasyonu lipotoksisite ve mitokondriyal disfonksiyon gibi sorunlara yol açar.



Şekil 2. Diyabetik kardiyomiopatide kardiyak enerji metabolizması. Kardiyak insülin direncinin ortaya çıkması ve bozulmuş insülin sinyali, diyabetik kardiyomiopatide glukoz ve yağ asidi oksidasyonundaki değişikliklere yol açar (Karwi vd., 2021).

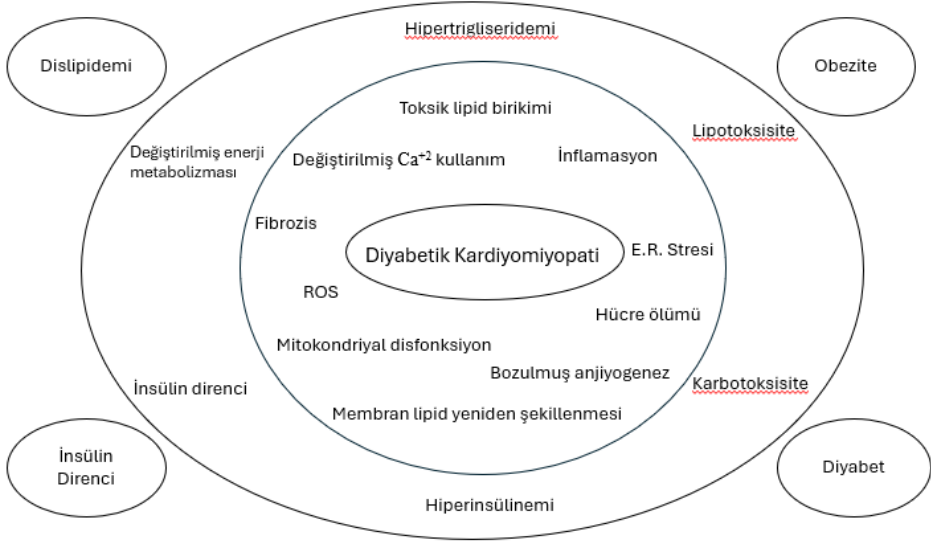
2. 3. Diyabetik Kardiyomiopatide Metabolik Değişiklikler

Diyabetik kardiyomiopati, insülin sinyalizasyonundaki bozukluklar ve hiperglisemi kaynaklı metabolik stresin doğrudan bir sonucudur. Bu durum, kardiyak hücrelerde lipotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres gibi

patolojik süreçleri tetikleyerek hem yapısal hem de işlevsel değişikliklere neden olur (Şekil 3) (Nakamura vd., 2020).

Kardiyomiopatiyi Tetikleyen Ana Mekanizmalar:

1. **İnsülin Direnci:** İnsülinin glukoz alımını uyarıcı etkisinin azalması, enerji üretiminde glukozun kullanımını düşürür.
2. **Lipotoksisite:** LCFA'ların aşırı alımı ve birikimi, hücrel toksisiteye yol açar.
3. **Oksidatif Stres ve İnflamasyon:** Mitokondriyal fonksiyon bozuklukları oksidatif hasarı artırırken, inflamatuvar yanıt kardiyak dokunun yeniden yapılanmasına sebep olur.



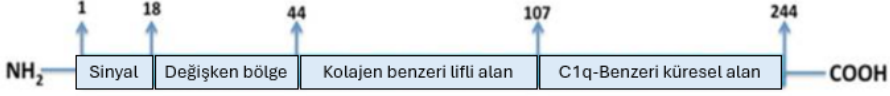
Şekil 3. Diyabetik Kardiyomiopatinin Patofizyolojik Mekanizmaları. İnsülin direnci, lipotoksisite ve oksidatif stresin kardiyak hücrelerde neden olduğu zincirleme reaksiyonları göstermektedir (Nakamura vd., 2020).

3. Adiponektin ve Kardiyoprotektif Etkileri

3.1. Adiponektin'in Yapısı ve Reseptörleri

Adiponektin, beyaz yağ dokusundan ve 3T3-L1 adipositleri tarafından salgılanan proteindir. APN, insan kanında en çok salgılanan adipokin olup yağ dokularından salgılanmasının fizyolojik düzeyi 5-30 µg/mL'dir (Choi H. M. vd., 2020; Nguyen T. M. D. 2020). APN; N terminalinde bir sinyal peptidi, kısa bir değişken

bölge, bir kolajen alan ve C1q'ya homolog bir C terminal küresel alanı olmak üzere 4 farklı alandan oluşmaktadır (Şekil 4) (34).



Şekil 4. Adiponektin'in Yapısı (Choi H. M. vd., 2020)

Dolaşımdaki APN oligomerleri plazmada üç multimerik formda bulunur. Küresel alan, hidrofobik bağ ile düşük moleküler ağırlıklı trimerlerin oluşumuna izin verir; disülfid bağları ile kollajen alanı seviyesindeki etkileşimler, orta moleküler ağırlıklı heksamerler (iki trimerin birleşmesi) ve yüksek moleküler ağırlıklı multimerlerden (4 ila 6 trimer) oluşmaktadır (Nguyen T. M. D. 2020).

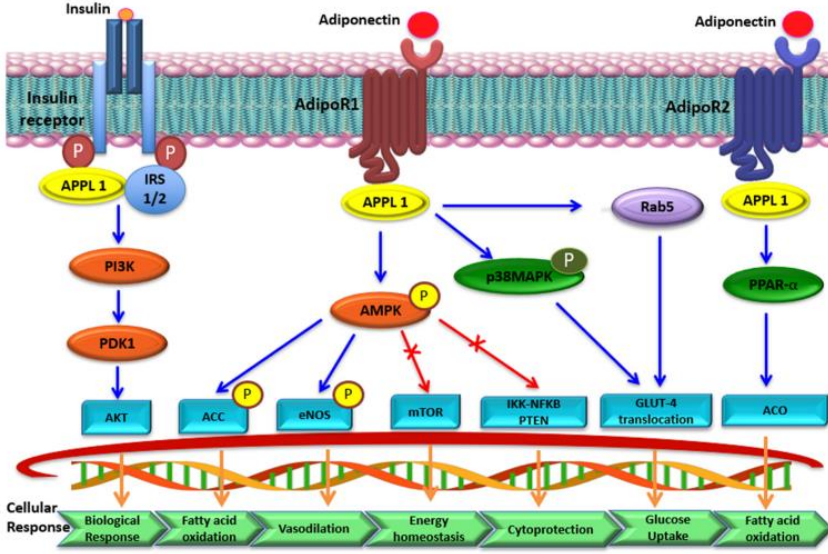
APN'nin biyolojik etkilerini gösterebilmesi için spesifik reseptörlere (AdipoR1 ve AdipoR2) bağlanması gerekmektedir (Nguyen T. M. D. 2020). AdipoR1 ve AdipoR2, birincil APN reseptörleridir ve her ikisi de yedi transmembran alanından oluşmaktadır. AdipoR1 ve AdipoR2, hücre dışı C terminali ile ters bir topolojiye sahiptir (Han Y. vd., 2023). Hem AdipoR1 hem de AdipoR2 kalp hücrelerinde eksprese edilir (Liu L., vd., 2021) ve ekspresyon seviyeleri, vücut yağı ve obezite ile ters orantılıdır (Nguyen T. M. D. 2020).

Üçüncü reseptör olarak T-Kadherin bulunmaktadır. T-kadherin, transmembran ve sitoplazmik alanlardan yoksun olan ve bir glikosilfosfatidilinositol (GPI) aracılığıyla yüzey zarına bağlanan ve hücre yapışmasında rol oynayan glikoproteindir (Brochu-Gaudreau vd., 2021; Hug C., vd., 2004). Adiponektin'in reseptörlerine bağlanması, adenosin monofosfat (AMP) ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonunu ve p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (p38 MAPK), peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör- α (PPAR α), RAS ile ilişkili protein Rab5, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ve v-akt murin timoma viral onkogen homologu (Akt) gibi çeşitli sinyal moleküllerinin aktivasyonunu tetikler (Brochu-Gaudreau vd., 2010; Achari A. E., vd., 2017).

3.2. Adiponektin'in Sinyal Yolları

Adiponektin, özellikle insülin sinyalizasyonu ve enerji homeostazında dengeleyici bir rol oynar (Sharma A., vd., 2022). Adiponektin sinyalleme esas olarak, adiponektinin kendi reseptörlerine bağlandığı ve AMPK, mTOR, NF- κ B, STAT3 ve JNK yolları aracılığıyla çeşitli hücre içi sinyalleme kaskadlarının aktivasyonunu başlattığı reseptör-ligand tipi etkileşimlere dayanır (Achari A. E., vd.,

2017). Adiponektin, AdipoR'nin hücre içi alanına bağlanan APPL1 adaptör proteini tarafından aracılık edilen AMPK sinyalleşmesinin aktivasyonunu başlatır. AMPK aktivasyonu, moleküllerin, diğer düzenleyici proteinlerin ve önemli transkripsiyon faktörlerinin biyosentezini içeren ilgili alt moleküllerin aktivasyonuna yol açar (Şekil 5) (Choi H. M. 2020).



Şekil 5. Adiponektin'in Temel Sinyal Yolları. Adiponektin ve AdipoR'ler (AdipoR1 ve AdipoR2) aşağı akış sinyal yollarını aktive etmek için etkileşime girer. Adiponektinin reseptörlerine bağlanması adaptör protein APPL1'i aktive eder. Aktive edilmiş APPL1, PPAR-α'yı aktive ederek ve AMPK ve p38 MAPK'yı fosforile ederek karmaşık sinyal iletimini başlatır. Fosfo-AMPK, lipogenezi inhibe eder ve ACC-1'i fosforile ederek yağ asidi oksidasyonunu ve mitokondriye taşınmasını teşvik eder. Fosforile edilmiş eNOS, vazodilatasyona neden olan nitrik oksiti (NO) uyarır. Ek olarak, adiponektin, AMPK'nin aktivasyonu mTOR ve IKK-NF κBPTEN sinyalleşmesini baskıladığı için sitoprotektif etki gösterir. İnsülinin metabolik etkileri esas olarak PI3K-Akt sinyalleşmesi tarafından kontrol edilir. PI3K-Akt aktive edildiğinde glikojen sentezi ve glikoz alımı artar ancak lipoliz baskılanır. IRS1/2 adiponektin tarafından aktive edildiğinde insülin duyarlılığı artar (Choi H. M. 2020).

5. Adiponektin'in Diyabetik Kardiyomiyopati Tedavisindeki Potansiyeli

Adiponektin, kalpte insülin sinyalizasyonunu düzenlerken glukoz taşıyıcı GLUT4 ekspresyonunu artırır ve LCFA taşıyıcısı CD36'nın aşırı aktivitesini baskılar. Bu etkiler, adiponektin diyabetik kardiyomiyopatide potansiyel bir tedavi hedefi haline getirmektedir.

Adiponektin sinyalleşmesinin koruyucu etkileri karaciğer, böbrek ve iskelet kasında yaygın olarak bildirilmiştir. AMPK'nin AdipoR1 uyarımına ve APPL1 sinyalleme yoluyla PPAR α 'nın AdipoR2 aktivasyonuna neden olmaktadır. Adiponektin, kardiyomiyositlerde anti-inflamatuar, anti-fibrotik ve anti-apoptotik mekanizmaları indüklemektedir. Diyabetli hastalarda, kardiyak AdipoR seviyelerinde azalma görülmesi; kardiyak yapıda değişikliklere, inflamasyona ve diastolik disfonksiyona yol açar.

Diğer adipokinlerin çoğundan farklı olarak; obezite, tip 2 diyabet ve KVH dahil olmak üzere ilgili patolojilerde Adiponektin'in plazma seviyesi azalır. APN miyokard dokularında yaygın olarak eksprese edildiğinden, *in vivo* ve *in vitro* anti-enflamatuar ve anti-aterosklerotik özellik gösterir, böylece kardiyoprotektif etkiye sahiptir. Ayrıca APN, enflamasyonu azaltarak ve çeşitli araçların neden olduğu hasarı önleyerek de kardiyoprotektif etki gösterebilmektedir.

APN seviyesi ile tip 2 diyabet riski arasında ters ilişki bulunmaktadır ve adiponektin seviyeleri tip 2 diyabetli hastalarda önemli ölçüde azalmaktadır. Toplam adiponektinin düşük seviyelerinin, tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıkların riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir, ancak adiponektinin diyabetik kardiyomiyopatiadaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır.

İnsülin direnci, DCM'nin önemli bir patojenik mekanizmasıdır. Azaltılmış AdipoR1 ekspresyonu insülin direncini şiddetlendirir ve *in vivo* diyabet modeli oluşturulan sıçanlarda, diyabetik kardiyomiyopati gelişmesine neden olur. Adiponektin seviyesinin azalması ve insülin direncinin artması miyokardiyal enerji disfonksiyonuna, lipid birikimine ve buna bağlı kontraktıl disfonksiyona neden olarak DCM gelişimini hızlandırır.

6. Sonuç ve Gelecek Perspektifler

Diyabetik kardiyomiyopati, enerji metabolizmasındaki dengenin değişimine bağlı kompleks bir hastalıktır; adiponektin gibi hedefe yönelik tedavi destekleyici yaklaşımlardan fayda sağlanabilir. Adiponektin'in etkilerinin daha iyi anlaşılması, DCM'nin tedavisinde daha etkin stratejilerin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır. Gelecekteki çalışmalar, bu molekülün farmakolojik aktivasyonu ve uzun vadeli etkileri üzerine odaklanmalıdır.

7. Kaynaklar

1. Akoumianakis, I., Polkinghorne, M., & Antoniadis, C. (2022). Non-canonical WNT signalling in cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic implications. *Nature Reviews Cardiology*, 19(12), 783-797.
2. Kalayinia, S., Arjmand, F., Maleki, M., Malakootian, M., & Singh, C. P. (2021). MicroRNAs: roles in cardiovascular development and disease. *Cardiovascular Pathology*, 50, 107296.
3. Khursheed, R., Singh, S. K., Wadhwa, S., Kapoor, B., Gulati, M., Kumar, R., Dua, K. ve ark. (2019). Treatment strategies against diabetes: Success so far and challenges ahead. *European journal of pharmacology*, 862, 172625.
4. Jia, G., Whaley-Connell, A., & Sowers, J. R. (2018). Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia-and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*, 61(1), 21-28.
5. Bugger, H., & Abel, E. D. (2014). Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*, 57, 660-671.
6. Sun, A., Simsek Papur, O., Dirks, E., Wong, L., Sips, T., Wang, S., Luiken, J. J. F. P. ve ark. (2021). Phosphatidylinositol 4-kinase III β mediates contraction-induced GLUT4 translocation and shows its anti-diabetic action in cardiomyocytes. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78, 2839-2856.
7. Glatz, J. F., Nabben, M., & Luiken, J. J. (2020). Myocardial Fatty Acid-Glucose Fuel Balance as Target to Treat Cardiac Diseases. *Cardiol. Cardiovasc. Med*, 4, 584-590.
8. Karwi, Q. G., Sun, Q., & Lopaschuk, G. D. (2021). The contribution of cardiac fatty acid oxidation to diabetic cardiomyopathy severity. *Cells*, 10(11), 3259.
9. Karwi, Q. G., Uddin, G. M., Ho, K. L., & Lopaschuk, G. D. (2018). Loss of metabolic flexibility in the failing heart. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 5, 68.
10. Koepsell, H. (2020). Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 472(9), 1299-1343.
11. van Gerwen, J., Shun-Shion, A. S., & Fazakerley, D. J. (2023). Insulin signalling and GLUT4 trafficking in insulin resistance. *Biochemical Society Transactions*, 51(3), 1057-1069.
12. Ashaq, M. S., Zhang, S., Xu, M., Li, Y., & Zhao, B. (2024). The regulatory role of CD36 in hematopoiesis beyond fatty acid uptake. *Life Sciences*, 122442.
13. Pepino, M. Y., Kuda, O., Samovski, D., & Abumrad, N. A. (2014). Structure-function of CD36 and importance of fatty acid signal transduction in fat metabolism. *Annual review of nutrition*, 34(1), 281-303.
14. Nakamura, M., & Sadoshima, J. (2020). Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *The Journal of physiology*, 598(14), 2977-2993.

15. Choi, H. M., Doss, H. M., & Kim, K. S. (2020). Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1219.
16. Nguyen, T. M. D. (2020). Adiponectin: role in physiology and pathophysiology. *International journal of preventive medicine*, 11.
17. Han, W., Yang, S., Xiao, H., Wang, M., Ye, J., Cao, L., & Sun, G. (2022). Role of adiponectin in cardiovascular diseases related to glucose and lipid metabolism disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15627.
18. Liu, L., Yan, M., Yang, R., Qin, X., Chen, L., Li, L., Ma, K. ve ark. (2021). Adiponectin attenuates lipopolysaccharide-induced apoptosis by regulating the Cx43/PI3K/AKT pathway. *Frontiers in pharmacology*, 12, 644225.
19. Wong, G. W., Wang, J., Hug, C., Tsao, T. S., & Lodish, H. F. (2004). A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(28), 10302-10307.
20. Brochu-Gaudreau, K., Rehfeldt, C., Blouin, R., Bordignon, V., Murphy, B. D., & Palin, M. F. (2010). Adiponectin action from head to toe. *Endocrine*, 37, 11-32.
21. Hug, C., Wang, J., Ahmad, N. S., Bogan, J. S., Tsao, T. S., & Lodish, H. F. (2004). T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(28), 10308-10313.
22. Achari, A. E., & Jain, S. K. (2017). Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1321.
23. Zhou, L., Deepa, S. S., Etzler, J. C., Ryu, J., Mao, X., Fang, Q., Dong, L. Q. ve ark. (2009). Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca²⁺/Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 284(33), 22426-22435.
24. Sharma, A., Mah, M., Ritchie, R. H., & De Blasio, M. J. (2022). The adiponectin signalling pathway-A therapeutic target for the cardiac complications of type 2 diabetes. *Pharmacology & Therapeutics*, 232, 108008.



BÖLÜM 5

Azalan Lizozom Fonksiyonlarının Yaşlanma İle Gelişen Bazı Hastalıklarla İlişkisi

Didem Turgut Coşan¹ & Hülyam Kurt²

¹ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp fakültesi, Temel Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, ORCID: 0000-0002-8488-6405

Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji

² Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp fakültesi, Temel Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE, ORCID: 0000-0003-2433-9925

Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji

Giriş

Yaşlanma, zamanla organizmanın geçirdiği hücrel ve moleküler değişimlerin bir sonucudur ve birçok biyolojik fonksiyon kademeli bir bozulmaya ve yaşamının ilerleyen dönemlerinde sağlık sorunlarına yol açar. Lizozomlar, hücrel atıkların parçalanması ve geri dönüşümünde kritik rol oynayan organellerdir. Hücrel homeostazın sağlanmasında önemli görevler üstlenirler. Yaşlanma sürecinde lizozom fonksiyonlarındaki bozulmalar, hücrel hasarın birikmesine, metabolik dengesizliklere ve çeşitli yaşa bağlı hastalıkların gelişimine yol açabilir. Lizozom fonksiyonlarının yaşlanmayla nasıl etkilendiğini anlamak, yaşlanma süreçlerini yavaşlatmak ve yaşa bağlı hastalıklarla mücadele etmek için potansiyel stratejiler geliştirmede önemli bir adım olacaktır.

Bu bölüm, lizozomların yaşlanma sürecindeki rolünü, fonksiyonel değişikliklerini ve bu değişikliklerin hücrel sağlığa olan etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır.

Lizozom Tanımı

Lizozom çalışmalarının modern çağı, 1950'lerde Christian de Duve ve arkadaşları tarafından lizozomların saflaştırılmasıyla başladı.

Lizozomlar hücrenin polisakkarit, protein, lipid ve nükleik asit gibi biyolojik makromoleküllerini parçalayarak hidrolizleyen enzimleri içeren zarlı hücre organelleridir. Lizozomlar, bir hücrede hem dışarıdan alınan maddeleri yıkarak hemde hücre organelleri gibi kullanım dışı kalan yıpranmış yapıları parçalayarak sindirim sistemi gibi işlev yaparlar. En basit formda basit yuvarlak vakuoller şeklinde görünürler ancak sindirilmek üzere alınan farklı maddelere göre farklı boyut ve şekillerde gözlenebilirler. Hücre, hidrolitik enzimlerin kendisini parçalamasını önlemek için bu enzimleri lizozomlarında tutar. Lizozom zarı hidrojen iyonlarını sitozolden lizozom lümenine pompalayarak, lümen pH'nın pH 5'te tutulmasını sağlar. Lizozom zarı bu güçlü enzimlerin etkisine karşı koyarak hücre içeriğinin sindirmesinin önüne geçer.

Bu şekildeki parçalama sonucu açığa çıkan ürünler, hücrenin yeni kısımlarını oluşturma veya enerji elde etmek için kimyasal yakıt materyali olarak kullanılırlar. Bir hücrenin kendi organellerini parçalaması olayı otofaji olarak adlandırılır. Bir hücre öldüğü zaman lizozom zarı fonksiyonunu kaybeder ve enzimleri hücrenin sitoplazmasına yayılır. Bu durum ölü hücrenin parçalanmasına ve ölümü takiben çok hızlı bir parçalanmanın ortaya çıkmasına, dolayısıyla hızlı bir madde döngüsüne katkıda bulunur. Lizozom zarının parçalanarak lizozom içindeki en-

zimlerin serbest kalması sonucu hücrenin parçalanmasına da otoliz denir. Lizozomlar taşıdıkları enzimler sayesinde embriyonal gelişim sırasında düzenli anatomik yapıların oluşmasında rol oynarlar. Embriyonun gelişimi sırasında şekilsiz hücresel kütleden, belirli şekle sahip yapıların meydana gelmesi için bazı hücrelerin ölmesi gerekir. Örneğin, insan embriyosunun ilk evrelerinde çocuğun el parmakları birbirine yapışmıştır. Gelişim ilerlerken parmaklar arasındaki dokunun uygun şekil ve düzende parçalanması ve absorbe edilmesi gerekir ki histoliz denilen bu durum lizozomlardan salınan enzimlerce sağlanır.

Lizozomlar, bütün bu görevleri için protein, DNA, RNA polisakkarit ve lipidleri hidroliz eden 60 kadar farklı enzim çeşidi içerir. İçselleştirilmiş materyalin sindiriminin hücre biyolojisindeki gelişmelere paralel olarak, 19. yüzyıldan itibaren çeşitli hastalıklara sahip hastalardan alınan dokuların patolojik incelemesi üzerine hücre materyal birikimlerinin söz konusu enzimleri kodlayan genlerdeki herhangi bir mutasyon sonucuna bağlı olarak gözlemlenen çeşitli depo hastalıklarını bulunur. Bu hastalıklar arasında Gaucher, Tay-Sachs ve Niemann-Pick hastalıkları sayılabilir. Bu depolama bozukluklarının çoğunun kalıtsal bir bileşene sahip olduğu ve birçoğunun da belirli molekül türlerinin, özellikle de lipidlerin birikmesine yol açtığı kabul edilir.

Yaşlanmada Lizozom Fonksiyonu

Lizozomların materyali alma, hidrolize etme ve geri dönüştürme etkinliği, özellikle yaşlanma ile giderek önemi artan hücre homeostazı için çok gereklidir. Lizozomlara endositoz, şaperon aracılı otofaji, makrotofaji, ve mikrotofaji gibi çeşitli yollarla hücre içindeki degrade edilecek materyalin iletimi gerçekleşir.

Otofaji, hücrenin kendi kendini yemesi anlamına gelmekte olup, normal hücre metabolizmasının düzenlenmesi, yaşlanma, morfogenez ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, stres ve besin azlığı gibi patolojik durumlarda görülebilir. Hücresel geri dönüşüm sistemi materyalin kullanılabilir olanlarının dönüştürüldüğü vücudun kendini koruduğu bir mekanizmadır. Otofaji nükleus kontrolünde bir izolasyon membranının oluşturulması sonrasında nükleustan uzaklaştırılarak mikrotübüller aracılığıyla yanlış katlanmış proteinlerin, hasar gören eski organelere doğru ilerlemesi ve membranın uzayarak degrade edilecek materyali kapsayan otofagazom adını alan kapalı bir kese yapısı ile oluşur. Bundan sonra lizozomla birleşerek otolizozomu oluşturur. Lizozomal hidrolazlarla karşılaşan degrade edilecek materyal metabolitlerine bölünür. Bunlardan **makrotofaji** otofajik hücre ölümünün temel mekanizmasıdır. sitozoldeki büyük parçacıklar ve organeler gibi parçalanma molekülü otofagozomda paketlenir lizozomla birleşerek

degrade edilir. **Mikrotofaji** direk degrade edilecek çözünür karakterdeki hücrel artıkların lizozom içine doğrudan alınması işlemidir.

Mikrotofaji besin azlığı durumlarında görülen klasik otofaji gibi zar eksilmesine sebep olmaz. **Şaperon aracılı otofaji** ise çözülebilir proteinleri degrade eden Hsp70 ısı şok proteinine benzer bir proteine bağımlıdır. Söz konusu durumların nörodejeneratif hastalıklar ki oluşum ve gelişimlerinde en önemli etkenlerden biri olan sinir hücrelerinde çökme eğilimli protein kümelerinin varlığında bunların yok edilememesidir. Yine yolların aksaklığına bağlı kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser gibi pek çok hastalığın ortaya çıkmasına neden oldukları yapılan çalışmalarda bildirilmektedir.

Bu yollarda tek ortak adım olan lizozomlar, hücre bileşenlerinin gerektiği gibi kalmalarını sağlamada önemli bir belirleyicidir. Lizozom fonksiyonunda ki bir başarısızlık nörodejeneratif hastalık gibi durumlarında en sık karşımıza çıkmaktadır. Nöronlar ve kardiyak miyositler gibi postmitotik hücreler, gereksiz bazı maddeleri uzaklaştırmak için özellikle lizozomal sisteme bağımlıdır. Nöronlar ayrıca, substratları lizozomlardan uzun mesafelerde tutan yapıları ile yine lizozomlar açısından zorlanır. Bu yapısal sınırlamalar hücrel yaşlanma ve lizozom verimliliğini olumsuz etkiler. Lizozom fonksiyonundaki azalmanın hücre ve organizma düzeylerinde yaşlanmanın altında yatan temel bir mekanizma olduğuna ve proteinlerin agregasyon kaynaklı proteinopatiler olarak tanımlanan geç başlangıçlı nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkmasını destekleyen bir mekanizma olduklarına inanılmaktadır.

Söz konusu durum birçok dejeneratif hastalığın ailesel formlarında, yanlış katlanmış proteinlerin nöronda birikerek hücrel hasarı indüklemesinden önce, hastalık oluşunun belirtilerinden çok daha önceleri birikmeye başlar. İleri yaş dönemlerinde hücrede lizozomal sistem de azalma, telomer kısalması, ekstrakromozomal DNA, serbest radikallerin birikimi görülür.

Otofaji bozukluğu belirli hücrelerde bir dizi yaşlanmayla ilişkili değişikliğe neden olabilir. Otofaji ve protein sentez aktivitelerini dengeleyen mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) 'un aktivitesi, yaşam süresinin uzamasını sağlamada çeşitli sinyal yolları, çevresel ve hastalık faktörlerinden etkilenir bu nedenle özellikle önemlidir. Her ne kadar uzun ömür çalışmalarında ana hedefi lizozomlar olmasa da, mTOR aktivitesi ve lizozom biyogenezi, çoğu lizozomal bileşeni kodlayan genlerin ekspresyonunu modüle eden Transkripsiyon Faktörü EB (TFEB) ve Transkripsiyon Faktörü E3 (TFE3) gibi transkripsiyon faktörleri tarafından çapraz düzenlenir. mTOR, hücre büyümesi ve protein sentezi gibi süreçleri düzenleyen bir proteindir. mTOR aktivitesinin azaltılması yoluyla lizozomlar, hücre

içindeki atık maddeleri ve hasarlı organelleri sindiren hücresel yapılar olarak oto-faji sırasında, otofagozom adı verilen veziküllerle birleşir ve içerdikleri madde-leri parçalar. Otofajinin artırılması, lizozomal aktivitede önemli değişikliklere yol açar.

Lizozomal pH'nın kontrolü ve dolayısıyla hücresel yaşlanma sırasında oluşan hasarlı mitokondriler ve lizozomlar tarafından işlenen işlevsel olmayan hücresel bileşenleri temizlemek için hücresel organellerin zarları üzerinden proton (H⁺) taşınmasını sağlayarak asitletme ve pH dengeleme süreçlerinde kritik rol oynayan lizozomal proton pompası olan **Vakuolar H⁺-ATPaz** (v-ATPase) kompleksinin aktivitesi, lizozomların hidrolitik kapasitesi ile ilgilidir. Yaşlanmayla birlikte hücrelerde daha fazla lizozom ve dolayısı ile otofaji kapasitesine ihtiyaç duyulurken tam tersi kabul edilen bir şekilde azalma görülmektedir. Alzheimer hastalığı (AD) ve Parkinson hastalığı (PD) gibi hastalıklarda, yaşlanmada da olduğu gibi asitleşme bozukluğuna bağlı lizozom disfonksiyonu, birincil v-ATPase disfonksiyonunu içeren ailesel nörodejeneratif bozukluklar olarak ortaya çıkmaktadır.

Hücrelerin enerji üretiminde verimliliği artırmak için geçirdiği süreci kapsayan mitokondriyal dönüşüm, hücre sağlığı ve enerji üretiminde verimliliği artırmak için hasarlı veya işlevsiz mitokondrilerin hücre içindeki otofajisi olan **mitokondriyal otofaji (Mitofaji)** ve yeterli lizozomal hidrolitik kapasiteye bağlıdır. Yaşlanan hücrelerdeki mitokondriler büyür ve mitofaji tarafından daha az verimli bir şekilde tutulur. Ancak bu süreçlerin dengeli ve uyumlu işlerse hücreler enerji ihtiyaçlarını karşılayabilir ve fonksiyonlarını sürdürebilir.

Genellikle yüksek enerji ihtiyaçları, hücresel strese neden olan serbest radikaller, hücre füzyonunun artması, mitofaji ve enerji üretimindeki değişikliklerle karakterize olan genişlemiş mitokondriler iç zar potansiyelini azaltır buda ATP'yi daha az verimli üreterek hasara daha açık bir hale getirir. Bu durum sonrasında apoptoz veya nekroz oluşumuna neden olabilir.

Hücresinin artan yaşlanma ve hastalıklarla ilişkili substrat modifikasyonlarına karşı, proteolitik temizleme sistemi olarak ubiquitin ubiquitin proteazom sistemi (UPS) ve otofajik yol olarak iki savunma sistemi karşımıza çıkmaktadır. Bunlar ubiquitin ve p62 gibi proteinlerin kullanımı ile birbirine bir bakımdan bağımlı gibi çalışabilirler şöyleki; **p62**, yanlış katlanmış proteinleri ve organelleri alarak otofagozomlara götürür, lizozomlarda, otofagozomların içeriğini sindirir. Ayrıca, p62, UPS ile de etkileşime girer ve ubiquitinle işaretlenmiş proteinleri yok eder.

UPS, yanlış katlanmış veya aşırı fazla proteinleri hücre içinde yok ederken, otofajik yol ise büyük moleküller ve organeller gibi daha büyük yapılarını parçalayıp yok ederek protein homeostazını korur.

UPS'deki düşüşler yaşlanmayla birlikte gelişir, ancak genellikle daha az belirgindir. Kalpain proteinazları yaşlanan birçok dokuda aşırı aktive olur. Kalpainler sınırlı proteoliz gerçekleştirdiğinden, yaşlı hücrelerde protein parçalarının artmış üretimi, lizozomları ve UPS'yi fazlaca yükleyebilir. Ayrıca aşırı aktive kalpainler otofajiyi inhibe edebilir.

Lizozom otofaji yollarında ortak olan tek organeldir. Mitofaji sırasında, hasarlı mitokondriler otofagozom adı verilen zar yapılarında sekestre edilerek lizozomlarla birleşir ve parçalanır. Yaşlanma sırasında mitofaji azalması da belirli moleküllerin veya yapıların hücre içinde izole edilerek özel bölgelere veya organellere taşınması ve burada biriktirilmesi işlemi olan sekestrasyonun başarısız olduğunu gösterir. Gerçekten de, nöronal yaşlanmanın en yerleşik belirteçleri arasında, eksik sindirilmiş lizozomal substratlar içeren lipofuscin granülleri yer alır. Lipofuscin bileşenleri ayrıca v-ATPase'yi inhibe ederek kendi birikimini ve lizozomal yetmez

liği teşvik edebilir. v-ATPase'in kendisi yaşlanmada oksidatif stresin hedefidir.

Otofajinin rolü, atık birikimini seyreltmek için mitozu kullanamayan lizozomal ekzositoz için düşük kapasiteye sahip olan yaşlanan nöronlar için özellikle kritiktir. Nöronlarda da substratları aktif olarak sekestrasyon eden distal aksonlar ve sinapslar, neredeyse yalnızca hücre gövdelerinde bulunan lizozomlardan çoğunlukla çok uzak mesafelerde yer alır. Otofaji substratlarının lizozom aracılığıyla temizlenmesinin AD'de ve muhtemelen Frontotemporal Demans (FTD) ve PD'de giderek bozulduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır.

Birçok geç başlangıçlı nörodejeneratif hastalıkta, yanlış katlanmış mutant protein yaşam boyunca üretilir ancak hastalık ortaya çıktığında beyinde birikir. Bu patojenik proteinlerin çoğunun lizozomun substratları olduğu ve lizozomal fonksiyonda yaşlanmayla ilişkili bir düşüş olduğunu göstermektedir. Bu beyin nöronlarının post-mitotik olması ve nöral olmayan hücrelere göre daha az aktif lizozomal ekzositik aktiviteye sahip olmasını yansıtır.

Yapılan birçok çalışma PD, AD ve Huntington hastalığı (HD) gibi yaygın nörodejeneratif bozuklukların patogeneziyle lizozomal ve otofaji işlev bozukluğunun ilişkisini göstermektedir. Yaygın bu nörodejeneratif hastalıklarda TFEB aşırı

ekspresyonu yoluyla lizozomal ve otofajik işlevi artırmanın deneysel fare modelinde faydalı etkileri görülmüş ve e dopaminerjik nöronların ölümünü önemli ölçüde azaltmıştır. Nöronların korunduğu ve α -sinüklein (α -syn) oligomerlerinin temizlenmesi görülmüştür.

TFEB'nin ayrıca nörofibriler düğüm patolojisini azalttığı ve tau'nun aşırı ifadesiyle indüklenen AD fare modelinde davranışsal ve sinaptik kusurların yanı sıra nörodejenerasyonu iyileştirdiği gösterildi. TFEB'nin özellikle hiperfosforile edilmiş ve yanlış katlanmış tau türlerini hedef aldığı gösterilmiştir. TFEB aşırı ekspresyonunun bu örneklerden de görüldüğü gibi lizozomal- otofajik fonksiyon bozuklukları ile ilişkisini güçlendirmektedir.

Yaşlanmaya Bağlı Gelişen Lizozomal Hastalıklar

Uzun zamandır sindirim organelleri olarak bilinen lizozomlar artık bozunma, besin algılama ve bağışıklıktan sorumlu çok yönlü merkezler olarak ortaya çıkmıştır. Artan kanıtlar lizozomla ilişkili mekanizmaların patolojik süreçteki rolüne dikkat çekilmesi gerektiğini de göstermektedir.

Çeşitli hastalıklarda lizozomların homeostazının bozulduğunu görmekteyiz. Ateroskleroz ve Gaucher hastalığında, lizozomların işlev bozukluğu, makrofajlardan sitokin salgılanmasını değiştirir. Nörodejeneratif hastalıklarda, defektli otofaji, nöron ölümüne yol açan toksik protein ve işlevsiz organellerin birikmesini kolaylaştırır. Lizozomal işlev bozukluğu pankreatit patolojisine neden olmaktadır. Çeşitli otoimmün bozukluklarda anormal otofaji aktivasyonu veya inhibisyonunun olduğu ortaya çıkmıştır. Tümör mikroçevresinde, tümör hücrelerinin tümör oluşumu, büyüme düzenlemesi, invazyon, ilaç direnci ve radyoterapi direnci gibi kötü huylu fenotipleri ve tümörle ilişkili makrofajların, fibroblastların, dendritik hücrelerin ve T hücrelerinin davranışlarının da lizozomlar aracılığı ile kontrol edildiği görülmektedir.

Aterosklerozda Lizozomlar

Aterosklerozun gelişimi, plak büyümesi ve trombüs oluşumu nedeniyle koroner sendromlara, iskemik inmelere ve anevrizmalara neden olabilmektedir. Lipit yüklü makrofajlar köpük hücresi adını alır ve atardamarların intimasında birikir, bu olay aterosklerozda anahtardır.

Makrofajda kolesterolün işlenmesi ve metabolizması, köpük hücresi oluşumundaki ana adımlardan biridir. Kolesterol işlenmesi, lipid alımını, kolesterol esterleşmesini ve kolesterolün dışarı atılmasını içerir ve bu olay nihayetinde mak-

rofajda kolesterol dengesini sağlamaktadır. Köpük hücrelerinin ana kaynağı makrofajlar olup, lizozomların aterosklerozun hemen hemen tüm sürecinde yer aldığı gösterilmiştir.

Aterosklerozun başlangıcında, CD36, süpürücü reseptör A (SR-A) ve lipoprotein reseptör-1 (LOX-1) gibi membran süpürücü reseptörler, özellikle oksidize low-density lipoprotein (oksLDL) olmak üzere lipidlerin lizozomlara gönderilmesini sağlamaktadır. Lizozomlardaki bu LDL yeniden esterleşme ve depolama için endoplazmik retikulumla gönderilecek olan serbest kolesterolü üretmek üzere lizozomal asit lipaz gibi enzimler tarafından hidrolize edilmektedir. Lizozomal asit lipaz aktivitesindeki azalma, insanlarda erken aterosklerozun gelişmesine yol açmaktadır. Makrofajlar oksLDL'ye maruz kaldığında lipid işleme süreci sorunlu hale gelmektedir. OksLDL veya kolesterol nedeniyle lizozomal pH yükselmekte, lizozomal membran geçirgenliği artmakta ve morfolojik değişikliklerle karakterize lizozomal disfonksiyon oluşmaktadır.

OksLDL veya azalmış lipaz nedeniyle lizozomların disfonksiyonu, otofajiyi, inflamazomları, apoptozu ve lizozomal biyogenezi düzenleyerek, ateroskleroza neden olan patolojik değişikliklere yol açabilmektedir.

Otofajinin, lipid damlacık hidrolizini ve sonunda köpük hücrelerden serbest kolesterolün dışarı atılmasını teşvik ederek ateroskleroz gelişiminde koruyucu bir rol oynadığı gösterilmiştir. Otofaji ile ilişkili Atg5 delesyonu ile otofaji inhibisyonu ve dolayısıyla aterosklerotik plak oluşumu hızlanmaktadır. Bozulmuş otofaji, ayrıca reaktif oksijen türleri (ROS) ve sitokrom C aracılığıyla apoptozu tetikleyemeyen işlevsiz mitokondrilerin oluşmasına da neden olmaktadır. Bu durum, lizozomlardan gelen katepsinlerin sitoplazmada apoptozun indükleyicisi olduğu diğer hastalık modellerinde de kanıtlanmıştır.

Makrofajların veya köpük hücrelerinin apoptozu, lipid açısından zengin nekrotik çekirdeğin oluşumunda önemli bir adımdır. Kısacası, hem aktive edilmiş inflamazom hem de makrofajlardaki apoptoz, aterosklerotik plak gelişimi için çok önemlidir.

Özetle, makrofajlardaki lizozomlar, aterosklerotik plağın başlatılması, gelişimi ve ilerlemesinde rol oynar. Bu işleyişte, lipid bozunumu, otofaji, apoptoz, inflamazom oluşumu, lizozomal biyogenez ve makrofaj polarizasyonu gibi olaylar akışı birbirine bağlayan önemli düğümlerdir. Lizozomlar ve mTOR sinyali üzerine yapılan araştırmalar, aterosklerozun önlenmesi ve tedavisi için ümit vericidir.

Yaşla Artan Nörodejeneratif Hastalıklarda Lizozomlar

Yaşlanmanın lizozom işlevi üzerindeki olumsuz etkisi göz önüne alındığında, yaşlılıkta ortaya çıkan hastalıkların lizozom ilişkisi şaşırtıcı değildir. Aslında yaşlanma ile ilişkili bu hastalıkların bazılarında hastalıkla ilişkili mekanizma lizozomal sistemin bozulumu patogeneze önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır.

Nörodejeneratif hastalıklarda anormal protein ve organel agregasyonu görülmektedir. Otofaji-lizozom yolu (ALP), anormal büyük protein agregatlarının ve organellerin uzaklaştırılmasına katkıda bulunarak bölünmeyen nöronların hayatta kalması için gerekli bir mekanizmadır. ALP tarafından kusurlu temizleme ve/veya anormal protein agregasyonunun artması, AD, PD, HD ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) dahil olmak üzere çeşitli nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde yaygın olarak görülmektedir. ALP kusurunun nörodejenerasyonun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunu belirlemek zordur. Gerçekten de, toksik proteinlerin agregasyonu, bozulmuş organeller, oksidatif stres ve yetersiz ATP, kusurlu ALP ile etkileşime girerek kötü bir duruma ve sonunda hücre ölümüne yol açabilir.

Yaşlanmanın lizozom işlevi üzerindeki olumsuz etkisi göz önüne alındığında, yaşlılıkta ortaya çıkan hastalıkların lizozom ilişkisi şaşırtıcı değildir. Aslında yaşlanma ile ilişkili bu hastalıkların bazılarında hastalıkla ilişkili mekanizma lizozomal sistemin bozulumu patogeneze önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Çoğu geç yaşlarda başlayan hastalıkta AD, PD, ALS, HD ve diğerleri dahil olmak üzere, çeşitli derecelerde lizozomal ilişkili patoloji bildirilmiştir.

Alzheimer Hastalığı (AD)

AD, günlük yaşam aktivitelerinde azalma ve bilişsel yeteneklerde bozulma ile karakterize nöropsikiyatrik semptomlar ve davranış değişiklikleri ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır ve demansın en yaygın nedenidir (%60-80). Patolojik süreç henüz belirlenmemiştir. AD temporoparietal korteksi yoğun olarak etkileyen, ancak frontal lobu da etkileyen amiloid plak ve nörofibriler yumakların oluşumu ve inflamatuvar yanıtla ilişkili bir sinaps-nöron kaybı ve atrofi ile karakterizedir.

Lizozomal fonksiyon bozulursa veya amiloid plak (A β) üretimi artarsa, A β nöronlarda birikerek hücre ölümüne ve AD'nin patolojik belirtilerine yol açmaktadır. Mikrotübülle ilişkili bir fosfoprotein olan tau, normalde nöronal aksonda yer almakta, burada mikrotübül birleşmesini teşvik ederek mikrotübülleri stabilize etmektedir. AD'de, ALP disfonksiyonu tau agregasyonunu teşvik eder ve nöronlarda biriken ve nörofibriler yumakları oluşturan hiperfosforile tau'ya neden olur, bu durum AD hastalarında nörodejeneratif gelişimi teşvik etmektedir. Ek

olarak, tau'nun hiperfosforilasyonu, nöronal mikrotübüllerin dengesizliği nedeniyle otofaji disfonksiyonuna neden olabilir ve bu durum lizozomların pozisyon ve işlevini etkiler.

Otofaji yolunun başlatıcılarından biri olan Beclin 1'in ifadesi AD'li hastaların beyinde azalmış durumdadır. Eksik Beclin 1, in vitro ve vivo nöronal otofajiyi azaltarak A β birikimine neden olmaktadır. Özetle, nöronlardaki anormal proteinlerin temizlenememesi AD'de lizozomların normal işlevlerini yerine getirememesi ile oldukça ilişkili bulunmuştur.

Erken başlangıçlı ailesel AD'nin başlıca geni olan PS1'deki mutasyonlar da lizozomal proteolizisi bozar. Ailesel AD ile ilişkili bir diğer gen olan beta-amiloid prekürzör protein (APP)'nin kopyasının anormal aktivasyonu **Ras-aktif edici Protein 5 (RAB5)**'in anormal aktivasyonunu tetikler buda endosom disfonksiyonuna neden olur. AD'nin geç başlangıcı için başlıca risk faktörü olan Apolipoprotein E (APOE)'nin APOE E4 alelinin aşırı ekspresyonu da anormal RAB5 aktivasyonuna neden olur. Hücresel endosom ve lizozom yollarının disfonksiyonuna yol açarak, beta-amiloid (A β) birikimini ve tau proteinlerinin fosforilasyonunu artırır. APOE4, hücresel enerji döngüsünün bozulmasına ve hücresel hasarın birikmesine neden olur, bu da AD gelişiminde önemli bir rol oynar.

Parkinson Hastalığı (PD)

Parkinson hastalığı hızla büyüyen merkezi sinir sistemini etkileyen genellikle orta ve ileri yaşlarda başlayan AD'den sonra ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır. Substantia nigra pars compacta'daki (SNc) dopaminerjik nöronların ilerleyici kaybı ve Lewy cisimciklerinin (LB)'ler oluşumu ile karakterizedir. Söz konusu nöron kaybı, beyindeki dopamin seviyelerinin azalmasına yol açar ve titreme, bozulmuş denge ve koordinasyon, kas sertliği ve yavaş hareket gibi motor ve anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları gibi çok çeşitli motor dışı semptomların ortaya çıkmasına neden olur.

Uzun zamandır lizozomal işlev bozukluğunun PD'nin hücre biyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Yanlış katlanmış proteinlerin birikimi PD'deki patogeneizde merkezi bir rol oynamakta ve lizozomal işlevi bozmaktadır. Çoğunlukla α -syn içeren LB'de kümelenmiş proteinlerin birikimi PD'deki en önemli patojenik olaydır. Lizozomal işlev bozukluğu ise α -syn agregasyonuna yol açmaktadır. Lizozomla ilişkili genlerdeki diğer değişiklikler yanlış katlanmış proteinlerin bozunmasını engeller. Bu nedenle lizozomal hidrolazlardaki mutasyonlar da hastalık için kritik risk faktörleridir. Örneğin, Gaucher hastalığında sıklıkla bulunan

mutasyona uğramış glukoserebrosidaz, PD için önemli bir risk faktörüdür. Kısacası, genetik değişiklikler hem α -syn birikimini hızlandırarak hem de α -syn temizliğini yavaşlatarak PD'yi teşvik etmektedir.

Son zamanlarda, PD için tipik olan LB ile ilişkili insanlarda α -syn kodlayan SNCA geni, Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) ve Glukoserebrosidaz (GBA) kodlayan GBA gibi genlerin hepsinin lizozomal işlevi etkilediği öne sürülmüştür.

PD'nin dopaminergik nöronların dejenerasyonunda rol oynayan VPS35 veya ATPase, Na⁺/K⁺ Transporting, Alpha-2 Polypeptide (ATP31A2)'deki mutasyonlara bağlı formları ise büyük olasılıkla otofaji-endolizozomal sistemin bozulmasından kaynaklanabilir.

PD'nin otozomal dominant bir formuna α -syn geninin (PARK1 lokusu) nokta mutasyonları neden olur ve SNCA genindeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) PD duyarlılığını artırır. PARK2 (Parkin) ve PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1), mitokondrilerin otofajisi (mitofaji) sürecinde kritik rol oynayan proteinlerdir. PINK1 mitokondri iç zarında düşük seviyelerde bulunur ve sürekli olarak parçalanır. Mitokondri hasar gördüğünde, PINK1 mitokondri dış zarında birikir ve stabilize olur. Stabilize olan PINK1, Parkin'i fosforilleyerek aktive eder. Aktifleşen Parkin, hasarlı mitokondrilerin yüzeyinde bulunan çeşitli substratları (proteinleri) ubiquitin ile işaretler. bunlar otofagozom adı verilen yapılar tarafından tanınır sonra bunlarda lizozomlarla birleşerek hasarlı mitokondrilerin parçalanmasını ve geri dönüştürülmesini sağlar.

Huntington hastalığı (HD)

HD, HTT geninin 1. eksonunda sistein, adenin ve guanin (CAG) trinükleotid tekrarlarının anormal genişlemesiyle oluşan zararlı agregasyon eğilimli HTT mutantlarının (mHTT) neden olduğu nadir bir otozomal dominant nörodejeneratif hastalıktır. mHTT birikimi lizozomal ve otofaji işlev bozukluklarına neden olur. Özellikle, makrotofaji mHTT tarafından bozulduğunda, telafi edici şaperon aracılı otofaji (CMA) aktivitesi artırılabilir. Ancak bu telafi mekanizması yaşla birlikte azalabilir ve nöronal kayba ve HD'nin patolojik belirtilerine yol açabilir. Bu nedenle, otofajiyi artıran tedavilerin geliştirilmesinin bu tip hastalarda mHTT agregasyonunu hafifletmesi muhtemeldir.

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS)

ALS, hastalarının zamanla kötüleşen, felce ve ardından ölüme kadar giden kas işlevselliğinin kademeli olarak kaybı ile karakterize nadir bir nörodejeneratif

hastalıktır. Semptomlar beyin ve omurilikteki üst ve alt motor nöronlarının ilerleyici dejenerasyonun dan kaynaklanır. Hastalıkla ilişkili olduğu bilinen 50'den fazla genin endosomal olgunlaşma, lizozom biyogenezi dahil, endolizozomal yolla ilişkilidir. ALS süperoksit dismutaz 1 (SOD1), TAR DNA bağlayıcı protein 43 (TDP-43), sarkomda kaynaşmış (FUS) gibi patojenik proteinlerden oluşan protein inklüzyonlarının birikmesiyle karakterizedir; Bunlar ALS hasta beyin omurilik sıvısı (BOS) ve plazmasından elde edilen ekzozomlarda bulunur. Yanlış katlanan SOD1 ekzozom aracılıklı hücreden hücreye hastalığın yayılmasına katılır. Benzeri durum TDP-43 için de olabilir. Araştırmalar plazmadan türetilen ekzozomların ortalama boyutunun ALS hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında arttığına dair bazı sonuçlar sunar.

Frontotemporal demans (FTD)

FTD, beynin frontal ve/veya temporal loblarındaki hasar kaynaklı sinir hücrelerinin kaybına yol açan heterojen hem genetik hem de sporadik formları olan nörodejeneratif bozukluktur. FTD, davranışsal ve kişilik değişiklikleri, dil bozuklukları ve belirli durumlarda motor nöron bozuklukların dahil olduğu ilerleyici semptomlar gösterir. Genetik formlu FTD'de, mikrotübül ilişkili protein tau'da (MAPT), progranülinde (GRN), kromozom 9 açık okuma çerçevesi 72'de (C9orf72) ve daha nadiren yüklü çok veziküllü vücut proteini 2B (CHMP2B), FUS ve TANK bağlayıcı kinaz 1 (TBK1) gibi genlerde mutasyonlar belirlenmiştir. FTD'nin çoğu formu TDP-43 ve Tau inklüzyonlarıyla karakterize edilir ve son yıllarda, artan kanıtlar, lizozomal işlev bozukluğu ile ilişkilendirmiştir. Hücre zarlarında bulunan lizozomlarda yer progranulin adı verilen bir proteinin sentezleyen gen GRN, Charged Multivesicular Body Protein 2B (CHMP2B) ve **Transmembrane Protein 106B** (TMEM106B) gen mutasyonları ise lizozom asitlenmesini ve aktivitesini etkiler. Ek olarak, Chromosome 9 Open Reading Frame 72 (C9orf72) mutasyonları Ras-aktif edici (Rab) protein aktivitesini etkileyerek endo-lizozomal sistemin bozulmasına bu da TDP-43 ve Tau gibi protein agregatlarının birikmesine yol açar. Yine bazı çalışmalar FTD patogenezinde yer alan proteinlerin ekzozomlar tarafından salgılanabileceğini göstermiştir. Nöral kök hücreler, otopsi beyinleri ve FTD hasta plazması kullanılan bazı araştırmalar endo-lizozomal sistemde değişiklikler bildirmiştir. Çalışmalar, bu yoldaki değişikliklerin ekzozom üretimi, içeriği ve salgılanmasını etkileyebileceğini göstermektedir.

Sonuç

Yaşlanma ile birlikte lizozom fonksiyonlarındaki azalma, hücrel atık yönetimi ve makromoleküllerin geri dönüşümündeki etkinliği olumsuz etkileyerek, hücrel homeostazın bozulmasına ve yaşa bağılı dejeneratif hastalıkların gelişimine katkıda bulunur. Lizozomal disfonksiyonun anlaşılması ve bu süreçlerin modüle edilmesi, yaşlanma ile ilişkili patolojilerin önlenmesi ve tedavisi için yeni stratejiler geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

- Bainton, D. F. (1981). The discovery of lysosomes. *The Journal of cell biology*, 91(3), 66s-76s.
- Güneş, H.V. (2018). Moleküler Hücre Biyolojisi. *İstanbul Tıp Kitabevleri*
- Goodman, S.R. (2011) Tıbbi Hücre Biyolojisi. *Nobel Kitabevi*
- Platt, F., & Walkley, S. (2004). Lysosomal disorders of the brain.
- Sachs, B., & Strauss, I. (1910). The cell changes in amaurotic family idiocy. *The Journal of Experimental Medicine*, 12(5), 685.
- Nixon, R. A. (2013). The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nature medicine*, 19(8), 983-997.
- Vilchez, D., Simic, M. S., & Dillin, A. (2014). Proteostasis and aging of stem cells. *Trends in cell biology*, 24(3), 161-170.
- Cuervo, A. M., & Dice, J. F. (2000). When lysosomes get old☆. *Experimental gerontology*, 35(2), 119-131.
- Chin, R. M., Fu, X., Pai, M. Y., Vergnes, L., Hwang, H., Deng, G., ... & Huang, J. (2014). The metabolite α -ketoglutarate extends lifespan by inhibiting ATP synthase and TOR. *Nature*, 510(7505), 397-401.
- Kenyon, C. J. (2010). The genetics of ageing. *Nature*, 464(7288), 504-512.
- Zoncu, R., Efeyan, A., & Sabatini, D. M. (2011). mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nature reviews Molecular cell biology*, 12(1), 21-35.
- Lapierre, L. R., De Magalhaes Filho, C. D., McQuary, P. R., Chu, C. C., Visvikis, O., Chang, J. T., ... & Hansen, M. (2013). The TFEB orthologue HLH-30 regulates autophagy and modulates longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Nature communications*, 4(1), 2267.
- Stephan, J., Franke, J., & Ehrenhofer-Murray, A. E. (2013). Chemical genetic screen in fission yeast reveals roles for vacuolar acidification, mitochondrial fission, and cellular GMP levels in lifespan extension. *Aging cell*, 12(4), 574-583.
- Hughes, A. L., & Gottschling, D. E. (2012). An early age increase in vacuolar pH limits mitochondrial function and lifespan in yeast. *Nature*, 492(7428), 261-265.
- Audano, M., Schneider, A., & Mitro, N. (2018). Mitochondria, lysosomes, and dysfunction: their meaning in neurodegeneration. *Journal of neurochemistry*, 147(3), 291-309.
- Kurz, T., Terman, A., Gustafsson, B., & Brunk, U. T. (2008). Lysosomes and oxidative stress in aging and apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1780(11), 1291-1303.

- Carafori, E. (1998). Calpain: a protease in search of a function?. *Biochem Biophys Res Commun*, 247, 193-203.
- Colacurcio, D. J., & Nixon, R. A. (2016). Disorders of lysosomal acidification—The emerging role of v-ATPase in aging and neurodegenerative disease. *Ageing research reviews*, 32, 75-88.
- Brunk, U. T., & Terman, A. (2002). Lipofuscin: mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(5), 611-619.
- Carmona-Gutierrez, D., Hughes, A. L., Madeo, F., & Ruckenstein, C. (2016). The crucial impact of lysosomes in aging and longevity. *Ageing research reviews*, 32, 2-12.
- Nixon, R. A. (2020). The aging lysosome: An essential catalyst for late-onset neurodegenerative diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1868(9), 140443.
- Dehay, B., Bové, J., Rodríguez-Muela, N., Perier, C., Recasens, A., Boya, P., & Vila, M. (2010). Pathogenic lysosomal depletion in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 30(37), 12535-12544.
- Decressac, M., Mattsson, B., Weikop, P., Lundblad, M., Jakobsson, J., & Björklund, A. (2013). TFEB-mediated autophagy rescues midbrain dopamine neurons from α -synuclein toxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(19), E1817-E1826.
- Zhang, Z., Yue, P., Lu, T., Wang, Y., Wei, Y., & Wei, X. (2021). Role of lysosomes in physiological activities, diseases, and therapy. *Journal of hematology & oncology*, 14(1), 79.
- Javadifar, A., Rastgoo, S., Banach, M., Jamialahmadi, T., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2021). Foam cells as therapeutic targets in atherosclerosis with a focus on the regulatory roles of non-coding RNAs. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2529.
- Aman, Y., Schmauck-Medina, T., Hansen, M., Morimoto, R. I., Simon, A. K., Bjedov, I., ... & Fang, E. F. (2021). Autophagy in healthy aging and disease. *Nature aging*, 1(8), 634-650.
- Gupta, A., Watkins, A., Thomas, P., Majer, R., Habubi, N., Morris, G., & Pansari, K. (2005). Coagulation and inflammatory markers in Alzheimer's and vascular dementia. *International journal of clinical practice*, 59(1), 52-57.
- Melchor, J. P., Pawlak, R., & Strickland, S. (2003). The tissue plasminogen activator-plasminogen proteolytic cascade accelerates amyloid- β (A β) degradation and inhibits A β -induced neurodegeneration. *Journal of Neuroscience*, 23(26), 8867-8871.
- Ledesma, M. D., Da Silva, J. S., Crassaerts, K., Delacourte, A., De Strooper, B., & Dotti, C. G. (2000). Brain plasmin enhances APP α -cleavage and A β degradation and is reduced in Alzheimer's disease brains. *EMBO reports*.

- Lee, J. H., Yu, W. H., Kumar, A., Lee, S., Mohan, P. S., Peterhoff, C. M., ... & Nixon, R. A. (2010). Lysosomal proteolysis and autophagy require presenilin 1 and are disrupted by Alzheimer-related PS1 mutations. *Cell*, 141(7), 1146-1158.
- Ihara, Y., Morishima-Kawashima, M., & Nixon, R. (2012). The ubiquitin–proteasome system and the autophagic–lysosomal system in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(8), a006361.
- Ji, Z. S., Müllendorff, K., Cheng, I. H., Miranda, R. D., Huang, Y., & Mahley, R. W. (2006). Reactivity of apolipoprotein E4 and amyloid β peptide: lysosomal stability and neurodegeneration. *Journal of Biological Chemistry*, 281(5), 2683-2692.
- Yang, K., Wu, Z., Long, J., Li, W., Wang, X., Hu, N., ... & Sun, T. (2023). White matter changes in Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*, 9(1), 150.
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 139, 318-324.
- Alessi, D. R., Cullen, P. J., Cookson, M., Merchant, K. M., & Small, S. A. (2024). Retromer-dependent lysosomal stress in Parkinson's disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 379(1899), 20220376.
- Hassani, S., & Esmaeili, A. (2024). The neuroprotective effects of Ferulic acid in toxin-induced models of Parkinson's disease: a review. *Ageing Research Reviews*, 102299.
- Manzoni, C., & Lewis, P. A. (2013). Dysfunction of the autophagy/lysosomal degradation pathway is a shared feature of the genetic synucleinopathies. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 27(9), 3424.
- Auluck, P. K., Caraveo, G., & Lindquist, S. (2010). α -Synuclein: membrane interactions and toxicity in Parkinson's disease. *Annual review of cell and developmental biology*, 26(1), 211-233.
- Bellani, S., Sousa, V. L., Ronzitti, G., Valtorta, F., Meldolesi, J., & Chieregatti, E. (2010). The regulation of synaptic function by α -synuclein. *Communicative & integrative biology*, 3(2), 106-109.
- Puschmann, A., Wszolek, Z. K., Farrer, M., Gustafson, L., Widner, H., & Nilsson, C. (2009). Alpha-synuclein multiplications with parkinsonism, dementia or progressive myoclonus?. *Parkinsonism & related disorders*, 15(5), 390-392.
- Deas, E., Wood, N. W., & Plun-Favreau, H. (2011). Mitophagy and Parkinson's disease: the PINK1–parkin link. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1813(4), 623-633.
- Choi, J. M., Woo, M. S., Ma, H. I., Kang, S. Y., Sung, Y. H., Yong, S. W., ... & Kim, Y. J. (2008). Analysis of PARK genes in a Korean cohort of early-onset Parkinson disease. *Neurogenetics*, 9, 263-269.

- McCluskey, G., Morrison, K. E., Donaghy, C., Rene, F., Duddy, W., & Duguez, S. (2022). Extracellular vesicles in amyotrophic lateral sclerosis. *Life*, 13(1), 121.
- Ferrara, D., Pasetto, L., Bonetto, V., & Basso, M. (2018). Role of extracellular vesicles in amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in neuroscience*, 12, 574.
- Ding, X., Ma, M., Teng, J., Teng, R. K., Zhou, S., Yin, J., ... & Wang, X. (2015). Exposure to ALS-FTD-CSF generates TDP-43 aggregates in glioblastoma cells through exosomes and TNTs-like structure. *Oncotarget*, 6(27), 24178.
- Herman, M., Randall, G. W., Spiegel, J. L., Maldonado, D. J., & Simoes, S. (2024). Endo-lysosomal dysfunction in neurodegenerative diseases: Opinion on current progress and future direction in the use of exosomes as biomarkers. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 379(1899), 20220387.
- Irwin, D. J., Cairns, N. J., Grossman, M., McMillan, C. T., Lee, E. B., Van Deerlin, V. M., ... & Trojanowski, J. Q. (2015). Frontotemporal lobar degeneration: defining phenotypic diversity through personalized medicine. *Acta neuropathologica*, 129, 469-491.
- Brady, O. A., Zheng, Y., Murphy, K., Huang, M., & Hu, F. (2013). The frontotemporal lobar degeneration risk factor, TMEM106B, regulates lysosomal morphology and function. *Human molecular genetics*, 22(4), 685-695.
- Farg, M. A., Sundaramoorthy, V., Sultana, J. M., Yang, S., Atkinson, R. A., Levina, V., ... & Atkin, J. D. (2014). C9ORF72, implicated in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, regulates endosomal trafficking. *Human molecular genetics*, 23(13), 3579-3595.
- Benussi, L., Ciani, M., Tonoli, E., Morbin, M., Palamara, L., Albani, D., ... & Ghidoni, R. (2016). Loss of exosomes in progranulin-associated frontotemporal dementia. *Neurobiology of aging*, 40, 41-49.
- Bellini, S., Saraceno, C., Benussi, L., Squitti, R., Cimini, S., Ricci, M., ... & Ghidoni, R. (2022). Plasma small extracellular vesicles with complement alterations in GRN/C9orf72 and sporadic frontotemporal lobar degeneration. *Cells*, 11(3), 488.



BÖLÜM 6

Nörogelişimsel Bozukluklarda Potansiyel Biyobelirteçler Olarak Mikro RNA'ların Rolü

Burcu Bayyurt¹

¹ Arş. Gör. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0002-5618-457X

1. Nörogelişimsel Bozukluklar

Memeli beyni şüphesiz en karmaşık organdır ve karmaşık morfolojisini, bağlantısını ve nöronal işlenmesini anlamak oldukça zordur. Uygun beyin işlevi, henüz tam olarak anlaşılmamış olan ve sıkı bir şekilde düzenlenmiş nörogelişimsel süreçlere bağlıdır. Bu bağlamda, çeşitli nöropsikiyatrik ve nörolojik bozuklukların kusurlu beyin gelişiminden kaynaklandığı bilinmektedir (Niemi vd., 2018; Tarlungeanu ve Novarino, 2018; López-Rivera vd., 2020; Vogel Ciernia vd., 2020; Arnett vd., 2021; Sidhaye ve Knoblich, 2021).

Nörogelişimsel bozukluklar (NGB'ler), erken çocukluk döneminde başlayan bilişsel, davranışsal ve işlevsel eksikliklerle karakterize, hafıza ve öğrenme sorunlarına, duygusal dengesizliğe ve dürtüselliğe yol açan bir dizi anormal beyin gelişimi durumu olarak tanımlanmaktadır (Juvale ve Che Has, 2021). Genel olarak, NGB'ler gelişmiş ülkelerdeki tüm çocukların %7-14'ünü etkiler (Miller vd., 2016), çocukluk yaşında kendini gösterir ve genellikle yaşam boyu devam eder (Arnett vd., 2021). NGB'ler ciddi fizyolojik, psikolojik, bilişsel ve sosyal bozukluklara yol açar ve bu nedenle etkilenen bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltır (Jonsson vd., 2017; Arnett vd., 2021).

NGB'ler;

- Fragile X sendromu (Jauhari vd., 2022)
- Şizofreni (Jauhari vd., 2022)
- Otizm spektrum bozukluğu (OSB) (Jauhari vd., 2022)
- Rett sendromu (Jauhari vd., 2022)
- Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) (Khoodoruth vd., 2024)
- Zihinsel engellilik (Khoodoruth vd., 2024)
- Özgül öğrenme bozukluğu
- Tourette sendromu (Juvale ve Che Has, 2021)
- Angelman sendromu (AS) (Reichard ve Zimmer-Bensch, 2021)
- Kaygı bozukluğu (Reichard ve Zimmer-Bensch, 2021)
- ATR-X sendromu (Reichard ve Zimmer-Bensch, 2021)
- Kronik epilepsi (Reichard ve Zimmer-Bensch, 2021)
- ICF sendromu (Reichard ve Zimmer-Bensch, 2021)

- Kabuki sendromu (Reichard ve Zimmer-Bensch, 2021)
- Kleefstra sendromu (Reichard ve Zimmer-Bensch, 2021)
- Luscan-Lumish sendromu (Reichard ve Zimmer-Bensch, 2021)
- Tatton-Brown-Raham sendromu (Reichard ve Zimmer-Bensch, 2021)
- Weaver sendromu (Reichard ve Zimmer-Bensch, 2021)
- Williams-Beuren sendromu (Reichard ve Zimmer-Bensch, 2021)
- Major depresif bozukluk (MDB) (Jauhari vd., 2022) olarak güncel literatürde yer almaktadır.

NGB'ler heterojenlikleri nedeniyle farklı hastalıklarda önemli ölçüde değişen çok sayıda semptomu neden olur ve bu da tedaviyi, prognozu ve tıbbi bakımı zorlaştırır. Sonuç olarak, nörogelişimsel kusurlara neden olan altta yatan mekanizmaları ve ilgili risk faktörlerini belirlemek esastır. NGB'ler, beyin gelişimi ve işlevini etkileyen bir bozukluk sınıfıdır ve geniş genetik ve klinik çeşitlilikle karakterizedir. Genetik risk faktörlerine ek olarak, epigenomdaki değişikliklerin çeşitli NGB'lerin hastalık etiyolojisinde rol oynadığı öne sürülmüştür (Mastrototaro vd., 2024). Çok çeşitli NGB'lerle ilişkisi nedeniyle, son on yılda kortikal gelişim malformasyonları (KGM) ön plana çıkmıştır (Linde ve Zimmer-Bensch, 2020; Subramanian vd., 2020). Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde nispeten yaygın olmalarına rağmen, altta yatan moleküler mekanizmaları hakkında şu anda çok az şey bilinmektedir. NGB'ler için mevcut tanı ve tarama testleri güvenilir değildir; bu nedenle, NGB'si olan bireylere genellikle daha sonraki aşamalarda tanı konur. Bu, prognozlarını ve yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkileyerek daha iyi bir tanı biyobelirticene ihtiyaç duyulmasına neden olur. Hem genetik hem de çevresel faktörlerin NGB riskini artırdığı bilinmektedir (Juvale ve Che Has, 2021). NGB'lerle ilişkili mutasyonel olayların karmaşıklığına rağmen, çeşitli proteinler; sinaptik plastisite/fonksiyon, kromatin yeniden düzenleyicileri ve memeli rapamisin hedefi (mTOR) yolu gibi ortak yollarda birleşiyor gibi görünmektedir. Bu yolların ardındaki mekanizmaların kapsamlı bir şekilde anlaşılması, tedavi yaklaşımları için hedeflenebilecek adayların tanımlanmasına yol açacaktır (Parenti vd., 2020). Bununla birlikte, NGB'lerin ortak noktası, beyin gelişiminin kritik kilometre taşlarının bozulması ve bunun sonucunda merkezi sinir sisteminin işlevsel eksikliklerine ve çocuklukta veya yetişkinlikte klinik semptomlara yol açmasıdır. Farklı gelişimle ilişkili nöropatolojilerin nasıl meydana gelebileceğine ve bu tür hastalık ve bozukluklara karşı daha yüksek duyar-

lılığı tetikleyen hangi risk faktörlerinin veya kritik süreçlerin dahil olduğuna yaklaşmak için, uygun beyin oluşumunun altında yatan mekanizmaların ayrıntılı bir şekilde anlaşılması gerekir (Reichard ve Zimmer-Bensch, 2021). Uygun beyin gelişimi, çeşitli moleküler ve hücrel süreçlerin hassas koordinasyonunu gerektirir ve bu süreçlerin düzensizliği nörolojik hastalıklara yol açabilir. Geçtiğimiz on yılda, epigenetik olarak, gen ifadesinin transkripsiyon sonrası düzenlenmesinin, merkezi sinir sistemindeki beyin gelişimi ve işlevinin çeşitli yönlerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Tsujimura vd., 2022).

2. Nörogelişimsel Bozuklukların Epigenetiği

Epigenetik; çevrenin, genlerin çalışma biçimini etkileme biçimidir. DNA, kalıtımın temelidir, ancak DNA'nın kendi başına bir işlevi yoktur. Epigenetik mekanizmalar, DNA'nın çekirdekte nasıl paketlenildiğini, mevcut DNA'nın RNA ve proteinlere nasıl aktarılacağını ve yediğiniz yiyeceklerin ve soluduğunuz havanın genetik kaderinizi nasıl değiştireceğini belirler. Epigenetiğin NGB'lere yaygın olarak katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Güçlü genetik kanıtlar, kromatin düzenleyicileri olarak adlandırılan ve DNA'yı kullanılabilir hale getirmede rol oynayan genlerin, NGB'leri olan bireylerde sıklıkla mutasyona uğradığını göstermektedir. Epigenetik mekanizmaları doğrudan incelemenin zorlukları vardır. Her şeyden önce, epigenetik mekanizmalar, gelişimin belirli zaman noktalarında hücrelere özgüdür. Hayvan modelleri, postmortem insan beyinleri ve beyin dışı insan dokularındaki kanıtların bir araya gelmesi, NGB'lerin altında yatan mekanizmaları gösterebilir. NGB'lerde epigenetik çalışmalar henüz başlangıç aşamasındadır, ancak önemli ipuçları ortaya çıkmaya başlamaktadır (Campbell, 2024).

NGB'ler, nöronal kimlik ve işlevdeki eksikliklere dayanır ve bu sayede daha yüksek bilişsel işlevlerin merkezi olan serebral korteksin kusurlu gelişimi çok sayıda bozuklukta rol oynar. Bu tür eksiklikler, kortikogenez sırasında genetik ve çevresel faktörler tarafından tetiklenebilir. Bu nedenle, epigenetik mekanizmalar dış uyaranlarla genom arasında bir arayüz görevi görebilir, çünkü bunların kortikal nöronlarda da dış uyaranlara yanıt verdiği bilinmektedir. Buna paralel olarak, epigenetik mekanizmalardan olan DNA metilasyonu, histon modifikasyonları/varyantları, ATP'ye bağlı kromatin yeniden şekillenmesi ve düzenleyici kodlama yapmayan RNA'lar (ncRNA'lar) nöronal gelişimin çeşitli yönlerini düzenler. Epigenomik işaretlerdeki değişiklikler çeşitli fenotiplerdeki NGB'lerle ilişkilendirilmiştir. NGB ve KGM'lerde görülen anatomik malformasyonlara ve fonksiyonel kusurlara yol açan altta yatan patofizyolojik süreçleri incelemek için, korteksin nasıl geliştiğini, genetik ve epigenetik risk faktörlerinin nörogelişimin bu tür düzensizliğine nasıl neden olduğunu anlamak önemlidir. Literatürde,

NGB'lere neden olduğu tartışılan kortikogenez sırasında oluşan kusurları ve neokorteksin düzgün ve kusurlu gelişiminin düzenlenmesindeki epigenomun etkileri vurgulanmaktadır (Reichard ve Zimmer-Bensch, 2021).

Hücre ve dokuya özgü bir şekilde doğru miktarda proteinin sentezi, organların düzgün gelişimi ve işlevi için ön koşuldur. Hücrelerde, gen ifadesi değişiklikleri transkripsiyonel, transkripsiyonel sonrası ve translasyonel düzeylerde kontrol edilir. Gen ifadesi değişiklikleri sinir sistemi gelişimi sırasında artar ve aynı anda ortak bir kök hücre atasından nöronal ve glial hücrelerin oluşumuna izin verir. Gelişim, olgunlaşma ve işlevselliğin karmaşık özellikleri, gen düzenleme devrelerinin örtüşen moleküler ağları tarafından elde edilir. Protein kodlamayan RNA'ların veya kodlamayan RNA'ların (ncRNA'lar) işlevlerinin keşfi, bu karmaşık ağları anlamak için yeni bir pencere açmıştır (Jauhari vd., 2022).

3. Nörogelişimsel Bozukluklarda Kodlama Yapmayan RNA'lar

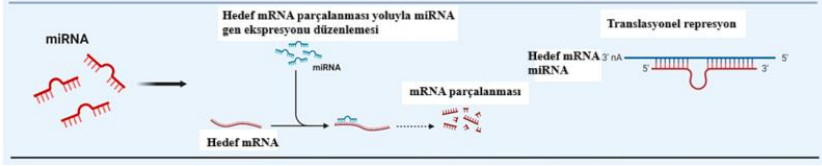
Son yıllarda odak noktası, protein kodlamayan ancak gen düzenlemesinde ve hücresel süreçlerde önemli roller oynayan bir RNA molekülü sınıfı olan ncRNA'ların karmaşık dünyasına kaymıştır. ncRNA'ların nörolojik ve nöropsikiyatrik bozukluklar bağlamında ortaya çıkan önemini araştırarak çeşitli işlevlerine ve düzenleyici mekanizmalarına ışık tutulmaktadır. Mikro RNA'lar (miRNA'lar), uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar) ve dairesel RNA'lar (circRNA'lar) dahil olmak üzere çeşitli ncRNA'ların düzensizliği, nörolojik bozukluk ve hastalıkların patofizyolojisinde rol oynamıştır. ncRNA'ların sinaptik plastisite, nöroinflamasyon ve apoptozis dahil olmak üzere temel hücresel süreçleri düzenlemede oynadıkları belirli rolleri ve hastalık ilerlemesi üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Ayrıca, nörolojik ve nöropsikiyatrik bozukluklarda ncRNA'ları hedeflemenin potansiyel tanı ve terapötik etkileri tartışılmaktadır. Belirli ncRNA etkilerinin tanımlanması, erken hastalık tespiti için yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesi umut vaat ederken, ncRNA ifadesinin manipülasyonu yenilikçi tedavi yolları sunmaktadır. Alandaki zorluklar ve gelecekteki yönler de dikkate alınarak, nörolojik ve nöropsikiyatrik bozukluklar bağlamında ncRNA aracılı düzenleyici ağların karmaşıklıklarını çözmek için sürekli araştırmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (Ilieva, 2024).

3.1. mikro RNA'lar

miRNA'lar, memelilerdeki protein kodlayan genlerin %80'inden fazlasını hedeflediği tahmin edilen ncRNA molekülünün en kapsamlı çalışılmış sınıfıdır. miRNA'lar yaklaşık 20-22 nükleotid uzunluğundadır ve 8-9 nükleotid uzunluğundaki anti-sens dizisiyle hedef mRNA'ların 3' translasyonu

olmayan bölgesine (UTR'sine) bağlanır (Kim, 2005). miRNA'lar, diziye özgü bir şekilde protein kodlayan mRNA'nın 3' UTR'sine bağlanarak protein sentezini durdurur veya mRNA'ları parçalar (Jauhari vd., 2022) (Şekil 1) (Ilieva, 2024).

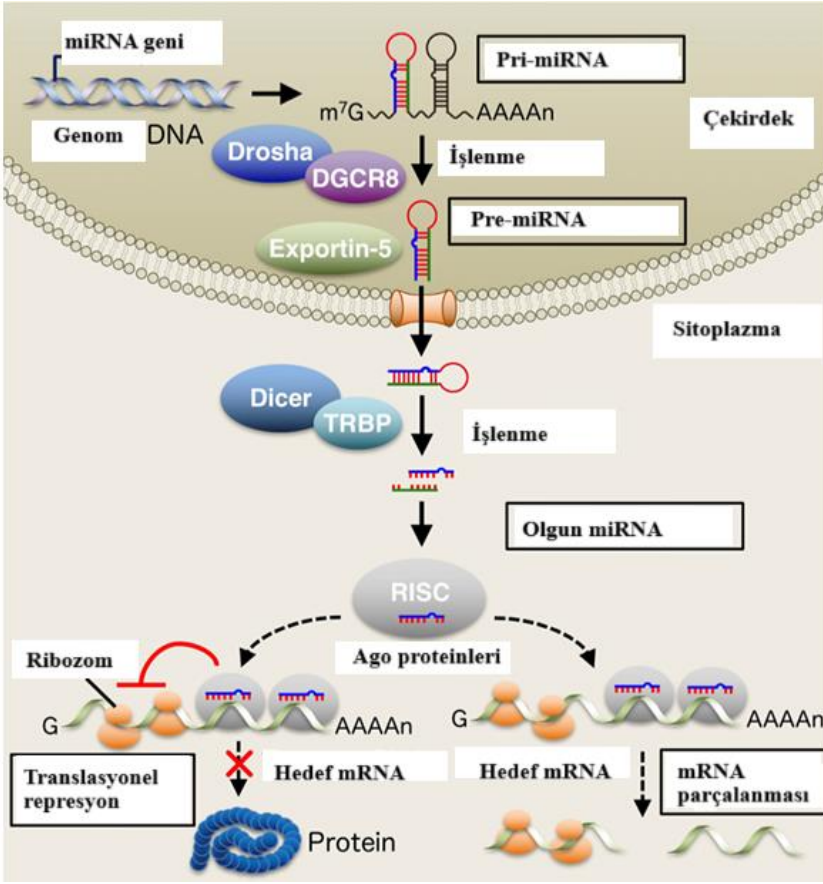
Şekil 1. Mikro RNA etki mekanizmaları (Ilieva, 2024)



3.2. mikro RNA'ların Biyogenezi ve Fonksiyonları

miRNA geni ilk olarak RNA polimeraz II tarafından transkripsiyona uğrayarak birincil miRNA (pri-miRNA) haline gelir. Daha sonra çekirdekte RNase III enzimi, Drosha, tarafından işlenerek öncül miRNA (pre-miRNA) üretilir. Pre-miRNA'lar, exportin-5'e bağımlı bir şekilde sitoplazmaya göçer ve daha sonra çift sarmallı bir RNA bağlayıcı protein olan TAR RNA bağlayıcı protein (TRBP) ile etkileşime giren Dicer tarafından olgun miRNA'lara işlenir. Olgun miRNA'lar daha sonra argonaut (Ago) proteinlerinden oluşan bir ribonükleoprotein kompleksi olan RNA indüklü susturma kompleksi (RISC) adı verilen komplekse dahil edilir. Sonuç olarak olgun miRNA'lar hedef mRNA'nın translasyonunu inhibe ederek veya mRNA parçalanmasını teşvik ederek gen ifadesini olumsuz yönde düzenler (Kim, 2005) (Şekil 2) (Tsujimura vd., 2022).

Şekil 2. mikro RNA'ların biyogenezi (Tsujimura vd., 2022)



miRNA'ların büyüme, farklılaşma, hücre çoğalması ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçleri kontrol ettiği bildirilmiştir. miRNA'ların nöral hücrelerin farklılaşmasının ve beyin gelişiminin modülasyonundaki kritik rolleri de ortaya konulmuştur (Tsujimura vd., 2022).

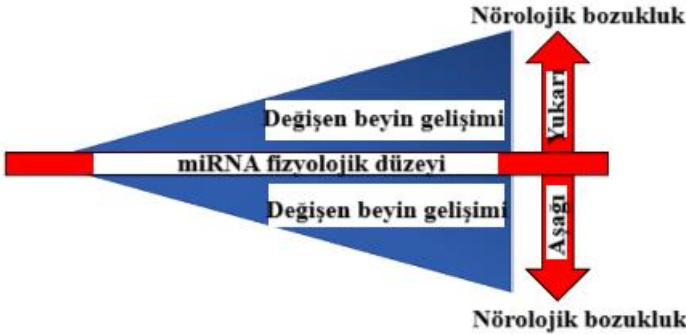
3.3. Nörogelişimde mikro RNA'lar

Beyin gelişiminin farklı hücrel ve hayvan modellerinde yürütülen küresel miRNA profillemesi ve Dicer (miRNA olgunlaşma enzimi) nakavt çalışmaları, miRNA'ların beyin gelişiminde merkezi bir rol oynadığına dair önemli kanıtlar sağlamıştır (Petri, 2014). Farklılaştırılmış SH-SY5Y, PC12, IMR32, N2a hücreleri, araştırmacıların farklılaştırılmış nöronların küresel miRNA profilinin ifadesinde dramatik yukarı ve aşağı düzenlemeyi belirlediği birkaç hücrel modeldir (Jauhari, 2020; Singh ve Yadav, 2020; Pandey vd., 2015). Ayrıca, çeşitli çalışmalar miRNA'ların beyinde yüksek düzeyde bulunduğunu ve gelişmekte olan

beyni şekillendirmek için gen ifadesini düzenlediğini göstermiştir (Krichevsky, 2003; Wienholds ve Plasterk, 2005; Schratt vd., 2006; Gao, 2008).

miRNA'ların ekspresyonu, belirli bir zamanda hedef mRNA'ların belirgin ve spesifik ekspresyon desenlerini koruyan bir şekilde düzenlenir (Kloosterman vd., 2006; Wienholds vd., 2005), bu da nöronal farklılaşma, nöronal proliferasyon, nöronal apoptoz vb. gibi gelişim aşaması ve zamanındaki değişikliklerle önemli ölçüde düzenlenir (Gangaraju ve Lin, 2009). miRNA'ların hedef proteinlerinin gen ekspresyonunun düzenlenmesindeki etkinliği ve yeteneği, miRNA'ların fenotipik esnekliği veya fenotipik geçişleri düzenleyebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, bu küçük RNA moleküllerinin beyin gelişimi sırasında meydana gelen değişiklikler için en güçlü ve önemli düzenleyiciler olduğu varsayılmaktadır. Gelişen beyinde fizyolojik düzeydeki miRNA'lar, uygun gelişim için ön koşuldur ve fizyolojik düzeydeki miRNA'larda meydana gelen herhangi bir değişiklik, nörolojik bozuklukların gelişmesine yol açabilir (Şekil 3) (Jauhari vd., 2022).

Şekil 3. Beyin gelişiminde mikro RNA'lar (Jauhari vd., 2022)



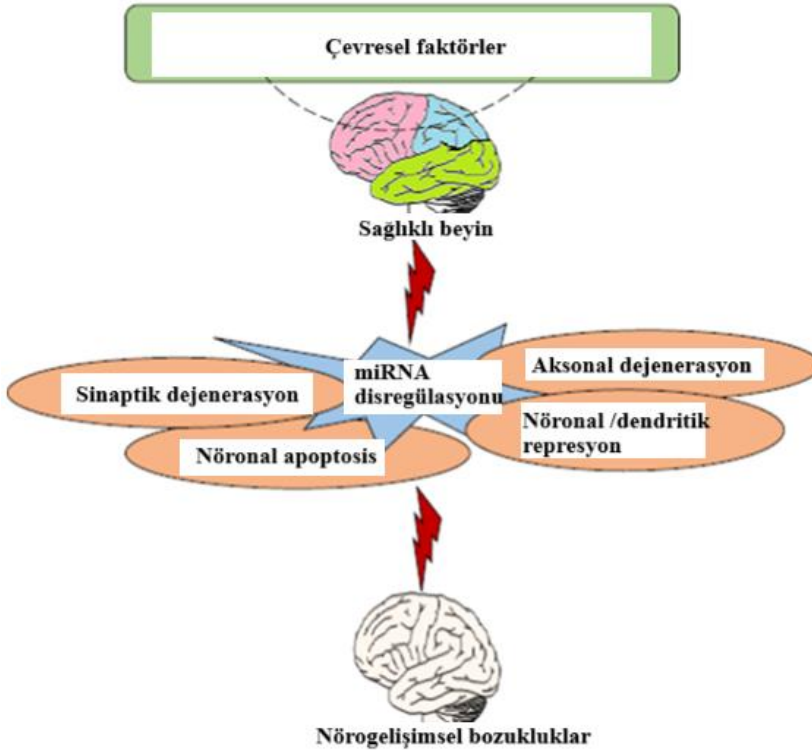
Beyin gelişiminde miRNA'ların fizyolojik seviyesindeki herhangi bir düzensizlik, beyin gelişiminde değişime ve nörolojik bozukluklara yol açar. Genetik faktörler ve/veya çevresel saldırılar miRNA'ların fizyolojik seviyesini bozar (Jauhari vd., 2022)

Beynin, tüm farklı organlar arasında maksimum sayıda benzersiz miRNA ifade ettiği bilinmektedir; bu da miRNA'ların beyin gelişimi ve dejenerasyondaki önemini göstermektedir (Krichevsky, 2003). Gen ifadesinin düzenlenmesi ve çevresel girdiler, her ikisi de gelişmekte olan beyin şekillenmesinde rol oynar ve her ikisindeki değişiklikler olgun beyin işlevini ve yeteneğini değiştirebilir. Yaşamın erken evreleri, bir organizmanın gelişiminde önemli bir rol oynar. Erken gelişim dönemindeki genler ve çevre etkileşimlerinin, hastalıkların davranışlarını ve duyarlılığını düzenlemede hayati bir rol oynadığı bildirilmiştir (Chaste ve Leboyer, 2012).

3.4. Nörogelişimsel Bozukluklarda mikro RNA'ların Rolü

Beyin bozuklukları, herhangi bir gelişimsel stres (Genetik, çevresel veya fiziksel) nedeniyle oluşur ve NGB olarak bilinir. NGB'lerde, merkezi sinir sistemi işlevsel veya yapısal olarak bozulur veya hem işlevsel hem de yapısal olarak bozulur. Bu bozukluklara gelişimsel beyin disfonksiyonu, bozulmuş motor fonksiyonu, öğrenme, dil veya sözel olmayan iletişimler dahildir. NGB'lerin en yaygın semptomları, zihinsel engellilik, DEHB, OSB ve epilepsi gibi karmaşık nöropsikiyatrik sorunlardır (Ehninger vd., 2008). Bu bozukluklar genellikle genetik mutasyonlar ve/veya çevresel veya epigenetik faktörlerden kaynaklanır (Krichevsky, 2006; Kosik ve Krichevsky, 2005). NGB'lerin patogenezinde çeşitli miRNA'ların rolü tanımlanmıştır (Sun ve Shi, 2015). Son çalışmalar, miRNA'ların ifadesindeki değişikliklerin çeşitli NGB'lere yol açabileceğini öne sürmüştür (Jauhari vd., 2022).

Şekil 4. Beyindeki mikro RNA disregülasyonu (düzensizliği) (Jauhari vd., 2022)



Beyindeki miRNA ekspresyon düzeyindeki değişiklikler beyin yapı ve işlevlerinde anormalliklere neden olur. Çevresel etkilere maruz kalma, beyin gelişimi sırasında miRNA ekspresyon farklılığına neden olur ve NGB'lere yol açar (Jauhari vd., 2022).

miRNA'ların akson oluşumu (Hancock vd., 2014; Zhang vd., 2013) ve sinaptogenez (Tsujimura vd., 2015; Impey vd., 2010) gibi belirli beyin gelişimi ve sinirsel işlevlerin düzenlenmesinde ve OSB (Lu vd., 2020), MDB'nin dahil olduğu (He vd., 2021) NGB'ler gibi nörolojik hastalıkların nedenleri ve patofizyolojisinde yer aldığı bildirilmiştir. NGB'lerin patogenezindeki incelenen miRNA'lar Tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1) (Tsujimura vd., 2022).

Tablo 1. Nörogelişimsel bozuklukların (NGB'lerin) patogenezinde incelenen mikro RNA'lar (miRNA'lar) (Khodoruth vd., 2024; Tsujimura vd., 2022; Jauhari vd., 2022; Paul vd., 2020)

NGB	miRNA	Kaynakça
Rett sendromu	miR-199a miR-197	Tsujimura vd., 2015 Wang vd., 2019
OSB	miR-23 miR-106b miR-873 miR-7-5p miR-28-5p miR-127-3p miR-140-3p miR-191-5p miR-218-5p miR-335-3p miR-628-5p miR-2467-5p miR-3529-3p miR-19a-3p miR-361-5p miR-3613-3p miR-150-5p miR-126-3p miR-499a-5p miR-486-3p miR-34c-5p miR-92a-2-5p miR-145-5p miR-199a-5p miR-27a-3p miR-19-b-1-5p miR-193a-5p	Seno vd., 2011 Sarachana vd., 2010 Lu vd., 2020 Hicks vd., 2016 Ozkul vd., 2020 Yu vd., 2018 Vaccaro vd., 2018
DEHB	miR-140-3p miR-27a-3p miR-101-3p miR-150-5p let-7 g-5p miR-30e-5p miR-223-3p miR-142-	Wang vd., 2018 Sanchez vd., 2019 Zhu vd., 2022

	5p miR-92a-3p miR-486-5p miR-151a-3p miR-151a-5p miR-126-5p miR-26b-5p miR-185-5p miR-191-5p miR-4516 miR-6090 miR-4763-3p miR-4281 miR-4466	
AS	miR-708	Vatsa vd., 2019
Şizofreni	miR-137 miR-9 miR-1299 miR-22-3p miR-92a-3p	Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium, 2011 Topol vd., 2016 Liao vd., 2023 Ma vd., 2018 Cheng vd., 2018 de Sena Cortabitarte vd., 2018
MDB	miR-9 miR-132 miR-144-3p	He vd., 2021 Qi vd., 2018 Van der Zee vd., 2022
Fragile X sendromu	miR-125a miR-129-5p miR-19b-3p	Putkonen vd., 2020 Wu vd., 2019 Ma vd., 2016
Tourette sendromu	miR-429	Rizzo vd., 2015
Özgül öğrenme bozukluğu (Disleksi)	miR-548c-3p	Rudov vd., 2013

3.5. Nörogelişimsel Bozukluklarda mikro RNA'ların Biyobelirteç Olma Potansiyeli

Beyin gelişimi, gen ifadesinin sıkı bir düzenlemesini gerektiren çok fazlı bir süreçtir. Doğum öncesi veya doğum sonrasındaki her aşama, uygun beyin gelişimi için çok önemlidir. Gen düzenlemesinde miRNA'ların önemi, tek bir miRNA'nın ifadesindeki değişikliğin nöronal kimyayı, biyolojiyi ve fizyolojiyi modüle ettiği gerçeğiyle anlaşılabilir. Yapılan çalışmalar miRNA'ların NGB'lerin patogeneğinde ve patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını güçlü bir şekilde

göstermektedir. Ana düzenleyici miRNA'ların tanımlanması, NGB'lerin ardındaki moleküler mekanizmanın anlaşılmasını artıracaktır. Bununla birlikte, miRNA'ların beyin gelişimindeki rollerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, miRNA'larla ilişkili yolların bir dizi nörogelişimsel hastalık için yeni bir tedavi yöntemi olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlenmesi açısından önemli olacaktır (Jahuari vd., 2022).

Kaynakça

- Arnett, A. B., Wang, T., Eichler, E. E., & Bernier, R. A. (2021). Reflections on the genetics-first approach to advancements in molecular genetic and neurobiological research on neurodevelopmental disorders.
- Campbell, D. B. (2024). Epigenetics of Neurodevelopmental Disorders. In *Intellectual and Developmental Disabilities: A Dynamic Systems Approach* (pp. 77-93). Cham: Springer Nature Switzerland.
- Chaste, P., & Leboyer, M. (2012). Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues in clinical neuroscience*, 14(3), 281-292.
- Cheng, Y., Wang, Z. M., Tan, W., Wang, X., Li, Y., Bai, B., ... & Jin, P. (2018). Partial loss of psychiatric risk gene Mir137 in mice causes repetitive behavior and impairs sociability and learning via increased Pde10a. *Nature neuroscience*, 21(12), 1689-1703.
- de Sena Cortabitarte, A., Berkel, S., Cristian, F. B., Fischer, C., & Rappold, G. A. (2018). A direct regulatory link between microRNA-137 and SHANK2: implications for neuropsychiatric disorders. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 10, 1-11.
- Ehninger, D., Li, W., Fox, K., Stryker, M. P., & Silva, A. J. (2008). Reversing neurodevelopmental disorders in adults. *Neuron*, 60(6), 950-960.
- Gangaraju, V. K., & Lin, H. (2009). MicroRNAs: key regulators of stem cells. *Nature reviews Molecular cell biology*, 10(2), 116-125.
- Gao, F. B. (2008). Posttranscriptional control of neuronal development by microRNA networks. *Trends in neurosciences*, 31(1), 20-26.
- Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nature genetics*, 2011, 43.10: 969-976.
- Hancock, M. L., Preitner, N., Quan, J., & Flanagan, J. G. (2014). MicroRNA-132 is enriched in developing axons, locally regulates Rasa1 mRNA, and promotes axon extension. *Journal of Neuroscience*, 34(1), 66-78.
- Hicks, S. D., Ignacio, C., Gentile, K., & Middleton, F. A. (2016). Salivary miRNA profiles identify children with autism spectrum disorder, correlate with adaptive behavior, and implicate ASD candidate genes involved in neurodevelopment. *BMC pediatrics*, 16, 1-11.
- Ilieva, M. S. (2024). Non-Coding RNAs in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: Unraveling the Hidden Players in Disease Pathogenesis. *Cells*, 13(12), 1063.
- Impey, S., Davare, M., Lasiek, A., Fortin, D., Ando, H., Varlamova, O., ... & Wayman, G. A. (2010). An activity-induced microRNA controls dendritic spine formation by regulating Rac1-PAK signaling. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 43(1), 146-156.

- Jauhari, A., Singh, T., & Yadav, S. (2022). Neurodevelopmental disorders and neurotoxicity: MicroRNA in focus. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 120, 102072.
- Jauhari, A., Singh, T., Mishra, S., Shankar, J., & Yadav, S. (2020). Coordinated action of miR-146a and parkin gene regulate rotenone-induced neurodegeneration. *Toxicological Sciences*, 176(2), 433-445.
- Jonsson, U., Alaie, I., Löfgren Wilteus, A., Zander, E., Marschik, P. B., Coghill, D., & Bölte, S. (2017). Annual Research Review: Quality of life and childhood mental and behavioural disorders - a critical review of the research. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 58(4), 439-469.
- Juvalé, I. I. A., & Che Has, A. T. (2021). The potential role of miRNAs as predictive biomarkers in neurodevelopmental disorders. *Journal of Molecular Neuroscience*, 71(7), 1338-1355.
- Kim, V. N. (2005). MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nature reviews Molecular cell biology*, 6(5), 376-385.
- Kloosterman, W. P., Wienholds, E., de Bruijn, E., Kauppinen, S., & Plasterk, R. H. (2006). In situ detection of miRNAs in animal embryos using LNA-modified oligonucleotide probes. *Nature methods*, 3(1), 27-29.
- Krichevsky, A. M., King, K. S., Donahue, C. P., Khrapko, K., & Kosik, K. S. (2003). A microRNA array reveals extensive regulation of microRNAs during brain development. *Rna*, 9(10), 1274-1281.
- Liao, F., Zhong, Q., Liang, X., Zhao, W., Liang, T., Zhu, L., ... & Su, L. (2023). A Potential Immune-Related miRNAs Regulatory Network and Corresponding Diagnostic Efficacy in Schizophrenia. *Neurochemical Research*, 48(9), 2784-2793.
- Linde, J., & Zimmer-Bensch, G. (2020). DNA methylation-dependent dysregulation of GABAergic interneuron functionality in neuropsychiatric diseases. *Frontiers in neuroscience*, 14, 586133.
- López-Rivera, J. A., Pérez-Palma, E., Symonds, J., Lindy, A. S., McKnight, D. A., Leu, C., Zuberi, S., Brunklaus, A., Møller, R. S., & Lal, D. (2020). A catalogue of new incidence estimates of monogenic neurodevelopmental disorders caused by de novo variants. *Brain : a journal of neurology*, 143(4), 1099-1105.
- Lu, J., Zhu, Y., Williams, S., Watts, M., Tonta, M. A., Coleman, H. A., ... & Claudianos, C. (2020). Autism-associated miR-873 regulates ARID1B, SHANK3 and NRXN2 involved in neurodevelopment. *Translational Psychiatry*, 10(1), 418.
- Ma, J., Shang, S., Wang, J., Zhang, T., Nie, F., Song, X., ... & Hao, D. (2018). Identification of miR-22-3p, miR-92a-3p, and miR-137 in peripheral blood as biomarker for schizophrenia. *Psychiatry research*, 265, 70-76.

- Ma, Y., Tian, S., He, S., Chen, Q., Wang, Z., Xiao, X., ... & Lei, X. (2016). The mechanism of action of FXR1P-related miR-19b-3p in SH-SY5Y. *Gene*, 588(1), 62-68.
- Mastrototaro, G., Sessa, A., & Zaghi, M. (2024). Emerging role of epigenetics in human neurodevelopmental disorders. In *Epigenetics in human disease* (pp. 285-331). Academic Press.
- Miller, A., Shen, J., & Mâsse, L. C. (2016). Child functional characteristics explain child and family outcomes better than diagnosis: Population-based study of children with autism or other neurodevelopmental disorders/disabilities. *Health reports*, 27(6), 9-18.
- Niemi, M. E. K., Martin, H. C., Rice, D. L., Gallone, G., Gordon, S., Kelemen, M., McAloney, K., McRae, J., Radford, E. J., Yu, S., Gecz, J., Martin, N. G., Wright, C. F., Fitzpatrick, D. R., Firth, H. V., Hurles, M. E., & Barrett, J. C. (2018). Common genetic variants contribute to risk of rare severe neurodevelopmental disorders. *Nature*, 562(7726), 268-271.
- Ozkul, Y., Taheri, S., Bayram, K. K., Sener, E. F., Mehmetbeyoglu, E., Öztop, D. B., ... & Rassoulzadegan, M. (2020). A heritable profile of six miRNAs in autistic patients and mouse models. *Scientific reports*, 10(1), 9011.
- Pandey, A., Singh, P., Jauhari, A., Singh, T., Khan, F., Pant, A. B., ... & Yadav, S. (2015). Critical role of the miR-200 family in regulating differentiation and proliferation of neurons. *Journal of Neurochemistry*, 133(5), 640-652.
- Parenti, I., Rabaneda, L. G., Schoen, H., & Novarino, G. (2020). Neurodevelopmental disorders: from genetics to functional pathways. *Trends in Neurosciences*, 43(8), 608-621.
- Paul, S., Reyes, P. R., Garza, B. S., & Sharma, A. (2020). MicroRNAs and child neuropsychiatric disorders: a brief review. *Neurochemical research*, 45(2), 232-240.
- Petri, R., Malmevik, J., Fasching, L., Åkerblom, M., & Jakobsson, J. (2014). miRNAs in brain development. *Experimental cell research*, 321(1), 84-89.
- Putkonen, N., Laiho, A., Ethell, D., Pursiheimo, J., Anttonen, A. K., Pitkonen, J., ... & Castrén, M. L. (2020). Urine microRNA profiling displays miR-125a dysregulation in children with fragile X syndrome. *Cells*, 9(2), 289.
- Reichard, J., & Zimmer-Bensch, G. (2021). The epigenome in neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 776809.
- Rizzo, R., Ragusa, M., Barbagallo, C., Sammito, M., Gulisano, M., Cali, P. V., ... & Purrello, M. (2015). Circulating miRNAs profiles in Tourette syndrome: molecular data and clinical implications. *Molecular Brain*, 8, 1-9.
- Rudov, A., Rocchi, M. B. L., Accorsi, A., Spada, G., Procopio, A. D., Olivieri, F., ... & Albertini, M. C. (2013). Putative miRNAs for the diagnosis of dyslexia, dyspraxia, and specific language impairment. *Epigenetics*, 8(10), 1023-1029.

- Sánchez-Mora, C., Soler Artigas, M., Garcia-Martínez, I., Pagerols, M., Rovira, P., Ricarte, V., ... & Ribasés, M. (2019). Epigenetic signature for attention-deficit/hyperactivity disorder: identification of miR-26b-5p, miR-185-5p, and miR-191-5p as potential biomarkers in peripheral blood mononuclear cells. *Neuropsychopharmacology*, 44(5), 890-897.
- Sarachana, T., Zhou, R., Chen, G., Manji, H. K., & Hu, V. W. (2010). Investigation of post-transcriptional gene regulatory networks associated with autism spectrum disorders by microRNA expression profiling of lymphoblastoid cell lines. *Genome medicine*, 2, 1-18.
- Schratt, G. M., Tuebing, F., Nigh, E. A., Kane, C. G., Sabatini, M. E., Kiebler, M., & Greenberg, M. E. (2006). A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. *Nature*, 439(7074), 283-289.
- Seno, M. M. G., Hu, P., Gwadry, F. G., Pinto, D., Marshall, C. R., Casallo, G., & Scherer, S. W. (2011). Gene and miRNA expression profiles in autism spectrum disorders. *Brain research*, 1380, 85-97.
- Sidhaye, J., & Knoblich, J. A. (2021). Brain organoids: an ensemble of bioassays to investigate human neurodevelopment and disease. *Cell death and differentiation*, 28(1), 52-67.
- Singh, T., & Yadav, S. (2020). Role of microRNAs in neurodegeneration induced by environmental neurotoxicants and aging. *Ageing research reviews*, 60, 101068.
- Subramanian, L., Calcagnotto, M. E., & Paredes, M. F. (2020). Cortical malformations: lessons in human brain development. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 576.
- Sun, E., & Shi, Y. (2015). MicroRNAs: Small molecules with big roles in neurodevelopment and diseases. *Experimental neurology*, 268, 46-53.
- Tărlungeanu, D. C., & Novarino, G. (2018). Genomics in neurodevelopmental disorders: an avenue to personalized medicine. *Experimental & molecular medicine*, 50(8), 1-7.
- Topol, A., Zhu, S., Hartley, B. J., English, J., Hauberg, M. E., Tran, N., ... & Brennand, K. J. (2016). Dysregulation of miRNA-9 in a subset of schizophrenia patient-derived neural progenitor cells. *Cell reports*, 15(5), 1024-1036.
- Tsujimura, K., Irie, K., Nakashima, H., Egashira, Y., Fukao, Y., Fujiwara, M., ... & Nakashima, K. (2015). miR-199a links MeCP2 with mTOR signaling and its dysregulation leads to Rett syndrome phenotypes. *Cell reports*, 12(11), 1887-1901.
- Tsujimura, K., Shiohama, T., & Takahashi, E. (2022). microRNA biology on brain development and neuroimaging approach. *Brain Sciences*, 12(10), 1366.
- Vaccaro, T. D. S., Sorrentino, J. M., Salvador, S., Veit, T., Souza, D. O., & De Almeida, R. F. (2018). Alterations in the microRNA of the blood of autism spectrum disorder patients: effects on epigenetic regulation and potential biomarkers. *behavioral sciences*, 8(8), 75.

- van der Zee, Y. Y., Eijssen, L. M., Mews, P., Ramakrishnan, A., Alvarez, K., Lardner, C. K., ... & Issler, O. (2022). Blood miR-144-3p: a novel diagnostic and therapeutic tool for depression. *Molecular psychiatry*, 27(11), 4536-4549.
- Vatsa, N., Kumar, V., Singh, B. K., Kumar, S. S., Sharma, A., & Jana, N. R. (2019). Down-regulation of miRNA-708 promotes aberrant calcium signaling by targeting neuronatin in a mouse model of angelman syndrome. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, 35.
- Vogel Ciernia, A., Laufer, B. I., Hwang, H., Dunaway, K. W., Mordaunt, C. E., Coulson, R. L., Yasui, D. H., & LaSalle, J. M. (2020). Epigenomic Convergence of Neural-Immune Risk Factors in Neurodevelopmental Disorder Cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 30(2), 640–655.
- Wang, L. J., Li, S. C., Lee, M. J., Chou, M. C., Chou, W. J., Lee, S. Y., ... & Kuo, H. C. (2018). Blood-Bourne MicroRNA biomarker evaluation in attention-deficit/hyperactivity disorder of Han Chinese individuals: an exploratory study. *Frontiers in psychiatry*, 9, 227.
- Wang, Y. M., Zheng, Y. F., Yang, S. Y., Yang, Z. M., Zhang, L. N., He, Y. Q., ... & Wang, H. Y. (2019). MicroRNA-197 controls ADAM10 expression to mediate McCP2's role in the differentiation of neuronal progenitors. *Cell Death & Differentiation*, 26(10), 1863-1879.
- Wienholds, E., & Plasterk, R. H. (2005). MicroRNA function in animal development. *FEBS letters*, 579(26), 5911-5922.
- Wienholds, E., Kloosterman, W. P., Miska, E., Alvarez-Saavedra, E., Berezikov, E., De Bruijn, E., ... & Plasterk, R. H. (2005). MicroRNA expression in zebrafish embryonic development. *Science*, 309(5732), 310-311.
- Wu, C., Zhang, X., Chen, P., Ruan, X., Liu, W., Li, Y., ... & Peng, X. (2019). MicroRNA-129 modulates neuronal migration by targeting Fmr1 in the developing mouse cortex. *Cell death & disease*, 10(4), 287.
- Yu, D., Jiao, X., Cao, T., & Huang, F. (2018). Serum miRNA expression profiling reveals miR-486-3p may play a significant role in the development of autism by targeting ARID1B. *Neuroreport*, 29(17), 1431-1436.
- Zhang, Y., Ueno, Y., Liu, X. S., Buller, B., Wang, X., Chopp, M., & Zhang, Z. G. (2013). The microRNA-17–92 cluster enhances axonal outgrowth in embryonic cortical neurons. *Journal of Neuroscience*, 33(16), 6885-6894.
- Zhu, P., Pan, J., Cai, Q. Q., Zhang, F., Peng, M., Fan, X. L., ... & Wu, L. H. (2022). MicroRNA profile as potential molecular signature for attention deficit hyperactivity disorder in children. *Biomarkers*, 27(3), 230-239.



BÖLÜM 7

Uzun Kodlamayan Rna (Lncrna) Polimorfizmlerinin Hastalıklarla İlişkisi

Didem Turgut Coşan¹

¹ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Giriş

Uzun kodlamayan RNA (lncRNA) polimorfizmleri, genetik varyasyonların gen ekspresyonunu ve hücresel süreçleri nasıl etkileyebileceğini anlamada önemli bir araştırma alanıdır. Polimorfizmler, genetik materyaldeki doğal varyasyonlar olup, bazı lncRNA dizilerindeki değişiklikler hastalıklarla ilişkilendirilebilir. Genellikle 200 nükleotitten uzun olan lncRNA'ların hücre içindeki rolü, protein kodlamadan çok, gen düzenleme ve diğer hücresel süreçlere katılım olarak tanımlanabilir. Çeşitli kaynaklarda lncRNA'nın tek nükleotid polimorfizminin (SNP) kanser gelişiminde önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir.

Kanser, dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve bu durum, gelişimine katkıda bulunan faktörlere yönelik kapsamlı araştırmaları teşvik eder. Bu faktörler arasında, polimorfizmler olarak bilinen genetik varyasyonlar, çeşitli kanser türlerine yatkınlıkta önemli etkenler olarak tanımlanmıştır. Bazı lncRNA'lar, kanser hücrelerinde anormal şekilde yüksek veya düşük ekspresyon göstererek kanser gelişimi ve prognozuyla ilişkilendirilebilir. Ayrıca bazı lncRNA polimorfizmlerinin, kanser hücrelerinin çoğalmasını, invazyonunu, metastaz yapmasını ve tedaviye direnç gelişimini etkileyebileceği hakkında da kanıtlar bulunmaktadır. SNP'ler, transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasına müdahale ettikleri veya düzenleyici faktörlerin ekspresyonu üzerinde dolaylı bir etkiye sahip olabildikleri için lncRNA ekspresyonunu doğrudan etkiler. Ayrıca, SNP'ler lncRNA'lar ile proteinler veya RNA'lar (miRNA'lar) gibi diğer biyomoleküller arasındaki ilişkiyi bozabilir ve bunlar kritik sinyal yollarında ve karsinogenezde rol oynar. lncRNA polimorfizm araştırmaları, kanserin moleküler temellerini anlamada ve kanser için yeni biyomarkerlerin ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynayabilir. Ancak, lncRNA'ların fonksiyonları ve polimorfizm etkilerinin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir.

lncRNA'lar, insülin duyarlılığını, yağ dokusu depolanmasını ve hücreler arası iletişimi düzenler. Bu RNA'larda görülen polimorfizmler, metabolik hastalıkların gelişiminde etkili olabilir. lncRNA polimorfizmleri, bağışıklık yanıtlarını ve otoimmün hastalıkların seyrini de etkileyebilir. Örneğin, bazı lncRNA'lar, T hücrelerinin aktivitesini düzenler ve bu mekanizmada meydana gelen polimorfizmler, lupus, romatoid artrit ve multiple skleroz gibi otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynayabilir.

Romatoid artrit (RA), inflamatuvar medyatörlerin aşırı ekspresyonu ile seyreden kronik bir eklem hastalığıdır. Epigenetik değişikliklerin RA patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğine dair kanıtlar artmaktadır.

Sinir hücreleri arasındaki iletişimi düzenleyen lncRNA'lar, sinir sistemi hastalıklarının patogeneğinde önemli bir rol oynar. lncRNA polimorfizmleri, genetik yatkınlığı etkileyebilir ve bu hastalıkların gelişiminde önemli bir faktör olabilir. Ayrıca prion hastalıklarında, bazı RNA polimorfizmleri genetik varyasyonlara bağı olarak, beyin dokusunun normalden farklı şekilde yanıt vermesine neden olabilir.

LncRNA'ların polimorfizm içermesi, çeşitli hastalık ve kanserin çeşitli türlerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Tanımlanmış birçok lncRNA ve polimorfizmleri bulunmaktadır. Çeşitli hastalıklarla ilişkili en çok çalışılan bazı lncRNA polimorfizm örnekleri aşağıda sunulmuştur.

HOTAIR

LncRNA HOX transkript anti-sens RNA (HOTAIR), gen düzenlemesinde önemli rol oynar. Son araştırmalar, LncRNA HOTAIR'deki polimorfizmler ile kanser riski arasındaki bağlantıyı keşfetmeye odaklanmıştır.

HOTAIR polimorfizmleri, kanser patogenezi riski ile ilişkisi bağlamında yaygın olarak incelenmiştir. Ancak bu polimorfizmlerin farklı kanser başlangıcı ve ilerlemesindeki rolü hakkında kesin bir sonuca varılamamıştır. Ayrıca HOTAIR'deki polimorfizmler çeşitli malignitelere yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir.

Son zamanlarda yapılan birkaç araştırma, HOTAIR'ın farklı kanserlerin patogeneğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Kanser ve lncRNA polimorfizm ilişkisini ortaya koymak adına literatürde deneysel ve metaanaliz çalışmaları yer almaktadır. Giderek artan sayıda çalışma, HOTAIR'deki altı yaygın polimorfizm ile kanser riski arasındaki ilişkilere dikkat çekmektedir, ancak bu sonuçlar tartışmalı ve tutarsızdır.

Birkaç çalışmada HOTAIR rs1899663 polimorfizminin meme, akciğer, oral skuamöz hücreli karsinom ile rs4759314 polimorfizminin gastrik ve servikal kanser ile ilişkili olduğunu bildirilmektedir. Kanser tipine dayalı alt grup analizi sonuçları HOTAIR rs920778 polimorfizminin akciğer, gastrointestinal, servikal ve gastrik kanser, HOTAIR rs12826786 polimorfizminin ise akciğer kanseri riskini artırdığını ileri sürmektedir.

LncRNA HOTAIR polimorfizmlerinin, belirli popülasyonlarda ve kanser türleri ile bağlantılı olduğuna dair ikna edici kanıtlar bulunmakta ve tanı göstergeleri olarak potansiyel klinik öneme sahip olduklarını göstermektedir. Ancak bunun yanında, bazı kaynaklar HOTAIR polimorfizmleri ile kansere olan duyarlılık arasında anlamlı bir ilişki bulunamadığına dair veriler sunmaktadır.

Araştırma bulguları, yaygın bir nörodejeneratif bozukluk olan sporadik Parkinson hastalığına (PD) karşı genetik duyarlılığın, gelişiminde ve patogenezinde rol oynayan lokusların gen varyasyonu yoluyla belirlendiğini göstermektedir. Bu lncRNA PD'ye yakınlık ve klinik semptomlar açısından ilişkili bulunmuştur.

2. MALAT1

Akciğer metastazıyla ilişkili adenokarsinomu transkript 1 (MALAT1), 8000 nt'den fazla uzunlukta olan ve kromozom 11q13'e haritalanan korunmuş bir lncRNA'dır. MALAT1, tümör hücrelerinin apoptozuna, invazyonuna ve göçüne neden olur.

MALAT1'in bazı polimorfizm varyantlarının birçok insan kanseri türü üzerindeki onkojenik etkisi doğrulanmıştır. MALAT1 polimorfizmi, meme kanseri ve akciğer kanseri gibi bazı kanser türlerinin gelişiminde rol oynayabilir. MALAT1'in bu polimorfizmi aynı zamanda kanser hücrelerinin invazyon ve metastaz kapasitesini etkileyebilir. MALAT1, kolorektal kanser (CRC) ile ilişkili birçok yolu hedef alır. Ek olarak, birçok miRNA'nın baskılanması yoluyla CRC patogenezinde önemli bir rol oynar. Ayrıca kanser gelişiminde ve metastazda önemli bir rol oynar.

Glioblastoma, astrositlerden, nöral kök hücrelerden veya progenitörlerden kaynaklanan en agresif diffüz glioma türüdür. Son zamanlarda, glioblastomada lncRNA'ların etkisi çeşitli araştırmalarla vurgulanmıştır. MALAT1 gibi onkojenik lncRNA'nın yukarı regülasyonu ve glioblastoma patogenezindeki rolünü göstermektedir.

MALAT1 ve onun hayati işlevsel SNP'leri üzerine, özellikle kolorektal ve hepatosellüler kanser olmak üzere iki kanser türünün riskini ve prognozunu tahmin etmek için potansiyel biyobelirteç olabileceğine dair yapılan araştırmalar mevcuttur. Bununla birlikte MALAT1'deki bu SNP'ler ile kanser riski arasındaki ilişkilere dair sistematik araştırmalar hala yeterli değildir.

Mevcut kanıtlar, MALAT1 genetik ifadeyi düzenleyebileceğini ve prostat kanserinin hem tanısında hem de prognozunda önemli bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca MALAT1 osteosarkomda da aşırı ifade edilir.

MALAT1 SNP'leri PD'ye yatkınlık ve klinik semptomlar açısından ilişkili bulunmuştur. LncRNA MALAT1, PD etiyolojisinin altında yatan inflamasyon bozukluğunu değiştirmede rol oynayabileceği için umut verici bir terapötik hedef olarak düşünülmektedir.

LncRNA'lar, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde, kalp kası hücrelerinin büyümesi ve yeniden şekillenmesinde yer alır. MALAT1 kalp krizi sonrası kalp kası hasarının iyileşmesinde ve fibrozis gelişiminde rol oynar. Bu lncRNA'larda görülen polimorfizmler, bireylerin kardiyovasküler hastalıklara yatkınlıklarını artırabilir.

MALAT1, inme ve koroner kalp hastalığı gibi kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların oluşumunda ve gelişiminde inflamatuvar reaksiyonları, programlanmış hücre ölümünü ve diğer patolojik süreçleri düzenlemektedir.

Romatoid artrit (RA), seyri boyunca sakatlayıcı olabilen kronik, ilerleyici, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. MALAT1'in RA patogenezi ve gelişimiyle bağlantı olduğunu kanıtlayan epigenetik mekanizmalardan biridir. RA hastalarında IL-6, miR-146a ve MALAT1 üretiminin artması dikkate değer bir olaydır. Belirli genotipler hastalık için risk faktörü olarak düşünülebilir.

3. ANRIL

INK4 antisens ncRNA (ANRIL), birçok doğrusal ve dairesel izoforma sahip bir lncRNA olarak bilinir ve polimorfizmlerinin yaşa bağlı hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. CDKN2B-AS1 olarak da bilinen ANRIL hastalıkların oluşumunda ve gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. ANRIL, ayrıca tümör oluşumundaki katkısı bilinen bir lncRNA'dır.

ANRIL polimorfizmleri kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, tümör, artrit ve osteoporoz gibi tek nükleotid polimorfizmini, histon modifikasyonlarını veya transkripsiyonda RNA stabilitesi ve mikroRNA gibi modifikasyonları düzenleyerek yaşa bağlı hastalık ilerlemesinde önemli bir rol oynayabilir.

Ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, Alzheimer ve Parkinson hastalığı da dahil olmak üzere yaşa bağlı hastalıklar hem gelişmiş hem de gelişmemiş ülkelerde en yaygın ölüm nedenidir ve bu nedenle sağlık bakım yüklerini kontrol etmek için patogenezlerinin ve altta yatan mekanizmalarının daha iyi anlaşılması gerek-

lidir. Bu nedenle yaşa bağlı hastalıklarda lncRNA ANRIL'in moleküler mekanizmalarının daha derinlemesine anlaşılması, klinik uygulama için yeni tanı ve tedavi hedefleri sağlamaya yardımcı olacaktır.

4. PVT1

Son derece kabul görmüş lncRNA'lar arasında, plazmasitoma varyantı translokasyon geninin insan homologue olan Plazmasitom Varyant Translokasyon 1 (PVT1) bulunur. PVT1, Myc onkogeninin yakınında bulunur ve birkaç sinyal yolunun modülasyonu yoluyla onkogenik süreci düzenler.

PVT1 kanser hücrelerinde çoğunlukla aşırı ekspresyon gösterir ve genellikle kanserin erken aşamalarında tespit edilir. Birkaç kanser hücre hattında yapılan deneyler, PVT1 susturulmasının kanser hücresinin çoğalmasını baskıladığını, aşırı ekspresyonunun ise tam tersi etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, genom çapında ilişki çalışmalarında PVT1'in SNP'lerinin farklı popülasyonlarda lenfoma riskini artırmada rolü olduğu bildirilmektedir.

5. SPAST

Kalıtsal spastik parapleji (HSP) spastin (SPAST, SGPT4) genindeki SNP ve mikroyeniden düzenlemelerden kaynaklanır. Bu hastalarda gözlenen çoklu delesyonların veya duplikasyonların yüksek yüzdesi, gen dizisinde yüksek frekansta Alu dizilerinin varlığıyla kendini gösterir. Spastin, proteoliz, hücre döngüsü, veziküler taşıma, peroksizom biyogenezisi ve mitokondriyal işlevler gibi çeşitli hücresel aktivitelerle ilişkili bir ATPazdır. Gendeki SNP'ler HSP hastalığına neden olur.

6. lincRNA-P21

Giderek artan sayıda güçlü kanıt, lncRNA'ların işlev bozukluğunun, nöronal sinyal yollarını bozarak PD'nin patogeneğinde ve ilerlemesinde önemli roller oynadığını ortaya koymuştur. Ancak varyantları ile PD duyarlılığı arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmektedir.

LncRNA'ların bir alt sınıfına büyük veya uzun genler arası ncRNA'lara (lincRNA'lar) denir. Bu lncRNA'lar yalnızca intergeniktir ve transkripsiyonu gösteren bir kromatin imzasıyla işaretlenmiştir. LincRNA-P21'deki fonksiyonel SNP'ler PD'ye yatkınlık ve klinik semptomlar açısından ilişkili bulunmuştur.

7. H19

Son zamanlarda H19 lncRNA'nın birden fazla hastalıkta arttığı ve polimorfizmlerinin olası risk rollerine dikkat çekilmektedir. H19, mesane ve böbrek hücreli karsinom (RCC) riski ile önemli bir ilişkiye sahiptir. Ayrıca lncRNA H19 RA

patogenezi ve gelişimiyle alakalı epigenetik mekanizmalardan biridir. Bununla birlikte hakkında yapılan araştırmalar devam etmekte olup nispeten kısıtlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır.

8. TUG1

Taurin tarafından yukarı düzenlenen gen 1 (TUG1), tümör hücrelerinin çoğalmasını sağlayan bir proto-onkogen gibi davranır ve inflamasyonla ilişkilendirilmiştir.

TUG1 gen polimorfizmi sistemik lupus eritematozus'ta (SLE) hastalığın seyrininin daha şiddetli olması ve lupus nefritinin artmış riskiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle TUG1 düzeyinin SLE ve lupus nefritinin tanısı biyobelirteci olarak kullanılabileceği bildirilmektedir.

LncRNA TUG1 ekspresyon düzeyleri ve TUG1 polimorfizmlerinin diz osteoartriti (KOA) riskiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca TUG1, p53 aracılı apoptozu modüle ettiği için kısa vadeli iskemik felç (IS) sonuçlarını tahmin etmek için yeni bir biyobelirteç olabilir.

9. XIST

Kromozomal bozukluklar ve mikrodelesyonlar gibi genetik bozukluklar, lncRNA'ların ekspresyonunda değişikliklere neden olabilir. Bu da hastalıkların belirtilerini veya seyrini etkileyebilir. X-inaktivasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan lncRNA X-inaktif spesifik transkript (XIST) üzerindeki polimorfizmler, genetik hastalıkların fenotipik ifadelerinde farklılıklara yol açabilir.

10. GAS5

Büyüme durmasına özgü 5 (GAS5) geni farklı boyutlarda ncRNA'ları kodlar. GAS5 birçok kanserde hücre göçünü ve yaşayabilirliğini engellemiştir ve ayrıca prostat kanseri (PC) hücrelerinin radyosensitivitesini kolaylaştırabilir.

Lenf nodu metastazı ve tümör tekrarlama gibi klinik sonuçlar, farklı kanserlerde GAS5 ekspresyonuna bağlıdır. GAS5 ekspresyon seviyeleri, farklı klinik senaryolarda prognostik bir değere sahip olan kanser hücrelerinin epitel-mezen-kimal geçişini (EMT), proliferasyonunu, apoptozunu, invazyonunu ve metastazını düzenler. Çeşitli kaynaklarda akut miyeloid lösemi (AML) prognozu ile GAS5 polimorfizminin ilişkili olduğu bildirilmektedir.

11. HOTTIP

Distal uçtaki HOXA transkripti (HOTTIP) olarak adlandırılan lncRNA, kanserle ilişkili lncRNA'lar arasında oldukça dikkate değer bulunmaktadır.

LncRNA-protein ve lncRNA-miRNA etkileşimleri ve epigenetik modifikasyonlar gibi farklı mekanizmalarla genleri düzenlemektedir. LncRNA HOTTIP, farklı kanser türlerinde önemli bir yukarı regülasyon göstermektedir.

Yeni bir onkojenik lncRNA olan HOTTIP'in, özofageal, gastrik ve pankreas kanseri ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca HOTTIP'in Hepatosit karsinomu (HCC) prognozu için bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir.

12. NEAT1

Nüklear zenginleştirilmiş bol transkript 1 (NEAT1), nispeten daha yeni keşfedilmiş lncRNA'lardan biridir. Ayrıca Virüs İndüklenebilir Kodlamayan RNA (VINC) veya MEN epsilon RNA olarak da bilinir. LncRNA NEAT1 Notch sinyal yolu ve VEGF-A'nın in vitro aktivasyonu ile apoptozu baskılayabilir. Bu nedenle birçok hastalıkla ilişkili olması muhtemeldir.

Bu lncRNA'nın anormal ekspresyonu farklı kanserlerde gözlenir. Oral skuamöz hücreli karsinomlu (OSCC), hastaların tükürüğünde sağlıklı bireylerin oral mukozasına kıyasla artmış ekspresyon görülmüştür. Dolayısıyla, NEAT polimorfizmleri OSCC hastalarının prognozunu etkileyebilir.

Burada ayrıntılı bahsedilenler dışında çeşitli hastalıklarla ilişkili olan oldukça çeşitli lncRNA bulunmaktadır. Örneğin DNA'ya bağımlı bir ADP-ribozilasyon transferazı olan poli (ADP-riboz) (PAR) polimeraz 1 (PARP1), protein ADP-ribozilasyonunu ve modifiye edilmiş proteinlerin performansını düzenlemektedir. Kromatin organizasyonu, transkripsiyonel kontrol, DNA hasar onarımı, kemoterapiye direnç, DNA metilasyonu ve mRNA stabilitesi gibi birçok biyolojik süreçte yer almaktadır. Bu lncRNA'da oluşan SNP'lerin ise birçok kanser ve hastalıkla ilişkisi bulunmaktadır.

TP73 Antisense RNA 1 (TP73-AS1), birçok kanserde düzenleyici durumda olup, bu lncRNA mide kanseri ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca lncRNA TP73-AS1 gastrik kanser hastalarının prognozunu tahmin etmek için yeni bir belirteç olarak önerilmektedir. NAG7 adı verilen bir diğer uzun intergenik ncRNA00312 (linc00312)'nin, nazofarenks karsinomunun (NPC) prognozu, ilerlemesi ve metastaz için olası bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmektedir.

Sunitinib direnci ile renal hücreli karsinomda aktive edilen lncRNA (LncARSR), böbrek tümörü proliferasyonunu indükleyen hücreleri değiştirerek tümör oluşumuna, ilerlemesine ve tedavi direncine neden olabilmektedir. Bu lncRNA'nın RCC için bir prognostik belirteç olabileceği bildirilmiş olup daha

fazla çalışma ile bu durum aydınlatılabilecektir. Ayrıca, lncARSR'nin aşırı ekspresyonunun STAT3 aracılı yolları aktive ederek, karaciğer kanserinde kanser kök hücrelerini koruyabileceği belirlenmiştir. Çeşitli kanser türleri ile olan ilişkisi araştırılmaya devam etmektedir. Üroteliyal karsinoma ile ilişkili 1 (UCA1)'de bazı kanser türleri ile ilişkisi araştırılan bir başka lncRNA türüdür.

SNHG5, bir snoRNA konak genini temsil eder ve uzun bir kodlamayan RNA üretir. Küçük nükleolar RNA konak genlerinin (SNHG'ler) ifadesi çeşitli kanser tiplerinde görülebilir. SNHG5 ilk olarak B hücreli lenfomada keşfedilmiştir. Gastrik ve karaciğer gibi kanserlerin ilerlemesi ve gelişiminde potansiyel bir onkogen olarak belirlenmiş olup, gastrik kanser için yeni bir tedavi seçeneği olabileceği yönünde bilgiler bulunmaktadır.

Sonuç

LncRNA'lar genetik düzenleme, kromatin yapısının kontrolü, hücrel yanıt ve sinyal iletiminde kritik bir rol oynar. Bu RNA'larda görülen SNP'ler, genetik sinyalleri ve hücrel yanıtları etkileyerek hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir.

LncRNA polimorfizmleri, hastalıkların oluşumunda önemli bir rol oynayabilir çünkü bu RNA'lar, genetik materyalin ifade edilme biçimini, hücrel yanıtları ve organizmadaki biyolojik süreçleri etkiler.

LncRNA'lardaki SNP'ler bazı hastalıklar için özeldir ve bu SNP'lerin özel sinyal mekanizmalarında çalışabildiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu polimorfizmlerin bireyler arasındaki farklılıkları nasıl yönettiğini ve hastalık riskini nasıl artırdığını daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu alandaki ilerlemeler, genetik testlerin ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabileceği için oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

- Abdi, E., Latifi-Navid, S. (2022). Emerging long noncoding RNA polymorphisms as novel predictors of survival in cancer. *Pathol Res Pract.*, 239, 154165.
- Ali, Y.B., Hasan, N.M., El-Maadawy, E.A., Bassyouni, I.H., El-Shahat, M., Talaat, R.M. (2024). Association between IL-6, miRNA-146a, MALAT1 genetic polymorphisms and risk of rheumatoid arthritis. *Per Med.*, 21(5), 277-294.
- Bell, R.D., Long, X., Lin, M., Bergmann, J.H., Nanda, V., Cowan, S.L., Zhou, Q.,...Mi-ano, J.M. (2014). Identification and initial functional characterization of a human vascular cell-enriched long noncoding RNA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 34(6), 1249-1259.
- Cao, L., Yan,G., Yu,S., Li, F., Su, Z., Hou, X., Xiao, J., Tian, T. (2022). Associations of MALAT1 and its functional single nucleotide polymorphisms with cancer. *Pat- hol Res Pract.*, 236, 153988.
- Dieter, C., Lemos, N.E., Girardi, E., Ramos, D.T., Pellenz, F.M., Canani, L.H., Assmann, T.S., Crispim, D. (2023) The rs3931283/PVT1 and rs7158663/MEG3 poly- morphisms are associated with diabetic kidney disease and markers of renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep.*, 50(3), 2159-2169.
- Duan, J., Shen, T., Dong, H., Han, S., Li, G. (2021). Association of the Expression Levels of Long-Chain Noncoding RNA TUG1 and Its Gene Polymorphisms with Knee Osteoarthritis. *Genet Test Mol Biomarkers*, 25(2), 102-110.
- Elert-Dobkowska, E., Stepniak, I., Radziwonik-Fraczyk, W., Jahic, A., Beetz, C., Sulek, A. (2024). SPAST Intragenic CNVs Lead to Hereditary Spastic Paraplegia via a Haploinsufficiency Mechanism. *Int J Mol Sci.* 3, 25(9), 5008.
- El-Sayed, E.H., Fathy, A., Al-Deen Younes, S.E., Al-Shahaly, M.H., Omar, H.H. (2023). Long Non-coding RNA Genes Polymorphisms H19 (rs2251375) and MALAT1 (rs3200401) Association with Rheumatoid Arthritis and Their Correlation with Disease Activity in a Cohort of Egyptian Patients: A Pilot Study. *Biochem Ge- net.*, 61(6), 2443-2456.
- Ghafouri-Fard, S., Omrani, M.D., Taheri, M. (2020). Long noncoding RNA PVT1: A highly dysregulated gene in malignancy. *J Cell Physiol.*, 235(2), 818-835.
- Hu, J.C., Wang, S.S., Chou, Y.E., Chiu, K.Y., Li, J.R., Chen, C.S., Hung, S.C., ... Yang, S.F. (2021). Associations between LncRNA MALAT1 Polymorphisms and Lymph Node Metastasis in Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel)*, 16, 11(9), 1692.
- Ke, C., Feng, X., Li, J., Chen, S., Hu, X. (2022). Association between long non-coding RNA HOTAIR polymorphism and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.*, 29, 24(2), 540.
- Krishna, B.M., Garg, P., Ramisetty, S., Subbalakshmi, A.R., Kulkarni, P., Salgia, R., Singhal, S.S. (2024). Comprehensive investigation of long non-coding RNA

- HOTAIR polymorphisms and cancer risk: a current meta-analysis encompassing 96,458 participants. *Sci Rep.*, 30, 14(1), 22670.
- Li, J., Cui, Z., Li, H., Lv, X., Gao, M., Yang, Z., Bi, Y., Zhou, B., Yin, Z. (2018). Long non-coding RNA HOTAIR polymorphism and susceptibility to cancer: an updated meta-analysis. *Environ Health Prev Med.*, 20, 23(1), 8.
- Liu, X., Wang, L., Wang, Q., Zhao, J., Chang, H., Zhu, R. (2021). Association Between Genetic Variants in the lncRNA-p53 Regulatory Network and Ischemic Stroke Prognosis. *Neurotox Res.*, 39(4), 1171-1180.
- Mattick, J.S., Amaral, P.P., Carninci, P., Carpenter, S., Chang H.Y., Chen, L.L., Chen, R., ... Wu, M. (2023) Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 24, 430–447.
- Moazeni-Roodi, A., Aftabi, S., Sarabandi, S., Karami, S., Hashemi, M., Ghavami, S. (2020). Genetic association between *HOTAIR* gene and the risk of cancer: an updated meta-analysis. *J Genet.*, 99, 48.
- Ozuyunuk-Ertugrul, A.S., Kirsan, C.B., Erkan, A.F., Ekici, B., Komurcu-Bayrak, E., Coban, N. (2024). Genetic variants of ANRIL and coronary artery disease: Insights from a Turkish study population. *Gene*, 30, 917, 148475.
- Qian, Y., Shi, L., Luo, Z. (2020). Long Non-coding RNAs in Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Front Med (Lausanne)*, 30, 7, 612393.
- Rezaei, O., Tamizkar, K.H., Sharifi, G., Taheri, M., Ghafouri-Fard, S. (2021). Emerging Role of Long Non-Coding RNAs in the Pathobiology of Glioblastoma. *Front Oncol.*, 3, 10, 625884.
- Shadkam, R., Saadat, P., Azadmehr, A., Chehrazai, M., Daraei, A. (2024). Key Non-coding Variants in Three Neuroapoptosis and Neuroinflammation-Related LncRNAs Are Protectively Associated with Susceptibility to Parkinson's Disease and Some of Its Clinical Features. *Mol Neurobiol.*, 61(5), 2854-2865.
- Shou, F., Li, G., Morshedi, M. (2024). Long Non-coding RNA ANRIL and Its Role in the Development of Age-Related Diseases. *Mol Neurobiol.*, 61(10), 7919-7929.
- Statello, L., Guo, C.J., Chen, L.L., Huarte, M. (2021). Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 22, 96–118.
- Su, S.C., Hsieh, M.J., Lin, C.W., Chuang, C.Y., Liu, Y.F., Yeh, C.M., Yang, S.F. (2018). Impact of HOTAIR Gene Polymorphism and Environmental Risk on Oral Cancer. *J Dent Res.*, 97(6), 717-724.
- Tawfeek, G.A., Kasem, H., Abdallah, E.A., Almulhim, M., Almulhim, A., Albarqi, M., Elzorkany, K.M.A. (2023). Long Non-Coding RNA TUG1 Gene Polymorphism and TUG1 Expression Level as Molecular Biomarkers of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Noncoding RNA*. 19, 9(5), 56.

- Wang, R., Yuan, Q., Wen, Y., Zhang, Y., Hu, Y., Wang, S., Yuan, C. ANRIL: A Long Noncoding RNA in Age-related Diseases. (2024). *Mini Rev Med Chem.*, 24(21), 1930-1939.
- Wang, Y., Zhang, Y., Yang, T., Zhao, W., Wang, N., Li, P., Zeng, X., Zhang, W. (2017). Long non-coding RNA MALAT1 for promoting metastasis and proliferation by acting as a ceRNA of miR-144-3p in osteosarcoma cells. *Oncotarget.* 31,8(35), 59417-59434.
- Yaghoobi, A., Malekpour, S.A. (2024). Unraveling the genetic architecture of blood unfolded p-53 among non-demented elderlies: novel candidate genes for early Alzheimer's disease. *BMC Genomics.* 3,25(1), 440.
- Yang, H. (2021). LncRNA MALAT1 potentiates inflammation disorder in Parkinson's disease. *Int J Immunogenet.* 48(5), 419-428.
- Zhang, T., Luo, J.Y., Liu, F., Zhang, X.H., Luo, F., Yang, Y.N., Li, X.M. (2022). Long noncoding RNA MALAT1 polymorphism predicts MACCEs in patients with myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.*, 7, 22(1), 152.
- Zhang, Z., Gu, M., Gu, Z., Lou, Y.R. (2021). Role of Long Non-Coding RNA Polymorphisms in Cancer Chemotherapeutic Response. *J Pers Med.*, 4, 11(6), 513.



BÖLÜM 8

Ankilozan Spondilit ve Jak/Stat Yolağı İlişkisi

Serap Şahin¹ & Akın Tekcan²

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

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

GİRİŞ

1.ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit (AS) kalıtım ve çevre etkileşiminden kaynaklanan (Rahman, ve diğerleri, 2008), sakroiliak eklemlerde inflamasyona neden olan (Sangala, Dakwar, Uribe, & Vale, 2008), yaygın olarak kalça tutulumu bulunan (Man, ve diğerleri, 2021), kökeni net olarak bilinmeyen, çoğunlukla yaşamın üçüncü dekadından sonra görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Chen, ve diğerleri, 2024). AS aksiyel spondiloartrit olarakta bilinmektedir. Spondiloartrit (SpA) hastalığının ileri aşamasıdır (Li, Li, Mao, Wang, & Xie, 2022). Spondilartiritin (SpA) temel özelliği omurganın iltihabı ile gerçekleşen inflamatuvar bir durumdur. Spondiloartrit (SpA) hastaları aksiyel ve periferik SpA olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Birincil alt tipte spinal semptomlar görülür ikincil alt tipte ise periferik artrit görülmektedir (Tsukazaki & Kaito, 2020).

AS'nin dünya genelindeki yaygınlığı yaklaşık olarak binde beştir (Li, Li, Mao, Wang, & Xie, 2022; Hwang, Ridley, & Reveille, 2021). Ankilozan spondilete eşlik eden hastalıklar arasında, sakroileit, sırt ağrısı, periferik artrit, entezit (tendon ekleri iltihabı) (Liao, ve diğerleri, 2019), sedef, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve üveit bulunmaktadır (Heijde, ve diğerleri, 2017). AS hastalarının üçte birinde üveit gelişmiş (Timms, ve diğerleri, 2004), bağırsak tutulumunun %70 olduğu ve bu hastaların %5-10'unda Crohn hastalığı olduğu belirtilmiştir (Costello, ve diğerleri, 2014).

AS'de omurganın etkilenmesi sonucu oluşan entezit ve yeni kemik oluşumları inflamatuvar bel ağrısına omurgada geri dönüşü olmayan yapısal hasarlara sebep olmaktadır (Deng, ve diğerleri, 2023; Liao, ve diğerleri, 2019; Li, Li, Mao, Wang, & Xie, 2022). Ankilozan spondilit hastalarında oluşan fiziksel kısıtlılık nedeniyle (Hwang, Ridley, & Reveille, 2021), yaşam kalitesinde düşme ve iş üretkenliği kaybı gibi sosyoekonomik sorunlar ortaya çıkmaktadır (Deng, ve diğerleri, 2023; Liao, ve diğerleri, 2019; Li, Li, Mao, Wang, & Xie, 2022).

1.1.Etiyolojisi, Epidemiyolojisi ve Hastalığın Genetiği

Ankilozan spondilit kalıtsal ve yaygın bir inflamatuvar artropatidir. Genetik faktörler hastalığın etiyolojisinde oldukça önemlidir. İngiltere'de yapılan çalışmalar sonucunda AS'nin inflamatuvar artrit sebepleri arasında olduğu ve bu oranın %10 olduğu belirtilmiştir. İkizlerde yapılan çalışmalarda kalıtım faktörünün %90'ın üzerinde olduğu bulunmuştur (Timms, ve diğerleri, 2004). Avrupa'da ankilozan spondilit vakalarının yaklaşık 1,5 milyon, Asya'da ise yaklaşık 5 milyon

olduğu tahmin edilmektedir (Hwang, Ridley, & Reveille, 2021). AS'nin ülkemizdeki prevalansı binde 5, İsveç, İzlanda, Çekya gibi ülkelerde ise binde 1'dir (Pekdiker, 2024).

Ankilozan spondilit ile ilişkili ana genin HLA-B27 (Human Leukocyte Antigens) olduğu (Rahman, ve diğerleri, 2008; Timms, ve diğerleri, 2004) ve hastalık oluşmasında toplam genetik riskin %20-30'undan sorumludur (Pekdiker, 2024). Kuzey Afrika, Orta Doğu ve siyahi Amerikalı AS hastalarında HLA-B27 taşıyıcılığının yaygınlığı %50-84 arasında olduğu belirtilmiştir (Hwang, Ridley, & Reveille, 2021). Beyaz ırka sahip kişilerde HLA-B27 geni taşıma oranı %95 üzerinde olmasına rağmen AS geliştirme riski sadece %1-5'tir. Bu sonuç HLA-B27 geni taşıyıcılığının AS oluşturma riskini tek başına açıklamada yetersizdir (Timms, ve diğerleri, 2004). Kafkasyalı AS hastalarının yaklaşık %10'unda HLA-B27'nin olmadığı fakat HLA-B35 ve HLA-B62 alellerinin ise varlığı tespit edilmiştir. Avrupa ve Tayvan'da yapılan DNA çalışmalarında HLA-B60'ın HLA-B4001 ile korelasyon oluşturduğu ve AS riskini arttırdığı belirlenmiştir (Reveille, 2006).

HLA-B27'nin 31'den fazla alt tipi belirlenmiştir. Bunlardan AS ile ilişkili olan alt tipler HLA-B-2705, HLA-B2702, HLA-B 2704, HLA-B2707 olduğu (Reveille, 2006), hastalıkla güçlü şekilde ilişkili bulunan en yaygın tipin ise HLA-B2705 olduğu belirtilmiştir (Hwang, Ridley, & Reveille, 2021). HLA-B27'nin *HLA-B2701'den HLA-B27232'ye kadar değişen yalnızca birkaç aminoasit değişikliği bulunan 328 aleli ve 231 protein alt tipi bulunmaktadır*. Bu farklılıklar molekülün peptit bağlama özgülüğünde değişikliğe sebep olabilmektedir (Hwang, Ridley, & Reveille, 2021).

Majör histokompatibilite kompleksinin (MHC) AS hastalığında HLA ile genetik ilişkili olduğu belirlenmiştir (Hanson & Brown, 2017). MHC varyantlarının ankilozan spondilit oluşturma riskinin %20,44 olduğu belirlenmiştir (Reveille, ve diğerleri, 2019). MHC insanda bilinen en poliformik gen bölgesidir ve her lokusunda farklı farklı olmak üzere HLA antijenleri kodlayan allel genleri bulunmaktadır. MHC molekülü olan HLA-B27 ve HLA sınıf I molekülleri sitotoksik T hücrelerinin yüzeylerindeki resöptörlere bağlanarak immün sistemin aktive olmasında aracılık etmektedir (Güneşaçar, Kelleci, Özkars, Adanır, & Çelik, 2018). Bağışıklık mekanizmasında patojenlere karşı HLA sınıf I genleri ile (HLA-A, HLA-B, HLA-C) HLA sınıf II genleri (HLA-DRA1, DRB1, DQA1, DQB1 ve DPB1) önemlidir (Reveille, ve diğerleri, 2019). Önemli bir keşif olan M1-aminopeptidaz geni ERAP1 (Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1) varyantlarının ankilozan spondilit ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. HLA-B27 ve HLA-B4001 ile etkileşime giren ERAP1 geni HLA-B27 pozitif olan kişilerde

veya HLA-B27 geninin negatif olup HLA-B4001 pozitif olan kişilerde AS ile ilişkilendirilmiştir (Londono, ve diğerleri, 2015) ve genetik olarak katkısı%25'tir (Pekdiker, 2024). ERAP1 geni sedef hastalığında HLA-Cw6 ile Behçet hastalığında ise HLA-B51 ile etkileşime girmektedir (Hanson & Brown, 2017). Anki-lozan spondilit hastalarında negatif bulunan HLA-B27'nin endoplazmik retikulu-
m aminopeptidaz ailesinin diğer bir üyesi olan ERAP2 geni ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Londono, ve diğerleri, 2015).

1.2.Tedavi

AS hastalığının semptomlarının hafifletilmesinde erken tanı ve teşhis önemlidir. Erken tanıda manyetik rezonans (MR) görüntüleme sakroiletin erken lezyonlarını belirlemek için yardımcı olabilmektedir (Li, ve diğerleri, 2023).

Ankilozan spondilit hastalarının tedavisinin amacı eklemlerde oluşan ağrı ve hasarın azaltılmasıdır. (Şen, Berk, & Sindel, 2022). Tedavide fiziksel egzersiz ve eğitim ile medikal tedavi olarak basit analjezikler, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID) lokal ve sistemik kortikosteroidler, radyoterapi, sentetik (gsDMARD) ve biyolojik (bDMARD) antiromatizmal ilaç olan DMARD'lar (hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar) ve biyolojik tedaviler (TNF ve IL-1 inhibitörleri) kullanılmaktadır (Heijde, ve diğerleri, 2017; Sangala, Dakwar, Uribe, & Vale, 2008; Şen, Berk, & Sindel, 2022). Hastaların tedavisinde fizyoterapi ve egzersiz hareket kısıtlılığını engelleyerek oluşabilecek semptomların iyileşmesini sağlamaktadır (Elbey, 2015).

AS'nin tedavisinde kullanılan tümör nekroz faktörü (TNF) ajanları hastalığın ilerlemesini geciktirebilmektedir (Lin, Charalambous, & Hanna, 2019). European League Against Rheumatism (EULAR) ve SpondyloArthritis International Society (ASAS) önerilerine göre, steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ankilozan spondilit için birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (Li, Li, Mao, Wang, & Xie, 2022). AS hastalarında çoğunlukla güncel tedavi olarak bDMARD (anti-TNF) kullanılmakta ve destek tedavisi olarak NSAID'ler tedaviye eklenebilmekte, kortikosteroid ilaçlar ve gsDMARD ilaçlar da nadiren kullanılmaktadır (Şen, Berk, & Sindel, 2022). Ankilozan spondilit hastalarının bir kısmı NSAID ve anti-TNF- α tedavilerine yetersiz yanıt vermektedir. Bu nedenle Janus kinaz sinyal iletili moleküllerinin ve transkripsiyon aktivatörlerinin aktivasyonu, inflammatuar süreci baskılamak ve bloke etmek için önemlidir (Liao, ve diğerleri, 2019).

Janus kinaz (JAK) inhibitörleri otoinflammatuar ve immün sistem hastalıklarında yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. AS'nin tedavisi üzerine yapılan çalışmalar JAK inhibitörlerinin fayda sağladığını göstermiştir (Li, Li, Mao, Wang, &

Xie, 2022). Ankilozan spondilit için onaylanan iki DMARD türü anti-TNF ve anti-interlökin (IL)-17'dir (Li, Li, Mao, Wang, & Xie, 2022). IL-17 bloke edici ajanlar spondiloartrit (SpA) güncel tedavisinde önemli bir faktördür (Mauro, ve diğerleri, 2021). Secukinumab AS tedavisinde kullanılan interkolin (IL)-17 blokeridir (Heijde, ve diğerleri, 2017). Tafacitinib ise AS tedavisinde kullanılan Janus kinaz inhibitörüdür (Deodhar, ve diğerleri, 2023). TNF9'un ve TNFi'nin serum seviyelerinin düşürülmesinde etkili olduğu sitokin yollarının inhibasyonu yaparak JAK2 çiftlerinin sinyallenmesini JAK3 ve JAK üzerinden inhibe etmektedir (Heijde, ve diğerleri, 2017).

2. ANKİLOZAN SPONDİLİT ve JAK-STAT İLİŞKİSİ

2.1 Ankilozan Spondilit ve Diğer Otoinflamatuvar Hastalıklarda JAK-STAT Yolağı Hedefli Tedavi Stratejileri

Janus kinazlar (JAK) birçok sitokin, kemokin ve büyüme faktörünün sinyalizasyonunda yer alan hücre içi tirozin kinazlardır (Corinne & Dougados, 2017). JAK/STAT sinyal yolu çeşitli hastalıkların gelişimine neden olan hücresel mekanizmayı düzenleyen korunaklı bir yoldur (Hu, li, Fu, Zhao, & Wang, 2021). Sitokinler resöptörlere bağlandığında JAK tirozin kinazı aktive olarak sinyalleri iletir (Hu, li, Fu, Zhao, & Wang, 2021; Mutluay & Kozacı, 2021; Sandıkçı, 2022). Janus kinazların dört üyesi bulunmaktadır. Bunlar JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2 (tirozin kinaz 2) (Raychaudhuri & Raychaudhuri, 2023). Her biri ayrı sitokinler tarafından uyarılarak aktive edilirler (Mutluay & Kozacı, 2021). Bu farklılıklar bağışıklık aracılı inflamatuvar hastalıklar için gerekli T hücrelerinin görevlerini etkilemektedir (Raychaudhuri & Raychaudhuri, 2023).

- IL-2: T hücreleri için bir büyüme faktörüdür, JAK-1, 2 ve 3'ü aktive eder
- IL4: Th2 hücre farklılaşmasını/çoğalmasını destekler, JAK-1,3'ü aktive eder
- IL-5: Th2 kaynaklı inflamasyonla ilişkili düzenleyici bir sitokin, JAK2'yi aktive eder
- IL9: T hücreleri için bir büyüme faktörüdür ve ayrıca pannus oluşumunu başlatır, JAK-1,3'ü aktive eder
- IL-12: Th1 farklılaşması için bir indükleyici faktördür, JAK2 ve TYK2'yi aktive eder
- IL-22: Psoriasis, PsA ve AS için bir inflamatuvar sitokin, JAK 1 ve TYK2'yi aktive eder

- IL-23: Th17 farklılaşması/büyümesi için indükleyici bir faktördür ve psoriatik hastalıkta kritik bir role sahiptir, JAK2 ve TYK2'yi aktive eder
- IFN- γ : Th1 proinflatuar sitokin, RA ve psoriatik hastalıkta olası bir rol oynar, JAK-1,2'yi aktive eder (Raychaudhuri & Raychaudhuri, 2023).

STAT'lar (signal transducer and transcription factor) hücre içindeki apoptoz, proliferasyon, immünite ve diferansiyasyon gibi alanlarda görev alırlar. STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b ve STAT6 olmak üzere 7 adet STAT proteini bulunmaktadır (Mutluay & Kozacı, 2021). Sitokinler ankilozan spondilit patogenezinde yer alarak oto-inflatuar süreci, enteziti sendemofit oluşumunu destekleyebilmektedir. Bunların arasında interlökin (IL)-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-17, IL-22, IL-23, eritropoietin (EPO), trombopoietin (TPO), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β , interferon (IFN)- γ ve TNF- α , eptin ve büyüme hormonu (GH) bulunmaktadır (Harrington, Nokhatha, & Conway, 2020; Liao, ve diğerleri, 2019).

Otoimmün hastalıkları tedavisi ve inflammatuar hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar (JAKi) Janus kinaz inhibitörleridir (Agashe, Lippman, & Kurzrock, 2022; Raychaudhuri & Raychaudhuri, 2023). Ankilozan spondilitte T hücreleri makrofajlar ve diğer lökositler infiltre olur ve proinflatuar sitokinlere ve kemokinlere yanıt olarak pannus (anormal bir fibrovasküler doku veya granülasyon dokusu tabakası oluşumu) ve entesit oluşturur ve bu da inflamasyona ve doku yıkımına yol açar. Janus kinaz inhibitörlerinin Jak yollarını inhibe ederek sitokin sinyalleşmesinin engellenmesiyle romatoid artriti tedavi ettiği belgelenmiştir (Liao, ve diğerleri, 2019).

JAK inhibitörleri DMARD (hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar) olarak kategorize edilen küçük moleküler ilaçlardır. Janus kinaz inhibitörleri hücre içi Janus kinaz proteinlerine bağlanır birden fazla sitokinin sinyal yolunu inhibe eder (Shah, Banerjee, Raychaudhuri, & Raychaudhuri, 2023).

Birkaç janus kinaz inhibitörleri bazı inflammatuar hastalıklar için onay almıştır. Bu hastalıklar atopik dermatit, sedef hastalığı, alopesi areata, psoriatik artritis, ankilozan spondilit, romatoid artritis ve inflammatuar bağırsak hastalığıdır. Birçok hastalıkta da (vitiligo, lupus vs.) çalışmalar devam etmektedir (Raychaudhuri & Raychaudhuri, 2023). Hastalıklar için onay almış JAK inhibitörleri; miyeloproliferatif bozukluklar (ruxolitinib ve fedratinib), romatoid artritis (tofacitinib, barisi-

tinib ve upadasitinib), atopik dermatit (abrocitinib, upadacitinib ve topikal ruxolitinib), psöriatik artrit (tofacitinib ve upadacitinib), ülseratif kolit (tofacitinib), greft-versus-host hastalığı (ruxolitinib), ankilozan spondilit (tofacitinib, upadacitinib) ve hastanede yatan hastalarda COVID-19 ve alopesi (barisitinib) dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere çeşitli tıbbi sorunlar için onaylanmıştır (Agashe, Lippman, & Kurzrock, 2022). Ülkemizde güncel olarak romatolojik endikasyonlar için kullanılan JAKi ilaçları tofasitinib, barisitinib ve upadasitinib'tir (Pekdiker, 2024).

Ruxolitinib: Onay alan ilk *JAK inhibitörüdür*. *JAK1/JAK2 inhibe eder*. Miyelofibroзда fonksiyon kazanımı *JAK2* mutasyonlarının tanımlanmasına dayanarak 2011'de onaylandı ve steroide dirençli akut greft-versus-host hastalığı ve atopik dermatit için krem formu onaylanmıştır (Agashe, Lippman, & Kurzrock, 2022).

Fedratinib: *JAK2* inhibitörü, miyelofibroza için onay almıştır (Agashe, Lippman, & Kurzrock, 2022).

Tofasitinib: Etki sırasına göre *JAK1/JAK3/JAK2* seçici olmayan JAKi'dir (Uçar, 2024). Romatoid artrit, psöriatik artrit, poliartriküler seyirli juvenil idiyopatik artrit ve ülseratif kolit için onaylanmıştır (Agashe, Lippman, & Kurzrock, 2022).

Baricitinib: romatoid artrit ve daha yakın zamanda alopesi areata için onaylanmış bir *JAK1/JAK2* inhibitörüdür. Ayrıca Avrupa'da atopik dermatit tedavisi için onaylanmıştır ve yakın zamanda hastanede yatan hastalarda COVID-19 tedavisi için antiviral remdesivir ile FDA (U.S Food and Drug Administration: Amerika Gıda ve İlaç İdaresi) onayı almıştır (Agashe, Lippman, & Kurzrock, 2022).

Upadacitinib: *JAK2*'ye kıyasla *JAK1* için seçici inhibitördür (Sandıkçı, 2022; Raychaudhuri, Shah, Banerjee, & Raychaudhuri, 2024). Romatoid artrit, psöriatik artrit ve atopik dermatit tedavisi için onaylanmıştır (Agashe, Lippman, & Kurzrock, 2022).

Abrocitinib: Atopik dermatit için onaylanmış seçici bir *JAK1* inhibitörüdür. Avrupa veya Japonya'da benzer endikasyonlar için birkaç başka JAK inhibitörü olan **filgotinib** (*JAK1* inhibitörüdür, romatoid artrit tedavisi için Japonya'da onay almış fakat FDA tarafından onay almamıştır (Uçar, 2024)), **peficitinib** (Pan JAKinibtir), **delgocitinib** ve **oclacitinib** onay almıştır (Agashe, Lippman, & Kurzrock, 2022; Sandıkçı, 2022).

Birinci nesil JAK inhibitörlerinin spesifik olmaması sebebiyle birçok Janus kinazı inhibe etmektedir. Yeni nesil JAK inhibitörlerinin daha spesifik olması ve daha az yan etkiye sebep olmasıyla daha tercih edilirler [Tablo1] (Shah, Banerjee, Raychaudhuri, & Raychaudhuri, 2023; Raychaudhuri, Shah, Banerjee, & Raychaudhuri, 2024).

Tablo 1: Janus kinaz sinyal dönüştürücüleri ve transkripsiyon aktivatörleri (JAK-STAT) inhibitörleri için hedefler ve klinik endikasyonlar (Shah, Banerjee, Raychaudhuri, & Raychaudhuri, 2023).

JAK inhibitörleri		Hedef	Endikasyonlar	Mevcut Onay Durumu
Birinci nesil Janus kinaz inhibitörleri	Barisitinib	JAK1/JAK2	Romatoid artrit, alopesi areata, COVID-19	FDA onaylı
	Ruksolitinib	JAK1/JAK2	Atopik dermatit (topikal), polisitemi vera, miyelofibrozis, greft versus host hastalığı	FDA onaylı
	Tofasitinib	JAK1/JAK3	Romatoid artrit, sedef hastalığı, psoriatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı	FDA onaylı
Yeni nesil Janus kinaz inhibitörleri	Upadacitinib	JAK1> JAK2, JAK3	Romatoid artrit, psoriatik artrit, atopik dermatit	FDA onaylı
	Abrositinib	YAKA1	Orta ila şiddetli atopik dermatit	FDA onaylı
	Pakritinib	JAK2> JAK3, TYK2	Yüksek riskli miyelofibrozis	FDA onaylı
	Fedratinib	JAK2	Miyelofibrozis	FDA onaylı
	Filgotinib GLPG0634	JAK1>JAK2	Romatoid artrit (EMA onaylı)	EMA onaylı
	Peficitinib (ASP015K)	Pan-JAK	Romatoid artrit (Japonya ve Kore'de onaylanmıştır)	Japonya ve Kore'de onaylandı
	Dekernotinib (VX-509)	JAK3	Romatizmal eklem iltihabı	Deneme aşamasında
	Solcitinib (GSK2586184)	YAKA1	Orta ila şiddetli plak sedef hastalığı, orta ila şiddetli ülseratif kolit	Deneme aşamasında
	Deucravacitinib (BMS-986165)	TYK2	Orta ila şiddetli kronik plak psoriasis	Şu anda deneme aşamasında
	Itacitinib (INCB039110)	JAK1>JAK2	Lenfoma	Yakın zamanda tamamlanan faz III denemesi

JAK inhibitörleri		Hedef	Endikasyonlar	Mevcut Onay Durumu
	Okromisinon (STA-21)	İSTAT3	Sedef hastalığında topikal ilaç	Faz II denemesi tamamlandı
	PF-06700841	TYK2/JAK1	Orta ila şiddetli plak sedef hastalığı	Tamamlanmış faz IIa denemesinde
	PF-06651600	JAK3	Alopesi areata	Tamamlanmış faz III denemesinde

JAK inhibitörleri kullanımının yan etkisi lökopeni ve nötropenidir. Bu sebeple enfeksiyon riskini artırmaktadır (Agashe, Lippman, & Kurzrock, 2022). İlaç kullanımı esnasında düzenli tam kan sayımı yapılması önerilmiştir (Raychaudhuri, Shah, Banerjee, & Raychaudhuri, 2024). İlaç kullanımı esnasında üst solunum yolu enfeksiyonları, alt solunum yolu (tüberküloz dahil) ve idrar yolu enfeksiyonları görülme sıklığı genel popülasyondan daha yüksektir. FDA (U.S Food and Drug Administration: Amerika Gıda ve İlaç İdaresi) JAK inhibitörlerinin kardiyak olaylar, kanser ve kan pıhtıları riskini arttırdığı belirtmiştir (Agashe, Lippman, & Kurzrock, 2022).

3.SONUÇ

Ankilozan spondilit patogenezi tam olarak bilinmeyen fakat enfeksiyon, genetik faktörler, çevresel maruziyetler ve bağışıklık sistemi anomalileri sonucunda tetiklenebilen otoinflamatuvar bir hastalıktır. Yapılan genetik çalışmalar neticesinde insan lökosit antijeni olan HLA-B27 geninin ankilozan spondilit hastalığı patogenezinde önemli rol aldığı bununla birlikte kalıtsal etki yüzdesinin az olduğu belirlenmiştir. Fiziksel egzersizler ile hastalığın sebep olacağı fiziksel kısıtlılıkların önüne geçilebilmektedir. Hastalıkta medikal tedavinin amacı ağrının azaltılması ve oluşabilecek komplikasyonların engellenmesidir.

Tedavide kullanılan Janus kinaz inhibitörlerinin çeşitli immün sistem hastalıklarında da faydalı olduğu belirtilmiştir. İlaç kullanımının sebep olduğu yan etkilerden nötropeni ve lökopeni bakımından oluşabilecek olası risklerin önlenmesi amacıyla düzenli tam kan sayımı ve düzenli kontrolün önemli olduğu belirtilmiştir. Hastaların hastalık sürecine katılmaları, eğitilmeleri hastalığın tedavi protokollerine uyum sağlamaları, oluşabilecek riskler açısından bilgilendirilip gerekli fiziksel faaliyetlerde bulunmaları oluşabilecek kısıtlılıkları en aza indireceğinden oldukça önemlidir.

Kaynakça

- Agashe, R. P., Lippman, S. M., & Kurzrock, R. (2022). JAK: Not Just Another Kinase. *Mol Cancer Ther*, 21(12), 1757-1764. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-22-0323
- Chen, T., Zhan, X., Zhu, J., Zhou, C., Huang, C., Wu, S., . . . Liu, C. (2024). Integrating multiomics and Single-Cell communication analysis to uncover Ankylosing spondylitis mechanisms. *International Immunopharmacology*, 143, 1-13. doi:https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113276
- Corinne, M.-R., & Dougados, M. (2017). Tracking JAKs in spondyloarthritis: rationale and expectations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(8), 1325-1326. doi:https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210886
- Costello, M.-E., Ciccio, F., Willner, D., Warrington, N., Robinson, P. C., Gardiner, B., . . . Brown, M. A. (2014). Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*, 67(3), 686-691. doi:doi.org/10.1002/art.38967
- Deng, Y., Xu, W., Gao, X., Chen, Y., Yang, H., Shao, M., & Pan, F. (2023). JAK-STAT signaling pathway-related gene single nucleotide polymorphisms and susceptibility to ankylosing spondylitis in eastern Chinese Han population. *Clinical Rheumatology*, 42, 549-562. doi:10.1007/s10067-022-06435-1
- Deodhar, A., Baraliakos, X., Magrey, M., Gensler, L. S., Thorat, A. V., Kinch, C., . . . Nash, P. (2023). AB0937 TOFACITINIB EFFICACY AND SAFETY IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS BY BASELINE C-REACTIVE PROTEIN LEVELS: A POST HOC ANALYSIS. *Ann Rheum Dis*, 1685. doi:10.1136/annrheumdis-2023-eular.2118
- Elbey, B. (2015). Ankilozan spondilitli hastalarda güncel tedavi yaklaşımları. *Dicle Tıp Dergisi*, 42(1), 123-127. doi:10.5798/diclemedj.0921.2015.01.0546
- Güneşaçar, R., Kelleci, B. M., Özkars, M. Y., Adanır, İ., & Çelik, M. (2018). PCR-SSP tekniğine dayalı laboratuvar yapımı HLA-B*27 optimizasyonu ve test kiti geliştirilmesi. *Cukurova Medical Journal*, 43, 240-247. doi:10.17826/cumj.429882
- Hanson, A., & Brown, M. A. (2017). Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 43(3), 401-414. doi:https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.04.006
- Harrington, R., Nokhatha, S. A., & Conway, R. (2020). JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *Journal of Inflammation Research*, 13, 519-531.
- Heijde, D. v., Deodhar, A., Wei, J. C., Drescher, E., Fleishaker, D., Hendriks, T., . . . Kanik, K. S. (2017). Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo controlled, dose-ranging study. *Clinical and epidemiological research*, 76, 1340-1347. doi: http://dx.doi.org/10.1136/

- Hu, X., Li, J., Fu, M., Zhao, X., & Wang, W. (2021). The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6, 402. doi:10.1038/s41392-021-00791-1
- Hwang, M. C., Ridley, L., & Reveille, J. D. (2021). Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. *Clinical Rheumatology*, 40(8), 3079-3093. doi:10.1007/s10067-021-05679-7
- Li, H., Tao, X., Liang, T., Jiang, J., Zhu, J., Wu, S., . . . Liu, C. (2023). Comprehensive AI-assisted tool for ankylosing spondylitis based on multicenter research outperforms human experts. *Frontiers in Public Health*, 11. doi:https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1063633
- Li, S., Li, F., Mao, N., Wang, J., & Xie, X. (2022). Efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*, 102, 47-53. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.04.007
- Liao, H.-T., Li, T.-H., Chen, C.-H., Chen, H.-A., Chen, W.-S., Lai, C.-C., . . . Tsai, C.-Y. (2019). Janus kinase-1 and 3 in ankylosing spondylitis. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118(1, Part 1), 134-141. doi:https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.02.001
- Lin, D., Charalambous, A., & Hanna, S. A. (2019). Bilateral total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: a systematic review. *EFORT Open Reviews*, 4, 476-481. doi:10.1302/2058-5241.4.180047
- Londono, J., Santos, A. M., Peña, P., Calvo, E., Espinosa, L. R., Reveille, J. D., . . . Medina, J. F. (2015). Analysis of HLA-B15 and HLA-B27 in spondyloarthritis with peripheral and axial clinical patterns. *BMJ Open*, 5(11). doi:10.1136/bmjopen-2015-
- Man, S., Zhang, L., Bian, T., Li, H., Ma, Z., & Zhou, Y. (2021). Assessment of hip involvement in patients with ankylosing spondylitis: reliability and validity of the Hip Inflammation MRI Scoring System. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 22(1), 705. doi:10.1186/s12891-021-04502-3
- Mauro, D., Thomas, R., Guggino, G., Lories, R., Brown, M. A., & Ciccica, F. (2021). Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? *Nature Reviews Rheumatology*, 17(7), 387- 404. doi:10.1038/s41584-021-00625-y
- Mutluay, S. U., & Kozacı, L. D. (2021). Hücre İçi sinyal Yolaklarını Hedefleyen Kemoterapötik Ajanlar. *Black Sea Journal of Health Science*, 4(2), 175-184. doi:10.19127/bshealthscience.825971
- Pekdikler, M. (2024). Ankilozan Spondilit Etiyopatogenezinde Janus Kinaz İnhibisyonu. (E. Ersözlü, Dü.) *Türkiye Klinikleri Romatoloji- Özel Konular 1. Baskı*, 2(17), 22-27.
- Rahman, P., Inman, R. D., Gladman, D. D., Reeve, J. P., Peddle, L., & Maksymowych, W. P. (2008). Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing

- spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*, 58(4), 1010-1025. doi:https://doi.org/10.1002/art.23389
- Raychaudhuri, S. P., & Raychaudhuri, S. K. (2023). JAK inhibitor: Introduction. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 89(5), 688-690. doi:10.25259/IJDVL_8_2023
- Raychaudhuri, S. P., Shah, R. J., Banerjee, S., & Raychaudhuri, S. K. (2024, Jun). JAK-STAT Signaling and Beyond in the Pathogenesis of Spondyloarthritis and Their Clinical Significance. *Curr Rheumatol Rep*, 26(6), 204-213. doi:10.1007/s11926-024-01144-x
- Reveille, J. D. (2006). The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Current Opinion in Rheumatology*, 18(4), 332-341. doi:10.1097/01.bor.0000231899.81677.04
- Reveille, J. D., Zhou, X., Lee, M., Weisman, M. H., Yi, L., Gensler, L. S., . . . Brown, M. A. (2019). HLA Class I and II Alleles in Susceptibility to Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 78(1), 66-73. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213779
- Sandıkçı, S. C. (2022). JAK kinaz inhibitörleri kullanımı. *Ulusal Romatoloji Dergisi*, 14(Ek Sayı), 273-275.
- Sangala, J. R., Dakwar, E., Uribe, J., & Vale, F. (2008). Nonsurgical management of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus*, 24(1), 1-5. doi:https://doi.org/10.3171/FOC/2008/24/1/E5
- Shah, R. J., Banerjee, S., Raychaudhuri, S., & Raychaudhuri, S. P. (2023). JAK-STAT inhibitors in Immune mediated diseases:An overview. *Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 89, 691-699. doi:0.25259/IJDVL_1152_2022
- Şen, E. T., Berk, Ö. S., & Sindel, D. (2022). Ankilozan Spondilit ve Romatoid Artrit hastalarının sosyodemografik ve klinik değişkenlere göre ilaç uyumları:Betimsel bir çalışma. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 9(4), 299-308.
- Timms, A. E., Crane, A. M., Sims, A.-M., Cordell, H. J., Bradbury, L. A., Abbott, A., . . . Brown, M. A. (2004). The Interleukin 1 Gene Cluster Contains a Major Susceptibility Locus for Ankylosing Spondylitis. *Am J Hum Genet.*, 75(4), 587-595. doi:10.1086/424695
- Tsukazaki, H., & Kaito, T. (2020). The Role of the IL-23/IL-17 Pathway in the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17). doi:10.3390/ijms21176401
- Uçar, İ. (2024). Ankilozan Spondilit Tedavisinde Janus Kinaz İnhibitörler. (E. Ersöz, Dü.) *Türkiye Klinikleri Romatoloji-Özel Konular 1. Baskı*, 17 (2), 28-32.



BÖLÜM 9

Kanserde Mitofajinin Hedeflenmesi

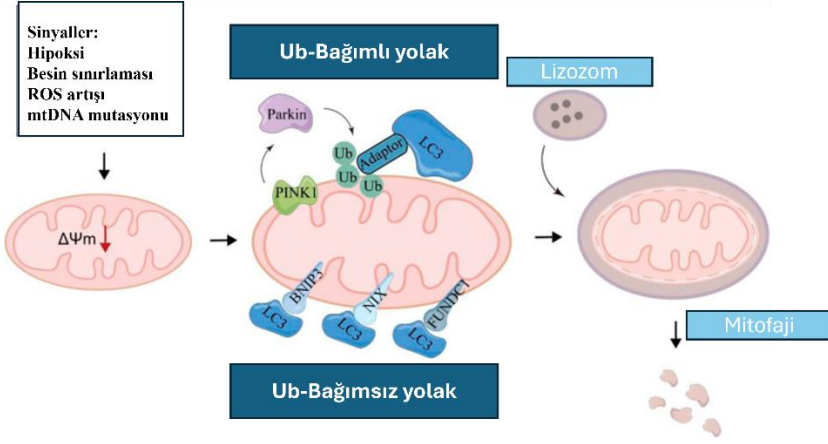
Aynur Karadağ Gürel¹

¹ Doç. Dr., Uşak Üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi Biyoloji AD., ORCID: 0000-0002-5499-5168

Giriş

Mitokondriler, biyosentez, biyoenerji, redoks homeostazı ve sinyalleme işlevlerinde hücrel metabolizmayı düzenleyen oldukça karmaşık ve dinamik organellerdir (1). Özellikle, mitokondriyal biyogenez tümörlerde yaygın olarak yukarı düzenlenir ve mitokondriler tümör oluşumunun farklı aşamalarında yaygın olarak yer alır (2). Mitokondriyal bütünlüğün ve işlevsel ağın korunması, tümörlerin hipoksik ve besin açısından sınırlı tümör mikroçevresine hayatta kalması ve uyum sağlaması için kritik öneme sahiptir. Mitofaji, hasarlı ve işlevsiz mitokondrileri ortadan kaldırmak, mitokondrilerin sayısını ve kalitesini belirlemek için kullanılan özel bir otofaji türüdür (3). Hipoksik ve stresli koşullar altında, mitokondriler, tümör hücrelerinin kötü huylu biyolojik davranışlarını düzenlemede önemli bir rol oynayan otofajik mekanizma yoluyla hasarlı mitokondrileri uzaklaştırmak için depolarizasyona uğrayacaktır (4,5). Tipik mitofaji yolları, PTEN kaynaklı kinaz 1 (PINK1)-Parkin tarafından aracılık edilen ubiquitin bağımlı yolları ve NIX, BNIP3 ve FUNDC1 gibi mitokondriyal otofajik reseptörler tarafından aracılık edilen ubiquitin bağımlı olmayan yolları içerir (Şekil 1) (6).

Mitokondriyal otofaji, mitofaji olarak da bilinir, mitokondriyal ve hücrel homeostazisi korumak için gereklidir (1,2). Reaktif oksijen türlerinin (ROS), besin eksikliğinin, hücre yaşlanmasının ve diğer etkilerin stresi altında, hücrelerdeki mitokondriler depolarizasyon hasarı gösterecektir. Mitokondriyal ağın stabilitesini korumak ve hücre içi ortamın stabilitesini korumak için hücreler tarafından hasarlı veya işlevsiz mitokondrileri seçici olarak sarmak ve parçalamak için bir otofaji mekanizması kullanılır. Bu prosedüre mitofaji denir ve esas olarak dört işlemden oluşur : 1) Hasarlı mitokondriler depolarize olur ve zar potansiyelini kaybeder; ROS, besin eksikliği, hücre yaşlanması ve diğer dış uyaranların etkisi altında mitokondrilerin zar potansiyeli dağılır, bu da mitofaji oluşumunun ön koşuludur. 2) Mitokondriler, mitokondriyal otofagozomlar oluşturmak için otofagozomlarla sarılır; Öncelikle, parçalanacak mitokondriyi çevreleyen çift zarlı fagoforlar başlamaya ve uzamaya başlar. Daha sonra, fagofor otofagozom adı verilen çift zarlı veziküllerle çevrelenir. 3) Mitokondriyal otofagozomlar lizozomlarla birleşir; yani, mitokondriler parçalanmak üzere otofagozomlar tarafından lizozoma taşınabilir. 4) Mitokondriyal içerikler lizozomlar tarafından parçalanır. Lizozomal veya vakuolar asit hidrolaz mitokondriyi parçalamak için otofagozoma akar ve içerikler geri dönüştürülür (3-5).



Şekil1. Mitofaji'nin başlıca moleküler mekanizmaları (6).

Mitofaji: Seçici otofaji yoluyla hedef mitokondrilerin ortadan kaldırılması

Otofagozom tarafından hedeflenen mitokondrilerin tanınmasının esas olarak PINK1/Parkin aracılığıyla ubiquitin bağımlı yollarda veya mitokondriyal otofajik reseptörler aracılığıyla ubiquitin bağımlı olmayan yollarda LC3 adaptörleri aracılığıyla gerçekleştiği iyi bilinmektedir.

PINK1/Parkin aracılığıyla ubiquitin bağımlı yollar

PINK1, mitokondriyal hasarın sensörü olarak işlev gören ve sitozolik bir E3 ubiquitin ligazı olan Parkin ile iş birliği yaparak, lizozomal bozunma için hasarlı mitokondrileri hedefleyerek mitofajiyi başlatan bir serin/treonin kinazdır (7). Mitokondriler hasarsız olduğunda, PINK1, translokaz kompleksleri kompleksi aracılığıyla iç mitokondriyal membrana (IMM) aktarılır. IMM'de yerleştikten sonra, PINK1 bozunma için ayrılır. Mitokondriler bozulduğunda (katlanmamış mitokondriyal proteinlerin birikmesi veya değişmiş mitokondriyal membran potansiyeli ile gösterilir), tam uzunluktaki PINK1, IMM'ye aktarımı bozarak biriktirilir ve stabilize edilir (8). PRKN, PINK1 tarafından Ser65'te daha fazla fosforile edilir ve aktive edilir (9). Fosforile edildikten sonra PRKN, otofaji reseptörlerini işe almak ve mitofajiyi aracılık etmek için hasarlı mitokondrileri çıkarmak üzere K11 ve K63 bağlantılı UB zincirlerine sahip çeşitli proteinleri daha fazla düzenler. PINK1, kanser hastalarında zayıf bir prognozla güçlü bir şekilde ilişkilidir (10).

Tablo 2. Mitofaji ilişkili genler ve görevleri

Protein/Gen	Görevi
PINK1 (PTEN Induced Kinase 1)	Mitokondriyal stres durumunda dış membrana birikerek Parkin'i aktive eder ve mitofaji için sinyal oluşturur. Parkin Ubiquitin ligaz olarak görev yapar; hasarlı mitokondrilerin proteinlerini ubiquitine bağlayarak otofajiyi başlatır.
BNIP3 (Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3)	Mitokondriyal membran proteinidir; otofaji reseptörleri ile mitofajiye aracılık eder.
NIX (BNIP3L)	BNIP3'e benzer şekilde, mitokondriyal reseptör olarak görev yapar; özellikle eritroid hücrelerde önemli bir role sahiptir.
LC3 (Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3)	Otofagozom oluşumunda görev alır; Parkin tarafından işaretlenen mitokondrilere bağlanır.
p62 (SQSTM1)	Ubiquitin işaretli proteinleri tanıır ve otofagozomlarla bağlantı kurarak mitofajiyi kolaylaştırır
FUNDC1 (FUN14 Domain Containing 1)	Hipoksi-indüklenen mitofaji reseptörüdür; LC3 ile etkileşime girerek mitofaji sürecini düzenler
DRP1 (Dynamin-related protein 1)	Mitokondriyal fisyonu düzenler; hasarlı mitokondrilerin bölünmesini sağlayarak mitofajiye katkıda bulunur.
OPTN (Optineurin)	Parkin tarafından ubiquitin işaretlenmesi sonrası LC3 ile bağlanarak mitofajiye katılır
AMBRA1 (Activating molecule in Beclin1-regulated autophagy protein 1)	Mitofaji aktivasyonu ve otofagozom oluşumunda görev yapar.
ATG5/ATG7 (Autophagy-related genes)	Otofajinin genel mekanizmalarında görev alır; otofagozom oluşumu ve gelişimi için gereklidir.

Mitokondriyal otofajik reseptörler tarafından aracılık edilen ubiquitin dışı bağımlı yollar

BNIP3 ve homologu BNIP3L/NIX, dış mitokondriyal membran (OMM) proteinleridir ve özellikle hipoksi olmak üzere stres altında mitofajiyi düzenleyen mitofaji reseptörleri olarak işlev görürler. Hipoksi altında, BNIP3 ve BNIP3L aktive olur ve karboksi-terminal transmembran alanı aracılığıyla OMM'ye yerleşir. BNIP3'ün homo-dimerizasyonu için gerekli olan bir glisin fermuarına sahip transmembran alanı, mitofaji için LC3 ile etkileşimi açısından önemlidir (11). BNIP3 aracılı mitofajiyi hedeflemenin, CD30 + EBV + diffüz büyük B hücreli lenfoma hastalarının prognozunu iyileştirmek için anti-CD30 antikoruyla birleştirildiği bulunmuştur (12). Toplu olarak, BNIP3 birden fazla kanserde umut verici bir terapötik ve teşhis hedefi olarak ortaya çıkmıştır. BNIP3 ve BNIP3L/NIX gibi

FUNDC1 de hipoksi kaynaklı mitofajiyi destekler. FUNDC1, OMM'ye entegre olur ve LC3 etkileşim bölgeleri motifi, LC3 ile etkileşime girmek için sitozole yansıtılabilir (13). *Bu mitokondriyal otofajik reseptörleri hedeflemek, yeni ve ümit verici bir anti-tümör stratejisi sağlayabilir.*

Mitofaji ve mitokondriyal dinamiklerin fonksiyonel ağı

Mitokondriler, sürekli olarak füzyon ve fisyonla uğrayan oldukça dinamik organellerdir. Mitokondriyal füzyon, öncelikle Mitofusin 1 (MFN1), Mitofusin 2 (MFN2) ve Optik atrofi proteini 1 (OPA1) aracılığıyla dış ve iç zar arayüzlerindeki iki mitokondriyi birleştirir. Mitokondriyal fisyon, bir mitokondrinin iki mitokondriye bölünmesi sürecidir ve bu, Dinamin ilişkili protein 1 (DRP1) tarafından aracılık edilir. Mitokondriyal füzyon ve fisyonun, hasarlı mitokondrilerin mitofaji yoluyla uzaklaştırılması için kritik olduğu bulunmuştur. MFN2 aşırı ekspresyonu mitokondriyal füzyonu indükler ve pankreas adenokarsinom hücrelerinde mitofajinin artmasına yol açar (14). Jiang ve ark. MFN2'nin mitokondriyal alımının engellenmesinin, mitofaji başlatılması için gerekli olan PINK1/MFNA2/Parkin kompleksinin oluşumunu azalttığını buldu (15). Burada, mitokondriyal füzyon ve fisyon hücrel mitofajide hayati bir rol oynar.

İnsan kanserlerinde hücrel mitofaji'nin rolü

Mitofaji hem hücre ölümünde hem de hayatta kalmasında rol oynar. Aşırı mitofaji işlevsel mitokondrilerin kaybına yol açarak yetersiz enerji teminine ve hücre ölümüne neden olur. Öte yandan mitofaji, ortama uyum sağlamak için hasarlı mitokondrileri ortadan kaldırarak hücrenin hayatta kalmasını destekler. Kötü huylu tümörlerde mitofaji, kanser hücrelerinin anormal aktivasyonunda ve çoğalmasında rol oynar ve hem tümörjenik hem de tümör baskılayıcı etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir (16). Bu iki etki arasındaki denge, tümör gelişimini veya apoptozu belirlemek için koordine olur. Bu bakış açısından, yeni bir anti-tümör tedavisi, yalnızca anti-tümör etki için kanser hücrelerinin mitofajisini inhibe etmekle kalmaz, aynı zamanda normal hücrelerin mitofajisini artırabilir ve hasarlı mitokondrileri kaldırarak mitokondriyal genomun stabilitesini ve işlevini koruyabilir. Bu nedenle, mitofaji sinyal yolunun moleküler mekanizmasının daha iyi anlaşılmasının, klinik anti-tümör tedavi stratejilerinin formülasyonu için yeni fikirler sağlaması beklenmektedir.

Mitofaji'nin tümör proliferasyonu ve metastazındaki rolü

Bazı kanserlerde, mitofaji tümör gelişimini engellediği bulunmuştur. G proteinine bağlı reseptör 176 (GPR176), cAMP/PKA/BNIP3L eksenini aracılığıyla mi-

tofajiyi düzenler ve kolorektal kanserin başlamasına ve ilerlemesine yol açar. Mekanik olarak, G proteini GNAS'ın hücre içine alınması, GPR176 aracılı sinyallerin iletimi için gereklidir (17). Mide kanserinde, gama-glutamilttransferaz 7 (GGT7), RAB7 ile etkileşime girerek ve RAB7'yi sitoplazmaya yeniden yerleştirerek tümör baskılayıcı bir düzenleyicidir ve bu da artan mitofajiye ve azalan ROS üretimine yol açar (18). UNC-51 benzeri kinaz 1 (ULK1) eksikliğinin, mitofajiyi zayıflatarak meme tümörlerinin invaziv potansiyellerini ve osteolitik kemik metastazını artırdığı bulunmuştur. Mekanik olarak, ULK1 inhibisyonu hipoksi altında mitofajiyi baskılayarak hasarlı mitokondrilerin birikmesine ve NLRP3 inflamazom aktivasyonuna yol açar ve bu da nihayetinde osteoklast farklılaşması ve kemik metastazı için sitokin salgılanmasını değiştirir (19).

Aksine, çok sayıda çalışma, artırılmış mitofaji'nin tümör çoğalmasını ve metastazını desteklediğini ileri sürmüştür. BCL2 benzeri 13 (BCL2L13), mitokondriyal fisyon ve mitofajiyi teşvik etmek için Ser616 bölgesinde DNM1L'yi hedef almıştır; bu da nihayetinde glioblastoma hücrelerinin çoğalmasını ve invazyonunu artırmaktadır (20). Üçlü negatif meme kanserinde, iki değerlikli metal taşıyıcı 1 (DMT1), endosom-mitokondri etkileşimleri yoluyla mitokondriyal demir translokasyonunu indükler. DMT1 baskılanması, değişken demir havuzu seviyelerini yükseltir ve akciğer metastatik nodüllerinin büyümesini teşvik etmek için PINK1/Parkin bağımlı mitofajiyi aktive eder. Bu bulgular, endosom-mitokondri etkileşimlerini mitokondriyal demir translokasyonuna ve meme kanseri hücrelerinin metastatik zindeliğine bağlayan DMT1 bağımlı bir yolak olduğunu ortaya koymaktadır (21).

Mitofaji tabanlı anti-tümör stratejisi için gelecekteki yönler

Mitofaji temelli ilaç geliştirmedeki zorluklardan biri özgülüktür. Özgülük kavramı, ilaç etkinliğini optimize etmek ve yan etkileri azaltmak için gereklidir. Ancak, mevcut mitofaji temelli ilaçlar seçici değildir ve bu kriteri karşılamaz. Klorokin ve hidroksiklorokin, lizozomda işlev gören ve ana etki mekanizması olarak lizozomal işlevi bozan temel amfifillerdir. Kanser tedavisi için verilen yüksek doz hidroksiklorokin, retinal toksisitenin geri döndürülemez yan etkisine neden olur (22). Klorokin ve hidroksiklorokin, yüksek dağılım hacmi ve uzun plazma yarı ömürleri ile benzer farmakokinetik özelliklere sahiptir (23). Klorokin ve hidroksiklorokinin yeniden formüle edilmesinin, klorokin ve hidroksiklorokinin kanser tedavisinde kullanımını desteklemek için farmakokinetik ve güvenliklerinden yararlanmak için gerekli olduğu öne sürülmüştür.

Nanopartikül uygulaması, zayıf farmakokinetik ve toksisitenin üstesinden gelmek ve hidrofobik ilaçların çözünürlüğünü iyileştirerek, ilaçların bozunmasını

önleyerek ve doku dağılımını değiştirerek bölgeye özgü uygulamayı teşvik etmek için yararlıdır (24). Kanser tedavisinde, klinik onaylı çeşitli nanomedikaller geliştirilmiştir ve bunlar anti-tümör ilaçlarının güvenliğini ve etkinliğini büyük ölçüde artırır. Bu nedenle, klorokin ve hidroksiklorokin gibi mitofaji tabanlı ilaçların nanopartikül yeniden formüle edilmesi, hedef dokuların hedef dışı dokulara göre maruziyetini artırır ve hedef dışı toksisiteyi azaltır (25).

Mitofaji düzenlemesinin tümörlerin tedavisi için yeni bir yön olabileceği iyi bir şekilde belirlenmiştir. Mitofaji'nin potansiyel moleküler mekanizmasının derinlemesine analizi yoluyla, yeni anti-tümör tedavisi üzerine daha fazla araştırma için teorik bir temel sağlayabilir. Mitofaji'nin tümör oluşumunda ve gelişimindeki önemi iyi bir şekilde belirlenmiştir. Mitofaji, hücre içi çevresel homeostazın düzenlenmesinde ve hasarlı mitokondrilerin temizlenmesinde önemli bir rol oynar, böylece mitokondriyal işlevi ve oksidatif stresi düzenler. Bu nedenle, belirli mitofaji inhibitörleri veya aktivatörleri anti-tümör stratejisi için büyük potansiyele sahip olabilir. Bu nedenle, mitofaji'nin tümör oluşumu ve gelişimi üzerindeki etkisini araştırmak büyük önem taşımaktadır. Gelecekteki çalışmalarda proteomik, transkriptomik, metabolomik ve tek hücre dizileme teknolojileri aracılığıyla mitofajiyi düzenleyen moleküler mekanizmaların daha fazla araştırılması, mitokondriyal otofajiyi hedef alan potansiyel farmakolojik küçük moleküllerin araştırılmasına yardımcı olarak daha etkili bir anti-tümör tedavisinin sağlanmasına yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Zong W. X., Rabinowitz J. D., White E. (2016). Mitochondria and cancer. *Mol. Cell.* 61 (5), 667–676. 10.1016/j.molcel.2016.02.011.
2. Wallace D. C. (2012). Mitochondria and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 12 (10), 685–698. 10.1038/nrc3365.
3. Lu Y., Li Z., Zhang S., Zhang T., Liu Y., Zhang L. (2023). Cellular mitophagy: mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation. *The-ranostic* 13 (2), 736–766. 10.7150/thno.79876.
4. Ferro F., Servais S., Besson P., Roger S., Dumas J. F., Brisson L. (2020). Autophagy and mitophagy in cancer metabolic remodelling. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 98, 129–138.
5. Panigrahi D. P., Praharaj P. P., Bhol C. S., Mahapatra K. K., Patra S., Behera B. P., et al. (2020). The emerging, multifaceted role of mitophagy in cancer and cancer therapeutics. *Semin. Cancer Biol.* 66, 45–58.
6. Wang J., et al. (2019). NIX-mediated mitophagy promotes effector memory formation in antigen-specific CD8(+) T cells. *Cell. Rep.* 29 (7), 1862–1877.
7. Han R., Liu Y., Li S., Li X. J., Yang W. (2023). PINK1-PRKN mediated mitophagy: differences between in vitro and in vivo models. *Autophagy* 19 (5), 1396–1405.
8. Nguyen T. N., Padman B. S., Lazarou M. (2016). Deciphering the molecular signals of PINK1/parkin mitophagy. *Trends Cell. Biol.* 26 (10), 733–744.
9. Kane L. A., Lazarou M., Fogel A. I., Li Y., Yamano K., Sarraf S. A., et al. (2014). PINK1 phosphorylates ubiquitin to activate Parkin E3 ubiquitin ligase activity. *J. Cell. Biol.* 205 (2), 143–153.
10. Zheng F., Zhong J., Chen K., Shi Y., Wang F., Wang S., et al. (2023a). PINK1-PTEN axis promotes metastasis and chemoresistance in ovarian cancer via non-canonical pathway. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 42(1), 295. 10.1186/s13046-023-02823-w.
11. Zhang J., Ney P. A. (2009). Role of BNIP3 and NIX in cell death, autophagy, and mitophagy. *Cell. Death Differ.* 16 (7), 939–946. Epub 2009 Feb 20. 10.1038/cdd.2009.16.
12. Wang W. T., Xing T. Y., Du K. X., Hua W., Guo J. R., Duan Z. W., et al. (2024). CD30 protects EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma cells against mitochondrial dysfunction through BNIP3-mediated mitophagy. *Cancer Lett.* 583, 216616.
13. Poole L. P., Macleod K. F. (2021). Mitophagy in tumorigenesis and metastasis. *Cell. Mol. Life Sci.* 78 (8), 3817–3851. Epub 2021 Feb 13.

14. Yu M., Nguyen N. D., Huang Y., Lin D., Fujimoto T. N., Molkentine J. M., et al. (2019). Mitochondrial fusion exploits a therapeutic vulnerability of pancreatic cancer. *JCI Insight* 5 (16), e126915. 10.1172/jci.insight.126915.
15. Jiang L., Hao Y., Shao C., Wu Q., Prager B. C., Gimple R. C., et al. (2022a). ADAR1-mediated RNA editing links ganglioside catabolism to glioblastoma stem cell maintenance. *J. Clin. Invest.* 132 (6), e143397. 10.1172/JCI143397.
16. Chang J. Y., Yi H. S., Kim H. W., Shong M. (2017). Dysregulation of mitophagy in carcinogenesis and tumor progression. *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* 1858 (8), 633–640. Epub 2016 Dec 23. 10.1016/j.bbabbio.2016.12.008.
17. Tang J., Peng W., Ji J., Peng C., Wang T., Yang P., et al. (2023). GPR176 promotes cancer progression by interacting with G protein GNAS to restrain cell mitophagy in colorectal cancer. *Adv. Sci. (Weinh)* 10 (12), e2205627. Epub 2023 Mar 11. 10.1002.
18. Wang X., Zhang L., Chan F. K. L., Ji J., Yu J., Liang J. Q. (2022). Gamma-glutamyltransferase 7 suppresses gastric cancer by cooperating with RAB7 to induce mitophagy. *Oncogene* 41 (26), 3485–3497. Epub 2022 Jun 3. 10.1038/s41388-022-02339-1.
19. Deng R., Zhang H. L., Huang J. H., Cai R. Z., Wang Y., Chen Y. H., et al. (2021). MAPK1/3 kinase-dependent ULK1 degradation attenuates mitophagy and promotes breast cancer bone metastasis. *Autophagy* 17 (10), 3011–3029. Epub 2020 Dec 7. 10.1080/15548627.2020.1850609.
20. Wang J., Chen A., Xue Z., Liu J., He Y., Liu G., et al. (2023b). BCL2L13 promotes mitophagy through DNM1L-mediated mitochondrial fission in glioblastoma. *Cell. Death Dis.* 14 (9), 585. 10.1038/s41419-023-06112-4.
21. Barra J., Crosbourne I., Roberge C. L., Bossardi-Ramos R., Warren J. S. A., Matteson K., et al. (2024). DMT1-dependent endosome-mitochondria interactions regulate mitochondrial iron translocation and metastatic outgrowth. *Oncogene* 43 (9), 650–667. Epub 2024 Jan 6. 10.1038/s41388-023-02933-x .
22. Leung L. S., Neal J. W., Wakelee H. A., Sequist L. V., Marmor M. F. (2015). Rapid onset of retinal toxicity from high-dose hydroxychloroquine given for cancer therapy. *Am. J. Ophthalmol.* 160 (4), 799–805. Epub 2015 Jul 17. 10.1016/j.ajo.2015.07.012.
23. Schrezenmeier E., Dörner T. (2020). Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* 16 (3), 155–166. Epub 2020 Feb 7. 10.1038/s41584-020-0372-x.
24. Amreddy N., Babu A., Muralidharan R., Panneerselvam J., Srivastava A., Ahmed R., et al. (2018). Recent advances in nanoparticle-based cancer drug and gene delivery. *Adv. Cancer Res.* 137, 115–170. Epub 2017 Dec 7. 10.1016/bs.acr.2017.11.003.

25. Stevens D. M., Crist R. M., Stern S. T. (2020). Nanomedicine reformulation of chloroquine and hydroxychloroquine. *Molecules* 26 (1), 175. 10.3390/molecules26010175.



BÖLÜM 10

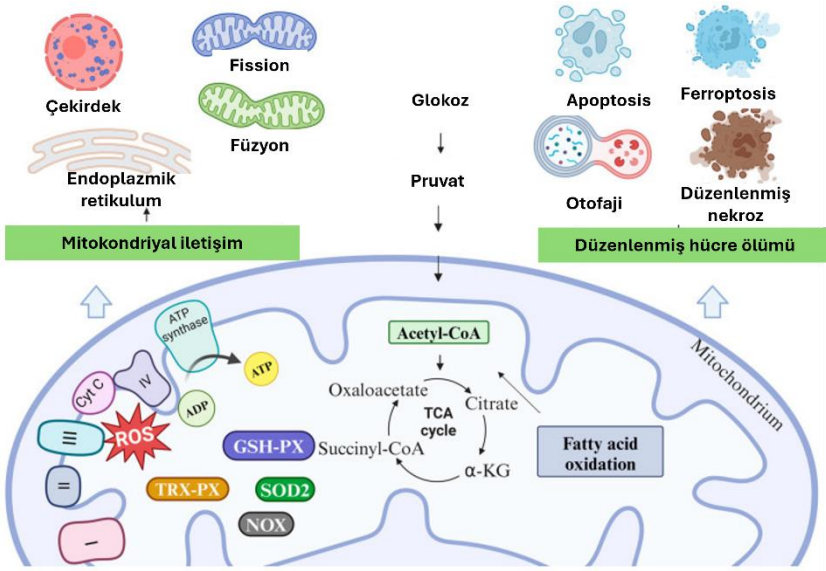
Kanserde Otofaji ve Mitokondri Arasındaki Etkileşim

Aynur Karadağ Gürel¹

¹ Doç. Dr., Uşak Üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi Biyoloji AD., ORCID: 0000-0002-5499-5168

Giriş

Mitokondriler, glikoz veya diğer organik moleküllerde bulunan enerjiyi adenozin trifosfata (ATP) dönüştürme yetenekleri nedeniyle sıklıkla hücrenin "enerji merkezi" olarak adlandırılırlar. Hücresel solunum sırasında, ATP üretiminin yanı sıra mitokondriler öncelikle kompleks I ve III'teki elektron sızıntısı nedeniyle reaktif oksijen türleri (ROS), özellikle süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) üretir (1). Tipik fizyolojik koşullar altında, mitokondriler bir miktar mtROS (mitokondriyal ROS) üretir, ancak mitokondriyal bir işlev bozukluğunun varlığında mtROS üretimi kontrol edilemez şekilde artar. Bu aşırı, yönetilemeyen mtROS düzeyi, değiştirilmiş mitokondriyal redoks sinyallemesine yol açar. Mitokondrilerdeki oksidatif stres koşulları, Krebs döngüsünün bozulması, mitokondriyal proteinlerin açılmaları yoluyla parçalanması ve ayrıca hücre ölümünü, mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonlarını ve lipid hasarını etkilemesiyle haber verilir (2). Ayrıca, mitokondriyal oksidatif stres, Nrf2 (nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2) aktivasyonu da dahil olmak üzere stres tepkisi yollarını aktive eden genlerin ekspresyonunu indükler. Nrf2 transkripsiyon faktörü, glutatyon, tiyoredoksin, demir metabolizması ve NADPH üretimi ile ilgili antioksidan tepki genlerinin ekspresyonunu kontrol eder. MtDNA'nın mtROS tarafından bozulması, ETC işlevini bozabilir çünkü mtDNA, mitokondriyal solunum kompleksleri için 13 mRNA, 22 tRNA ve 2 rRNA kodlar (3). mtROS birikiminin ve atılımının kontrolü, süperoksit dismutaz (SOD), NADPH oksidaz (NOX), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) veya tiyoredoksin peroksidaz (TRX-Px) tarafından gerçekleştirilebilir (4). GSH-Px ve TRX-Px'in etkinliği, indirgenmiş glutatyon (GSH) ve indirgenmiş tiyoredoksin (TRX) varlığına bağlıdır. GSH ve TRX'in yenilenmesi, redüktazların işlevselliğine ve kofaktörleri NADPH'nin miktarına dayanır. Ek olarak, mtROS, mitofaji olarak bilinen mitokondrilerin kontrollü olarak uzaklaştırılması yoluyla ortadan kaldırılabilir (2).



Şekil 1. Mitokondriyal işlevlere genel bakış. Mitokondriler hücre içinde ATP üretimi; süperoksit dismutaz (SOD), NADPH oksidaz (NOX), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) veya tiyoredoksin peroksidaz (TRX-Px) aracılığıyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve ortadan kaldırılması; mitokondriyal iletişim ve hücre ölümünün düzenlenmesi gibi birkaç temel işlevi yerine getirir.

Mitokondriler, kalsiyum homeostazının korunmasında, metabolizmanın fizyolojik ihtiyaçlara uyacak şekilde yeniden programlanmasında ve hücre ve organellerin ölümünün düzenlenmesinde önemli roller oynar. Hücresel homeostazı korumak için mitokondriler, retrograd sinyalleme, veziküler taşıma, sinyal molekülleri veya endoplazmik retikulumun (ER) mitokondriyle ilişkili membranı (MAM) ile doğrudan etkileşim gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla birbirleriyle ve diğer organellerle iletişim kurar. ER ile iş birliği, mitokondrinin Ca^{2+} taşınmasını, apoptozu ve fosfolipit dağıtımını düzenlemesini destekler. Ek olarak, peroksisomlarla iş birliği, yağ asidi oksidasyonuna ve mtROS'un ortadan kaldırılmasına yardımcı olur (5). Bir mitokondriyal ağın oluşumu, hem dış (OMM) hem de iç (IMM) mitokondriyal membranların fisyon ve füzyon süreçleri yoluyla meydana gelir. Mitokondriyal füzyon ve fisyon arasındaki uygun denge, etkili hücre metabolizmasını ve strese adaptasyonu sağlamak için hayati önem taşır. Mitokondri füzyonu, mtDNA'nın karışmasını kolaylaştırır ve MMP, mitokondriyal solunum ve ATP üretimini artırır. Tersine, mitokondriyal fisyon apoptozu ve mitofajiye düzenler (6). Dahası, mtDNA'ya sahip sağlam mitokondriler, yatay mitokondriyal transfer (HMT) adı verilen bir mekanizma yoluyla hücreler arasında

transfer olabilir. HMT'nin birincil amacı, anormal mitokondriyal işlevler gösteren hücrelerle işlevsel mitokondrileri paylaşmaktır. Sonuç olarak, mitokondri alan hücreler mitokondriyal solunumu geri kazandırır (3).

Mitokondrinin stresli koşullara yanıt olarak hücresel işlevleri dinamik olarak düzenleme ve uyarılama yeteneği, kanser gelişiminde temel bir faktör olarak kabul edilir. Kanser hücrelerinin mitokondrileri ile sağlıklı hücrelerdeki mitokondriler arasındaki temel fark, Warburg etkisi ile OXPHOS arasındaki geçişte, değişen ROS üretiminde, bozulmuş kalsiyum düzenlemesinde ve mitokondriyal ağ içindeki anormal etkileşimlerde yatmaktadır (7). Bu geçiş, kanser hücrelerinin enerji ve biyosentetik öncüller üretmesine olanak tanır ve oksijenden yoksun koşullarda bile hızlı çoğalmalarını sağlar. Warburg etkisinin yanı sıra, kanser hücresi mitokondrileri yağ asidi oksidasyonunda ve glutamin metabolizmasında değişikliklere uğrayabilir (8). Kanserde mitokondriler, apoptozis, düzenlenmiş nekroz, ferroptozis ve otofajik hücre ölümü (ACD) gibi çeşitli hücresel süreçlerde belirgin bir heterojenlik ve düzensizlik sergiler. Bu özellikler, hastaların terapötik direncini artırmaya önemli ölçüde katkıda bulunur (9).

Kötü huylu hücrelerde mitokondriyal fonksiyonun inhibisyonu, kötü huylu hücreleri seçici olarak hedeflemek ve tümör mikroçevresine adaptasyonlarını azaltmak ve böylece tümör ilerlemesini engellemek için umut verici bir strateji-dir. Mitokondri hedefli kanser tedavisi, kanserli ve sağlıklı hücrelerdeki mitokondriyal fonksiyon arasındaki ayrımlara dayanır. Yaygın olarak kullanılan bir terapötik yaklaşım, ETC'deki kompleks I veya II'yi baskılayarak ATP üretimini inhibe etmeyi içerir. Bu, kanser hücrelerinde önemli bir enerji stresi oluşturur ve otofajik hücre ölümünün başlamasıyla sonuçlanır. Ek olarak, mitokondriyal solunum, TCA döngüsündeki α -ketoglutarat dehidrogenaz (KGDH) veya pirüvat dehidrogenaz (PDH) gibi belirli enzimleri hedef alarak inhibe edilebilir (10). Kanserde mitokondriyi hedeflemenin bir başka yaklaşımı, oksidatif stresi teşvik etmeyi veya otofajiyi indüklemeyi içerir.

Otofaji

Başlangıçta, otofaji açlık veya oksidatif stres (hipoksi, ROS) koşulları altında meydana gelen bir hücre hayatta kalma mekanizması olarak tanımlanmıştır; burada hücre besin üretmek için hasarlı veya gereksiz organelleri parçalar. Son zamanlarda, otofaji'nin işlevsiz proteinleri/organelleri parçalayarak organellerin/proteinlerin kalite kontrolünde yer aldığı keşfedilmiştir. Otofaji, seçici ve seçici olmayan tiplere ayrılır. Seçici olmayan otofaji, organelleri rastgele çıkararak hücresel enerjiyi dönüştüren bir süreçtir. Bunun aksine, seçici otofaji, ER, mitokondri ve peroksisomlar gibi hasarlı organellerin yanı sıra hücresel proteinleri

özel olarak hedef alır. Seçici olmayan otofaji açlık veya besin yoksunluğu koşulları altında tetiklenirken, seçici otofaji besin açısından zengin ortamlarda daha yaygındır (11). Yakın zamanda otofajik hücre ölümünün (ACD) muhtemelen yaygın otofaji, uzun süreli stres veya engellenmiş apoptozun bir sonucu olduğu bildirilmiştir (12). ACD sırasında nükleer yoğunlaşma artar, kaspaz aktivitesi azalır ve hücrel vakuoller üretilir (13).

Seçici otofaji, başlatma, uzama, olgunlaşma, füzyon ve bozunma adımlarını içeren çok aşamalı bir süreçtir. Başlatma, ULK (Unc-51 benzeri kinaz) kompleksinin aktivasyonu ile başlar. Bu kompleks, ULK1/2 (serin/treonin Unc-51 benzeri kinaz 1/2), FIP200 (RB1CC1 olarak da bilinir), ATG13 ve ATG101'i içeren kararlı bir protein topluluğu oluşturarak seçici otofaji başlangıcını kontrol eder. Bu kompleks oluşuktan sonra, ön-otofagozomal yapının (PAS) oluşumunu başlatır ve düzenler ve PAS genişlemesini kolaylaştıran ve genellikle otofagozom oluşumunun "tohumları" olarak adlandırılan ATG9 veziküllerini işe alır (14) . ULK kompleksinin aktivitesi, besin stres sensörlerinin önde gelen düzenleyicileri olan rapamisin kompleksi 1'in mekanik hedefi (mTORC1) ve AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) tarafından düzenlenir (16). Özellikle mTORC1, ATG13 ve ULK1 proteinlerinin fosforilasyonu yoluyla ULK kompleksinin işlevini bastırır (17). Ayrıca mTORC1, onu lizozomlara yönlendirerek transkripsiyon faktörü EB'nin (TFEB) yerini modüle eder. Otofaji yolunun temel düzenleyicisi olan TFEB, çekirdekdeki CLEAR (koordineli lizozomal ifade ve düzenleme) elemanına bağlanarak otofaji genlerinin transkripsiyonel düzenlenmesini düzenler. TFEB ve CLEAR arasındaki etkileşim otofajiyi teşvik eder ve lizozomal biyogenezisi kolaylaştırır (17). Otofajinin başlatılması, mTORC1'in inaktivasyonunu veya AMPK'nın aktivasyonunu gerektirir. AMPK'nın aktivitesi hücrel enerjinin mevcudiyetine bağlıdır. ATP tükendiğinde, AMPK ULK1'i fosforile eder ve mTORC1'in aktivitesini inhibe eder (18).

Seçici Otofaji—Mitofaji

Seçici otofaji, seçici olarak, yani spesifik reseptörlere göre, mitokondri (mitofaji), ribozomlar (ribofaji), peroksizomlar (peksizofaji) ve endoplazmik retikulum (ER) (retikülofaji) dahil olmak üzere eski ve işlevsiz organelleri hedef alan ve parçalayan bir süreçtir. Mitofaji'nin temel amacı, işlevsiz veya hasarlı organellerin seçici olarak ortadan kaldırılması yoluyla mitokondrinin kalitesini ve miktarını düzenlemektir (24) ve embriyonik gelişim, apoptoz ve hücre farklılaşması için önemlidir. Mitofaji'nin temel rolü, mitokondriyal kalite kontrolü ve homeostazi sürdürmektir. Mitofaji hasarlı mitokondrileri ortadan kaldırmada etkisiz olduğunda, işlevsiz veya eksik mitokondri birikimi artar, bu da OXPHOS performansının azalmasına ve ROS seviyelerinin artmasına neden olur. Bu dengesizlik

metabolizmayı bozabilir, hücre hasara neden olabilir ve sonunda hücre ölümlüyle sonuçlanabilir. Uygunsuz mitofaji, kanser ve metabolik, nörodejeneratif, kardiyovasküler ve iskelet kası hastalıkları gibi çeşitli patolojik durumların gelişmesine katkıda bulunur (25). Mitofaji, besin kısıtlaması veya mitokondriyal disfonksiyon ile aktive edilebilir; bunların arasında mitokondriyal disfonksiyon, mtDNA hasarı, yüksek mtROS seviyeleri, yanlış katlanmış mitokondriyal proteinler, hipoksi ve azalmış mitokondriyal membran potansiyeli (MMP) gibi farklı tipte stres faktörleri tarafından tetiklenir (26). Mitofaji, ubiquitin bağımlı (PARKIN bağımlı ve -bağımsız) ve ubiquitin bağımsız (reseptör bazı) tiplere ayrılır.

Ubiquitin Aracılı Mitofaji

Ubiquitin-bağımlı mitofaji, ubiquitin molekülleriyle özel olarak işaretlenmiş mitokondrilerin hücreden uzaklaştırıldığı seçici bir mekanizmadır (26). PINK1'in (PTEN-indüklenen varsayımsal kinaz 1)/Parkin aracılı mitofajinin başlatılması, mitokondriyal membran depolarizasyonu veya mitokondriyal proteinlerin aşırı yanlış katlanması dahil olmak üzere mitokondriyal strese yanıt olarak meydana gelir. Mitokondriyal işlev bozukluğu, OMM'de serin/treonin PINK1 kinazının birikmesine yol açarken, fizyolojik koşullar altında mitokondrilerdeki PINK1 seviyeleri tipik olarak düşüktür. PINK1 proteininin OMM'deki dayanıklılığı TOMM7'nin (dış mitokondriyal membran 7'nin translokazı), Hsp70'in (ısı şoku proteini), PHB2'nin (prohibitin 2) ve PGAM5'in (mitokondriyal serin/treonin protein fosfataz) aktivitesine bağlıdır (27). Hasarlı bir OMM'de PINK1, fosforilasyon yoluyla sitozolik Parkin ligaz (U3 ubiquitin ligaz) aktivitesini otomatik olarak aktive eder, dimerize eder ve indükler. Aktif Parkin ligazı, ubiquitin zincirleri üretir ve mitofaji için MFN2 (Mitofusin-2), VDAC-1 (voltaja bağlı anyon kanalı-1) ve Miro (mitokondriyal Rho GTPazı) gibi OMM proteinlerini etiketler. Ubikitinlenmiş OMM proteinleri, otofaji adaptör proteinlerinin (ayrıca otofaji reseptör proteinleri olarak da adlandırılır) bağlanması için bir iskele sağlar. Parkin ligazının yanı sıra, GP78 (glikoprotein 78), MUL1 (mitokondriyal E3 ubiquitin ligaz 1) ve SIAH1 (yedi in baconia homolog 1) gibi diğer E3 ubiquitin ligazları da mitokondriyal proteinlerin ubiquitinlenmesinden sorumludur (24). Etiketli mitokondriler, RHOT1'in (Ras homolog aile üyesi T1) aktivitesi yoluyla sağlıklı mitokondriyal ağdan izole edilir (28). Ancak, bazı çalışmalar, mitofaji için etiketlenmeden önce mitokondrilerin parçalandığını ve ER'den ayrıldığını göstermiştir (29). Ek olarak, ubiquitin zincirleriyle uygunsuz şekilde etiketlenen mitokondriyal proteinler, deubikitinaz (DUB) enzimleri tarafından değiştirilir (26). Sonraki adımda, PINK1 mitofaji sürecini geliştirmek için OMM proteinlerine bağlı olan ubiquitin zincirlerini fosforile eder. Son olarak, ubiquitinle işaretlenmiş OMM pro-

teinleri, ubiquitin bağımlı mitofaji SQSTM1/p62 (sekestozom 1), OPTN (optineurin), CALCOCO2/NDP52 (kalsiyum bağlayıcı ve sarmal bobin alanı 2), NBR1 (BRCA1 gen 1 proteininin komşusu), AMBRA1 ve TAX1BP1'in (Tax1 bağlayıcı protein 1) otofaji reseptörleri/adaptörleri tarafından tanınır (25). N-terminal kolunda, bu reseptörler, fagofor membranına sabitlenmiş olan MAP1LC3/LC3 (mikrotübül ilişkili protein 1 hafif zincir 3) ve LC3 protein aileleriyle etkileşime girmelerini sağlayan bir LC3 etkileşimli bölgeye (LIR) sahiptir. Mitofaji reseptörleri/adaptörleri, ubiquitin bağlayıcı alanları aracılığıyla ubiquitinlenmiş OMM proteinlerine bağlanabilir ve böylece mitofaji kargo oluşturabilir. Mitofajik kargo mitofaji reseptörüne bağlandığında, mitofagozomun oluşumunu tetikler. İşaretili mitokondriyi kapsülleyen mitofagozom daha sonra lizozomlarla birleşir (30).

Ubiquitin Bağımsız Mitofaji

Ubiquitin bağımsız mitofaji, hasarlı mitokondrilerin ubiquitin etiketlemesine dayanmadan mitofagosomlara yönlendirildiği bir süreçtir. Reseptörler/adaptörler, fagofor membranında bulunan MAP1LC3/LC3 ve LC3/GABARAP ile doğrudan etkileşime girer (31). BNIP3 (BCL2/adenovirüs E1B 19 kDa protein etkileşimli protein 3), BNIP3L/NIX, FUNDC1 (FUN14 Alanı İçeren 1), BCL2L13 (BCL2 Benzeri 13), FKBP8 (FKBP Prolil İzomeraz 8) ve AMBRA1 (BECNIN1 düzenlemeli otofaji 1'deki aktive edici molekül) gibi ubiquitin bağımsız mitofaji reseptörleri/adaptörleri doğrudan mitokondri membranında yer alır. Bu reseptörlerin ifade düzeyleri transkripsiyonel ve transkripsiyon sonrası modifikasyonlar tarafından düzenlenir (26). Protein mitofajik reseptörlerinin yanı sıra mitokondriler ayrıca kardiyolipin (CL) ve seramid gibi lipid bazlı reseptörleri de kullanır (30). CL tipik olarak ETC kompleksleri I, III ve IV ile ATP sentazın aktivitesini desteklediği IMM'de bulunur. Ancak mitokondriyal stres altında CL, OMM'ye taşınabilir (32).

Şaperon Aracılı Otofaji

Şaperon aracılı otofaji (CMA), yanlış katlanmış veya hasarlı proteinlerin lizozomal bozunmasından sorumlu olan belirgin bir seçici otofaji türüdür. Ubiquitin bağımlı/bağımsız otofajiye zıt olarak, CMA süreci sırasında proteinler otofagozomda çevrelenmez; bunun yerine, sitozoldeki şaperon Hsc70 (ısı şoku ile ilişkili protein 70) tarafından doğrudan hedef alınırlar. CMA mekanizması farklı aşamalara ayrılır: 1. *substrat tanıma*; 2. *substratın lizozomal membrana bağlanması*; 3. *translokasyon kompleksinin multimerizasyonu*; 4. *substratın açılması*; 5. *lizozomal lümeninde substratın taşınması ve bozunması*; ve 6. *translokasyon kompleksinin ayrışması*. Hsc70, hedef proteinlerdeki KFERQ motifine bağlanarak CMA'nın substratlarını tanır (44). Hsc70'in işlevi, Hsp40 (ısı şoku proteini 40),

CHIP (hsc70 ile etkileşen proteinin karboksil ucu), BAG1 (Bcl2 ile ilişkili at-hano-gen 1 proteini) ve HOP (hsp70-hsp90 düzenleyici protein) dahil olmak üzere çeşitli yardımcı şaperonlar tarafından desteklenir. Kompleks HOP, substratları tanımanın yanı sıra protein stabilizasyonu ve açılmasında aktif olarak yer alır. Substrat tanıma adımından sonra, Hsc70, hedef proteinle lizozomal reseptör LAMP-2A'ya (lizozomla ilişkili zar proteini tipi 2A) bağlanır (45-47). LAMP-2A, multimerizasyon ve GFAP (glial fibriler asidik protein) ile etkileşim yoluyla dinamik bir translokasyon kanalı oluşturur; bu, lizozomal zardaki multimerik LAMP-2A kompleksinin yapısını korumaktan sorumludur. Sonuç olarak, CMA substratı açılır ve lizozomal lümene taşınır, burada lizozomal proteazlar tarafından hemen parçalanmaya uğrar (48). CMA substratının taşınmasından sonra, GFAP ile EF1 α (uzatma faktörü 1- α) arasındaki etkileşim GTP (guanozin trifosfat) tarafından bozulur. Bu bozulma, EF1 α 'nın fosforile edilmiş GFAP'ye salınmasıyla sonuçlanır, bu da LAMP-2A'nın bireysel monomerlerine ayrılmasını kolaylaştırır (49). GFAP'nin lizozomal membran üzerindeki fosforilasyonu, fosforile edilmiş GFAP'nin değiştirilmemiş GFAP ile dimerizasyonu yoluyla GFAP'nin LAMP-2A multimerik kompleksinden ayrılmasını destekler. GFAP fosforilasyonunun seviyesi, mTORC2 (memeli rapamisin hedefi 2) tarafından fosforile edildiğinde aktif hale gelen ve PHLPP1 (PH alanı ve lösin açısından zengin tekrar protein fosfataz 1) tarafından defosforile edildiğinde inaktif hale gelen AKT1 (AKT serin/treonin kinaz 1) aktivitesi tarafından kontrol edilir (45).

LAMP-2A'nın lizozomal yüzeye taşınması CMA'da kritik bir aşamayı temsil eder. Dahası, LAMP-2A seviyesi CMA aktivitesini doğrudan etkiler. LAMP-2A'nın lizozomal membrana taşınması Rab-7A (Ras ile ilişkili protein Rab-7A), Rab-11A, DYNC1LI2 (Dynein Sitoplazmik 1 Hafif Ara Zincir 2) ve RILP'nin (Rab ile etkileşimli lizozomal protein) katılımıyla belirlenir (45). CMA aktivitesi, temel CMA proteinlerinin (Hsc70, GFAP ve LAMP-2A) miktarları ve ayrıca kinaz AKT1 ve BMAL1 (temel sarmal-ilmek-sarmal ARNT benzeri 1), PER1/2 (periyot sirkadiyen protein homologu 1/2) veya RAR α (retinoik asit reseptörü alfa) gibi sirkadiyen döngü düzenleyicileri tarafından düzenlenir (50). Artan CMA aktivitesi genellikle lipotoksisite (sitozolik lipid aşırı yüklenmesi), açlık, hipoksi ve mitokondriyal veya ER stresi ile ilişkilidir. Yükselen CMA aktivitesi, LAMP-2A'nın transkripsiyonel yukarı regülasyonundan etkilenir (çoğunlukla NFE2L2 (NFE2 Benzeri BZIP transkripsiyon faktörü 2), Nrf2 ve NFAT1 (aktif T hücrelerinin nükleer faktörü) tarafından) (51).

CMA yolu, protein kalitesinin korunması, hücre döngüsünün düzenlenmesi ve bağışıklık tepkilerinin modülasyonu dahil olmak üzere bir dizi hücresel süreci

destekler. Özellikle CMA, COX IV (sitokrom c oksidaz alt birimi 4), Tom20 (mitokondrial ithalat reseptör alt birimi TOM20 homologu), DJ-1 (nükleik asit deglikas), Parkin, MFN2, ATP5F1A (ATP sentaz F1 alt birimi alfa) ve VDAC1 gibi mitokondrial proteinlerin kalite kontrolüne katkıda bulunur ve bunlar mitokondrial işlevi modüle eder ve mitokondrinin bütünlüğünü korur (45).

Tümör oluşumunda otofaji'nin rolü

Kanserde otofaji süreci, tümör tipine ve hastalığın ilerleme aşamasına bağlı olarak tümör oluşumunun baskılayıcısı veya başlatıcısı olarak hareket ederek ikili ve karmaşık bir işlev görür. Bir yandan otofaji, oksidatif stresi ortadan kaldırarak, hücresel dönüşümü inhibe ederek, hasarlı hücresel bileşenlerin birikmesini önleyerek ve hücre homeostazını koruyarak kanser baskılanmasını destekleyebilir. p53, ölümle ilişkili protein kinaz (DAPK), tüberoz skleroz proteinleri 1 ve 2 (TSC1/2) ve fosfataz ve tensin homologu (PTEN) gibi transkripsiyon faktörleri, otofaji'nin tümör baskılayıcı işlevine temel katkıda bulunanlardır (11).

Öte yandan, otofaji, kanser hücrelerine besin sağlayarak tümör gelişimini ve metastazı destekleyebilir (52), böylece kanser hücrelerinin metabolik stres altında hayatta kalmasına olanak tanır. RAS ve BRAF gibi tümör onkogenleri, otofaji sürecini yukarı düzenleyerek tümör büyümesini teşvik eder (11). Yeni kanser tedavileri geliştirirken veya kemoterapinin etkinliğini artırırken, tümör oluşumunun tüm aşamalarında otofaji katılımını anlamak çok önemlidir. Bu bilgi, otofajiyi etkili bir şekilde düzenleyebilen hassas tedavilerin ilerlemesine katkıda bulunur (53).

Otofaji aktivatörü Beclin-1'in tümör oluşumuna katılımı, fosforilasyon seviyesi ve çeşitli ortak proteinlerle etkileşimleriyle bağlantılıdır. DAPK, Beclin-1'in fosforilasyon durumuna ve otofagozom oluşumuna katkıda bulunan önemli bir düzenleyici proteindir (54, 55). Otofaji inhibisyonu, Beclin-1'in inhibitörü BCL2 ile etkileşimi yoluyla elde edilir. Buna karşılık, Beclin-1'in AMBRA1, UVRAG (UV radyasyon direnciyle ilişkili gen proteini) ve BIF1 (Bax etkileşim faktörü 1) ile etkileşimi, Beclin-1'in BCL2 ile bağlanmasını bozar ve bu da daha sonra otofaji başlatılmasına yol açar (11). Katı tümörlerde, Beclin-1 ekspresyonunda bir azalma sıklıkla gözlemlenir ve metastaz gelişimi ile ilişkilidir. Öte yandan, kolorektal kanserlerde ve gastrik karsinomlarda Beclin-1 ekspresyonu yükselir ve bu da gelişmiş otofaji ile sonuçlanır. Bu gözlem, Beclin-1'in hipoksi ve açlık gibi stres koşulları altında hücre çoğalmasını ve tümör oluşumunu desteklediği önerisine yol açmıştır (56). Dahası, Beclin-1, PI3K/AKT yolunun aktivitesini negatif olarak kontrol eden başka bir otofaji düzenleyicisi olan PTEN ile işbirliği yapar.

Kemorezistanslı yumurtalık kanserlerinde PTEN ve Beclin-1'in azalmış ekspresyonu gözlemlenmiştir (57). Bu keşif, PTEN ve Beclin-1'in yumurtalık kanserinde otofajiyi düzenlemede rol oynadığını ve azalmış ekspresyon seviyelerinin otofaji aktivitesini azaltmaya ve kemoterapi direncini artırmaya katkıda bulunduğunu göstermektedir (58).

Otofaji'nin majör transkripsiyon faktörü p53 tarafından modüle edilmesi, kanser hücrelerinin hayatta kalıp kalmayacağını belirleyen hücre altı lokalizasyonu tarafından belirlenir. Nükleer p53, otofaji ile ilgili genlerin transkripsiyonunu teşvik ederek otofaji aktivasyonunu kolaylaştırırken, sitoplazmik p53, otofaji düzenleyicilerini inhibe ederek otofajiyi baskılar (11). Hücrel stresle karşılaşıldığında, nükleer p53, DRAM (hasarla düzenlenen otofaji modülatörü), DAPK ve ULK1/2 ekspresyonunu indükleyerek otofajiyi başlatır (59). Dahası, p53, otofajiyi teşvik ederek, malign liposarkom hücrelerinin çoğalmasını ve kemoterapiye direncini artırabilir (60).

Otofaji kargo reseptörü p62'nin (aynı zamanda SQSTM1 olarak da bilinir) birikimi birçok kanserde gözlemlenen dikkate değer bir özelliktir ve hepatosellüler karsinom hastalarında zayıf klinik sonuçlarla (61) ve nazofarenks karsinomu hastalarında artmış metastaz oluşumuyla ilişkilidir. p62 birikimi, Nrf2, mTORC1, TRAF6 (tümör nekroz faktörü reseptörüyle ilişkili faktör 6), TNFa (tümör nekroz faktörü α) ve NF-kB'nin (aktif B hücrelerinin nükleer faktörü kappa-hafif zincir güçlendiricisi) aktivasyonu yoluyla tümör gelişimini ve kanser hücresi büyümesini destekler (54). Sonuç olarak, tümörlerde p62'nin artan varlığı, kanser gelişimini ve ilerlemesini desteklemede rol oynadığını ima eder. Bu nedenle, otofaji sırasında p62'yi inhibe etmek, kanseri tedavi etmek için bir strateji olarak ümit vericidir (62).

Mitofaji düzenleyicileri arasında, PARK2 geni tarafından kodlanan tümör baskılayıcı Parkin proteininin kolorektal, akciğer, meme, glioblastoma ve melanom kanserlerinde sıklıkla silindiği gözlemlenmiştir . Parkin E3 ubiquitin ligazının yokluğu, işlevsiz mitokondrilerin birikmesine yol açar ve bunun sonucunda glikoliz ve ROS seviyeleri yükselir, OXPHOS azalır ve hücrelerde apoptoza karşı direnç artar (22).

Mitokondriyal kinaz PINK1, hasarlı mitokondrileri tespit etme ve ortadan kaldırmadaki rolü nedeniyle tümör baskılanmasında rol oynar. Bazı kanserlerde, PINK1 ekspresyonunda belirgin bir azalma görülür (sarkomlar, nöroblastomlar ve lösemiler gibi), diğerlerinde ise bir artış görülür (akciğer ve meme kanserleri ve karsinom gibi). Otofaji, kemoterapiyle tedavi edilen kanser hücrelerinde ilaç direncini teşvik etmede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca kanser ve

sağlıklı hücreler arasındaki etkileşimleri etkileyerek hücre göçünü ve metastazı düzenler (11). Otofaji'nin kanserdeki karmaşık rolüne rağmen, bu süreci engellemek kanser hücrelerini kemoterapiye karşı daha duyarlı hale getirebilir ve hücre ölümünü artırabilir (24).

Kanser Tedavisinde Mitokondri ve Otofaji Modülasyonu

Kanser hücreleri sıklıkla metabolizmalarını yeniden programlama kapasitesini gösterir ve bu da kemoterapi tarafından oluşturulanlar da dahil olmak üzere zorlu koşullarda hayatta kalmalarını ve gelişmelerini sağlar (6). Kanserde metabolik plastisiteyi hedeflemenin kanser terapilerinin etkinliğini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, mitokondriyal fisyon düzenleyici protein DRP1'in azalmış ekspresyonunun metabolik plastisiteyi etkilediğini ve meme kanseri kaynaklı beyin metastazlarının hayatta kalmasını azalttığını göstermiştir (65).

Mitokondriler öncelikle tümör büyümesini kolaylaştıran biyoenerjetik adaptasyonu yönlendirir. Mitokondriyal yeniden programlamanın, gen ifadesini değiştirebilen ROS, Ca^{2+} , ATP veya TCA ara maddelerini içeren retrograd sinyalleme yoluyla tümör büyümesini ve kanser hücresi çoğalmasını desteklediği iyi bilinmektedir (6). Son zamanlarda, serviks kanserinde (HeLa hücrelerinde) *MTCH1*'in (mitokondriyal taşıyıcı 1) nakavt edilmesinin, FOXO1-GPX4 ekseninden retrograd sinyallemeyi aktive ederek mtROS ve ferroptoz birikiminin artmasına yol açtığı tanımlanmıştır. Söz konusu çalışma, *MTCH1*'in serviks kanserinde retrograd sinyalleme yolları için aday hedef olarak kullanılmasını önermektedir (66).

Otofaji, mitokondriyal fonksiyonunun yanı sıra besin eksikliği koşullarında kanser plastisitesini kolaylaştırmaya yardımcı olur. Otofajiyi indüklemek, erken evrelerde tümör gelişimini ve büyümesini potansiyel olarak önleyebilir (77). Bununla birlikte, kanserin ileri evrelerinde otofaji, hücre çoğalması için gerekli substratları sağlayarak tümör büyümesini ve metastazı destekler (78). Otofaji aktivasyonunun tümör oluşumu üzerindeki etkisi, otofaji derecesinden etkilenir. Temel düzeyde otofaji, tümör büyümesini ve ilaç direncinin gelişimini kolaylaştırırken, yüksek düzeyde otofaji, hücresel bileşenlerin aşırı derecede uzaklaştırılmasına ve hücre ölümüne yol açar (79). Sadece otofaji hedeflemesine güvenmek, kanser tedavisi için yetersizdir. Bazı çalışmalar, otofaji inhibitörlerini veya aktivatörlerini kemoterapi, radyoterapi veya immünoterapi ile birleştirmenin daha etkili bir tedavi stratejisi olduğunu göstermiştir (77). Otofajiyi inhibe ederek, kanser hücrelerinin apoptozu indükleyen kemoterapötik ilaçlara ve tedavilere duyarlılığı artar (78).

Kaynakalar

1. Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem. J.* 2009;417:1–13. doi: 10.1042/BJ20081386.
2. Cheung E.C., Vousden K.H. The role of ROS in tumour development and progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2022;22:280–297. doi: 10.1038/s41568-021-00435-0.
3. Dong L.F., Rohlena J., Zbalova R., Nahacka Z., Rodriguez A.M., Berridge M.V., Neuzil J. Mitochondria on the move: Horizontal mitochondrial transfer in disease and health. *J. Cell Biol.* 2023;222:e202211044. doi: 10.1083/jcb.202211044.
4. Mailloux R.J. Mitochondrial Antioxidants and the Maintenance of Cellular Hydrogen Peroxide Levels. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018;2018:7857251.
5. Xia M., Zhang Y., Jin K., Lu Z., Zeng Z., Xiong W. Communication between mitochondria and other organelles: A brand-new perspective on mitochondria in cancer. *Cell Biosci.* 2019;9:27.
6. Jin P., Jiang J., Zhou L., Huang Z., Nice E.C., Huang C., Fu L. Mitochondrial adaptation in cancer drug resistance: Prevalence, mechanisms, and management. *J. Hematol. Oncol.* 2022;15:97.
7. Kopinski P.K., Singh L.N., Zhang S., Lott M.T., Wallace D.C. Mitochondrial DNA variation and cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2021;21:431–445.
8. Sainero-Alcolado L., Liano-Pons J., Ruiz-Perez M.V., Arsenian-Henriksson M. Targeting mitochondrial metabolism for precision medicine in cancer. *Cell Death Differ.* 2022;29:1304–1317.
9. Mukherjee S., Bhatti G.K., Chhabra R., Reddy P.H., Bhatti J.S. Targeting mitochondria as a potential therapeutic strategy against chemoresistance in cancer. *Bio-med. Pharmacother.* 2023;160:114398.
10. Missiroli S., Perrone M., Genovese I., Pinton P., Giorgi C. Cancer metabolism and mitochondria: Finding novel mechanisms to fight tumours. *eBioMedicine.* 2020;59:102943.
11. Rakesh R., PriyaDharshini L.C., Sakthivel K.M., Rasmi R.R. Role and regulation of autophagy in cancer. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2022;1868:166400.
12. Ahmadi-Dehlaghi F., Mohammadi P., Valipour E., Pournaghi P., Kiani S., Mansouri K. Autophagy: A challengeable paradox in cancer treatment. *Cancer Med.* 2023;12:11542–11569.
13. Noguchi M., Hirata N., Tanaka T., Suizu F., Nakajima H., Chiorini J.A. Autophagy as a modulator of cell death machinery. *Cell Death Dis.* 2020;11:517.
14. Rangel M., Kong J., Bhatt V., Khayati K., Guo J.Y. Autophagy and tumorigenesis. *FEBS J.* 2022;289:7177–7198.

15. Yamamoto H., Zhang S., Mizushima N. Autophagy genes in biology and disease. *Nat. Rev. Genet.* 2023;24:382–400.
16. Amaravadi R.K., Kimmelman A.C., Debnath J. Targeting Autophagy in Cancer: Recent Advances and Future Directions. *Cancer Discov.* 2019;9:1167–1181.
17. Ichimiya T., Yamakawa T., Hirano T., Yokoyama Y., Hayashi Y., Hirayama D., Wagatsuma K., Itoi T., Nakase H. Autophagy and Autophagy-Related Diseases: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:8974.
18. Alers S., Löffler A.S., Wesselborg S., Stork B. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: Cross talk, shortcuts, and feedbacks. *Mol. Cell. Biol.* 2012;32:2–11.
19. Martens S., Fracchiolla D. Activation and targeting of ATG8 protein lipidation. *Cell Discov.* 2020;6:23.
20. Agrotis A., von Chamier L., Oliver H., Kiso K., Singh T., Ketteler R. Human ATG4 autophagy proteases counteract attachment of ubiquitin-like LC3/GABARAP proteins to other cellular proteins. *J. Biol. Chem.* 2019;294:12610–12621.
21. Chavez-Dominguez R., Perez-Medina M., Lopez-Gonzalez J.S., Galicia-Velasco M., Aguilar-Cazares D. The Double-Edge Sword of Autophagy in Cancer: From Tumor Suppression to Pro-tumor Activity. *Front. Oncol.* 2020;10:578418.
22. Hernandez G.A., Perera R.M. Autophagy in cancer cell remodeling and quality control. *Mol. Cell.* 2022;82:1514–1527.
23. Yim W.W., Mizushima N. Lysosome biology in autophagy. *Cell Discov.* 2020;6:6.
24. Ferro F., Servais S., Besson P., Roger S., Dumas J.F., Brisson L. Autophagy and mitophagy in cancer metabolic remodelling. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2020;98:129–138.
25. Doblado L., Lueck C., Rey C., Samhan-Arias A.K., Prieto I., Stacchiotti A., Monsalve M. Mitophagy in Human Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:3903.
26. Choubey V., Zeb A., Kaasik A. Molecular Mechanisms and Regulation of Mammalian Mitophagy. *Cells.* 2021;11:38.
27. Yan C., Gong L., Chen L., Xu M., Abou-Hamdan H., Tang M., Desaubry L., Song Z. PHB2 (prohibitin 2) promotes PINK1-PRKN/Parkin-dependent mitophagy by the PARL-PGAM5-PINK1 axis. *Autophagy.* 2020;16:419–434.
28. Ajoolahady A., Chiong M., Lavandero S., Klionsky D.J., Ren J. Mitophagy in cardiovascular diseases: Molecular mechanisms, pathogenesis, and treatment. *Trends Mol. Med.* 2022;28:836–849.
29. Zuo Z., Jing K., Wu H., Wang S., Ye L., Li Z., Yang C., Pan Q., Liu W.J., Liu H.F. Mechanisms and Functions of Mitophagy and Potential Roles in Renal Disease. *Front. Physiol.* 2020;11:935.

- 30.Vara-Perez M., Felipe-Abrio B., Agostinis P. Mitophagy in Cancer: A Tale of Adaptation. *Cells*. 2019;8:493.
- 31.Montava-Garriga L., Ganley I.G. Outstanding Questions in Mitophagy: What We Do and Do Not Know. *J. Mol. Biol.* 2020;432:206–230.
- 32.Teresak P., Lapao A., Subic N., Boya P., Elazar Z., Simonsen A. Regulation of PRKN-independent mitophagy. *Autophagy*. 2022;18:24–39.
- 33.Sanchez-Martin P., Saito T., Komatsu M. p62/SQSTM1: ‘Jack of all trades’ in health and cancer. *FEBS J.* 2019;286:8–23.
- 34.Boyle K.B., Ravenhill B.J., Randow F. CALCOCO2/NDP52 initiates selective autophagy through recruitment of ULK and TBK1 kinase complexes. *Autophagy*. 2019;15:1655–1656.
- 35.Padman B.S., Nguyen T.N., Uoselis L., Skulsuppaisarn M., Nguyen L.K., Lazarou M. LC3/GABARAPs drive ubiquitin-independent recruitment of Optineurin and NDP52 to amplify mitophagy. *Nat. Commun.* 2019;10:408.
- 36.Cerda-Troncoso C., Varas-Godoy M., Burgos P.V. Pro-Tumoral Functions of Autophagy Receptors in the Modulation of Cancer Progression. *Front. Oncol.* 2020;10:619727.
- 37.Fan Y., Cheng Z., Mao L., Xu G., Li N., Zhang M., Weng P., Zheng L., Dong X., Hu S., et al. PINK1/TAX1BP1-directed mitophagy attenuates vascular endothelial injury induced by copper oxide nanoparticles. *J. Nanobiotechnol.* 2022;20:149.
- 38.Sandoval H., Thiagarajan P., Dasgupta S.K., Schumacher A., Prchal J.T., Chen M., Wang J. Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells. *Nature*. 2008;454:232–235.
- 39.Wu W., Lin C., Wu K., Jiang L., Wang X., Li W., Zhuang H., Zhang X., Chen H., Li S., et al. FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics at the ER-mitochondrial contact site under hypoxic conditions. *EMBO J.* 2016;35:1368–1384.
- 40.Nakazawa M., Matsubara H., Matsushita Y., Watanabe M., Vo N., Yoshida H., Yamaguchi M., Kataoka T. The Human Bcl-2 Family Member Bcl-rambo Localizes to Mitochondria and Induces Apoptosis and Morphological Aberrations in *Drosophila*. *PLoS ONE*. 2016;11:e0157823.
- 41.Bai X., Ma D., Liu A., Shen X., Wang Q.J., Liu Y., Jiang Y. Rheb activates mTOR by antagonizing its endogenous inhibitor, FKBP38. *Science*. 2007;318:977–980.
- 42.Cecconi F., Di Bartolomeo S., Nardacci R., Fuoco C., Corazzari M., Giunta L., Romagnoli A., Stoykova A., Chowdhury K., Fimia G.M., et al. A novel role for autophagy in neurodevelopment. *Autophagy*. 2007;3:506–508.
- 43.Li X.X., Tsoi B., Li Y.F., Kurihara H., He R.R. Cardiolipin and its different properties in mitophagy and apoptosis. *J. Histochem. Cytochem.* 2015;63:301–311.

44. Andrade-Tomaz M., de Souza I., Rocha C.R.R., Gomes L.R. The Role of Chaperone-Mediated Autophagy in Cell Cycle Control and Its Implications in Cancer. *Cells*. 2020;9:2140.
45. Jafari M., McCabe M., Cuervo A.M. Chaperone-mediated autophagy: Mechanisms and physiological relevance. *Curr. Opin. Physiol.* 2022;30:100597.
46. Agarraberes F.A., Dice J.F. A molecular chaperone complex at the lysosomal membrane is required for protein translocation. *J. Cell Sci.* 2001;114:2491–2499.
47. Kaushik S., Cuervo A.M. The coming of age of chaperone-mediated autophagy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018;19:365–381.
48. Kanno H., Handa K., Murakami T., Aizawa T., Ozawa H. Chaperone-Mediated Autophagy in Neurodegenerative Diseases and Acute Neurological Insults in the Central Nervous System. *Cells*. 2022;11:1205.
49. Hubert V., Weiss S., Rees A.J., Kain R. Modulating Chaperone-Mediated Autophagy and Its Clinical Applications in Cancer. *Cells*. 2022;11:2562.
50. Zhang J., Johnson J.L., He J., Napolitano G., Ramadass M., Rocca C., Kiosses W.B., Bucci C., Xin Q., Gavathiotis E., et al. Cystinosin, the small GTPase Rab11, and the Rab7 effector RILP regulate intracellular trafficking of the chaperone-mediated autophagy receptor LAMP2A. *J. Biol. Chem.* 2017;292:10328–10346.
51. Pajares M., Rojo A.I., Arias E., Diaz-Carretero A., Cuervo A.M., Cuadrado A. Transcription factor NFE2L2/NRF2 modulates chaperone-mediated autophagy through the regulation of LAMP2A. *Autophagy*. 2018;14:1310–1322.
52. Cui J., Shen H.M., Lim L.H.K. The Role of Autophagy in Liver Cancer: Crosstalk in Signaling Pathways and Potential Therapeutic Targets. *Pharmaceuticals*. 2020;13:432. doi: 10.3390/ph13120432.
53. Jain V., Singh M.P., Amaravadi R.K. Recent advances in targeting autophagy in cancer. *Trends Pharmacol. Sci.* 2023;44:290–302. doi: 10.1016/j.tips.2023.02.003.
54. Yun C.W., Jeon J., Go G., Lee J.H., Lee S.H. The Dual Role of Autophagy in Cancer Development and a Therapeutic Strategy for Cancer by Targeting Autophagy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;22:179. doi: 10.3390/ijms22010179.
55. Movahhed P., Saberiyani M., Safi A., Arshadi Z., Kazerouni F., Teimori H. The impact of DAPK1 and mTORC1 signaling association on autophagy in cancer. *Mol. Biol. Rep.* 2022;49:4959–4964.
56. Hu Y.J., Zhong J.T., Gong L., Zhang S.C., Zhou S.H. Autophagy-Related Beclin 1 and Head and Neck Cancers. *OncoTargets Ther.* 2020;13:6213–6227.
57. Usman R.M., Razzaq F., Akbar A., Farooqui A.A., Iftikhar A., Latif A., Hassan H., Zhao J., Carew J.S., Nawrocki S.T., et al. Role and mechanism of autophagy-regulating factors in tumorigenesis and drug resistance. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2021;17:193–208. doi: 10.1111/ajco.13449. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

58. Ying H., Qu D., Liu C., Ying T., Lv J., Jin S., Xu H. Chemoresistance is associated with Beclin-1 and PTEN expression in epithelial ovarian cancers. *Oncol. Lett.* 2015;9:1759–1763.
59. Debnath J., Gammoh N., Ryan K.M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2023;24:560–575.
60. Hu Y., Li X., Xue W., Pang J., Meng Y., Shen Y., Xu Q. TP53INP2-related basal autophagy is involved in the growth and malignant progression in human liposarcoma cells. *Biomed. Pharmacother.* 2017;88:562–568.
61. Pan J., Lu C., Jun W., Wu Y., Shi X., Ding Y. The up-regulation of P62 levels is associated with resistance of sorafenib in hepatocarcinoma cells. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2019;12:2622–2630.
62. Shin D.W. Dual Roles of Autophagy and Their Potential Drugs for Improving Cancer Therapeutics. *Biomol. Ther.* 2020;28:503–511.
63. Panigrahi D.P., Praharaj P.P., Bhol C.S., Mahapatra K.K., Patra S., Behera B.P., Mishra S.R., Bhutia S.K. The emerging, multifaceted role of mitophagy in cancer and cancer therapeutics. *Semin. Cancer Biol.* 2020;66:45–58.
64. Fendt S.M., Frezza C., Erez A. Targeting Metabolic Plasticity and Flexibility Dynamics for Cancer Therapy. *Cancer Discov.* 2020;10:1797–1807.
65. Parida P.K., Marquez-Palencia M., Ghosh S., Khandelwal N., Kim K., Nair V., Liu X.Z., Vu H.S., Zacharias L.G., Gonzalez-Ericsson P.I., et al. Limiting mitochondrial plasticity by targeting DRP1 induces metabolic reprogramming and reduces breast cancer brain metastases. *Nat. Cancer.* 2023;4:893–907.
66. Wang X., Ji Y., Qi J., Zhou S., Wan S., Fan C., Gu Z., An P., Luo Y., Luo J. Mitochondrial carrier 1 (MTCH1) governs ferroptosis by triggering the FoxO1-GPX4 axis-mediated retrograde signaling in cervical cancer cells. *Cell Death Dis.* 2023;14:508.
67. Yap T.A., Daver N., Mahendra M., Zhang J., Kamiya-Matsuoka C., Meric-Bernstam F., Kantarjian H.M., Ravandi F., Collins M.E., Francesco M.E.D., et al. Complex I inhibitor of oxidative phosphorylation in advanced solid tumors and acute myeloid leukemia: Phase I trials. *Nat. Med.* 2023;29:115–126.
68. Di Magno L., Manni S., Di Pastena F., Coni S., Macone A., Cairoli S., Sambucci M., Infante P., Moretti M., Petroni M., et al. Phenformin Inhibits Hedgehog-Dependent Tumor Growth through a Complex I-Independent Redox/Corepressor Module. *Cell Rep.* 2020;30:1735–1752.e7.
69. Skwarski M., McGowan D.R., Belcher E., Di Chiara F., Stavroulias D., McCole M., Derham J.L., Chu K.Y., Teoh E., Chauhan J., et al. Mitochondrial Inhibitor Atovaquone Increases Tumor Oxygenation and Inhibits Hypoxic Gene Expression in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2021;27:2459–2469.

- 70.Gowans F.A., Thach D.Q., Wang Y., Altamirano Poblano B.E., Dovala D., Tallarico J.A., McKenna J.M., Schirle M., Maimone T.J., Nomura D.K. Ophiobolin A Covalently Targets Complex IV Leading to Mitochondrial Metabolic Collapse in Cancer Cells. *bioRxiv*. 2023
- 71.Fiorillo M., Scatena C., Naccarato A.G., Sotgia F., Lisanti M.P. Bedaquiline, an FDA-approved drug, inhibits mitochondrial ATP production and metastasis in vivo, by targeting the gamma subunit (ATP5F1C) of the ATP synthase. *Cell Death Differ*. 2021;28:2797–2817.
- 72.Zhu H., Chen Q., Zhao L., Hu P. Targeting ATP Synthase by Bedaquiline as a Therapeutic Strategy to Sensitize Ovarian Cancer to Cisplatin. *Nutr. Cancer*. 2023;75:1271–1280.
- 73.Mohan A., Griffith K.A., Wuchu F., Zhen D.B., Kumar-Sinha C., Crysler O., Hsiehchen D., Enzler T., Dippman D., Gunchick V., et al. Devimistat in Combination with Gemcitabine and Cisplatin in Biliary Tract Cancer: Preclinical Evaluation and Phase Ib Multicenter Clinical Trial (BiIT-04) *Clin. Cancer Res*. 2023;29:2394–2400.
- 74.Deeks E.D. Venetoclax: First Global Approval. *Drugs*. 2016;76:979–987.
- 75.Xu J., Dong X., Huang D.C.S., Xu P., Zhao Q., Chen B. Current Advances and Future Strategies for BCL-2 Inhibitors: Potent Weapons against Cancers. *Cancers*. 2023;15:4957.
- 76.Ploumaki I., Triantafyllou E., Koumprentziotis I.A., Karampinos K., Drougkas K., Karavolias I., Trontzas I., Kotteas E.A. Bcl-2 pathway inhibition in solid tumors: A review of clinical trials. *Clin. Transl. Oncol*. 2023;25:1554–1578.
- 77.Liu J., Wu Y., Meng S., Xu P., Li S., Li Y., Hu X., Ouyang L., Wang G. Selective autophagy in cancer: Mechanisms, therapeutic implications, and future perspectives. *Mol. Cancer*. 2024;23:22.
- 78.Chen J.L., Wu X., Yin D., Jia X.H., Chen X., Gu Z.Y., Zhu X.M. Autophagy inhibitors for cancer therapy: Small molecules and nanomedicines. *Pharmacol. Ther*. 2023;249:108485.
- 79.Chang H., Zou Z. Targeting autophagy to overcome drug resistance: Further developments. *J. Hematol. Oncol*. 2020;13:159.



BÖLÜM 11

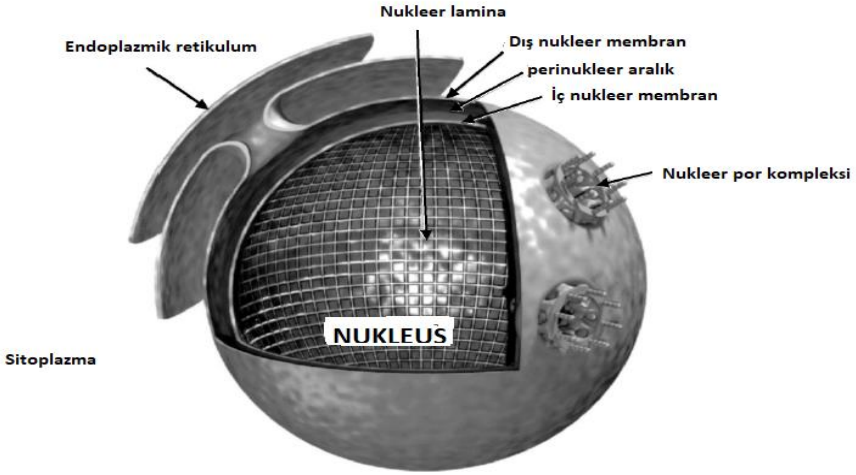
Lamina ve Hastalık İlişkisi

Hayriye Senturk Ciftci¹

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: Hayriye Şentürk Çiftçi: 0000-0003-3507-482X

Nukleus ve Nukleer Lamina

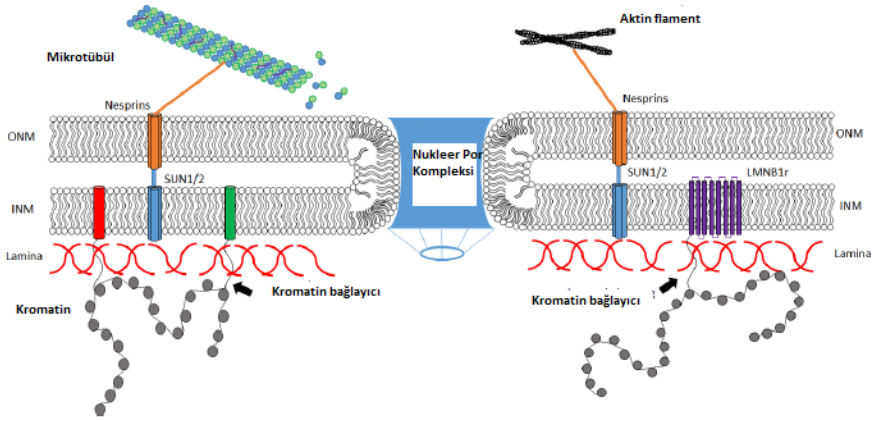
Çekirdek (Nukleus), hücrenin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik rolü olan önemli bir organeldir. Ökaryotik hücrelerde genom, kromatin lifleri halinde organize edildiği ve nükleer membran tarafından sitoplazmadan ayrıldığı çekirdeğin içinde yer alır. Kromatin lifinin sıkıştırılması ve çekirdeğin sınırları içindeki küresel organizasyonu, genomda kodlanan genetik bilginin ifadesini ve yayılmasını düzenlemede önemli roller oynar (1). Nukleus, ökaryot hücrelerde, nükleer membran adı verilen çift katlı bir zarla çevrili, ve ayırt ettirici bir organeldir. Nukleus, nükleus membranı, nukleoplazma (nükleus matriksi), kromatin (DNA ve protein), ve nukleolus olmak üzere yapısal olarak 4 ana kısımdan meydana gelir. Nukleusun kısımlarından olan nükleer membran ise 3 kısımdan oluşur. Bu yapılar ise çift katlı bir membran, nükleer lamina ve nükleer por kompleksi (NPK)'den oluşmaktadır. Çift katlı nükleus membranının perinükleer boşluğu çevreleyen dış yaprağı granüllü endoplazmik retikulumun lümeni ile devam ederken, iç yaprak bazı özel nükleer transmembran proteinlerini yapısında barındırır (2) Şekil 1 (3).



Şekil 1. Ökaryotik bir interfaz hücresinin nükleer membranının şematik gösterimi. İç ve dış nükleer zar, nükleer lamina ve nükleer gözenek kompleksleri gibi belirgin NE bileşenleri gösterilmiştir. Bu şematik gösterimde ayrıca dış nükleer zarın endoplazmik retikulumla sürekliliği de gösterilmiştir, böylece nükleer membranın periplazmik boşluğu endoplazmik retikulumun lümenine bitişiktir (3).

İç nükleer membran proteinleri, nukleoplazmik alanlarının büyüklüğünü yaklaşık 60 kDa ile sınırlayan NPK'leri çevreleyen pordan geçmelidir (4,5). Bu proteinlerin çoğu, lamina ve kromatine bağlanarak iç nükleer membranda tutulur.

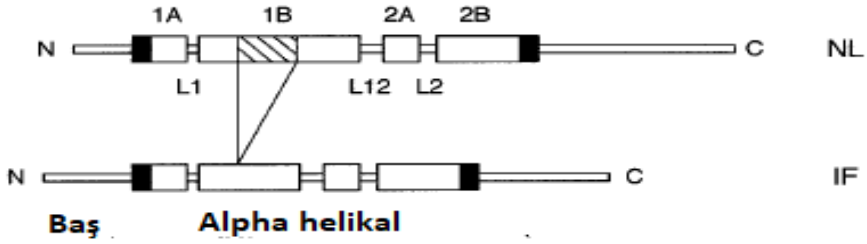
Laminler, nukleusa aktif olarak taşınan çözümlü proteinler arasındadır ve işlem- den sonra, lamina ağına entegrasyon yoluyla iç nukleer membrana lokalize olurlar (6). Nukleer membran boyunca yerleşim gösteren ve LINC (linker of nucleus and cytoskeleton) olarak adlandırılan proteinler sayesinde nukleer membran hücre iskeleti ve kromatin ile bağlantılıdır. Nukleer membrana, nesprin ve SUN proteinlerinden oluşan nukleoskeleton ve sitoskeleton bağlayıcısı LINC kompleksi, nukleusu sitoskeleton'a bağlayan temel yapıyı oluşturur. Bu bağlantılar, mekanik stresin sitoskeleton aracılığıyla hücre yüzeyi ve nukleus arasında çift yönlü olarak iletebildiği bir mekanotransmisyon yolunu mümkün kılar. Bu kompleks, Klar-sicht/ANC1/Syne-1 homoloji (KASH) alanları içeren nukleer zarf spektrin-tekrar proteinlerinin (nesprinler) farklı ek yeri izoformlarından oluşur. Nesprinler, birincil etkileşim ortağı SUN1 olmak üzere SAD1/UNC-84 homoloji (SUN) alanı içeren proteinlerin bir trimeriyle trimerleşir ve etkileşime girer. Sitoskeleton ve nukleer protein kompleksleri arasındaki LINC aracılı etkileşim, çekirdeğin hücreler içinde konumlandırılmasına yardımcı olur ve hücrel mekanik stres sinyallerinin iletilmesini kolaylaştırır ve kargonun çekirdeğe gidip gelmesine yardımcı olur (7). Nukleus içinde LINC kompleksi iç nukleer membranı kaplayan protein açısından zengin bir ağ olan nukleer laminaya bağlanır (8). Ayrıca, LMNA/C ve emerinin etkileşimi söz konusudur (9) (Şekil 2).



Şekil 2. Lamina etkileşimlerinin şematik gösterimi (9).

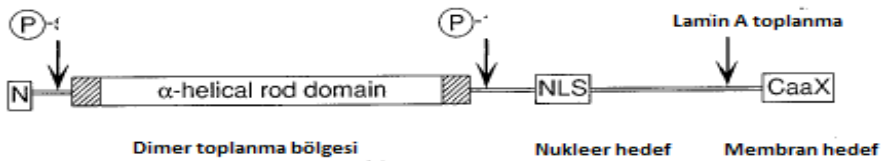
Nukleer membranın iç yüzeyini kaplayan ve nukleusa yapısal destek sağlayan nukleer lamina ise hücrel genomu çevreleyen ara filamentlerden oluşan yoğun bir iplikli ağ örgüsüdür. Nukleer lamina başlangıçta biyokimyasal yöntemlerle majör yapısal nukleer proteinler olarak tanımlandı. Daha sonra immün etiketlemeyle iç nukleer membranın altında bulunan nukleer membranda yer aldığı gös-

terildi (10,11). Nukleer lamina, laminler adı verilen 60-80 kDaltonluk ipliksi proteinler ve bunlar ile ilişkili proteinlerden oluşur. Ara filaman sınıfına ait proteinlerdir. Üç farklı lamin proteini vardır. Bu proteinler, moleküler ağırlıklarına göre nukleer laminler A, B ve C olarak isimlendirilir. Lamin B, reseptörü veya emerin gibi spesifik nukleer iç membran proteinlerine bağlanır. A ve B tipi laminler nukleusda birçok nukleer-membran proteinini, çözünür proteinleri ve multiprotein komplekslerini sabitleyen kararlı filamentler oluşturur. Lamina, esas olarak esnek ~400-nm uzunluğundaki A tipi ve B tipi lamin filamentlerinden oluşan ~15-nm kalınlığında bir protein ağıdır (12). Laminler, küresel N-terminal (baş) ve C-terminal (kuyruk) alanlarıyla çevrili uzun bir merkezi α -helisel çubuk alanından oluşur. Çoğu IF proteini gibi, laminler, temel alt birimi paralel ve kayıt etkileşimleri ile oluşan sarmal bir dimer olan daha yüksek dereceli yapılara kendiliğinden birleşirler. Sitoplazmik interfilament filamanların aksine, lamin dimerleri 10 nm filamentler yerine in vitro parakristaller oluşturma eğilimindedir. Merkezi çubuk alanına ek olarak baş ve kuyruk alanlarının da lamin oluşumunda yer aldığı gösterilmiştir (13,14,15). Nukleer lamina, kromatin mimarisi, hücre döngüsü kontrolü ve gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynayan laminleri ve diğer proteinleri içeren, iç nukleer zarda bulunan ara filamentlerin yoğun bir fibriller ağıdır. Nukleer laminalar nukleusun yapısal özellikleri açısından kritik öneme sahiptir. Nukleer lamina, kromatini nukleer membrana bağlamak için bir çapa noktası sağlar (16). Kromatinin büyük kısımları nukleer laminaya bağlıdır ve bu etkileşimin gen ifadesini düzenlediği gösterilmiştir. Özellikle A tipi lamin proteinleri, lamin A/C, nukleoplazma boyunca da bulunur. Bu nukleoplazmik laminler kromatine bağlanır ve kromatin erişilebilirliğini ve mekansal kromatin organizasyonunu düzenlediği gösterilmiştir (17). Ayrıca, mekanik stresin nukleusun derinliklerine iletildiği ve nukleer alt yapıları, hatta yerel kromatin organizasyonunu ve transkripsiyonu lamin A/C'ye bağlı bir şekilde etkilediği gösterilmiştir. Böylece, nukleer lamina kromatin ve sitoplazma arasında fiziksel bir ara yüz oluşturur ve bu arayüz farklı mekanik ipuçlarına maruz kalmaktadır (12,18,19). Lamin proteinleri evrim boyunca oldukça korunmuştur. Şekil 2'te belgelendiği gibi, birincil dizileri ve türetilmiş ikincil yapıları, laminlerin -tüm IF proteinleri gibi- merkezi α -heliks çubuk alanından ve α -heliks olmayan N-terminal "baş" ve C-terminal "kuyruk" alanlarından oluşan üçlü bir yapıya sahip olduğunu öngörür (20).



Şekil 2. Homolog birincil dizilerine dayalı bir nükleer lamin (üst) ve bir sitoplazmik IF (alt) polipeptidinin şematik yapısal modeli (19).

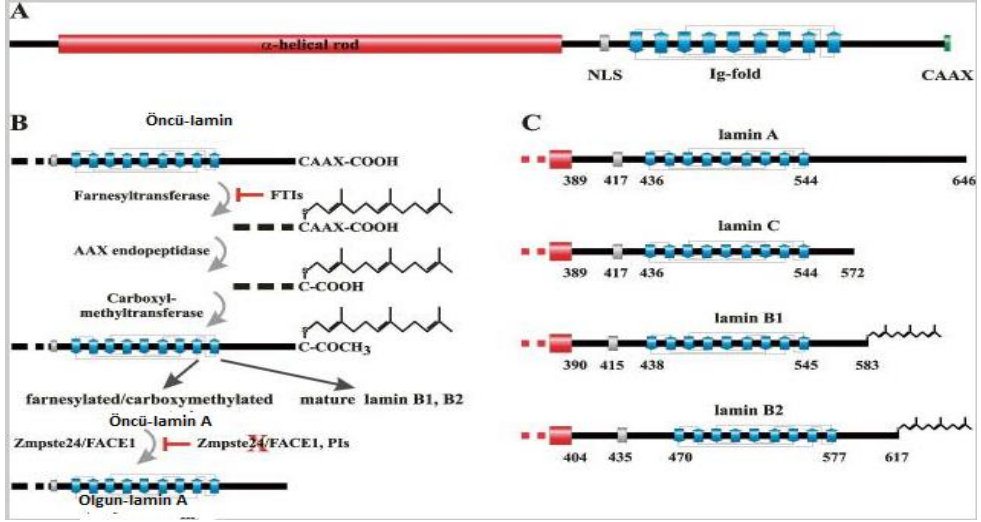
Şekil 2’te gösterildiği gibi, çubuk alanının N-terminal ucunda 16 amino asit uzunluğunda bir segment ve C-terminal ucunda 30 amino asit uzunluğunda bir segment, laminler ve sitoplazmik ara filament proteinleri arasında oldukça korunmuştur. Şekil 3’de gösterildiği gibi, laminlerin belirgin bir özelliği, C-terminal kuyruk alanında bulunan nukleer lokalizasyon sinyalidir (NLS) (21). Ayrıca laminler arasında yüksek oranda korunan, α -helisel çubuk alanının her iki ucunu çevreleyen iki bölgedeki fosfoakseptör yerleri (P-yerleri)’dir. Belirli korunan serin (veya treonin) kalıntıları mitoz sırasında fosforile edilir ve böylece nukleer membran bozulmasıyla birlikte nukleer lamina ağının parçalanmasını içeren morfolojik değişikliklere neden olur. Mitoz-spesifik cdc2 kinazının bu fosforilasyon olaylarından sorumlu olduğu tespit edildi (22,23). Nukleer laminlerin sitoplazmik intermediate filamentler proteinlerinden ayıran bazı belirgin protein kimyasal özelliklerinin şematik gösterimi Şekil 3’de gösterilmektedir.



Şekil 3. Her iki ucunda Ser içeren fosfoaseptör bölgeleri (P bölgeleri) ile çevrili merkezi α -heliks çubuk alanı, laminlerin nukleer ithalatı için gerekli olan bir nukleer lokalizasyon sinyali (NLS), bir dizi translayon sonrası modifikasyona tabi olan C-terminal Ras benzeri CaaX kutusu ve lamin A'ya özgü bir montaj sonrası kesme bölgesi gösterilmiştir (19).

Laminler, C-terminal kuyruk alanlarında bir tip S immüoglobulin kıvrımına (Ig kıvrımı) benzer bir yapısal motif içerir ve laminlerin nukleusa taşınması için gerekli olan merkezi çubuk ile Ig kıvrımı arasında bir nukleer lokalizasyon sinyali

(NLS) bulunur. Ek olarak, bir –CAAX kutusu, B1 ve B2 laminlerinin ve lamin A'nın C terminalinde bulunur ve bu da bu proteinlerin kapsamlı bir şekilde transasyon sonrası işlenmesine yol açtığı gösterilmiştir. CAAX kutusunun modifikasyonlarının laminleri ayrıca protein-protein etkileşimlerinin kurulmasında rol oynadığı düşünülmektedir. İnterfaz hücrelerinin laminasında, hem A hem de B tipi lamin yapıları, floresan mikroskop ile gösterilmiştir (Şekil 3) (21).



Şekil 3. Nukleer laminlerin yapısı. Şekil 1-A, bir pre-lamin polipeptit zincirinin şematik çizimini göstermektedir. Merkezi α -helisel çubuk alanı (kırmızı), NLS (gri), Ig-katlaması (mavi; dokuz β -yaprağını gösteren basitleştirilmiş yapı gösterilmiştir) ve C-terminal –CAAX kutusu (yeşil) gösterilmiştir. Şekil 1-B ise pre-lamin A, B1 ve B2'nin transasyon sonrası işlenmesini göstermektedir. Bir farnesil grubu, bir farnesiltransferaz tarafından –CAAX kutusunun sistein kalıntısına bağlanır; son üç kalıntı (–AAX) bir AAX endopeptidaz tarafından proteolitik olarak kesilir; C-terminal sistein kalıntısının karboksilik asit grubu (–COOH) bir karboksi metiltransferaz tarafından metillenir ve olgun lamin B1 ve B2'ye yol açar. Şekil 1 C ise, olgun laminler A, C, B1 ve B2'nin C-terminal kuyruk bölgelerinin şematik çizimlerini içermektedir (12).

LAMİNLERİN DİĞER NUKLEER BİLEŞENLERLE ETKİLEŞİMLERİ

Laminlerin Nukleer Membranla Etkileşimi

İnterfaz sırasında laminlerin doğrudan veya dolaylı olarak iç nukleer membranla etkileşime girdiği belirlenmiştir. Daha önce açıklandığı gibi, A ve B tipi laminler mitoz sırasında davranışlarında ve mekansal dağılımlarında farklılık gösterir. A tipi laminler çözünür hale gelir ve sitoplazma boyunca dağılırken, çoğu B tipi lamin membran vezikülleriyle ilişkili kalır. Bir yandan laminler ile nukleer membran arasındaki, diğer yandan laminler ile nukleer iç kısım arasındaki yapısal temasların kapsamı ve doğası büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır. Bu etkileşimler, mitoz sırasında nukleer büyümenin yanı sıra parçalanmaya da izin vermek için spesifik, esnek ve geri dönüşümlü olmalıdır. Nukleer membranı hedeflendikten sonra, lamina birleşmesi ve birleşmesi integral iç nukleer zar proteinleri tarafından stabilize edilebilir. Tersine, laminler iç nukleer zar proteinlerinin sınıflandırılmasında ve sabitlenmesinde rol oynayabilir. Bilinen iç nukleer zar proteinlerinin sayısı giderek artmaktadır. Lamin B reseptörü (LBR, p58 olarak da adlandırılır) serin ve arginin açısından zengin bir gerginlik ve cdc2 kinaz ve protein kinaz A için birkaç fosfoaseptör bölgesi içeren N-terminal nukleoplazmik bir alana ve muhtemelen 8 transmembran segmenti kodlayan bir C-terminal hidrofobik alana sahiptir (24).

Laminlerin Kromatinle Etkileşimleri

Morfolojik çalışmalar, lamin B'nin dağılımının periferik olarak yerleşmiş kromatinle çakıştığını göstermektedir (25). Laminler ve kromatin arasında çeşitli tipte in vitro etkileşimler gösterilmiştir. MAR'lar başlangıçta nukleer matrise veya nukleer iskelete bağlı kalan veya in vitro bağlanan diziler olarak tanımlanmıştır. Bunlar 300–1000 bp uzunluğundadır, yüksek A-T içeriğine sahiptir, tek sarmallı DNA'ya dönüşme eğilimindedir ve kromatini düzenlemede önemli oldukları düşünülmektedir (26). Lamin çubuk alanı, dimerlerden daha büyük oligomerler veya polimerler halinde birleştiği sürece MAR bağlanması için yeterlidir (27). Lamin A ve C'nin mitotik kromozomlara bağlanması çok benzer özelliklere sahiptir: çubuk alanı kromozom bağlanması için yeterlidir. Laminin kromatine bağlanmasından sorumlu ikinci bir motifin hem A hem de B tipi laminlerin kuyruk alanında bulunduğu bulunmuştur (28,29). Laminler, nukleusun mekanik kararlılığı ve şekli, DNA replikasyonu ve transkripsiyonu, kromatin organizasyonu, hücre döngüsü düzenlemesi, hücre gelişimi ve farklılaşması, nukleer sabitleme ve göç, sentrozom konumlandırma ve apoptoz gibi birçok rol için doğru-

dan veya dolaylı olarak gereklidir. Ayrıca, Lamin proteinleri, apoptozis, gibi tümör progresyonunda yer alan hücresel olaylarda rol oynamaktadır. Laminler, genellikle, tümörde lokalize olan veya anormal ifadeleri olan proteinlerdir. Laminlerin bir kanser belirteci olarak; kanserin tanısının konulmasında, özelliklerinin değerlendirilmesinde ve hastanın yaşam süresinin tahmin edilmesinde kullanımı ile ilgili çalışmalar vardır (30). Her rol muhtemelen bir veya daha fazla spesifik lamin bağımlı kompleksi içerir (13).

Lamin Kusurları ve hastalıklar

Hücresel proteinlerin sürekli dönüşümü hücre ve organizma sağlığının korunması için hayati önem taşır. Hücresel protein bileşiminin korunmasında yer alan süreçler kümülatif olarak proteostaz olarak adlandırılabilir. Proteostazın bozulması, hastalığa katkıda bulunan çözünmeyen protein agregatlarının kademeli olarak birikmesine neden olabilir. Örnek olarak, Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı ve prion hastalıkları dahil olmak üzere nörodegeneratif bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir (31,32). Nukleer lamina, iç nukleer zarın nukleoplazmik yüzünü kaplayan karmaşık ve oldukça organize bir protein ağıdır. Bu yapı, nukleusa yapısal destek sağlamanın yanı sıra, birkaç kritik sürecin dayandığı bir platform işlevi görür. Laminanın ana yapısal proteinleri tip V ara filament proteinleridir. Bu özellikler, lamin dimerlerinin kararlı, çözünür bir baştan kuyruğa düzenek halinde polimerize olmasını sağlar ve bu daha sonra lifler ve daha yüksek sıralı kafeslerle birleşir. Memelilerde, nukleer lamin proteinleri üç gen tarafından kodlanır: LMNA (lamin A ve lamin C proteinlerini kodlar), LMNB1 (lamin B1) ve LMNB2 (lamin B2). Üç lamin de farklı transkripsiyon sonrası modifikasyonlara uğrar.(32).

Nukleer kabarcıklanma (nukleer laminanın zayıflaması üzerine çekirdeğin deformasyonu) ve nukleer membrandaki kusurlar, lamin proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan hastalıklar olan insan laminopatilerinde gözlemlenmiştir. Benzer kusurlar, bağlayıcı histon H1'in nukleozomlara bağlanma yeteneğini azaltarak kromatin dekompleksiyonunu teşvik ettiği bilinen bir mimari kromatin proteini olan HMGN5'i aşırı ifade eden doku kültürü hücrelerinde görülür (33,34). A tipi laminlerdeki (LMNA) veya emerlin veya lamin-B reseptörü (LBR) gibi lamin bağlayıcı zar proteinlerindeki mutasyonlar, kas distrofisi, kardiyomiyopati ve hızlandırılmış yaşlanma (progeria) sendromları gibi kalıtsal insan hastalıklarına (laminopatiler) neden olur. Hastalıkların, etkilenen her doku için önemli olan lamin bağımlı protein komplekslerinin kusurlu bir araya gelmesinden veya işlevinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Sekiz transmembran açıklıkla iç nukleer membrana gömülü olan LBR, laminlere bağ-

lanır ve temel bir sterol-redüktaz aktivitesine sahiptir. LBR proteini ayrıca kromatin susturulmasında rol oynayan proteinler (örneğin HP1) için bir iskele görevi görür. Emerin, MAN1 ve LAP2 gibi LEM-domain proteinleri laminlere bağlanır ve germ hücresiz (GCL) ve BCL2 ilişkili transkripsiyon faktörü (BTF) gibi transkripsiyon düzenleyicileri de dahil olmak üzere çeşitli proteinler için iskele görevi görür; kromatin proteinleri, bariyer-otoentegrasyon faktörü (BAF) gibi; ve TGF β sinyallemesine yanıt veren proteinler, örneğin SMAD'ler. Emerin ayrıca filamentöz (F)-aktinin eksi uçlarını kapatır, bu da nukleer mimaride rolleri olduğunu gösterir (35). Emerin proteininin genel olarak nukleusa giriş ve nukleustan çıkış transportundan bağımsız olarak nukleer ve sitoskeletal aktin dinamiklerindeki bir değişiklik yoluyla gen ifadesini etkilediği gösterilmiştir bu da gen ifadesi ile lamina/nukleer membranın aktin sitoskeletonuna bağlanması arasında işlevsel bir ilişki olduğunu göstermektedir. Sitoiskelet etkileşimlerinin lamina proteinleriyle fizyolojik önemi, bu ilişkilerin bozulduğu çeşitli hastalıklarla vurgulanmaktadır (9). Son zamanlarda lamin A genindeki mutasyonlar, LMNA, insanlarda en az 10 farklı hastalığın sebebi olarak tanımlanmıştır. Bu hastalıklar sitoiskelet işlevleri ile ve genom organizasyonu ile ilişkilidir. Bu işlevler laminlerin interfaz kromozomlarının pozisyonunu ve işlevsel durumunu düzenlemedeki katılımıyla ve nükleoplazm içinde laminlerin ve lamina ilişkili proteinlerin oluşumuyla ilişkilidir. Özellikle Lamin A/C'de 220 mutasyon keşfedilmiştir ve bunların bir dizi ciddi insan hastalığının, laminopatiler olarak adlandırılan nedeni olduğu gösterilmiştir Dahası, bunların aşağı düzenlenmesi lenfoma ve lösemi gibi belirli kanserler ve akciğer kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hastalıklardan birisi de Hutchinson –Gilford Progeria sendromudur (35,36). Tau kümeleri nukleer por komplekslerini de etkiler. Nukleer por kompleksi nukleoporinler (NUP'ler) adı verilen proteinler tarafından oluşturulur. Nöronlarda, nukleer por kompleksi çok düşük değişim seviyeleri ve zamanla hasarlı proteinlerin birikimini gösterir. Bu birikim fizyolojik yaşlanmanın yanı sıra nörodejeneratif hastalıklar ile de ilişkilidir. Nukleo-sitoplazmik taşıma kusurları da normal yaşlanmayla ilişkilendirilmiştir ve yaşlanmayı ve hastalığı teşvik eden lamina protein birikimi arasında başka bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Özellikle bu durum Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) ve Fronto-Temporal Hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (37,38). Diğer bir yandan A tipi laminler 'statinler' olarak isimlendirilmiş. A tipi laminler hücre ve dokuların çoğalma göstermeyen ve farklılaşmamış durumu ile ilişkilendirilmiştir. A tipi laminlerin, çok çeşitli kanser tiplerinde, kanserin alt tipi, agresifliği, çoğalma kapasitesi ve farklılaşma derecesine bağlı olarak farklı ekspresyon durumları sergileyebileceği de belirtilmiştir (39). Lamin A proteininin prostat kanserlerinin derecelendirmesinde ve prognozunun belirlenmesinde önemli bir parametre olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca, kolorektal kanser

dokularında A tipi lamin proteinlerin seviyesinin artışı, kanser ilişkili mortalitede iki kat artış ile ilişkili olduğuda bildirilmiştir (40).

Sonuç olarak; proteinlerin herhangi bir birikiminin temizlenememesi veya sitotoksik varyantların birikmesi, proteinlerdeki mutasyonların tanımlanması, nukleer laminanın bütünlüğünü ve işlevini etkiler ve temel hücre ve genom işlevlerinin bozulmasına yol açar. Bu yapı içindeki protein birikiminin işlevsel sonuçlarına ilişkin çalışmaların yapılması önemlidir. Mekanizmaların tanımlanması, mutasyonların bilinmesi, fonksiyonlarının bilinmesi, kanserlerden nörodejeneratif bozukluklara kadar uzanan protein birikimi/işlevsiz proteostaz hastalıklarının daha iyi anlaşılmasına, potansiyel olarak yaşlanma sürecini yavaşlatmak için süreçlerin anlaşılmasına ve bunlara nasıl manipüle edilebileceğini anlamakta yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

- Cavalli G, Misteli T. Functional implications of genome topology. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2013;20:290–299.
- Swift J, Discher DE. The nuclear lamina is mechano-responsive to ECM elasticity in mature tissue. *J Cell Sci.* 2014;127(Pt 14):3005–3015.
- Stuurman N, Heins S, and Aebi U. *Journal of Structural Biology.* 1998;122: 42–66
- Ungricht R, and Kutay U. Establishment of NE asymmetrytargeting of membrane proteins to the inner nuclear membrane. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2015;34:135–141.
- Soullam B, and Worman HJ. Signals and structural features involved in integral membrane protein targeting to the inner nuclear membrane. *J. Cell Biol.* 1995;130:15–27.
- Magistris PD, Antonin W. The Dynamic Nature of the Nuclear Envelope. *Current Biology.* 2018;28:487–497.
- Liu Q, Pante N, Misteli T, Elsagga M, Crips M, Hodzic D, et al. Functional association of Sun1 with nuclear pore complexes. *J. Cell Biol.* 2007;178: 785–798.
- Kirby TJ, and Lammerding J. Emerging views of the nucleus as a cellular mechanosensor. *Nat. Cell Biol.* 2018;20:373–381.
- Ho CY, Jaalouk DE, Vartiainen MK, Lammerding J. Lamin A/C and emerin regulate MKL1–SRF activity by modulating actin dynamics. *Nature.* 2013; 497: 507–511.
- Aaronson RP, and Blobel G. Isolation of nuclear pore complexes in association with a lamina, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1975;72: 1007–1011.
- Gerace L, Blum A, and Blobel G. Immunocytochemical localization of the major polypeptides of the nuclear pore complex-lamina fraction: Interphase and mitotic distribution, *J. Cell Biol.* 1978;79: 546–566.
- Dechat T, Pfliegerhaa K, Sengupta K, Shimi T, Shumaker DK, Solimando L, et al. Nuclear lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. *Genes Dev.* 2008;22: 832–853.
- Aebi U, Cohn J, Buhle L, Gerace L. The nuclear lamina is a meshwork of intermediate-type filaments. *Nature.* 1986;323:560–564.
- Herrmann H, Foisner R. Intermediate filaments: Novel assembly models and exciting new functions for nuclear lamins. *Cell. Mol. Life Sci.* 2003;60:1607–1612.
- Stuurman N, Heins S, Aebi U. Nuclear lamins: Their structure, assembly, and interactions. *J. Struct. Biol.* 1998;122:42–66.
- Martins F, Sousa J, Pereira CD, da Cruz ESOAB, Rebelo S. Nuclear envelope dysfunction and its contribution to the aging process. *Aging Cell.* 2020;19:e13143.

- Naetar N, Ferraioli S. and Foisner R. Lamins in the nuclear interior - life outside the lamina. *J. Cell Sci.* 2017;130: 2087–2096.
- Poh YC, [Shevtsov](#) SP, [Chowdhury](#) F, [Wu](#) DC, [Na](#) S, [Dundr](#) M, et al. Dynamic force-induced direct dissociation of protein complexes in a nuclear body in living cells. *Nat. Commun.* 2012;3:1–10.
- Tajik A, Zhang Y, Wei F, Sun J, Jia Qiong, Zhou W, et al. Transcription upregulation via force-induced direct stretching of chromatin. *Nat. Mater.* 2016;22:1287-1296.
- Geisler N. Chemical crosslinking with disuccinimidyl tartrate defines the relative positions of the two antiparallel coiled coils of the desmin protofilament unit. *FEBS Lett.* 1993;323:63-67.
- Loewinger L, McKeon F. Mutations in the nuclear lamin proteins resulting in their aberrant assembly in the cytoplasm. *EMBO J.* 1988;7:2301-2309.
- Heald R, and McKeon F. Mutations of phosphorylation sites in lamin A that prevent nuclear lamina disassembly in mitosis. *Cell.* 1990;61:579-589.
- Maller JL, Gautier J, Langran TA, Lohk MJ, Shenov S, Shalloway D, et al. Maturation-promoting factor and the regulation of the cell cycle. *J Cell Sci.* 1989;12:53-63.
- Ye Q, and Worman HJ. Primary structure analysis and lamin B and DNA binding of human LBR, an integral protein of the nuclear envelope inner membrane. *J Biol. Chem.* 1994;269:11306-11311.
- Belmont AS, Zhai Y, and Thilenius A. Lamin B distribution and association with peripheral chromatin revealed by optical sectioning and electron microscopy tomography. *J Cell Biol.* 1993;123:1671-1685.
- Lude'rus ME, Graaft A, Mattia E, den Blaauwen JL, Grande MA, de Jong L et al. Binding of matrix attachment regions to lamin B1. *Cell.* 1992;70:949-959.
- Zhao K, Harel A, Stuurman N, Guedalia D, and Gruenbaum Y. Binding of matrix attachment regions to nuclear lamin is mediated by the rod domain and depends on the lamin polymerization state. *FEBS Lett.* 1996;380:161-164
- Glass CA, Glass JR, Taniura H, Hasel KW, Blevitt JM, and Gerace L. The alpha-helical rod domain of human lamins A and C contains a chromatin binding site. *EMBO J.* 1993;12:4413-4424.
- Taniura H, Glass C, and Gerace L. A chromatin binding site in the tail domain of nuclear lamins that interacts with core histones *J Cell Biol.* 1995;131:33-44.
- Foster CR, Przyborski SA, Wilson RG, Hutchison CJ. Lamins as cancer biomarkers. *Biochem Soc Trans.* 2010;38:297-300.
- Martinez-Cue C, Rueda N. Cellular Senescence in Neurodegenerative Diseases. *Front. Cell. Neurosci.* 2020;14:16.
- Baldwin KJ, Corell CM. Prion Disease. *Semin. Neurol.* 2019;39:428-439.

- Furusawa T, Rochman M, Taher L, Dimitriadis EK, Nagashima K, Andersonb S. et al. Chromatin decompaction by the nucleosomal binding protein HMGN5 impairs nuclear sturdiness. *Nat. Commun.* 2015;6, 6138. doi: 10.1038/ncomms7138.
- Rochman M, Postnikov Y, Correll S, Malicet C, Wincovitch S, Karpova TS. et al. The interaction of NSBP1/HMGN5 with nucleosomes in euchromatin counteracts linker histone-mediated chromatin compaction and modulates transcription. *Mol. Cell.* 2009;35: 642–656.
- Gruenbaum Y, Margalit A, Goldman RD, Shumaker DK, Wilson KL. The nuclear lamina of age. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2005;6:21-31.
- Kaufmann SH, Mabry M, Jasti R. and Shaper JH. Differential expression of nuclear envelope lamins A and C in human lung cancer cell lines. *Cancer Res.* 1991;51:581-586.
- Frost B, Bardai FH, Feany MB. Lamin Dysfunction Mediates Neurodegeneration in Tauopathies. *Curr. Biol.* 2015;26:129–136.
- Kim HJ, Taylor JP. Lost in Transportation: Nucleocytoplasmic Transport Defects in ALS and Other Neurodegenerative Diseases. *Neuron.* 2017; 96: 285–297.
- Broers JL, Ramaekers FC. The role of the nuclear lamina in cancer and apoptosis. *Adv Exp Med Biol.* 2014;773:27-48.
- Skvortsov S, Schafer G, Stasyk T, Fuchsberger C, Bonn GK, Bartsch G. et al. Proteomics profiling of microdissected low- and high-grade prostate tumors identifies lamin a as a discriminatory biomarker. *J Proteome Res.* 2011;10:259-268.
- Willis ND, Cox TR, Rahman-Casans SF, Smits K, Przyborski SA, van den Brandt P. et al. Lamin A/C is a risk biomarker in colorectal cancer. *PLoS One.* 2008;3:2988.



BÖLÜM 12

Karsinogeneizde Potansiyel Bir Hedef: Ferroptoz

Emine Yağcı¹ & Cansu Özbayer²

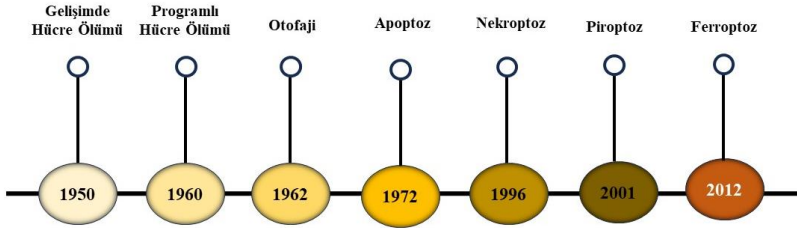
¹ Dr. Öğrt. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-2179-1318

² Prof. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-1120-1874

Giriş

Her canlı doğar, yaşlanır ve sonunda ölür. Hücre ölümü, karmaşık organizmaların doğasında bulunan önemli bir biyolojik süreçtir ve istenmeyen hücrelerin ortadan kaldırılması için çok önemli bir mekanizmadır. Memeli hücre ölümü, beklenmedik saldırılar ve yaralanmalarla tetiklenen kontrolsüz bir biyolojik olay olan kazara hücre ölümünü ve genetik olarak yönlendirilen ve ilaç veya genetik müdahalelerle modüle edilebilen programlanmış hücre ölümünü kapsar. Karmaşık organizmalarda hücre ölümünün düzenli ilerlemesi, normal gelişimin ve homeostazisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Kontrollü hücre ölümünün kaybı, sınırsız çoğalma ve ölümsüzlük sergileyen anormal hücrelerin varlığıyla karakterize edilen kanser gibi patolojilere neden olur (Zhou et al., 2024).

Kanser, dünyada ikinci önde gelen ölüm nedenidir ve her yıl yaklaşık 10 milyon ölüme neden olur. Kanser tedavisi şu anda en çok araştırılan konulardan biridir. Diğer sağlıklı hücreleri etkilemeden insan vücudundaki kanser hücrelerini ortadan kaldırmak, kanser tedavisinin ana hedefidir. 1960'larda düzenlenmiş hücre ölümünün keşfinden bu yana, insanlar hücre ölümünün kontrol edilebilir ve farklı şekillerde gerçekleştiğini fark etmişlerdir (Şekil 1) (Q. Nie, Y. Hu, X. Yu, X. Li, & X. Fang, 2022a).



Şekil 1. Hücre ölümü ile ilgili araştırmaların kronolojisi (Nie et al., 2022a) (Şekil 2 ilgili kaynaktan dilimize uyarlanarak çizilmiştir).

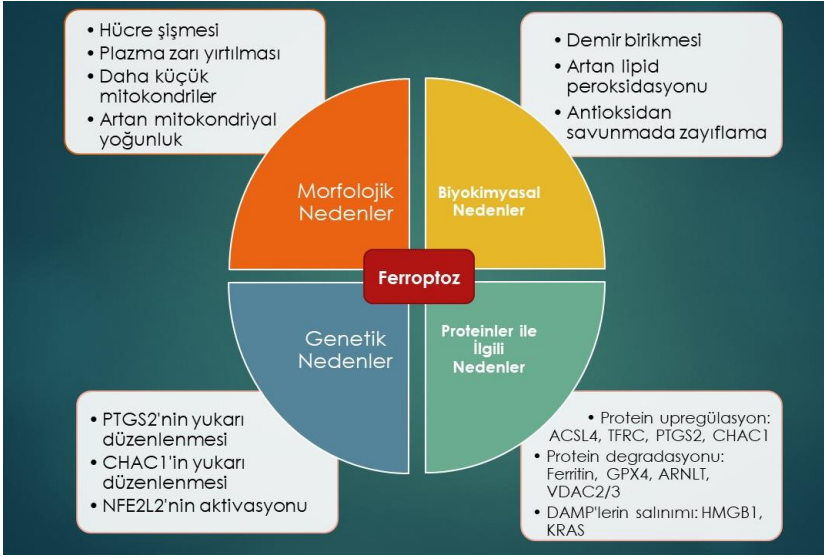
Ferroptozda Anahtar Noktalar

- Ferroptoz, esas olarak demir aracılı oksidatif hasara ve ardından hücre zarı hasarına dayanan, düzenlenmiş bir hücre ölümü şeklidir.
- Ferroptoz iki ana yolla başlatılabilir: dışsal veya taşıyıcıya bağımlı yol ve içsel veya enzim tarafından düzenlenen yol.

- Demir birikimindeki artış, serbest radikal üretimi, yağ asidi temini ve özel enzimler tarafından lipid peroksidasyonu, ferroptozun indüksiyonu için kritik öneme sahiptir.
- Otofaji ve membran onarım mekanizmalarıyla birlikte hareket eden çoklu oksidatif ve antioksidan sistemler, ferroptoz sırasında lipid peroksidasyon sürecini şekillendirir.
- Tümör oluşumunda, ferroptozun tümörün teşvik edilmesi ve baskılanmasında ikili bir rolü vardır; bu, hasarla ilişkili moleküler modellerin salınmasına ve tümör mikroçevresindeki ferroptotik hasarla tetiklenen bağışıklık tepkisinin aktivasyonuna bağlıdır.
- Ferroptoz kemoterapinin, radyoterapinin ve immünoterapinin etkinliğini etkiler ve dolayısıyla ferroptoz sinyalini hedef alan ajanlarla kombinasyonlar bu tedavilerin sonuçlarını iyileştirebilir (Chen, Kang, Kroemer, & Tang, 2021).

Ferroptoz Oluşumu

Ferroptoz, temel olarak demir birikimi, lipid peroksidasyonu ve ardından plazma membran yırtılmasıyla karakterize apoptotik olmayan ve oksidatif hasarla ilişkili düzenlenmiş bir hücre ölümüdür. Ferroptoz süreci, epigenetik, transkripsiyon ve translasyon sonrası mekanizmalar kullanılarak oluşan çeşitli moleküler sinyaller yoluyla kontrol edilmektedir. Reaktiflerle tedaviden veya çevresel streslerden sonra, içsel veya dışsal yolları aktive ederek deneysel modellerde ferroptotik hücre ölümünde bir artış gözlemlenebilir. Özellikle, erastin ve RSL3 adlı iki küçük moleküler bileşik, ferroptozu moleküler mekanizmalarını incelemede en sık kullanılan reaktiflerdir. Aşırı veya eksik ferroptotik yanıt, çeşitli hastalıklarda ve farklı dokularda meydana gelir ve bu, ferroptozun hastalık patolojileri ile ilgili potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Aşağıda, ferroptozun özellikleri ve ilişkili biyobelirteçler ile ilgili bazı örnekler ve düzenleyici mekanizmalar değerlendirilmiştir (Şekil 2) (Chen, Comish, Tang, & Kang, 2021).



Şekil 2: Ferroptozun ayırt edici özellikleri. Ferroptoz, esas olarak artan lipid peroksidasyonu ve ardından gelen membran hasarı nedeniyle oluşan bir tür demir bağımlı düzenlenmiş hücre ölümüdür. Ferroptotik hücre ölümü, bazı morfolojik ve biyokimyasal özelliklerin yanı sıra gen ve protein seviyelerinde yaygın değişiklikler gösterebilir (Chen, Comish, et al., 2021) (Şekil 2 ilgili kaynaktan dilimize uyarlanarak çizilmiştir).

Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin yönlendirdiği pozitif geri beslemeli bir zincir reaksiyonudur; Süperoksit ($O_2 \cdot^-$), peroksit (H_2O_2 ve $ROOH$) ve serbest radikalleri ($HO\cdot$ ve $RO\cdot$) içeren reaktif oksijen türleri (ROS), oksidatif stres olarak adlandırılan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu başlatır (Dixon & Stockwell, 2014; Sullivan & Chandel, 2014).

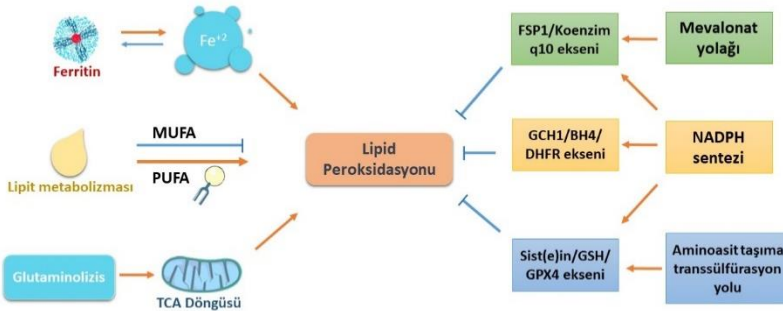
Oksidatif strese bağlı lipid peroksidasyonu ferroptozun temelini oluşturur. Lipid peroksitler, ROS'un çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) üzerindeki oksidatif hasarı ile üretilir. İlk adım reaktif oksijenin üretilmesidir, bunu yeni bir reaktif oksijenin (yeniden üretim) oluşturulması takip eder. Son adım antioksidanlarla reaksiyonu durdurmaktır. Enzimatik lipid peroksidasyonuna, lipoksijenaz (LOX) ailesinin aktivitesi ve doğrudan ferroptozu teşvik eden LOX15'in bir iskele proteini olan fosfatidiletanolamin bağlayıcı protein 1 (PEBP1) aracılık eder. Glutasyon peroksidaz 4 (GPX4), membrandaki hidroperoksidi azaltabilen, $ROOH$ 'ı R' 'ye indirgeyen ve lipid oto-oksidasyon reaksiyonunu kesintiye uğratan tek GPX'tir (Conrad et al., 2018; Zhao et al., 2022).

Hücre zarlarında fosfolipid hidroperoksitlerin birikmesi, ferroptozun ayırt edici özelliği ve hız sınırlayıcı adımı olarak kabul edilir. 4-Hidroksi-2-nonanal

(4-HNE'ler), membran bütünlüğünü ve çapraz bağlantıyı azaltmak ve proteinleri etkisiz hale getirmek için biyolojik makromoleküllerle kovalent eklentiler oluşturabilen, böylece hücre zarı yırtılmasını ve ferroptozu teşvik eden, lipid peroksidasyonu ile üretilen malondialdehitin (MDA) son ürünüdür. Moleküler dinamik modelleri, çoklu doymamış yağ asitlerinin sürekli yoğun oksidasyonu ve tüketiminin, zarın incelmeye ve eğrilmesine yol açabileceğini, oksidanı zara itebileceğini ve oksidanın, zarın bütünlüğüne daha fazla zarar verebileceğini göstermektedir. Bu süreç, zarı giderek daha seyrek ve kavisli hale getirir ve sonunda zarın stabilitesini yok eder. Bu nedenle, GPX4 olmadan, nekroz ve sarkmada gözlemlenene benzer bir protein gözenağı oluşturarak gözeneklere ve miselleşmeye yol açan kontrolsüz pozitif geri besleme meydana gelebilir. Plazma zarı gözeneklerinin açılması, çözünen maddelerin dış ortamla değişimine izin vererek hücre şişmesine ve ölümüne yol açar (Agmon, Solon, Bassereau, & Stockwell, 2018; Zhao et al., 2022; Zou, Li, et al., 2020).

Ferroptoz Metabolik Yolağı

Son yıllarda ferroptozu neden olan çok sayıda metabolik yol fark edildi (Şekil 3). Örneğin, glutaminolizin trikarboksilik asit (TCA) döngüsünü besleyerek dahil olması, sonunda ferroptoz olduğu ortaya çıkan amino asit açlığından kaynaklanan bir nekrotik hücre ölümü türünün araştırılmasıyla fark edildi. Esterleştirilmiş çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'lar) ferroptozdaki temel rolü, doğal PUFA'ların döteryumlanmış PUFA'larla değiştirilmesinin ve belirli bir yağ asidi ligazının, yani asil-CoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4'ün (ACSL4) ablasyonunun her ikisinin de ferroptozu karşı güçlü koruma sağladığı bulgularıyla doğrulandı. Mevalonat yolu ve ferroptoz arasındaki ilişki, ferroptoz indükleyicisi FIN56'nın hücreleri koenzim Q10'dan (CoQ10) mahrum bırakması ve bunun daha sonra ferroptozun ikinci temel dayanağı olan ferroptoz baskılayıcı protein 1'in (FSP1) ana substratı olarak tanımlanarak lipid peroksidasyonunu durdurması bulgularıyla ortaya konmuştur (Zheng & Conrad, 2020).



Şekil 3: Hücrenin Ferroptozise Duyarlılığını Etkileyen Metabolik Faktörler: Yetersiz kontrol edilen hücre içi demir depolaması ve PUFA ile zenginleştirilmiş fosfolipidler, ferroptoz yoluyla hücre ölümünün gerçekleştirilmesi için ön koşuldur. Buna göre, fosfolipidlere dahil olmak için PUFA'larla rekabet eden MUFA'lar anti-ferroptotik etkiler uygular. Mitokondriler ferroptozun gerçekleştirilmesi için vazgeçilmez olsa da, belirli koşullar altında glutaminolizle beslenen TCA döngüsü ferroptoz indüksiyonunda önemli bir rol oynayabilir. Ferroptoz, üç antioksidan eksen tarafından yönetilir: NADPH tarafından beslenen sist(e)in/GSH/GPX4 ekseni, GCH1/BH4/DHFR ekseni ve FSP1/CoQ10 ekseni. Ayrıca, sist(e)in/GSH/GPX4 ekseni sistin-glutamat antiporter sistemi xc- ve sistein sağlayan transsülfürasyon yoluna bağlıdır, FSP1/CoQ10 ekseni ise CoQ10 üreten mevalonat yoluna dayanır (Zheng & Conrad, 2020) (Şekil 3 ilgili kaynaktan dilimize uyarlanarak çizilmiştir).

Ferroptoz, glutatyon (GSH) ve GPX4'ün redoks içeriğini aşan reaktif oksijen türlerinin birikimine bağlı olarak lipid peroksidasyonundan kaynaklanır (Qiu, Cao, Cao, Jia, & Lu, 2020). Demir, lipitler ve ROS hücrenin hayatta kalmasında yeri doldurulamaz bir rol oynar. Bu üçü normal vücut fonksiyonunu sabit bir durumda tutar ve metabolik bozukluklar meydana geldiğinde hücrelere ölümcül bir darbe indirir. Ferroptozda yer alan karmaşık biyolojik süreçler, antioksidanlar, demir ve lipit dinamikleri arasındaki dengesizlik tarafından tetiklenir; ancak bunların kanserin oluşumu ve metastazındaki rolleri ve katkıları belirsizliğini korumaktadır.

Hücrelerde ferroptoz meydana geldiğinde morfolojik ve moleküler biyolojik birtakım değişiklikler görülür.

Morfolojik özellikler

Demir aracılı ölüme giden hücreler hücreSEL ve ultra mikro düzeyde morfolojik değişiklikler gösterir: bir yandan plazma zarı bütünlüğünü kaybeder, sitoplazma şişer (onkoz), mitokondri normal hücrelerden daha küçüktür. Mitokondride kristaller küçülür veya kaybolur, dış mitokondri zarı yırtılır ve zar yoğunluğu artar. Öte yandan, ferroptotik hücrelerdeki çekirdekler, yoğunlaşma veya kromatin marjinasyonu olmadan yapısal bütünlüğünü korur (Q. Nie, Y. Hu, X. Yu, X. Li, & X. J. C. C. I. Fang, 2022b).

Ferroptozu diğer hücre ölüm çeşitlerinden ayıran belirli ayırt edici özellikleri de vardır. Bazı özel durumlarda ferroptozu hücrelerin ayrılması ve toplanmasının yanı sıra otofagozomların artışı da eşlik eder (Friedmann Angeli et al., 2014). Ancak apoptotik hücrelerde hücre büzülmesi, kromatinin parçalanması ve apoptotik cisimciklerin oluşumu gibi değişiklikler gözlenir. Apoptoz düzenleyicileri (örneğin, BCL-2 aile üyeleri BAX ve BAK) mitokondriyal geçirgenliği etkilemez (Dixon et al., 2012; Stockwell et al., 2017). H_2O_2 'nin indüklediği nekroz, plazma zarının yırtılması ve sitoplazma ile organellerin şişmesiyle karakterizedir, bunun sonucunda plazma zarı parçaları kırılır, bunlar salınır ve hücre şişmesine neden olur (Dixon et al., 2012; Gong et al., 2017). Rapamisin tarafından indüklenen otofaji her zaman çift membranla kaplı kesecikler oluşturur (Xie et al., 2016). Ancak bu morfolojik özellikler ferroptotik hücrelerde gözlenmez.

Ferroptozun terminal aşamasında plazma zarının yırtılması söz konusudur. Ferroptozdaki membran hasarları, plazma membran bütünlüğünün kaybı ve dış mitokondri membranının yırtılması ile karakterizedir. Sonuç olarak, ferroptozu önleyen membran onarım sistemleri önerilmiştir. Bu sistemler arasında, Taşıma-III için Gerekli Endozomal Ayırma Kompleksi (ESCRT-III), ferroptoz da dahil olmak üzere çeşitli RCD formlarına karşı bir savunma görevi görerek, membran onarımı için ortak bir mekanizma olarak dikkat çekmiştir. Mekanik olarak ferroptoz, küçük nanogözeneklerin açılmasıyla tetiklenen ozmotik dengesizlik nedeniyle sitozolik Ca^{2+} seviyelerinde bir artışa yol açar (Gong et al., 2017; Zhou et al., 2024).

Kalsiyum akışına yanıt olarak, yüklü multiveziküler vücut proteinleri (CHMP'ler), özellikle CHMP5 ve CHMP6 olarak bilinen ESCRT-III'ün alt birimleri membran onarım süreçlerini kolaylaştırmak için hasar bölgesinde toplanır ve birleştirilir. Ferroptoz aktivatörleri olarak bilinen Erastin ve RSL3, pankreas kanseri hücrelerinin plazma zarında CHMP5 ve CHMP6 birikimine yol açar ve CHMP5 veya CHMP6'nın devre dışı bırakılması, kanser hücrelerinin ferroptozu duyarlılığını artırır. Ayrıca bazı durumlarda FSP1, CHMP5 ve CHMP6'nın

plazma membranında birikmesini teşvik ederek ferroptozu inhibe eder. Genel olarak bu bulgular, ESCRT-III aktivasyonunun ferroptozun önlenmesindeki kritik rolünü vurgulamaktadır (Zhou et al., 2024).

Biyokimyasal Özellikler

Demir Metabolizması

Oksijen açısından zengin bir ortamda demir, farklı tipte fosfolipid hidroperoksitler ve lipid (yağ asidi) hidroperoksitler ile Fenton reaksiyonu yoluyla ROS üretebilir. Kanda dolaşan Fe^{3+} , transferrine (TF) bağlanarak ve transferrin reseptörünün (TFRC) aracılık ettiği endositoz yoluyla hücrelere taşınır. Fe^{3+} hücrelere alındıktan sonra, prostat 3'ün metal redüktaz altı-transmembran epitelyal antijeninin (STEAP3) ferrozomlar üzerindeki etkisi ile Fe^{2+} ye indirgenir. İki değerli metal taşıyıcı (DMT1), Fe^{2+} 'nin ferrozomlardan kararsız demir havuzu (LIP) ortamına salınmasına aracılık eder (Yanatori, Kishi, & Medicine, 2019; Zhao et al., 2022). Karaciğerdeki transferrinin ferroptozu düzenleyerek karaciğer hasarını, fibrozu ve sirozu inhibe ettiği ve sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-2 (SREBP2) tarafından yönlendirilen demir homeostazisi yolunun kanserin ilerlemesine, ilaç direncine ve metastaza katkıda bulunduğu ortaya koyulmuştur; bu da demir homeostazisinin organın hayatta kalması için gerekli olduğunu göstermektedir (Hong et al., 2021; Yu et al., 2020).

Demirin çoğu ferritin veya hemde depolanabilir. Ferritin FTL (hafif zincir) ve FTH1 (ağır zincir) olmak üzere iki alt birim içerir (Bradley, Le Brun, & Moore, 2016). Nükleer reseptör ortak aktivatörü 4 (NCOA4), ferritinin bozunmasını teşvik eden ve demir eksikliği sırasında hücre içi serbest demiri artıran "ferritinofaji" için lizozomları hedef alan ferritin kompleksini oluşturmak üzere doğrudan FTH1'e bağlanır. Hücrelerde demir içeren diğer bir yaygın protein hem oksijenaz-1'in (HO-1) katalizi altında hem tarafından salınan Fe^{2+} kardiyomiyositlerde birikir ve NRF2 ve BAY tarafından aktive edilebilen ferroptozu indükler (Fang et al., 2019). Ferroportin (FPN1), karaciğer tarafından salgılanan hepsidine bağlanarak parçalanarak ve hücrel demir çıkışında azalmaya neden olan demir için tek hücrel akış kanalıdır. Bununla birlikte, çoğu hücrenin demiri hücreden atmak için etkili bir mekanizması yoktur, bu da demir miktarı depolama kapasitesini aştığında LIP seviyelerinde artışa neden olur (Qiu et al., 2020). Bu yolağın bağımsız olarak, hücre içi serbest demirdeki artış, LIP tarafından ferroptozun indüklenmesini artırır.

Kötü huylu olmayan hücrelerle karşılaştırıldığında tümör hücrelerinin demire olan talebi daha fazladır. Demir iyonlarının hücreler tarafından emilimi artırılarak, demir çıkışı azaltılarak ve çeşitli demir ölümü indükleyicileri kullanılarak

hücrelerde demir birikimini artırılabilir (Geng et al., 2018). Hücrelerdeki aşırı demir, Fenton reaksiyonu yoluyla doğrudan reaktif oksijen türlerini üretebilir veya lipid peroksidasyonunu teşvik etmek için demir içeren enzimleri (lipoksijenaz ALOX veya prolil hidroksilaz EGLN gibi) aktive edebilir (Chen, Yu, Kang, & Tang, 2020; Liu & Cao, 2016). Ayrıca serbest demir iyonlarının mitokondri yoluyla reaktif oksijen türlerini üretebildiği de belirlenmiştir.

Lipid peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu, esas olarak hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyen, serbest radikallerin yönlendirdiği bir reaksiyondur. Çoklu doymamış yağ asitleri peroksidasyona en yatkın yağ asitleridir, bu da lipid çift katmanların tahrip olmasına yol açar ve membran fonksiyonunu etkiler.

Lipid peroksidasyon ürünleri, ferroptoz sırasında artacak olan başlangıçtaki lipid hidroperoksitleri (LOOH'ler) ve ardından gelen reaktif aldehytleri [örn., MDA ve 4-hidroksinonenal (4-HNE)] içerir. Farklı lipoksijenazlar, özellikle ALOX'lar, hidroperoksitleri üretmek için lipid peroksidasyonuna aracılık ederek, ferroptozu teşvik ederler. Çeşitli hücre zarı lipidleri (örneğin, fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin (PE) ve kardiyolipin) oksitlenebilir. Çeşitli membran elektron transfer proteinleri, özellikle NADPH oksidaz (NOX), ferroptozda lipid peroksidasyonu için ROS üretimine katkıda bulunur. Diğer durumlarda mitokondri, elektron taşıma zinciri, trikarboksilik asit döngüsü, glutaminin parçalanması ve lipidlerin sentezi gibi süreçler yoluyla ferroptozun indüklenmesine katılır. Mitokondri ferroptoz sürecinde güçlü değişikliklere maruz kalsa da, ferroptozda kardiyolipin peroksidasyonu bulunamamıştır ve mitokondrinin ferroptoz sürecindeki rolü de tartışmalıdır. Farklı kanser hücre tiplerinde lipid peroksidasyonunun oluşumu ve gelişimi farklı olabilir (Nie et al., 2022b).

Lipid üretimi hayatta kalmanın temelidir ve lipid peroksidasyonu ferroptozun ayırt edici özelliğidir. Ferroptoz sürecindeki lipid peroksidasyonu, açıl-CoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4'ü (ACSL4), lisofosfatidilkolin asiltransferaz 3'ü (LPCAT3) ve araşidonik asit 15-lipoksijenazı (ALOX15) gerektirir. Ayrıca, fosfatidiletanolaminlerden (PE'ler) araşidonik asit (AA) ve epinefrinin (AdA), ferroptoz için gerekli olduğunu belirlenmiştir (Kagan et al., 2017; Tang, Xu, Zhu, & Zhang, 2021). TPD52'ye bağımlı lipid depolanmanın artırılmasının veya ATG5 ve RAB7A'ya bağımlı lipid bozulmasının bloke edilmesinin, hem RSL3'ün neden olduğu lipid peroksidasyonunu hem de ardından gelen ferroptozu önlediği bulunmuştur; bu durum lipid sentezi, depolanması ve bozulması arasındaki dengenin ferroptoz tarafından manipüle edilebileceğini gösterir (Bai et al., 2019).

Eter lipidlerinin doygunluğu da ferroptozun bir belirleyicisi olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, kardiyomiyositlerin ve sinir hücrelerinin farklılaşmasında, çoklu doymamış eter fosfolipitlerin (PUFA-ePL'ler) artan düzeylerine, ferroptozu karşı artan duyarlılığın eşlik ettiği belirlenmiştir. Bu bulgular, ferroptoz hedefli ilaçların hastalık tedavisinde akılcı tasarımı ve kullanımı açısından büyük önem taşımaktadır (Zou, Henry, et al., 2020).

Lipoksijenazlar (LOX'lar), PUFA'ları hidroperoksitlere oksitleyebilir. Memeli hücrelerinde, linoleik asit ve araşidonik asit, LOX'larda en bol bulunan çoklu doymamış yağ asidi substratlarıdır. PUFA'lar ferroptoz sırasında peroksidasyona en yatkın olan lipidlerdir. Bu nedenle, hücrelerin peroksidasyon bölgesinde ağır hidrojen izotop döteryum içeren PUFA'larla (D-PUFA) ön işleme tabi tutulması, PUFA oksidasyonunu önleyebilir ve ferroptozu bloke edebilir (Zhao et al., 2022).

Lipit metabolizmasının, demir seviyelerinin ve antioksidan metabolizmanın hipertrofide son derece önemli bir rol oynadığı ve her iki taraftaki kararlı durum değışikliklerinin ferroptozu tetiklediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, lipid peroksidasyonunun ferroptozu ve ferroptotik olmayan hücre ölümünü farklı şekillerde ne zaman ve nasıl düzenlediği henüz keşfedilmeyi beklemektedir.

Antioksidan Metabolizması

Antioksidan metabolizmanın dengesi temel olarak GPX4, koenzim CQ10 ve dihidroorotat dehidrojenaz (DHODH) tarafından korunur; bunların tümü ferroptozu engelleyebilen kimyasal olarak indirgenmiş ve oksitlenmiş durumda bulunan bir metabolit molekülü içerir. GPX4, hücre zarındaki hidroperoksidi azaltan ve glutasyonu (GSH) temel bir kofaktör olarak kullanan bir selenoproteindir. Glutamin-sistein sentaz aktivitesi, sistein konsantrasyonu ve GSH geri bildirim inhibisyonu, GSH sentezini doğrudan düzenler, böylece GPX4'ün enzimatik aktivitesini etkiler. Sistem XC ve trans-sülfürizasyon yolu sisteinin iki ana kaynağıdır (Yang et al., 2014; Zhao et al., 2022).

Heterodimerler SLC7A11 (xCT) ve SLC3A2'den (4F2hc) oluşan sistin/glutamat taşıma kompleksi XC, sistin'i 1:1 formunda alır ve hücre içi glutamati salgılar. SLC7A11'in "aşırı demir yükü ferroptozunu" düzenlemek için anahtar merkez olduğu belirlenmiştir. SLC7A11 seviyelerinin hedeflenen azaltılması, SLC7A11 bozulmasının inhibisyonu ve SLC7A11 ekspresyonunun teşvik edilmesi dahil olmak üzere sistemdeki XC ekspresyonunu birçok faktör düzenler; bu bilgiler XC sisteminin ferroptoz toleransını belirleyebildiğini göstermektedir (Zhao et al., 2022).

Glutamat, GSH sentezi için gerekli olan bir diğer önemli hammaddedir ve alımı esas olarak SLC38A1 ve SLC1A5'e bağlıdır. GCLC (glutamat-sistein ligaz katalitik alt birimi), sistein ve glutamatın bağlanması yoluyla glutatyon sentezindeki ilk adımı katalize eder. Bununla birlikte, sistein yetersiz olduğunda GCLC, γ -glutamil peptidlerinin (γ -Glu-AA'lar) sentezini teşvik ederek glutamatu ortadan kaldırır ve ferroptozu önler. Genel olarak, hem selenosistein biyosentezi/alımı hem de GSH sentezi GPX4'ün homeostazisini etkiler, bu da GPX4'ün ferroptozun düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynadığını gösterir (Kang et al., 2021; Zhao et al., 2022).

Mitokondriyal metabolizma, hücrel ROS'un ana kaynağıdır ve GSH'nin ham maddesi olan glutaminin ayrışmasının, mitokondriyal trikarboksilik asit (TCA) döngüsünde α -ketoglutarat (α -KG) sağlayarak ferroptozu düzenlediği düşünülmektedir. Mitokondriyal TCA döngüsünün inhibisyonu, mitokondriyal voltaja bağlı anyon kanalı 2/3'ün (VDAC2/3) nakavt edilmesi veya elektron transfer zincirinin (ETC) baskılanması, lipid peroksit birikimini ve ferroptozu azaltır, bu da ferroptozun anormal ROS üretimini içerdiğini gösterir. Mitokondrinin bloke edilmesi ferroptozu güçlü bir şekilde engeller; ancak GPX4 farmakolojik olarak inhibe edildiğinde ferroptoz mitokondriden bağımsız olarak gerçekleştirilebilir. Sistein yetersiz olduğunda, mitokondriyal metabolizma glutatyonun hızlı tükenmesini ve ardından lipid ROS üretimini ve ferroptozu teşvik eder, bu da mitokondrinin ferroptozdaki rolünün yukarı ve aşağı yönde ilişkili olabileceğini düşündürür; ancak mitokondrinin ferroptozdaki kesin rolü belirsizliğini korumaktadır (Gao et al., 2019; Zhao et al., 2022).

FSP1-CoQ'nun GPX4 yoluna paralel ve yalnızca GPX4'ü tükenmiş hücelere etki eden bir antioksidan sistem olduğu belirlenmiştir. Daha önce Apoptoz indükleyici faktör mitokondriyal ilişkili 2 (AIFM2) olarak bilinen ferroptoz inhibitörü protein 1 (FSP1), bir ferroptoz inhibitörü olarak tanımlanmıştır. FSP1, bir oksidoredüktaz olarak N-terminal miristoilasyonu yoluyla plazma zarına alınır ve mevalonat metabolizmasının başka bir ürünü olan ubikinonu (CoQ10), lipid ROS birikimini sınırlayan lipofilik serbest radikal temizleyici pantenole (CoQ10H2) indirger. Mevalonatın bir metaboliti olan izopentenil pirofosfat, selenoproteinler, GPX4 ve ubikinonun üretilmesi için gereklidir. Başka bir ürün olan skualen sentaz, oksidasyon seviyelerinin düzenleyicisidir ve ferroptozu indüklemek üzere ROS'u biriktirmek için kullanılır. Mevalonat yolağında skualen sentazın katılımıyla ilgili olarak, nadir bir lenfoma hücresinde kolesterol sentezinde rol oynayan bir enzim eksiktir. Bu enzime sahip olmayan hücreler skualen biriktirecektir ve skualen birikimi bir hücrenin antioksidan kapasitesini artırabilir, böylece anti-

ferroptotik özellik olarak bilinen bir olguyla kanser hücrelerine fayda sağlayabilir (Zhao et al., 2022).

FSP1, ubikinol üreterek ferroptozu inhibe eder ancak aktivitesi hücre zarıyla sınırlıdır. Bu nedenle mitokondrinin, mitokondriyal membran lipidlerinin neden olduğu oksidatif hasarı onarmak amacıyla ubikinol üretmek için benzer bir mekanizma kullanıp kullanmadığı hala belirsizdir. En son araştırma üçüncü bir koruma sistemi önermektedir: İç mitokondri zarının dış yüzeyinde bulunan ve iç mitokondri zarındaki dihidroorotik asidin (DHO) orotik aside (OA) oksitlenmesinden sorumlu olan bir enzim olan DHODH. DHODH, CoQ'yu CoQH₂'ye indirir. Bu nedenle DHODH, oksidatif hasara karşı koruma sağlayan koruyucu bir mitokondriyal lipid sistemidir (Mao et al., 2021; Zhao et al., 2022).

Hücre içinde üç sistemin ferroptoz için konumları önemlidir: sitoplazmada ve mitokondride GPX4, plazma zarında FSP1 ve mitokondride DHODH. Bir sistemin hasar görmesi hücreleri diğerine daha fazla güvenmeye zorlayacak, üç koruyucu sistemin hepsinin eşzamanlı kaybı ise lipid peroksidasyonunun neden olduğu ferroptozu tetikleyecektir. Bu sonuçlar, hücrelerde, ferroptozu önlemek için hücrel antioksidan maddelerin metabolizmasını tam olarak düzenleyen GPX4, FSP1-CoQ ve DHODH olmak üzere üç paralel antioksidan sistemin varlığını göstermektedir (Zhao et al., 2022).

Genetik özellikler

Ferroptoz aktivatörü erastin 2012'de tanımlanmış olup bu genin mutanti barındıran ancak vahşi tip RAS'ı barındırmayan kanser hücrelerinde seçici olarak hücre ölümünü tetikleyebildiği belirlenmiştir. Erastin tarafından indüklenen hücre ölümü, RAS-RAF-MEK-ERK yolunu aktive eder. Daha sonraki araştırmalarda, ferroptozun biyobelirteçleri olarak düşünülebilecek bazı proteinler ve genler tanımlandı. Son zamanlarda KRAS'ın, ROS üretimi, glutamin metabolizması ve TCA döngüsü gibi çoklu metabolik yolların düzenlenmesinde yer aldığı ve tümör hücrelerini hassas bir yüksek enerji durumunda yaptığı gösterilmiştir. Bu durumda, oksidasyon-antioksidan dengesi bozulduğunda (aşırı ROS üretimi veya azalmış GSH), ferroptoz meydana gelmeye eğilimlidir. Prostaglandin endoperoksid sentaz 2 (PTGS2/COX2), Asil-CoA sentaz uzun zincirli aile üyesi 4 (ACSL4) ve nükleer faktör eritrosit benzeri 2 (NRF2/ NFE2L2) vb. gibi genler. PTGS2, prostaglandinleri bir substrat olarak kullanmaz. Lipid peroksidasyonu, ancak lizozofolipitleri oksitleyebilir. PTGS2'nin genel olarak ferroptozun bir biyolojik belirteci olduğu kabul edilir, ancak itici bir faktör değildir. ACSL4, yağ asitlerinin sentezinde yer alır ve spesifik bir biyobelirteç ve ferroptozun itici faktörü olarak kabul edilir. NRF2'nin aktivasyonu, ferroptoz oluşumunu engelleyebilir ve

aşırı aktivasyon, ferroptozu destekleyebilir. Ek olarak bazı geleneksel tümör baskılayıcı genlerin de ferroptozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Örneğin, p53 aracılı SLC7A11 transkripsiyonel inhibisyonu, kanser hücrelerinde ferroptozu teşvik eder. Ancak p53 tarafından düzenlenen ferroptoz, GPX4-ACSL4 yoluna bağlı değildir; bu, p53 tarafından düzenlenen ferroptoz sürecinde başka yolların olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, p21, RAS ailesinden 21kd'lik bir proteinin kodlanmasından sorumludur; ROS düzeylerini ayarlayarak p53 kaynaklı ferroptozu önleyebilir. Daha sonraki araştırmalar, demir birikimi ve lipit peroksidasyonu yoluyla aşırı ROS üreterek ferroptozu düzenleyen karmaşık bir sinyal yolunu tanımladı. Bu ağ, onkolojide RCD'ye yönelik düzenleyici bir yol olarak özel bir öneme sahiptir (Nie et al., 2022b).

Ferroptoz ve Kanser

Hücre yaşamın temel düzenleyici birimini temsil eder. Hücrelerin kaderi ve işlevleri hem çevresel hem de genetik etkenlerle düzenlenir. Hücre kaderinin belirlenmesinde en kritik eksenlerden biri, hücrelerin oksidatif strese nasıl tepki verdiği; çünkü çoğu canlı organizma, indirgeyici/oksidatif (redoks) bazlı metabolik süreçlerde nihai elektron alıcısı olarak oksijene bağımlıdır. Hücrelerde oksidatif strese neden olan faktörler arasında, membran çift katmanlarındaki lipitlerin oksidatif modifikasyonu, özellikle de lipit peroksidasyonu, hücre kaderinin önemli bir düzenleyicisi olarak ortaya çıkmıştır; lipit peroksidasyonu, ferroptoz olarak adlandırılan ayrı bir hücre ölümü paradigması yoluyla hücreleri ölüme sürükler (X. Jiang, Stockwell, & Conrad, 2021).

PCD, embriyogenezin, doku homeostazisinin, immün yanıtın ve diğer süreçlerin temelidir ve normal gelişim, homeostaz ve kanser gibi hiperproliferatif hastalıkların önlenmesi için gereklidir. Apoptoz, piroptoz, parthanatoz, nekroptoz ve ferroptoz gibi çeşitli programlanmış hücre ölümü türleri tanımlanmıştır (Zhao et al., 2022).

Apoptoz, gelişim, homeostaz, enfeksiyon ve patogenezi sırasındaki bir hücre ölüm şeklidir. Evrimsel süreçte korunmuştur. Bu nedenle memeli hücrelerinde ölümün düzenlenmesi kaspaz aktivasyonunun temel adımlarından kaynaklanır (Fuchs & Steller, 2011). Piroptoz, sıklıkla (ancak her zaman değil) inflamatuvar kaspaz aktivasyonunun bir sonucu olarak, gasdermin protein ailesinin üyeleri tarafından plazma membran gözeneklerinin oluşumuna kritik derecede bağlı olan bir PCD türüdür (Galluzzi et al., 2018). Piroptozda, hücreler yırtılmadan önce şişer ve gözenekler oluşturur, bu da hücre zarının bütünlüğünü kaybetmesine neden olur, hücre içi içerikleri serbest bırakır ve inflamasyona yol açar, buna nükleer büzülme ve DNA kırılmaları eşlik eder (Bergsbaken, Fink, & Cookson,

2009). Parthanatoz, kaspazla ilgisi olmayan bir tür PCD'yi aktive eden poli polimeraz-1'e (PARP-1) dayanmaktadır. Çeşitli nörolojik hastalıklarda hayati rol oynar. Parthanatoz, büyük miktarda DNA fragmanı üreten kromatin yoğunlaşması ile karakterize edilir (Y. Wang, Dawson, & Dawson, 2009). Nekroptoz, ATP ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimi, kalsiyum aşırı yüklenmesi, gözeneklerin açılması, hücre hacminin artması, organel şişmesi, plazma zarı yırtılması ve ardından hücre içeriğinin sızması ile karakterize edilir (Berghe, Linkermann, Jouan-Lanhouet, Walczak, & Vandenabeele, 2014).

Ferroptoz ise klasik programlı hücre ölümünden morfolojik, fizyolojik ve biyokimyasal olarak farklılık gösteren, lipid peroksidasyonuna bağlı yeni tanımlanmış bir hücre ölümü türüdür. Ferroptoz, hücre redoks homeostazisinin bozulmasına yol açan, demire bağımlı hücresel ROS birikiminin neden olduğu hücre ölümüdür (Zhao et al., 2022).

Ferroptoz artık hücre ölümünün muhtemelen en yaygın ve en eski biçimlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Özellikle lipid peroksidasyonu, ısı ve radyasyona maruz kalma, metabolizma, redoks homeostazisi ve hücreler arası temaların yanı sıra onkogenik ve tümör baskılayıcı sinyalleşme dahil olmak üzere bir dizi çevresel ve genetik girdiyi birleştirir. Ferroptoz indüksiyonuna yönelik bu girdilere paralel olarak, giderek artan çalışmalar ferroptozun tümör baskılanması ve bağışıklıkta potansiyel fizyolojik rollerini ortaya koymaktadır. Özellikle kanser tedavisinde ve iskemik organ hasarının önlenmesinde terapötik bir yöntem olarak ferroptozun patofizyolojik önemi ikna edici bir şekilde belirlenmiştir (X. Jiang et al., 2021).

Kanser Biyolojisinde Ferroptozun İşlevleri

Oksijen odaklı metabolizma, organizmaların hayatta kalması ve bir dizi redoks reaksiyonu yoluyla gerçekleştirilen biyolojik aktivitelerin yürütülmesi için hayati öneme sahiptir. Geçiş metali demiri, çeşitli oksijen türevlerini kapsayan ROS'un üretimine yol açan bu redoks süreçlerini katalize eden anahtar elementtir.

Tümör baskılanmasında ferroptoz indüksiyonu

Ferroptozun, çeşitli tümör baskılayıcı genlerin antikanser aktivitesine aracılık ederek, tümörün baskılanması için doğuştan gelen bir mekanizma olarak işlevi olduğu görülmektedir. p53, BRCA1 ile ilişkili protein 1 (BAP1), fumarat hidrataz (FH), Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1 (KEAP1) ve epigenetik düzenleyici MLL4 gibi tümör baskılayıcıların, tümör baskılayıcı işlevlerini tümör hücrelerinde ferroptozu indükleyerek uyguladığı gösterilmiştir (Zhou et al., 2024).

Kanser gelişiminin önündeki en kritik bariyer olarak kabul edilen tümör baskılayıcı TP53, sistin taşıyıcı SLC7A11'i ALOX12'ye bağımlı bir şekilde baskılayarak ferroptoz aracılı tümör baskılama fonksiyonunu etkili bir şekilde uygular. Asetilasyon kusurlu mutant p53^{3KR} (K117R, K161R, K162R) hücre döngüsü durmasını, apoptozu ve yaşlanmayı teşvik etme şeklindeki geleneksel işlevlerini kaybederken, ferroptozu teşvik ederek tümör baskılayıcı yeteneğini korur. Buna karşılık, mutant p53^{4KR} (K98R+3KR), ferroptoz düzenleyici aktiviteye sahip değildir ve sonuç olarak tümör baskılayıcı fonksiyonlarını kaybeder, bu da ferroptozda asetilasyonun önemini ortaya koyar. Ayrıca, menopoz öncesi Afrikalı-Amerikalı kadınların çoğunda bulunan TP53 tek nükleotid polimorfizmi P47S, meme kanseri riskinde artışa sahiptir. Bu bulgular ferroptozun TP53 aracılı tümör baskılanmasından kısmen sorumlu olduğunu göstermektedir (L. Jiang et al., 2015; Zhou et al., 2024).

BAP1, ubiquitin histon 2A'dan çıkarılmasından sorumlu bir deubikitinazı kodlar ve çeşitli sporadik kanserlerde inaktive edici mutasyonlar ve delesyonlar sergiler. BAP1, SLC7A11 promoteri üzerindeki histon 2A ubiquinasyonunu (H2Aub) azaltarak SLC7A11'i baskılar ve tümör oluşumunu kısmen ferroptoz yoluyla baskılar. BAP1'in delesyonu ve mutasyonları, SLC7A11'i baskılama yeteneğinin kaybına yol açarak hücrelerin ferroptozdan kaçmasını sağlar ve tümör oluşumunu teşvik eder (Zhang et al., 2018; Zhou et al., 2024).

FH, böbrek kanserinde tümör baskılayıcı olduğu doğrulanan, trikarboksilik asit (TCA) döngüsünde yer alan bir enzimdir. Hem iyi huylu hem de kötü huylu böbrek kanseri lezyonlarında FH'nin genetik mutasyonu tespit edilmiştir. Özellikle, FH mutasyonlarına sahip böbrek kanseri hücreleri, ferroptozla karşı direnç gösterir ve sistinden yoksun kaldıklarında bile canlılıklarını ve çoğalma yeteneklerini korurlar. Bunun aksine, vahşi tip FH kanser hücreleri bu koşullar altında çoğalamaz. Bu bulgular, ferroptozun baskılanması yoluyla oksidatif stres altında FH fonksiyonu kaybının tümörjenik avantajını ortaya koyar ve ferroptozun tümörleri baskılamak için fizyolojik olarak ilgili bir mekanizma olarak hizmet edebileceği fikrini destekler (Zhou et al., 2024).

Ferroptozda kanserle ilişkili yollar

RAS

RAS ailesinin onkogenleri (*HRAS*, *NRAS* ve *KRAS*), tüm insan kanserlerinde en sık mutasyona uğrayan genlerdir. RAS sinyalini hedef alan dolaylı stratejiler, RAS'a bağlı büyüme inhibitörleri veya spesifik hücre ölümü indükleyicileri için taramalarda tanımlanan küçük moleküllere dayanır. Ferroptoz indükleyiciler erastin ve RSL3, RAS mutant tümör hücrelerine karşı seçici öldürücü özellik göstermiştir (Chen, Kang, et al., 2021).

RAS veya ilgili yolaktaki sinyal moleküllerinin (BRAF, MEK ve ERK) genetik veya farmakolojik inhibisyonu erastin ve RSL3'ün antikanser aktivitesini tersine çevirir. Muhtemelen bu durum mutant RAS sinyalinin TFRC, FTH1 ve FTL gibi demir metabolizmasıyla ilişkili genlerin ifadesini düzenlemesinden ve hücrel demir havuzunu zenginleştirmesinden kaynaklanmaktadır (Chen, Kang, et al., 2021; Yang & Stockwell, 2008).

KRAS mutant akciğer adenokarsinomu hücreleri SLC7A11 inhibitörünün indüklediği ferroptozu duyarlıdır; ayrıca EGFR'de yukarı yönlü mutasyonlara sahip NSCLC'den türetilen hücreler ferroptozu karşı duyarlıdır (Chen, Kang, et al., 2021).

Bu pre-klinik bulgular, ferroptoz indüksiyonunun onkogenik RAS barındıran tümörlere karşı uygun bir strateji oluşturabileceği fikrini desteklemektedir. Pre-klinik çalışmalarda, onkogenik RAS mutantlarının (*NRAS*^{V12}, *KRAS*^{V12} ve *HRAS*^{V12}) ektopik ekspresyonu, RMS13 rabdomiyosarkomdan türetilmiş hücrelerin ferroptozu duyarlılığını azaltmıştır, bu mutasyonların spesifik bağlamlarda ferroptozu inhibe edebileceğini göstermektedir. Ayrıca, 117 kanser hücre hattının elastine verdiği yanıtın analizi, ferroptozun hem RAS'a bağımlı hem de RAS'tan bağımsız mekanizmalarını ortaya çıkarmıştır (Chen, Kang, et al., 2021; Schott, Graab, Cuvelier, Hahn, & Fulda, 2015).

TP53

TP53, tüm insan kanserlerinin yaklaşık %50'sinde bialelik olarak mutasyona uğrar veya silinir, bu da vahşi tip p53'ün aktivitesinin kaybına ve tümör ilerlemesine yol açar. Tüm insan kanserlerinde en yaygın altı *TP53* mutasyonu *R175H* (%5,6), *R248Q* (%4,37), *R273H* (%3,95), *R248W* (%3,53), *R273C* (%3,31) ve *R282W* (%2,83)'dir (Chen, Kang, et al., 2021).

p53, hedef genlerin promotörlerine bağlanan ve daha sonra mRNA sentezini aktive veya inhibe eden bir transkripsiyon faktörü olarak bilinir. p53, apoptozu indüklemek için BBC3 (PUMA olarak da bilinir) ve BAX'ın ekspresyonunu aktif olarak düzenler. Buna karşılık, SLC7A11'in p53 aracılı transkripsiyonel baskılanması, kanser hücrelerinde ferroptozu teşvik eder. *TP53* değişiklikleri (mutasyonlar veya polimorfizmler), p53'ün apoptozu ve ferroptozu teşvik etme yeteneğini modüle eder. p53 3KR (K117R, K161R, K162R) asetilasyon-defektli mutant, apoptozu indükleyemez ancak akciğer kanseri hücre hatlarında ferroptozu indükleme yeteneğini tamamen korur. Başka bir asetilasyon kusurlu mutant olan p53 4KR (K98R ve 3KR) ve p53 P47S (p53'ün N-terminal işlem alanında yer alan bir polimorfizm) de ferroptozu indükleyememektedir. İlginç bir şekilde, p53

R273H ve R175H, DNA'ya bağlanamaz ancak yine de diğer transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini inhibe ederek SLC7A11 ekspresyonunu baskılayabilir, böylece entegre bir transkripsiyon faktörü ağının, bu çekirdek ferroptoz regülasyonunun ekspresyonunu kontrol ettiğini gösterir (Chen, Kang, et al., 2021; L. Jiang et al., 2015).

SAT1, *FDXR* ve *GLS2* gibi metabolizmayla ilişkili genlerin bazı durumlarda p53 aracılı ferroptozdan sorumlu doğrudan hedefler olduğu bildirilmiştir, bu nedenle ferroptozda p53'ün öneminin altı çizilmektedir. p53 aynı zamanda dipeptidil peptidaz DPP4'ü doğrudan bağlayarak insan kolorektal kanser (CRC) hücrelerinde NOX aracılı lipid peroksidasyonunu inhibe ederek veya fibrosarkom hücrelerinde CDKN1A ekspresyonunu indükleyerek ferroptozu sınırlama yeteneğine de sahiptir. DPP4 inhibitörleri (vildagliptin, alogliptin ve linagliptin gibi) tip 2 diyabetli hastalarda kan şekeri düzeylerini düşürmek için kullanılır ve ferroptoz aktivatörlerinin antikanser aktivitesini sınırlayabilir. Ek olarak, p53'e bağlanan ve stabilitesini düzenleyen iki protein olan MDM2 ve MDMX, kanser hücrelerinde p53'ten bağımsız olarak ferroptozu teşvik eder, böylece ferroptozdaki p53 stabilitesinin MDM ailesinden proteinlere bağlı olmayabileceğini vurgular. Her ikisi de p53'ün mutant formlarını yeniden etkinleştirmeyi amaçlayan Eprenetapopt ve COTI-2, şu anda akut miyeloid lösemi ve çeşitli katı tümörleri olan hastaları içeren klinik deneylerde test edilmektedir; bu ajanların klinik aktivitesi ferroptozu içerebilir (Chen, Kang, et al., 2021).

Kanser Tedavisinde Ferroptoz

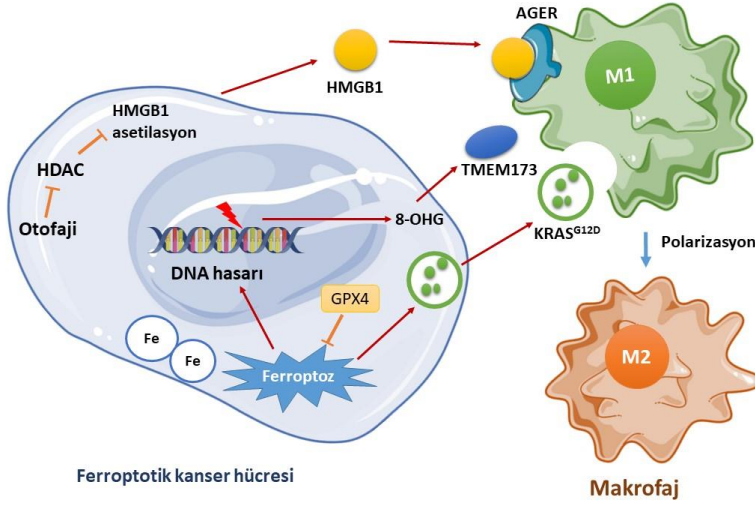
Geleneksel sitotoksik ve hedefe yönelik ajanlar, genel amacı kanser hücrelerinin ölümünü indükleyerek ve dönüştürülmemiş hücreleri etkilemeden tümör büyümesini yavaşlatmak veya durdurmak olan birçok mekanizma yoluyla etki eder. Ancak hedefe yönelik tedaviye direnç, büyük ölçüde aşılamaz bir sorun olmaya devam etmektedir. Klinik öncesi kanıtlar, ferroptozun indüksiyonunun, lapatinib, erlotinib, trametinib, dabrafenib ve vemurafenib gibi çeşitli kanser tedavilerine karşı kazanılmış direnci önlemek için yararlı bir terapötik strateji olabileceğini düşündürmektedir. Bazı ilaca dirençli kanser hücreleri EMT belirtileri gösterir, sonuç olarak ferroptozu karşı duyarlı hale gelirler. Ferroptoz indükleyicileri ayrıca baş ve boyun kanseri fare modellerinde tümör büyümesini baskılamak için daha geleneksel ilaçlarla (sisplatin gibi) sinerjistik olarak da hareket edebilir (Chen, Kang, et al., 2021).

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI'ler) ile immünoterapi kanser kliniğinde devrim yaratmıştır. ICI'ler esas olarak etkili bir sitotoksik T hücresi kaynaklı antitümör immün tepkisini aktive ederek etki eder. Şu anda onaylanmış

ICI'ler CTLA4, PD-1 ve onun ligandı PD-L1'i hedef almaktadır. Sitotoksik T hücresi kaynaklı bağışıklık, kanser hücrelerinde ferroptozu indükleyebilir. Örneğin, anti-PD-L1 antikorları, tümör hücrelerinde lipit peroksidasyonuna bağlı ferroptozu teşvik eder ve ferroptoz inhibitörü liproksatin 1, bu ajanların antikanser aktivitesini azaltır. Ayrıca, anti-PD-L1 antikorları ve ferroptoz aktivatörleri (erastin, RSL3 ve sist(e)inaz gibi) in vitro ve in vivo olarak tümör büyümesinin inhibisyonunu sinerjistik olarak indükler. Mekanik olarak sitotoksik T hücrelerinden salınan IFN γ , SLC7A11 ve SLC3A2 ekspresyonunu aşağı regüle eden ve kanser hücrelerinde ferroptozun indüklenmesine yol açan JAK-STAT1 yolunu aktive eder (Chen, Kang, et al., 2021; W. Wang et al., 2019).

Melanomlu hastalarda SLC3A2 ekspresyonunun azalması, sürekli olarak ICI'lerin artan etkinliği ile ilişkilidir. STAT1'in birçok ligand tarafından aktive edilebildiği düşünülürse, diğer sitokinlerin immünoterapi alan kanser hastalarında ferroptozu tetiklemeye IFN γ 'ninkine benzer bir role sahip olup olmadığı henüz belirlenmemiştir. Böyle bir rolü varsa, STAT1-ferroptoz aktivatörlerinin katılması, ferroptoz stratejisinin tümör tedavisi için klinik uygulamasını büyük ölçüde genişletecektir (Chen, Kang, et al., 2021; Kim et al., 2020).

Hücre ölümü sırasında DAMP'lerin salınmasının antitümör immünitesinde ikili bir rolü vardır. DAMP'lerin salınması, antitümör bağışıklığını uyarabilen immünojenik hücre ölümüne aracılık edebilir. Bununla birlikte DAMP'ler, tümör büyümesini destekleyen bir inflammatuar yanıtı teşvik eder. Belirli durumlarda ferroptozun tümör teşvik edici bir etkisi olabilir. Yüksek hareketlilikli histon B1 (HMGB1), ferroptotik kanser hücreleri tarafından salınır ve ileri glikozilasyon son ürün spesifik reseptörüne (AGER) bağlanma yoluyla makrofajlardaki inflammatuar yanıtları destekler. HMGB1-AGER yolunun genetik ve farmakolojik blokajı, ferroptozun aracılık ettiği bu inflammatuar yanıtı sınırlar. Ek olarak KRAS^{G12D}, ferroptoz sırasında pankreas kanseri hücrelerinden eksozomlar içerisinde salınabilir ve makrofajlar tarafından alınabilir. Bu alıma AGER aracılık eder ve sonuçta makrofajların bir M2 fenotipine polarizasyonuna ve tümör büyümesinin uyarılmasına yol açar (Şekil 4) (Luo et al., 2023).



Şekil 4. Ferrototik kanser hücrelerinden salınan DAMP'ler bağışıklık yanıtlarını düzenler. Ferrototik kanser hücreleri, HMGB1, KRAS^{G12D} ve 8-OHG olmak üzere üç sınıf DAMP salabilir. HMGB1, ferrototik kanser hücrelerinden salınır ve makrofaj inflamatuvar yanıtını ve tümör büyümesini desteklemek için AGER'e bağlanır. Ferrototik pankreas kanseri hücreleri, AGR aracılı makrofajlar tarafından alınan ve makrofaj polarizasyonunu M1'den M2 fenotipine indükleyen KRAS^{G12D}'yi serbest bırakır. Oksidatif DNA hasarının önemli bir ürünü olan 8-OHG'nin yüksek demir seviyelerinde veya GPX4 eksikliği olan ferrototik pankreas duktal adenokarsinomlarında salındığı ve nihayetinde makrofaj polarizasyonunu indüklediği gösterilmiştir (HDAC histon deasetilaz; 8-OHG 8-hidroksiguanozin; TMEM173 transmembran protein 173; M1 klasik olarak aktive edilen makrofaj; M2 alternatif olarak aktive edilen makrofaj) (Luo et al., 2023) (Şekil 4 ilgili kaynaktan dilimize uyarlanarak çizilmiştir).

Bu proteinlere ek olarak, bazı proteinli olmayan DAMP'ler (ATP, konak DNA'sı ve lipit araçları gibi), ferrottoz sırasında antitümör bağışıklığını düzenleyen karmaşık bir ağ oluşturabilir. Slc7a11 tükenmesi 146'nın aracılık ettiği pankreatik tümör baskılamasından farklı olarak, pankreasta Gpx4'ün koşullu tükenmesi, ferrototik hasara bağlı DNA salınımı ve ardından makrofajlarda STING ile inflamasyonun aktivasyonu yoluyla farelerde mutant Kras güdümlü tümör oluşumunu teşvik eder. Ferrottozun tümör bağışıklığı üzerindeki uzun vadeli etkileri, kanser hücreleri ile çeşitli bağışıklık hücresi alt popülasyonları arasındaki etkileşime bağlıdır. Örneğin lenfatik sistem, ACSL3'e bağımlı MUFA

üretimini artırarak melanom hücrelerini ferroptozdan korur, böylece tümör metastazını teşvik eder (Chen, Kang, et al., 2021; Dai et al., 2020).

SONUÇ

Son yıllarda, temel ve klinik araştırma konuları arasında ferroptozun kanser üzerindeki rolünün incelenmesi ve elde edilen verilerin kanseri önleme, teşhis, prognoz ve tedaviyi stratejilerinin geliştirilmesi yönünde ilerleme kaydedilmiştir.

Ferroptozun tümör biyolojisi ve tedavisinde karmaşık ve oldukça önemli bir rolü vardır. Güncel antikanser stratejileri oluşturmak için ferroptozun düzenleme mekanizmalarını ve sinyal yollarını daha iyi anlaşılmasına ihtiyaç vardır. İnsanlarda ferroptozun tespit ve izlenmesini kolaylaştıracak biyobelirteçlerin çalışmalarının önümüzdeki birkaç yıl içinde önemli bir araştırma alanı olacağı düşünülmektedir.

REFERANSLAR

- Agmon, E., Solon, J., Bassereau, P., & Stockwell, B. R. J. S. r. (2018). Modeling the effects of lipid peroxidation during ferroptosis on membrane properties. *8*(1), 5155.
- Bai, Y., Meng, L., Han, L., Jia, Y., Zhao, Y., Gao, H., . . . communications, b. r. (2019). Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis. *508*(4), 997-1003.
- Berghe, T. V., Linkermann, A., Jouan-Lanhouet, S., Walczak, H., & Vandenabeele, P. J. N. r. M. c. b. (2014). Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *15*(2), 135-147.
- Bergsbaken, T., Fink, S. L., & Cookson, B. T. J. N. R. M. (2009). Pyroptosis: host cell death and inflammation. *7*(2), 99-109.
- Bradley, J. M., Le Brun, N. E., & Moore, G. R. J. J. o. B. I. C. (2016). Ferritins: furnishing proteins with iron. *21*, 13-28.
- Chen, X., Comish, P. B., Tang, D., & Kang, R. (2021). Characteristics and biomarkers of ferroptosis. *J Frontiers in cell developmental biology*, *9*, 637162.
- Chen, X., Kang, R., Kroemer, G., & Tang, D. J. N. r. C. o. (2021). Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. *18*(5), 280-296.
- Chen, X., Yu, C., Kang, R., & Tang, D. (2020). Iron metabolism in ferroptosis. *J Frontiers in cell developmental biology* *8*, 590226.
- Conrad, M., Kagan, V. E., Bayir, H., Pagnussat, G. C., Head, B., Traber, M. G., . . . development. (2018). Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species. *32*(9-10), 602-619.
- Dai, E., Han, L., Liu, J., Xie, Y., Zeh, H. J., Kang, R., . . . Tang, D. J. N. c. (2020). Ferroptotic damage promotes pancreatic tumorigenesis through a TMEM173/STING-dependent DNA sensor pathway. *11*(1), 6339.
- Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., . . . Yang, W. S. J. c. (2012). Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *149*(5), 1060-1072.
- Dixon, S. J., & Stockwell, B. R. J. N. c. b. (2014). The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *10*(1), 9-17.
- Fang, X., Wang, H., Han, D., Xie, E., Yang, X., Wei, J., . . . Yin, X. J. P. o. t. N. A. o. S. (2019). Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *116*(7), 2672-2680.
- Friedmann Angeli, J. P., Schneider, M., Proneth, B., Tyurina, Y. Y., Tyurin, V. A., Hammond, V. J., . . . Eggenhofer, E. J. N. c. b. (2014). Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *16*(12), 1180-1191.

- Fuchs, Y., & Steller, H. J. C. (2011). Programmed cell death in animal development and disease. *147*(4), 742-758.
- Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., . . . Differentiation. (2018). Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *25*(3), 486-541.
- Gao, M., Yi, J., Zhu, J., Minikes, A. M., Monian, P., Thompson, C. B., & Jiang, X. J. M. c. (2019). Role of mitochondria in ferroptosis. *73*(2), 354-363. e353.
- Geng, N., Shi, B., Li, S., Zhong, Z., Li, Y., Xua, W., . . . Cai, J. J. E. R. M. P. S. (2018). Knockdown of ferroportin accelerates erastin-induced ferroptosis in neuroblastoma cells. *22*(12), 3826-3836.
- Gong, Y.-N., Guy, C., Olauson, H., Becker, J. U., Yang, M., Fitzgerald, P., . . . Green, D. R. J. C. (2017). ESCRT-III acts downstream of MLKL to regulate necroptotic cell death and its consequences. *169*(2), 286-300. e216.
- Hong, X., Roh, W., Sullivan, R. J., Wong, K. H., Wittner, B. S., Guo, H., . . . Horwitz, E. J. C. d. (2021). The lipogenic regulator SREBP2 induces transferrin in circulating melanoma cells and suppresses ferroptosis. *11*(3), 678-695.
- Jiang, L., Kon, N., Li, T., Wang, S.-J., Su, T., Hibshoosh, H., . . . Gu, W. J. N. (2015). Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *520*(7545), 57-62.
- Jiang, X., Stockwell, B. R., & Conrad, M. J. N. r. M. c. b. (2021). Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *22*(4), 266-282.
- Kagan, V. E., Mao, G., Qu, F., Angeli, J. P. F., Doll, S., Croix, C. S., . . . Ritov, V. B. J. N. c. b. (2017). Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *13*(1), 81-90.
- Kang, Y. P., Mockabee-Macias, A., Jiang, C., Falzone, A., Prieto-Farigua, N., Stone, E., . . . DeNicola, G. M. J. C. m. (2021). Non-canonical glutamate-cysteine ligase activity protects against ferroptosis. *33*(1), 174-189. e177.
- Kim, D. H., Kim, W. D., Kim, S. K., Moon, D. H., Lee, S. J. J. C. d., & disease. (2020). TGF- β 1-mediated repression of SLC7A11 drives vulnerability to GPX4 inhibition in hepatocellular carcinoma cells. *11*(5), 406.
- Liu, Y., & Cao, X. J. J. o. m. m. (2016). Immunosuppressive cells in tumor immune escape and metastasis. *94*(5), 509-522.
- Luo, M., Yan, J., Hu, X., Li, H., Li, H., Liu, Q., . . . Zou, Z. J. A. (2023). Targeting lipid metabolism for ferroptotic cancer therapy. *28*(1), 81-107.
- Mao, C., Liu, X., Zhang, Y., Lei, G., Yan, Y., Lee, H., . . . Fang, B. J. N. (2021). DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. *593*(7860), 586-590.
- Nie, Q., Hu, Y., Yu, X., Li, X., & Fang, X. (2022a). Induction and application of ferroptosis in cancer therapy. *J Cancer Cell International*, *22*(1), 12.

- Nie, Q., Hu, Y., Yu, X., Li, X., & Fang, X. J. C. C. I. (2022b). Induction and application of ferroptosis in cancer therapy. *22*(1), 1-19.
- Qiu, Y., Cao, Y., Cao, W., Jia, Y., & Lu, N. J. P. R. (2020). The application of ferroptosis in diseases. *159*, 104919.
- Schott, C., Graab, U., Cuvelier, N., Hahn, H., & Fulda, S. J. F. i. o. (2015). Oncogenic RAS mutants confer resistance of RMS13 rhabdomyosarcoma cells to oxidative stress-induced ferroptotic cell death. *5*, 131.
- Stockwell, B. R., Angeli, J. P. F., Bayir, H., Bush, A. I., Conrad, M., Dixon, S. J., . . . Kagan, V. E. J. C. (2017). Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *171*(2), 273-285.
- Sullivan, L., & Chandel, N. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *Cancer & metabolism* 2: 17. In.
- Tang, Z., Xu, Z., Zhu, X., & Zhang, J. J. C. C. (2021). New insights into molecules and pathways of cancer metabolism and therapeutic implications. *41*(1), 16-36.
- Wang, W., Green, M., Choi, J. E., Gijón, M., Kennedy, P. D., Johnson, J. K., . . . Sell, A. J. N. (2019). CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *569*(7755), 270-274.
- Wang, Y., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. J. E. n. (2009). Poly (ADP-ribose) signals to mitochondrial AIF: a key event in parthanatos. *218*(2), 193-202.
- Xie, Y., Hou, W., Song, X., Yu, Y., Huang, J., Sun, X., . . . Differentiation. (2016). Ferroptosis: process and function. *23*(3), 369-379.
- Yanatori, I., Kishi, F. J. F. R. B., & Medicine. (2019). DMT1 and iron transport. *133*, 55-63.
- Yang, W. S., SriRamaratnam, R., Welsch, M. E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V. S., . . . Clish, C. B. J. C. (2014). Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *156*(1), 317-331.
- Yang, W. S., & Stockwell, B. (2008). Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *J Chemistry biology*, *15*(3), 234-245.
- Yu, Y., Jiang, L., Wang, H., Shen, Z., Cheng, Q., Zhang, P., . . . Duan, L. J. B., The Journal of the American Society of Hematology. (2020). Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis. *136*(6), 726-739.
- Zhang, Y., Shi, J., Liu, X., Feng, L., Gong, Z., Koppula, P., . . . Lee, H. J. N. c. b. (2018). BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression. *20*(10), 1181-1192.
- Zhao, L., Zhou, X., Xie, F., Zhang, L., Yan, H., Huang, J., . . . Zhang, L. J. C. C. (2022). Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy. *42*(2), 88-116.

- Zheng, J., & Conrad, M. J. C. m. (2020). The metabolic underpinnings of ferroptosis. *32*(6), 920-937.
- Zhou, Q., Meng, Y., Li, D., Yao, L., Le, J., Liu, Y., . . . Therapy, T. (2024). Ferroptosis in cancer: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *9*(1), 55.
- Zou, Y., Henry, W. S., Ricq, E. L., Graham, E. T., Phadnis, V. V., Maretich, P., . . . Reinhardt, F. J. N. (2020). Plasticity of ether lipids promotes ferroptosis susceptibility and evasion. *585*(7826), 603-608.
- Zou, Y., Li, H., Graham, E. T., Deik, A. A., Eaton, J. K., Wang, W., . . . Schreiber, S. L. J. N. c. b. (2020). Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis. *16*(3), 302-309.



BÖLÜM 13

Kanserde Partanatos Mekanizması ve Modülasyonu

Emine Yağcı¹ & Cansu Özbayer²

¹ Dr. Öğrt. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-2179-1318

² Prof. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-1120-1874

Giriş

Bir organizmanın biyolojik homeostazisi hücre çoğalması ve ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. Hücre ölümü temel olarak ilk kez Schweichel ve Merker tarafından tip I (apoptozis), tip II (otofaji) ve tip III (nekroz) olarak kategorize edilmiştir (Schweichel & Merker, 1973; Zhou et al., 2021).

Apoptozis, kaspaz bağımlı bir hücre ölüm yoludur ve hücre gelişimi ve doku yeniden şekillenmesiyle ilgili tek programlanmış hücre ölümü türü olarak kabul edilmiştir. Öte yandan nekrozun daha önce fizikokimyasal hasarlara yanıt olarak oluşan kazara bir hücre ölümü biçimi olduğu düşünülmüştür. Buna ek olarak son yıllarda, apoptotik olmayan programlanmış hücre ölümlerinin nekroptosis, piroptosis, parthanatos, ferroptosis, NETosis ve pironkrozis gibi birkaç yeni biçimi tanımlanmıştır (Galluzzi et al., 2018; Olsson & Cedervall, 2016; Zhou et al., 2021).

Son yıllarda beyin iskemisi, septik şok ve Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere birden fazla kritik patolojik süreçte yer alan önemli bir hücre ölümü yolu tanımlandı. Bu, patolojik stresörler tarafından tetiklenen bir hücre ölümü sinyal yolu olan Parthanatos'tur (Yang, Guttman, Dawson, & Dawson, 2024).

"Parthanatos" terimi "PAR" ve Yunanca "Thanatos" kelimesinden türetilmiştir, burada "PAR" "poli (ADP-riboz) (PAR) polimeri"dir ve "Thanatos" Yunan mitolojisinde ölümün kişileştirilmiş halidir. Parthanatos, PAR polimerlerinin birikmesinden kaynaklanan hücre ölümüdür ve apoptoz, nekroptoz ve diğer hücre ölüm türlerinden farklı, benzersiz bir yolla karakterize edilir (Liu et al., 2022).

Parthanatos veya Poli (ADP-riboz) polimeraz-1 (PARP-1) bağımlı hücre ölümü, kapsamlı DNA hasarıyla aktive edilir. Buna karşılık, PARP-1 aşırı aktif hale gelir ve uzun ve dallanmış poli-ADP riboz (PAR) polimerleri üretir. PAR üretimi ve sitozole taşınması, PAR'ın mitokondriyal apoptoz indükleyici faktöre (AIF) bağlanması, AIF'in sitozole taşınması, AIF'in makrofaj göçü inhibe edici faktöre (MIF) bağlanması, AIF-MIF kompleksinin çekirdeğe eş taşınması ve MIF nükleaz aktivitesiyle büyük ölçekli DNA parçalanması dahil olmak üzere bir dizi olay başlatır. Bu adımlar daha sonraki hücre ölümüyle sonuçlanır (Yang et al., 2024).

Partanatosun ayırt edici özellikleri

1. Morfolojik Özellikler

Parthanatos geçiren hücreler genellikle nekroz ve apoptoz benzeri morfolojik değişiklikler gösterir. Bu özellikler arasında hücre zarı bütünlüğünün kaybı, hücresel propidyum iyodür (PI) pozitif boyama ve DNA parçalanmaları (15 kb ila 50 kb) bulunur. Ultra yapısal düzeyde, parthanatik hücreler genellikle iç transmembran potansiyelinin dağılması, nükleer büzülme ve kromatin yoğunlaşması ve mitokondriyal anormallikler gösterir (Huang et al., 2022).

2. Biyokimyasal Özellikler

2.1. DNA Hasarı

DNA hasarı sinyallemesi, genom bütünlüğünün ve hücre kaderinin korunmasında esastır. DNA hasarının başlıca nedenleri kabaca çevresel etkiler (ekzojen hasar) ve kendiliğinden oluşan hasar (endojen hasar) olarak ikiye ayrılır. Çevresel faktörler genellikle ultraviyole radyasyon (UVR), iyonlaştırıcı radyasyon (IR), alkile edici ajanlar ve metabolik olarak aktive edilmiş bileşiklerdir. DNA replikasyonundaki hatalar, baz totomerizmi, baz deaminasyonu ve kaybı kendiliğinden oluşan DNA hasarlarıdır (Huang et al., 2022).

Kronik UVR, çoğu zaman onarılamaz DNA hasarına yol açar. Kanser tedavisi için yaygın olarak kullanılan bir ölçüm olan IR (α -, β -, γ -, X-ışını), tümör hücrelerinin kaderini belirleyen DNA hasar tepkisi ve onarım (DDR) süreçlerini etkileyerek tümörleri kontrol edebilmektedir. IR kaynaklı DNA çift sarmal kırıkları (DSB'ler), en ölümcül hasar biçimidir (Huang et al., 2022).

Alkilleyici ajanlar sitotoksik DNA hasarına neden olarak etki ederler. Alkilleme kaynaklı hücre ölümü veya mutasyona direnmek için doğrudan DNA hasarının tersine çevrilmesi, baz eksizyon onarımı (BER) ve uyumsuzluk onarımı (MMR) devreye girer. Organizmanın alkilleyici ajanlara olumlu tepki vermesi için bu yollar içinde ve arasında uygun bir aktivite dengesinin sağlanması esastır. Çevresel bir mutajen olarak yaygın olan N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG), hücre ölümü araştırmalarında partanöz hücre ölümünü güçlü bir şekilde başlatan yaygın olarak kullanılan bir DNA alkilleyici ajandır (Andrabi et al., 2014; Fu, Calvo, & Samson, 2012).

ROS, genotoksin kaynaklı hasarı, onkogenik replikasyon stresi ile DNA hasarı, DSB'lerin algılanması, DDR içindeki sinyal iletimi, hücre döngüsü ilerlemesi, apoptoz ve DNA onarımına aracılık etmek gibi DNA hasarı tepkisinde (DDR) çok yönlü ve pleomorfik bir rol oynar.

PARP1, hücrenin hayatta kalmasını sağlamak için DNA onarımını kolaylaştırarak genomik stabiliteyi korumada kritik öneme sahiptir. BER, tek zincirli kırılma (SSB) ve DSB onarım yollarını düzenleyebilir. Bu arada PARP1, şiddetli DNA hasarına yanıt olarak parthanatos'a aracılık eder (Yijie Wang, Luo, & Wang, 2019).

2.2. NAD⁺ Tükenmesi

Hücrenel enerji tükenmesi, NAD⁺ tüketimi yoluyla PARP1'in aşırı aktivasyonu ile oluşur. NAD⁺ ATP üretmek için gerekli olan hücrenel metabolizmada bir yardımcı faktördür. Ayrıca, NAD⁺ yeniden sentezi yaklaşık 2-4 ATP molekülü gerektirir. ATP'nin NAD⁺ tüketimiyle hücrenel enerjide bir azalmaya neden olduğu ve bunun hücre ölümüne yol açtığını öne sürülmektedir. PARP1 inhibitörleri kullanıldığında NAD⁺ ve enerji korunur. Ancak NAD⁺'daki azalma her zaman ATP düşüşü ile ilişkili olmayabilir (Huang et al., 2022; Katsyuba, Romani, Hofer, & Auwerx, 2020).

2.3. Poli(ADP-Riboz) (PAR) Birikimi

PAR polimerlerinin sentezi PARP adı verilen enzimlere bağlıdır. PARP1 bu ailenin en çok çalışılan üyesidir ve PAR polimerlerinin sentezlenmesine en büyük katkısı sağlar. Toksik bir uyarana olduğunda, DNA hasarı görülür, PARP1 aşırı aktif hale gelir ve gereksiz PAR polimeri üretir, bunu AIF çekirdek translokasyonu izler. PAR polimerleri, aşağı akış transkripsiyonel süreci ve DNA onarım mekanizmasını düzenlemek için bir sinyali aktive eder. PAR, yeni bir PAR bağlayıcı protein olan NONO ile etkileşime girer, bağlanma proteinin fizyolojik işlevlerini düzenler. PAR ve AIF arasındaki fiziksel etkileşim, mitokondriden AIF salınımını indükler ve parthanatos oluşumuna yol açar (Huang et al., 2022; Yingfei Wang et al., 2011).

3. Genetik Özellikler

Birkaç gen/protein parthanatosun biyobelirteci olarak kabul edilir; örneğin, PARP1 felç, travma, I/R yaralanması ve diyabet modelinde terapötik bir hedeftir. Hücre parthanatosu PARP1 KO farelerinden izole edilen fibroblastlarda baskılanır. AIF bir aday PAR bağlayıcı protein olarak tanımlanır. NAMPT veya FK866 tedavisinin genetik ablasyonu, lenfositleri MNNG kaynaklı parthanatosa duyarlı hale getirirken, katalitik olarak aktif bir rekombinant NAMPT'nin aşırı ekspresyonu, NIH-3T3 hücrelerini aynı DNA alkile edici ajanın toksisitesinden korur. AIF KO'nun sonucu, AIF'i PARP1 toksisitesinde ve parthanatosta bir hücre ölüm

etkeni olarak gösterir. KO PARC disfonksiyonu çeşitli kanser hücrelerini kemo-terapötik ajanlara ve radyasyona duyarlı hale getirir (Huang et al., 2022; Palazzo et al., 2018).

4. İmmün Özellikler

PARP1'in aktivasyonu pro-inflamatuar genlerin transkripsiyonunu teşvik eder ve inflamasyon ve doku hasarı ile ilişkili pek çok yolağın down regülasyonuna neden olur. İnsan doğal öldürücü (NK) hücrelerindeki oligodendrositleri enfekte eden hücreler, bağışıklık sistemi yerine virüs kaynaklı PARP1 ve AIF translokasyonu aracılığıyla öldürölür.

Akut miyeloid lösemide (AML) bağışıklık kaçışının yeni mekanizması ortaya çıkarılmıştır: monositik lösemi formlarındaki olgun malign hücreler, NADPH oksidaz yoluyla ROS üretme kapasitesine sahiptir ve böylece bitişik antilösemik lenfositlerde parthanatosu tetikler. Ayrıca, lenfosit fonksiyonu, bu malign ROS üreten miyeloid hücrelerin NK hücrelerinde parthanatosu tetiklemesi nedeniyle bozulur (Huang et al., 2022).

NAD⁺ metabolizması inflamasyona ve bağışıklık tepkilerine katkıda bulunur. İnsan sitomegalovirüsü (HCMV) ayrıca ROS kaynaklı parthanatos yoluyla lokal bağışıklık tepkilerini de engeller. PARC, kolon karsinomunun tümör büyümesi ve metastazı için hayati öneme sahiptir ve kolon karsinomunu tedavi etmek için yeni bir hedef olarak uygulanabilir (Martínez-Morcillo et al., 2021; J.-Q. Wang et al., 2019).

Parthanatosun moleküler mekanizması

Parthanatos, DNA hasarı algılayan enzim PARP-1'in hiperaktivasyonu ile karakterize edilen düzenlenmiş bir hücre ölümü biçimidir. Parthanatos, yüksek düzeyde DNA hasarına neden olan koşullar altında aktive olur ve bu da DNA hasarı sensörü PARP1'in hiperaktivasyonuna yol açar. Apoptoz veya nekroptoz gibi diğer hücre ölüm yollarından farklı olarak Parthanatos, kaspazdan bağımsızdır ve Bax veya apoptotik aktive edici faktör-1 (Apaf-1) gerektirir (Moura, Mattos, Valente, Hoch, & Biology, 2024; Yang et al., 2024).

ADP-ribozilasyon (ADPr), ADP-riboziltransferaz ailesinin üyeleri tarafından katalize edilen biyolojik makromoleküllerin kovalent bir modifikasyonudur ve ADP-riboz kısımlarını NAD⁺'dan hedef proteinlere veya nükleik asitlere aktarır (Suskiwicz, Prokhorova, Rack, & Ahel, 2023). ADP-riboziltransferazlar, katalize ettikleri ADPr modifikasyonunun doğasına göre alt bölümlere ayrılabilir; bu

modifikasyonlar mono(ADP-riboz) (MAR) olarak adlandırılan tek ADP-riboz birimleri veya uzun ve bazen dallanmış poli(ADP-riboz) (PAR) zincirleri şeklinde olabilir (Moura et al., 2024).

İnsan PAR'ını katalize eden ana enzim, oldukça bol bulunan bir nükleer protein olan poli(ADP-riboz) polimeraz 1'dir (PARP1). PARP1, DNA bağlayıcı alanlarının DNA zincir kırıklarına karşı yüksek afinitesi ve özgüllüğü nedeniyle, DNA hasarına karşı hücrel yanıtta merkezi roller oynar ve bu da çeşitli DNA lezyonlarına yanıt olarak PARP1 katalitik aktivitesinin hızlı ve güçlü bir şekilde aktive olmasına yol açar (Pascal, 2023). PARP1 aktive edildiğinde, kendisini ve çekirdek histonları da dahil olmak üzere kromatinle ilişkili proteinleri değiştirir, lezyon bölgesine PAR bağlayıcı DNA onarım proteinlerinin alınmasını teşvik eder ve DNA onarımını hızlandırır (Moura et al., 2024).

DNA onarımını hızlandırma ve dolayısıyla DNA lezyonlarına yanıt olarak hücrenin hayatta kalmasını desteklemedeki rolüne ek olarak, PARP1, yüksek düzeydeki akut DNA hasarına yanıt olarak aşırı aktif hale gelebilir ve parthanatos adı verilen düzenlenmiş bir hücre ölümü biçimini tetikleyebilir. Bu ortamda, genetik PARP1 delesyonu veya farmakolojik PARP1 inhibisyonu güçlü bir şekilde sitoprotektiftir ve bu sıkı PARP1 bağımlılığı, parthanatos'u apoptoz veya nekroz gibi diğer hücre ölümü biçimlerinden ayıran tanımlayıcı özelliktir (Moura et al., 2024).

NAD⁺ tükenmesi ve glikolizin inhibisyonu

NAD⁺, ADP-ribozilasyon sürecinde tüketildiğinden, PARP1 hiperaktivasyonu hücrel NAD⁺ rezervlerinin hızlıca tükenmesine neden olur. Buna hücrel ATP'nin tükenmesi eşlik eder ve bu da parthanatosun hücrel enerjik çöküşün bir sonucu olabileceğini göstermektedir. PARP1'e bağlı ATP tükenmesinin olası bir açıklaması, glikoliz ve trikarboksilik asit (TCA) döngüsü gibi çekirdek metabolik yollar için bir elektron alıcısı olarak hareket edecek NAD⁺'nin bulunmaması ve buna eşlik eden NADH'nin oksidatif fosforilasyon için azalmasıdır (Moura et al., 2024).

Yapılan çalışmalar, NAD⁺ tükenmesinin tek başına ATP tükenmesine, glikolitik kusurlara veya hücre ölümüne neden olmak için yeterli olmadığını, yalnızca mitokondriyal solunumdaki kusurlardan sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Bu çalışmalarda, PARP1 hiperaktivasyonunun yokluğunda aşırı NAD⁺ tükenmesi parthanatosu indüklemek için yeterli olmadığı ve bir NAD⁺ öncüsü olan nikotinamid ribozid (NR) takviyesinin glikolitik disfonksiyonu önlemediği belirlenmiştir. Bu senaryoda, PARP1 aktivitesinin, PAR'ı parçalayan enzimler tarafından hedef proteinlerden PAR polimerlerinin salınması yoluyla glikolizin ilk adımını

doğrudan engellediği ve daha sonra heksokinaz-1'e bağlanarak onun katalitik aktivitesini engellediği düşünülmektedir. Ayrıca, NAD^+ -merkezli modelle çelişmesine rağmen, hücrelere pirüvat sağlanması, PARP1 aracılı metabolik işlev bozukluğunun üstesinden gelmek için yine yeterliydi olmuştur. Bu da glikolizin parthanatos'un temel hedefi olmasıyla tutarlıdır. Heksokinaz aynı zamanda pentoz fosfat yolu (PPP) için substratlar ürettiğinden, bu mekanizma aynı zamanda parthanatos sırasında indirgenmiş glutatyon (GSH) ve NADPH'nin tükenmesi fikirleriyle de tutarlıdır; bunların her ikisi de PPP'nin ürünleridir (Hossain et al., 2024; Moura et al., 2024).

ATP ve NAD^+ tükenmesi arasındaki önerilen ayrışmayı açıklamak için bir başka model, PAR zinciri bozunumu sırasında yüksek seviyelerde üretilebilen AMP'nin mitokondriyal adenin nükleotid taşıyıcısını (ANT) inhibe edebileceği gözleminde türetilmiştir. Bu durum, oksidatif fosforilasyon için ADP'nin düşük bulunabilirliği nedeniyle mitokondriyal ATP sentezini inhibe ederek, ADP'nin mitokondriye taşınmasının bozulmasına yol açacaktır (Moura et al., 2024).

ATP tükenmesinin hücreleri apoptozdan parthanatosa yönlendirmekten sorumlu olduğu ve PARP1 hiperaktivasyonunun bu hücre ölümü biçimleri arasında bir "anahtar" görevi gördüğü öne sürülmüştür. Bununla uyumlu olarak, son bulgular, daha düşük (ancak yine de sitotoksik) DNA hasarı seviyelerinin PARP1 tarafından NAD^+ kurtarma yoluyla eşleştirilebilen orta düzeyde bir NAD^+ tükenimine neden olduğunu ve bunun da hücre ölümünün apoptozla ilerlemesine izin veren geçici bir NAD^+ ve ATP tükenmesine yol açtığını, buna karşın daha yüksek DNA hasarı yüklerinin apoptozu engelleyen daha uzun süreli bir NAD^+ ve ATP tükenmesine neden olduğunu göstermektedir (Nishida, Naguro, & Ichijo, 2022). Tersine, PARP1 hiperaktivasyonu, apoptotik kaskad sırasında, DNA bağlanma alanları ile katalitik alan arasında PARP1'in kaspaz bağımlı kesilmesi yoluyla da aktif olarak önlenir; bu durumun hücrenin apoptoz için enerji gereksinimlerini karşılayabilmesini sağladığı düşünülmektedir (Moura et al., 2024).

PAR Hidrolizi

İnsan genomu, ADP-ribozilasyonunun tersine çevrilmesinden sorumlu olan çeşitli hidrolazları kodlar: makrodomain ailesine ait olanlar - PARG, TARG1, MacroD1 ve MacroD2; ve ADP-riboz-akseptör hidrolaz ailesine ait olanlar - ARH1 ve ARH3 (O'Sullivan et al., 2019; Rack, Palazzo, Ahel, & development, 2020). Bunlar arasında PARG ve ARH3, PARP1 tarafından oluşturulan PAR zincirlerinin hidrolizi için çok önemlidir; PARG, PAR hidroliz aktivitesinin büyük kısmına katkıda bulunur ve hem doğrusal zincirlerde hem de dallanma noktalarında ADP-riboz üniteleri arasındaki O-glikozidik bağı keser. PARP1'e benzer

şekilde PARG, oldukça aktif bir enzimdir ve bu da poli-ADP-ribozilasyonunu, bir hasardan birkaç dakika sonra üretilen ve parçalanan çok geçici bir modifikasyon haline getirir (Moura et al., 2024).

PARG'nin parthanatostaki rolüne ilişkin kapsamlı ancak çelişkili kanıtlar vardır ve bazı çalışmalar PARG'nin PARP1'e bağlı hücre ölümünü önleyebileceğini veya bazıları da destekleyebileceğini ileri sürmektedir.

PARG'nin bu ikili rolü, her ikisi de PARG katalitik aktivitesine bağlı olan ancak parthanatos yürütülmesinde zıt etkilere sahip olan iki ayrı işleve atfedilebilir. Bir olasılık, heksokinazı inhibe ettiği ve mitokondriden AIF'yi serbest bıraktığı düşünülen serbest PAR zincirlerinin oluşumu etrafında merkezlenmiştir. PARG aktivitesi, endoglikohidrolaz aktivitesi yoluyla bu serbest PAR zincirlerinin oluşumu için gerekli olabilir ve bu nedenle parthanatosu teşvik edebilir, ancak yüksek PARG aktivitesi ayrıca bu serbest PAR zincirlerini oluşumlarından sonra parçalayabilir ve bu nedenle parthanas aracılığıyla hücre ölümünü azaltabilir. Bu bağlamda, PARG'ın hem ekzo- hem de endoglikohidrolaz olarak hareket etmesine rağmen, ekzoglikohidrolaz aktivitesinin baskın olduğu düşünülmektedir, bu da PAR hidrolizinin çoğunlukla ADP-riboz monomerleri ürettiğini, serbest PAR zincirleri üretmediğini gösterir. Dahası, yüksek nükleer PARG katalitik aktivitesi, çekirdekte üretilen herhangi bir serbest PAR polimerinin sitozole önemli miktarlarda ulaşabilmesi için PARG aktivitesinden korunması gerektiği anlamına gelir. PARG'nin parthanatosa katkısının yorumlanmasındaki bir diğer karmaşıklık, uzun vadeli PARG delesyonunun PARP1 aktivasyonunu etkileyebilmesidir, çünkü PARP1 oto-modifikasyonu DNA bağlanmasını inhibe eder, böylece PARG KO hücrelerinde kendiliğinden oto-modifikasyona uğramış PARP1 birikimi, DNA hasarı kaynaklı PARilasyona girebilen PARP1 moleküllerinin popülasyonunu azaltabilir (Gogola et al., 2018; Moura et al., 2024).

ADP-riboz monomerleri ve Ca^{2+} salınımı

PAR sentezi sırasında salınan NAD^+ 'nın nikotinamid kısmı, NAD^+ kurtarma yoluyla NAD^+ 'ya geri dönüştürülürken, hedef proteinlere aktarılan ve daha sonra PAR/MAR hidrolazları tarafından serbest bırakılan ADP-riboz kısmı serbest ADP-riboz monomerleri üretir. Bu serbest ADP-riboz, kanal açılmasını düzenleyen iki ADP-riboz bağlanma bölgesi içeren kalsiyum kanalı TRPM2'ye bağlanabilir. TRPM2 hücre zarında yerleşik bir kanaldır ve bu nedenle yalnızca hücre dışı boşluktan Ca^{2+} girişlerine neden olabilirken, endoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınımı da parthanatosa katkıda bulunabilir (Moura et al., 2024).

ADP-ribozun AMP'ye parçalanması

Serbest ADP-riboz ayrıca Nudix süper ailesinin fosfodiesterazları tarafından AMP ve riboz-5-fosfata parçalanabilir. Bu enzimler ADP-ribozdaki fosfodiester bağıny hedef alır ve serbest ADPr'yi parçalayabilir veya daha önce ADP-ribozile edilmiş proteinlerde fosforiboz modifikasyonu bırakabilir, ancak protein fosforiboz modifikasyonunun tespiti şu anda *in vitro* reaksiyonlarla sınırlıdır. Ortaya çıkan riboz 5-fosfat, NAD⁺ kurtarma yolu için gerekli olan fosforibozil pirofosfat (PRPP) oluşumu da dahil olmak üzere birçok metabolik kadere sahip olabilir (Moura et al., 2024).

NAD⁺ kurtarma işleminin tam döngüsü, NAD⁺'ın PARP1 tarafından bir ADP-riboz birimine dönüştürülmesinden aynı karbon omurgalarını kullanarak tam bir NAD⁺ molekülüne dönüştürülmesine kadar, bir proteine bağlı her bir ADP-riboz birimi için dört yüksek enerjili fosfat grubunun enerjisini harcar. NAD(H) konsantrasyonlarının yaklaşık olarak 0,3 mM aralığında olduğu göz önüne alındığında, ATP konsantrasyonları ise sadece 10 kat daha yüksek, 3-4 mM aralığında, PARP1 tarafından hücresel NAD⁺'nin tam tüketimi ve bunun ardından kurtarılması, parthanatos sırasında ATP tükenmesine önemli bir katkıda bulunabilir. Bu Nudix'e bağlı kurtarma yolunun glikoliz inhibisyonuna kıyasla parthanatos sırasında enerji çöküşe göreceli katkıları belirsiz olsa da, ADP ve özellikle AMP birikimi PARP1 hiperaktivasyonundan sonra hücre ölümünde önemli bir sinyal olabilir (Moura et al., 2024).

AIF translokasyonu ve DNA parçalanması

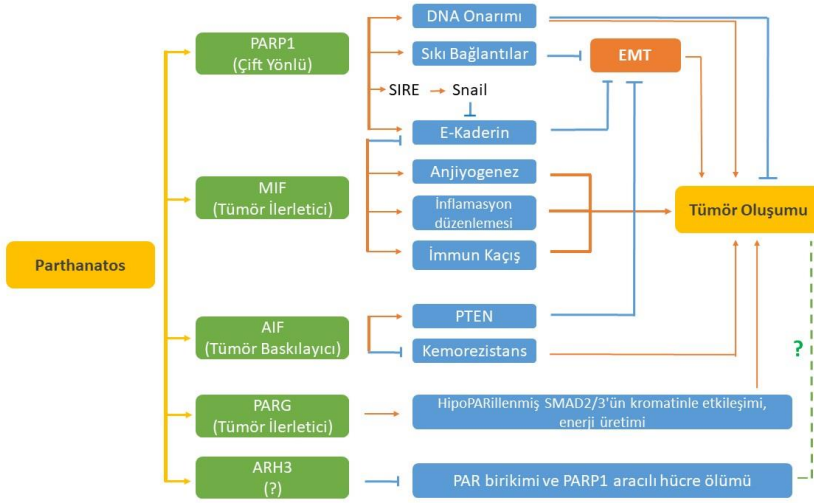
Apoptozis İndükleyici Faktör (AIF), solunum zinciri komplekslerinin bir araya getirilmesinde rol oynayan, aynı zamanda hücre ölüm mekanizmalarında da rol oynayan bir mitokondriyal flavoproteindir. Normalde mitokondriyal zarın iç kısmında, zarlar arası boşluğa bakan kısımda yer alır, ancak aynı zamanda dış mitokondriyal zarla gevşek bir şekilde ilişkili olarak da bulunabilir. PARP1 hiperaktivasyonuna yanıt olarak, AIF'nin genellikle mitokondriden çekirdeğe taşındığı gözlemlenmiştir, ancak PARP1'e bağlı hücre ölümünün bazı modelleri gözlemlenebilir AIF translokasyonuna yol açmaz, bu da parthanatos'un AIF'ye bağlı ve AIF'den bağımsız formlarının olabileceğini gösterir. Örneğin, retina hücreleri ve makrofajlar PARP1'e bağlı hücre ölümü indüksiyonundan sonra AIF translokasyonu sergilemiyor gibi görünmektedir. AIF'nin çekirdeğe taşınması bazı apoptotik uyarılara yanıt olarak da gözlemlenmektedir, ancak yakın zamanda PARP1 aktivasyonuna ile tetiklendiği de gösterilmiştir (Mashimo et al., 2021; Moura et al., 2024).

Parthanatos bağlamında, AIF'nin serbest PAR polimerleriyle doğrudan etkileşim yoluyla mitokondrilerden salındığı düşünülmektedir, ancak bu sürecin moleküler ayrıntıları şu anda belirsizdir. Alternatif olarak, AIF salınımı, bazı durumlarda Ca^{2+} bağımlı bir proteaz olan kalpain 1'e proteoliz yoluyla ilerleyebilir ve bu nedenle prensipte TRPM2'ye bağımlı Ca^{2+} girişlerine veya endoplazmik retikulum kalsiyum salınımına yanıt verebilir. Bazı parthanatos modellerinde, kalpain bölünmesinin AIF salınımında merkezi bir rol oynadığına ilişkin oldukça güçlü kanıtlar vardır. Mitokondriden AIF salınımına katkıda bulunan olası bir diğer mekanizma mitokondriyal geçirgenlik sağlayan geçiş gözenegidir. Bu, mitokondriyal iç zar boyunca küçük moleküllerin seçici olmayan difüzyonuna izin veren, mitokondriyal şişmeye ve yırtılmaya yol açabilen ve çeşitli hücre ölüm mekanizmalarıyla ilişkili olan iyi tanımlanmamış bir moleküler mekanizmadır (Moura et al., 2024).

AIF'nin çekirdeğe taşınması, hücre ölümüyle sonuçlanan büyük ölçekli DNA parçalanmasıyla ilişkilidir. AIF kaynaklı DNA parçalanması için iki mekanizma önerilmiştir. Birinci model, sitoplazmik AIF'nin makrofaj göçü inhibitör faktörü (MIF) ile etkileşime girmesi ve bunun nükleaz aktivitesine sahip olduğu belirlenen MIF'in nükleer translokasyonuna yol açmasıdır (Moura et al., 2024). Bu modelle uyumlu olarak, MIF nükleaz aktivitesinin spesifik bir inhibitörünün yakın zamanda parkinsonizmli bir fare modelinde hücreleri parthanatosdan koruduğu gösterilmiştir (Park et al., 2022). İkinci model, AIF'nin kendisinin nükleaz aktivitesi göstermesine dayanmaktadır; bu aktivitenin AIF, siklofilin A ve histon H2AX arasında oluşan bir kompleks aracılığıyla DNA'yı parçaladığı ileri sürülmektedir (Novo et al., 2023).

Parthanatos yolğunın tümör oluşumundaki işlevleri

PARP1'e bağılı parthanatos kaskadında işlev gören birden fazla molekülün tümör oluşumunda çeşitli şekillerde ve ayrı adımlarda rol aldığı gösterilmiştir (Şekil 1) (Zhou et al., 2021).



Şekil 1. Parthanatos ilişkili moleküler sinyallerin tümör proliferasyonu ve ilerlemedeki rolünün şematik gösterimi. Parthanatos kaskadında tümör patolojik süreçlerini bir dizi sinyal yolu aracılığıyla düzenlediği belirlenen beş ana molekül vardır. Bu beş molekül arasında PARP1, tümör patolojik sürecinde çift yönlü (Janus-faced) bir rol sergiler; PARG ve MIF tümör destekleyici etkiler sergilerken, AIF zıt bir etkiye sahiptir. Son olarak, ARH3'ün tümör oluşumundaki kesin rolü hala belirsizliğini korumaktadır. Ek olarak, PARP1, gelişmiş bir kemorezistans rolünü temsil ederken, AIF tümörlerde iyileştirilmiş bir kemorezistans direncini rolünü temsil eder. Yolağın-aktivasyonu kırmızı oklarla, inhibisyon ise mavi oklarla gösterilmiştir (Zhou et al., 2021).

1. Tümör oluşumunda çift yönlü PARP1

DNA hasarı onarımında DNA onarımı/replikasyonunu kolaylaştırıcı veya hücre ölümünü indüklemek için DNA parçalanması uyarıcısı olarak ikili doğasına paralel olarak, son çalışmalar PARP1'in çeşitli koşullara bağlı olarak tümör baskılayıcı veya tümör uyarıcı olabileceğini göstermiştir (Zhou et al., 2021).

PARP1, baz eksizyon onarımı (BER), tek zincirli kırılma (SSB) onarımı ve çift zincirli kırılma (DSB) onarım yolları dahil olmak üzere DNA onarım yollarına yardımcı olarak DNA hasarı onarım yanıtının bir parçası olarak hareket eder. Bunun aksine, DNA onarım işlev bozukluklarının yumuşak doku sarkomlarında hücre ilerlemesini, invazyonunu ve metastazını teşvik ettiği bilinmektedir. Bu bulgular PARP1'in tümör baskılayıcı bir şekilde hareket ettiğini göstermektedir.

Birkaç çalışma, kanser gelişiminin sıklığının PARP1 eksikliği durumunda daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Piskunova et al., 2008; Zhou et al., 2021).

Ayrıca, PARP1, tümör metastazıyla ilişkili temel bir süreç olan epitel mezenkimal geçişin (EMT) negatif düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir faktördür. E-kadherin (E-cad) ve hücre-hücre sıkı bağlantılarının (TJ'ler) kayıpları, EMT sürecindeki temel adımlardır. PARP1, Smad komplekslerinin bozulması yoluyla E-cad'yi yukarı düzenler ve TGF- β maruziyetini takiben hedef transkripsiyonu zayıflatır. Bu arada, PARP1 ayrıca TJ'lerin düzenlenmesi yoluyla EMT'yi negatif olarak düzenleyebilir (Lönn et al., 2010; Zhou et al., 2021).

Öte yandan, PARP-1'in tümör oluşumunun bir güçlendiricisi olarak hareket ettiği bildirilmiştir. PARP1'in daha yüksek ekspresyonu, tümör ilerlemesi ve kötü prognozla orantılıdır ve bu da genel sağkalım oranının ve hastalıksız sağkalımın azalmasıyla sonuçlanır. Snail ekspresyonu yukarı düzenlendiğinde PARP1'in EMT aktivasyonunu da indükleyebileceğine dair kanıtlar vardır. Snail ifadesi EMT süreci için kritiktir ve kanser hücrelerinde aşırı ifadesi E-cad kaybına neden olur. PARP1, integrin-bağlantılı kinaza yanıt veren element (integrin-linked kinase responsive element) bağlanarak ve E-cad'nin aşağı düzenlenmesi yoluyla Snail transkripsiyonunu sağlayabilir ve EMT aktivasyonuna yol açabilir. Bu bulgular, PARP1'in tümör metastazını desteklediğini göstermektedir. Ek olarak, PARP1 vimentinin promotör bölgesine bağlanabilir ve akciğer kanserinin ilerlemesini destekleyebilir (Batlle et al., 2000; Zhou et al., 2021).

Dahası, kemorezistans, epitelium yumurtalık kanseri ve meme adenokarsinomu gibi katı tümörlerde PARP1'in daha yüksek ifadesiyle önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Burada özellikle ilgi çekici olan, PARP1'in gelişmiş kemo-terapötik direncinin, aslında bir tümör inhibisyon mekanizması da olan DNA hasarının onarımına dayanmasıdır, bu özellik bir kez daha PARP1'in ikiliğini göstermektedir. Örneğin, birçok tümörde önemli klinik etkinliğe sahip birinci basamak kemoterapi ilacı olan platinin alkilasyonu, DNA adüktleriyle DNA hasarı oluşturabilir. PARP1 bu DNA adüktlerini giderebilir, DNA hasarını onarabilir ve son olarak platin direncine neden olabilir (Rabik & Dolan, 2007; Tangutoori, Baldwin, & Sridhar, 2015; Zhou et al., 2021).

PARP1'in DNA onarımı ve EMT'deki çift yönlü rolü, en azından kısmen, tümör oluşumu üzerinde paradoksal bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Birkaç çalışma, DNA ile N-terminal veya C-terminal DNA bağlanma alanında farklı PARP1 etkileşimlerinin PARP1'in farklı işlevlerine katkıda bulunduğunu bildirmiştir. Ek olarak, PARP1, kromatin modülasyonu, transkripsiyonel düzenleme, sentrozom ve hücre döngüsü düzenlemesi ve anjiyogenez gibi tümör oluşumu ve

tümör ilerlemesiyle ilgili diğer biyolojik süreçlerde yer almaktadır. Ancak, PARP1'in kesin işlevleri henüz net değildir ve PARP1'in farklı bağlamlarda düzenlenmesini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Rajawat, Shukla, & Mishra, 2017; Y. Wang et al., 2019; Zhou et al., 2021).

2. PARG'ın karsinogenezdeki işlevi

PARG, DNA hasarı kaynaklı hücre ölümünü önlemede önemli bir role sahiptir. Bir HeLa hücre modelinde, PARG'ın inhibe edilmesi, DNA zinciri onarımında gecikmeye ve X ışınlamasından sonra mitotik bozukluklara yol açmıştır. Sonuç olarak, PARG'ı tükenen hücreler radyosensitiftir ve mitotik bir hasarlanma ile ölürlür. Embriyonik trofoblast kök hücrelerinde PARG'ın yokluğu, genotoksik strese yanıt olarak artan DNA hasarına yol açmakta ve bu da kaspaz tarafından üretilen apoptotik sinyallerden bağımsız olarak çekirdeğe apoptozis indükleyen faktör (AIF) translokasyonunun artmasına neden olmaktadır (Bu, Kato, & Moss, 2019).

PARG embriyogenez için gereklidir. PARG aktivitesinden yoksun *Drosophila* mutantları, normal gelişim sıcaklıklarında larval aşamada öldürücülük göstermiştir. Yüksek sıcaklıklarda, hayatta kalan ve yetişkin aşamaya ilerleyen PARG mutantları, azalmış lokomotor aktivite ve kısa bir ömürle birlikte ciddi bir nörodejenereasyona uğramışlardır (Bu et al., 2019; Hanai et al., 2004).

Benzer şekilde, parg geninin tamamen yok edilmesi, bir fare embriyosunda öldürücü bir fenotip ile sonuçlanmıştır. PARG110 kaybı, PARG110^{-/-} MEF'lerde yüksek oranda kardeş kromatit değişimi (SCE), daha fazla mikronükleus ve yüksek derecede kromozomal aberasyona yol açmıştır. Bu MEF'ler, muhtemelen bozulmuş ATM (ataksi-telenjiyektazi, mutasyona uğramış) bağımlı onarım yolundan dolayı, H₂O₂'ye maruz kaldıklarında vahşi tipteki benzerlerine göre daha şiddetli DNA onarım kusurları göstermiştir. PARG110^{-/-} fareler kendiliğinden tümör geliştirmese de, dietilnitrozamin (DEN) tedavisi PARG110^{-/-} farelerde WT muadillerine kıyasla hepatosellüler karsinom (HCC) oranını büyük ölçüde artırmıştır. Tüm bu gözlemler PARG delesyonunun harici veya dahili stresi takiben karsinogenez riskini artırdığını göstermektedir (Bu et al., 2019; Min, Cortes, Herceg, Tong, & Wang, 2010).

3. ADP-ribozil-akseptör hidrolazların (ARH'ler) tümör oluşumundaki rolleri

Genetik olarak nakavt farelerden elde edilen kanıtlar, hidrolazların strese (örn. genotoksik hakaretler, oksidatif stres) yanıtı düzenlemede önemli olduğunu göstermektedir. Örneğin, PARG eksikliği tek başına tümör oluşumuna yol açmaz,

ancak genotoksik ajanlara karşı tümör oluşumunun duyarlılığını artırır (Bu et al., 2019).

Oksidatif stres koşulları altında, ARH3 eksikliği olan hücreler PAR birikiminde artış ve bazı tümörlerin büyümesini düzenlemede önemli bir rol oynayan PARP1 aracılı hücre ölümü göstermektedir. Buna ek olarak, ARH ailesinin bir diğer üyesi olan ARH1'in tümör baskılayıcı bir gen olarak hareket ettiği ve kanser tedavisi için umut verici bir hedef olduğunu gösterilmiştir. Bu nedenle, ARH3 tümör oluşumunun düzenlenmesinde rol oynayabilir, ancak tam rolü ve ayrıntılı düzenleyici mekanizmaları daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Zhou et al., 2021).

4. Tümör oluşumunda AIF

PARP-1 aşırı aktivasyonunun mitokondriden AIF salınımına yol açmaktadır. PARP-1 nakavt fare embriyonik fibroblastları ve nöronlarının AIF salınımını gerçekleştirmediği belirlenmiştir. Ek olarak, AIF tüketen antikörler hücrelere iletildiğinde PARP-1'e bağlı hücre ölümü azalmıştır (David, Andrabi, Dawson, & Dawson, 2009).

AIF, PTEN ile fiziksel olarak etkileşime girer ve oksidasyonunu engeller. AIF'in baskılanması, PTEN'in lipid fosfataz aktivitesinin oksidasyon aracılı inaktivasyonuna neden olur, ardından Akt kinazının aktivasyonu, Akt substratı GSK-3β'nin fosforilasyonu ve kanser hücrelerinde β-katenin sinyalleşmesinin aktivasyonu gelir. AIF, in vitro ve ortotopik olarak implante edilmiş ksenograftlarda kanser hücrelerinin EMT'sini ve metastazını engeller. Buna göre, AIF ekspresyonu, çoklu kökenli kanserlere sahip insan hastalarının sağkalımı ilişkilidir (Shen et al., 2015).

Oksidatif stres gibi patolojik koşullar altında, azalmış AIF ekspresyonu, kanser hücrelerinde Akt, GSK-3β ve WNT/β-kateninin artan aktivasyonu ile birlikte PTEN aktivitesinin oksidatif stres aracılı inaktivasyonuna yol açar ve nihayetinde EMT'nin uyarılmasına ve kanser hücrelerinin metastazına yol açar (Xiong et al., 2016).

Ek olarak, AIF'nin tümörlerde terapötik direnci iyileştirdiği bildirilmiştir. AIF'nin aşağı düzenlenmesi, küçük hücreli olmayan akciğer karsinomlarının kemoterapi direncini ve insan T hücreli lenfomanın radyasyona direncini indükler. Birlikte ele alındığında, AIF, PTEN'i koruyarak, EMT programını baskılayarak ve terapötik direnci baskılayarak tümör oluşumunu negatif olarak düzenler. Bu nedenle, AIF kanser karşıtı tedavide potansiyel bir hedef olabilir (Zhou et al., 2021).

5. Tümör oluşumunda Makrofaj göçü inhibitör faktörü

Makrofaj göçü inhibitör faktörü (MIF), son yıllarda çeşitli malign neoplazm tiplerinin patogeneğinde belirgin bir rol oynayan önemli bir inflamasyon aracısı olarak ortaya çıkmıştır. MIF, geniş bir biyolojik alanda aktivite gösterir ve çeşitli hücrelerel sinyal yollarıyla karmaşık bir etkileşim uygulayarak homeostaz dengesizliğine neden olan bir glikoproteindir. Deneysel ve klinik çalışmalar, yüksek MIF seviyelerinin neredeyse tüm insan kanser tiplerinde bulunduğunu ve tümörlerin görünüşte tüm gelişim aşamalarında rol oynadığını göstermektedir. MIF üretimi, tümör hücreleri tarafından yayılan bir otokrin sinyal ile tetiklenir ve sitokinlerin, kemokinlerin ve büyümenin yanı sıra tümörün büyümesine yol açan anjiyogenik faktörlerin üretimini uyarır, agresifliğini ve metastatik potansiyelini artırır. MIF, farklı faktörlerin neden olduğu strese yanıt olarak neredeyse tüm insan vücudu hücreleri tarafından üretilir ve kronik inflamasyon ve immünomodülasyon gibi patolojik durumlara yol açar, immün gözetimin ve tümörlere karşı bağışıklık tepkisinin baskılanması, anjiyogeneze ve karsinogeneze neden olur (Nobre et al., 2017).

Kanserde Partanatos Mekanizmalarına Yönelik Alternatif Terapötik Çözümler

E26 transformasyona özgü (ETS) faktör inhibitörü, p53 silinmiş kolon kanseri için umut verici bir tedavi seçeneği sunmaktadır. MAPK hiper-aktivasyonu ile indüklenen ETS1 aşırı ekspresyonunun p53 kaybı/düzensizliği, PARP1 aşırı ekspresyonu ve buna bağlı YK-4-279 aracılı parthanatos indüksiyonu ile sonuçlandığı düşünülmektedir (Dinhof et al., 2020).

PARP1 inhibitörleri klinik uygulamada iyi kullanılmıştır. Örneğin, talazoparib, ileri meme kanseri hastalarında progresyonsuz sağkalım üzerinde standart kemoterapiden daha iyi bir etkiye sahiptir (Litton et al., 2018). *Scutellaria barbata*'dan elde edilen sulu bir özüt olan BZL101, AIF translokasyonunu teşvik ederek meme kanserini inhibe eder ve bir faz I klinik çalışmada ileri meme kanseri hastaları için uygulanabilir ve güvenli olduğu doğrulanmıştır (Huang et al., 2022).

Gastrik kanserde (GC) parthanatosların moleküler özelliklerini araştırmak için çoklu omik algoritmaları entegre etmek için planlanan çalışmalarda, genomik mutasyonlar, transkriptom ekspresyonunun çeşitli insan tümörlerindeki parthanatosun omik özelliklerinin kapsamlı bir analizi gerçekleştirildiğinde, farklı parthanatos sinyallerine sahip GC hastalarının genellikle farklı bağışıklık mikroçevresi ve metabolik yeniden programlama özellikleri sergilediği ve bunun da farklı kli-

nik sonuçlara yol açtığı belirlenmiştir. Parthanatos sinyallemesinin ve klinik göstergelerin entegrasyonu, hastaların sağkalım sürelerini ve durumlarını doğru bir şekilde değerlendiren yeni sağkalım eğrilerinin oluşturulmasını sağlamıştır (Qiao et al., 2024).

Bir PARP1 inhibitörü olan rucaparib, mitokondriyal membran potansiyelini depolarize eder, PARP1, MIF ve AIF çekirdek translokasyonunu up-regüle eder, ardından oral skuamöz hücreli karsinom (OSCC) hücrelerinde parthanatosu zayıflatır. Ayrıca, oksaliptin, artan ROS üretimi yoluyla PARP1 aracılı parthanatosu uyararak OSCC hücrelerini baskılar (Li et al., 2021).

Bir PARG inhibitörü olan COH34, DNA hasarı sırasında katalitik alana bağlanarak DNA onarım faktörlerini yakalar. Sadece DNA onarım kusurları olan yumurtalık kanseri hücrelerini öldürmekle kalmaz, aynı zamanda hücreleri diğer DNA hasarı veren ajanlara karşı duyarlı hale getirir. COH34'ün PARP1 inhibitörüne dirençli yumurtalık kanseri hücrelerini öldürmede etkili olması da dikkat çekicidir (Chen & Yu, 2019).

Sonuç

1970'lerin sonlarında, Goodwin ve meslektaşları ilk olarak DNA hasarının NAD ve ATP seviyelerinin azalmasına neden olabileceğini ve PARP1 aktivitesinin bu etkinin merkezinde yer aldığını gösterdiler (Goodwin, Lewis, Davies, Skidmore, & Shall, 1978). O zamandan bu yana yaklaşık 50 yıllık araştırma, PARP1 hiperaktivasyonunu indükleyen bir dizi farklı uyarının ve PARP1 aktivasyonunun hücre ölümü ve doku hasarına katkıda bulunduğu çeşitli patolojik durumların tanımlanmasına yol açmıştır.

Parthanatos, PARP1'in DNA kırılmasıyla indüklenen aktivasyonu tarafından tetiklenir. PARP1'in kendisi de dahil olmak üzere proteinlerin poli (ADP-ribozil)asyonu (PARilasyon), DNA hasar bölgesinin yakınında DNA onarım efektör proteinlerinin toplanmasını kolaylaştırır ve böylece DNA onarımına katkıda bulunur. PARilasyon öncelikle bir hayatta kalma mekanizması olsa da, aşırı DNA hasarı yaşayan hücrelerde yüksek PARilasyon aktivitesi düzenlenmiş hücre ölümüne neden olabilir. PARP1 aracılı hücre ölümü ilk olarak Nathan Berger tarafından tanımlanmış olup (Berger, Sims, Catino, & Berger, 2020), enzimin substratı NAD⁺ ve sonuç olarak hücrelerdeki ATP'nin tükenmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Ancak daha sonra PARP1 aracılı hücre ölümü için sinyal yolunun metabolik çöküşten daha karmaşık olduğu kanıtlanmıştır (Robinson et al., 2019).

Parthanatos temel özellikleri şunlardır: kaspazlardan bağımsız olması; mitokondriyal membran depolarizasyonu ve sekonder ROS üretimi, Bcl-2'nin hücre koruyucu etkisinden bağımsızlık, hücre ölümü düzenlemesinde PARC ve PARP1 arasındaki sinerji (Robinson et al., 2019).

Parthanatosun retina hastalıkları, nörolojik hastalıklar, diyabet, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, iskemi reperfüzyon hasarı gibi farklı hastalıklarda ve yukarıda da bahsedildiği gibi kolon, yumurtalık, gastrik, oral skuamöz hücreli karsinom gibi çok çeşitli tümörlerde yaygın olarak rol oynadığı bildirilmektedir. Aşırı veya kusurlu parthanatos patolojik hücre hasarına katkıda bulunur; bu nedenle, parthanatos birçok hastalığın tedavisi ve önlenmesinde kritik öneme sahiptir (Huang et al., 2022).

KAYNAKLAR

- Andrabi, S. A., Umanah, G. K., Chang, C., Stevens, D. A., Karuppagounder, S. S., Gagné, J.-P., . . . Dawson, T. M. J. P. o. t. N. A. o. S. (2014). Poly (ADP-ribose) polymerase-dependent energy depletion occurs through inhibition of glycolysis. *111*(28), 10209-10214.
- Batlle, E., Sancho, E., Francí, C., Domínguez, D., Monfar, M., Baulida, J., & García de Herreros, A. J. N. c. b. (2000). The transcription factor snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells. *2*(2), 84-89.
- Berger, N., Sims, J., Catino, D., & Berger, S. (2020). *Poly (ADP-ribose) polymerase mediates the suicide response to massive DNA damage: studies in normal and DNA-repair defective cells*. Paper presented at the Proceedings of the International Symposia of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Volume 13 ADP-Ribosylation, DNA Repair and Cancer.
- Bu, X., Kato, J., & Moss, J. J. B. p. (2019). Emerging roles of ADP-ribosyl-acceptor hydrolases (ARHs) in tumorigenesis and cell death pathways. *167*, 44-49.
- Chen, S.-H., & Yu, X. J. S. a. (2019). Targeting dePARylation selectively suppresses DNA repair-defective and PARP inhibitor-resistant malignancies. *5*(4), eaav4340.
- David, K. K., Andrabi, S. A., Dawson, T. M., & Dawson, V. L. J. F. i. b. (2009). Parthanatos, a messenger of death. *14*, 1116.
- Dinhof, C., Pirker, C., Kroiss, P., Kirchhofer, D., Gabler, L., Gojo, J., . . . Ferk, F. J. C. (2020). p53 loss mediates hypersensitivity to ETS transcription factor inhibition based on PARylation-mediated cell death induction. *12*(11), 3205.
- Fu, D., Calvo, J. A., & Samson, L. D. J. N. R. C. (2012). Balancing repair and tolerance of DNA damage caused by alkylating agents. *12*(2), 104-120.
- Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., . . . Differentiation. (2018). Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *25*(3), 486-541.
- Gogola, E., Duarte, A. A., de Ruiter, J. R., Wiegant, W. W., Schmid, J. A., de Bruijn, R., . . . Annunziato, S. J. C. c. (2018). Selective loss of PARG restores PARylation and counteracts PARP inhibitor-mediated synthetic lethality. *33*(6), 1078-1093. e1012.
- Goodwin, P., Lewis, P., Davies, M., Skidmore, C., & Shall, S. J. B. e. B. A.-G. S. (1978). The effect of gamma radiation and neocarzinostatin of NAD and ATP levels in mouse leukaemia cells. *543*(4), 576-582.
- Hanai, S., Kanai, M., Ohashi, S., Okamoto, K., Yamada, M., Takahashi, H., & Miwa, M. J. P. o. t. n. a. o. s. (2004). Loss of poly (ADP-ribose) glycohydrolase causes progressive neurodegeneration in *Drosophila melanogaster*. *101*(1), 82-86.

- Hossain, M. I., Lee, J. H., Gagné, J. P., Khan, J., Poirier, G. G., King, P. H., . . . Andrabi, S. A. J. T. F. J. (2024). Poly (ADP-ribose) mediates bioenergetic defects and redox imbalance in neurons following oxygen and glucose deprivation. *38*(6), e23556.
- Huang, P., Chen, G., Jin, W., Mao, K., Wan, H., & He, Y. J. I. j. o. m. s. (2022). Molecular mechanisms of parthanatos and its role in diverse diseases. *23*(13), 7292.
- Katsyuba, E., Romani, M., Hofer, D., & Auwerx, J. J. N. m. (2020). NAD⁺ homeostasis in health and disease. *2*(1), 9-31.
- Li, D., Kou, Y., Gao, Y., Liu, S., Yang, P., Hasegawa, T., . . . Li, M. J. A. (2021). Oxaliplatin induces the PARP1-mediated parthanatos in oral squamous cell carcinoma by increasing production of ROS. *13*(3), 4242.
- Litton, J. K., Rugo, H. S., Ettl, J., Hurvitz, S. A., Gonçalves, A., Lee, K.-H., . . . Martin, M. J. N. E. J. o. M. (2018). Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *379*(8), 753-763.
- Liu, L., Li, J., Ke, Y., Zeng, X., Gao, J., Ba, X., . . . Sciences, M. L. (2022). The key players of parthanatos: opportunities for targeting multiple levels in the therapy of parthanatos-based pathogenesis. *79*, 1-15.
- Lönn, P., van der Heide, L. P., Dahl, M., Hellman, U., Heldin, C.-H., & Moustakas, A. J. M. c. (2010). PARP-1 attenuates Smad-mediated transcription. *40*(4), 521-532.
- Martínez-Morcillo, F. J., Cantón-Sandoval, J., Martínez-Menchón, T., Corbalán-Vélez, R., Mesa-del-Castillo, P., Pérez-Oliva, A. B., . . . Immunology, C. (2021). Non-canonical roles of NAMPT and PARP in inflammation. *115*, 103881.
- Mashimo, M., Onishi, M., Uno, A., Tanimichi, A., Nobeyama, A., Mori, M., . . . Kato, J. J. J. o. B. C. (2021). The 89-kDa PARP1 cleavage fragment serves as a cytoplasmic PAR carrier to induce AIF-mediated apoptosis. *296*.
- Min, W., Cortes, U., Herceg, Z., Tong, W.-M., & Wang, Z.-Q. J. C. (2010). Deletion of the nuclear isoform of poly (ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) reveals its function in DNA repair, genomic stability and tumorigenesis. *31*(12), 2058-2065.
- Moura, R. D. d., Mattos, P. D. d., Valente, P. F., Hoch, N. C. J. G., & Biology, M. (2024). Molecular mechanisms of cell death by parthanatos: More questions than answers. *47*(Suppl 1), e20230357.
- Nishida, T., Naguro, I., & Ichijo, H. J. C. D. D. (2022). NAMPT-dependent NAD⁺ salvage is crucial for the decision between apoptotic and necrotic cell death under oxidative stress. *8*(1), 195.
- Nobre, C. C. G., de Araújo, J. M. G., Fernandes, T. A. A. d. M., Cobucci, R. N. O., Lanza, D. C. F., Andrade, V. S., . . . Research, O. (2017). Macrophage migration inhibitory factor (MIF): biological activities and relation with cancer. *23*, 235-244.

- Novo, N., Romero-Tamayo, S., Marcuello, C., Boneta, S., Blasco-Machin, I., Velázquez-Campoy, A., . . . Medina, M. J. P. n. (2023). Beyond a platform protein for the degradosome assembly: The Apoptosis-Inducing Factor as an efficient nuclease involved in chromatinolysis. *2*(2), pgac312.
- O'Sullivan, J., Tedim Ferreira, M., Gagné, J.-P., Sharma, A. K., Hendzel, M. J., Masson, J.-Y., & Poirier, G. G. J. N. C. (2019). Emerging roles of eraser enzymes in the dynamic control of protein ADP-ribosylation. *10*(1), 1182.
- Olsson, A.-K., & Cedervall, J. J. F. i. I. (2016). NETosis in cancer–platelet–neutrophil crosstalk promotes tumor-associated pathology. *7*, 373.
- Palazzo, L., Leidecker, O., Prokhorova, E., Dauben, H., Matic, I., & Ahel, I. J. E. (2018). Serine is the major residue for ADP-ribosylation upon DNA damage. *7*, e34334.
- Park, H., Kam, T.-I., Peng, H., Chou, S.-C., Mehrabani-Tabari, A. A., Song, J.-J., . . . Rao, A. S. J. C. (2022). PAAN/MIF nuclease inhibition prevents neurodegeneration in Parkinson's disease. *185*(11), 1943-1959. e1921.
- Pascal, J. M. J. C. O. i. S. B. (2023). PARP–nucleic acid interactions: Allosteric signaling, PARP inhibitor types, DNA bridges, and viral RNA surveillance. *81*, 102643.
- Piskunova, T. S., Yurova, M. N., Ovsyannikov, A. I., Semenchenko, A. V., Zabezhinski, M. A., Popovich, I. G., . . . research, g. (2008). Deficiency in poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) accelerates aging and spontaneous carcinogenesis in mice. *2008*(1), 754190.
- Qiao, X., Sun, J., Ren, P., Guo, H., Xu, H., Bao, C., & Jiang, C. J. A. (2024). Integrated single-cell sequencing, spatial transcriptome sequencing and bulk RNA sequencing highlights the molecular characteristics of parthanatos in gastric cancer. *16*(6), 5471.
- Rabik, C. A., & Dolan, M. E. J. C. t. r. (2007). Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *33*(1), 9-23.
- Rack, J. G. M., Palazzo, L., Ahel, I. J. G., & development. (2020). (ADP-ribosyl) hydrolases: structure, function, and biology. *34*(5-6), 263-284.
- Rajawat, J., Shukla, N., & Mishra, D. P. J. M. R. R. (2017). Therapeutic targeting of poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) in cancer: Current developments, therapeutic strategies, and future opportunities. *37*(6), 1461-1491.
- Robinson, N., Ganesan, R., Hegedűs, C., Kovács, K., Kufer, T. A., & Virág, L. J. R. b. (2019). Programmed necrotic cell death of macrophages: Focus on pyroptosis, necroptosis, and parthanatos. *26*, 101239.
- Schweichel, J. U., & Merker, H. J. J. T. (1973). The morphology of various types of cell death in prenatal tissues. *7*(3), 253-266.

- Shen, S. M., Guo, M., Xiong, Z., Yu, Y., Zhao, X. Y., Zhang, F. F., & Chen, G. Q. J. E. r. (2015). AIF inhibits tumor metastasis by protecting PTEN from oxidation. *16*(11), 1563-1580.
- Suskiewicz, M. J., Prokhorova, E., Rack, J. G., & Ahel, I. J. C. (2023). ADP-ribosylation from molecular mechanisms to therapeutic implications. *186*(21), 4475-4495.
- Tangutoori, S., Baldwin, P., & Sridhar, S. J. M. (2015). PARP inhibitors: A new era of targeted therapy. *81*(1), 5-9.
- Wang, J.-Q., Tang, Y., Li, Q.-S., Xiao, M., Li, M., Sheng, Y.-T., . . . Wang, Y.-L. J. O. r. (2019). PARG regulates the proliferation and differentiation of DCs and T cells via PARP/NF- κ B in tumour metastases of colon carcinoma. *41*(5), 2657-2666.
- Wang, Y., Kim, N. S., Haince, J.-F., Kang, H. C., David, K. K., Andrabi, S. A., . . . Dawson, T. M. J. S. s. (2011). Poly (ADP-ribose)(PAR) binding to apoptosis-inducing factor is critical for PAR polymerase-1-dependent cell death (parthanatos). *4*(167), ra20-ra20.
- Wang, Y., Luo, W., & Wang, Y. J. D. r. (2019). PARP-1 and its associated nucleases in DNA damage response. *81*, 102651.
- Xiong, Z., Guo, M., Yu, Y., Zhang, F.-F., Ge, M.-K., Chen, G.-Q., & Shen, S.-M. J. C. (2016). Downregulation of AIF by HIF-1 contributes to hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition of colon cancer. *37*(11), 1079-1088.
- Yang, L., Guttman, L., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. J. B. P. (2024). Parthanatos: Mechanisms, Modulation, and therapeutic prospects in neurodegenerative disease and stroke. 116174.
- Zhou, Y., Liu, L., Tao, S., Yao, Y., Wang, Y., Wei, Q., . . . Deng, Y. J. P. r. (2021). Parthanatos and its associated components: promising therapeutic targets for cancer. *163*, 105299.



BÖLÜM 14

Meme Kanserinde m6A RNA Metilasyonunun Rolü

Aylin Kanlı¹

¹ Doç. Dr., Kocaeli Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-0674-0072

Giriş

Meme kanseri, dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen kanser türlerinden biri olup, ölüm oranları açısından da ciddi bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir (Sung ve ark., 2020). Hastalığın moleküler düzeydeki karmaşık yapısını anlamak, etkili tanı, prognostik araçlar ve tedavi yöntemleri geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir (Trayes ve Cokenakes, 2021; García-Aranda ve ark., 2021). Hedefli tedavilerdeki ilerlemeye rağmen, tümör heterojenliği ve tedavi direnci önemli zorluklar sunmaya devam etmektedir (Pasha ve Turner, 2021). Son çalışmalar, yaklaşık 200 farklı modifikasyonun tanımlandığı kanser biyolojisinde RNA modifikasyonlarının önemli rolünü vurgulamaktadır (Boccaletto ve ark., 2021; Xuan ve ark., 2021). Bunlar arasında metilasyon özellikle önemlidir ve metilasyonla ilişkili faktörler, kanser ilerlemesini, metastazı ve tedavi direncini etkileyen RNA metabolizmasının temel düzenleyicileri olarak ortaya çıkmaktadır (Delaunay ve Frye, 2019; Barbieri ve Kouzarides, 2020). Bu bağlamda, epitranskriptomik modifikasyonlar, özellikle RNA metilasyonu, son yıllarda dikkat çekici bir araştırma alanı haline gelmiştir.

Bu kitap bölümü, meme kanserinde temel RNA metilasyonunun, özellikle N6-metiladenozin (m6A) rolüne odaklanmaktadır. Ayrıca m6A "yazarlarının", "okuyucularının" ve "silgilerinin" tümör davranışını düzenlemedeki işlevleri ve düzensizliklerinin kemoterapi direnci üzerindeki etkilerine ve klinik potansiyeline değinilmiştir.

RNA Metilasyonu ve Meme Kanserinde N6-methyladenosine (m6A) Modifikasyonun Rolü

RNA metilasyonu, gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel seviyede düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Fu ve ark., 2014; Wiener ve Schwartz, 2021). Bu modifikasyonlar arasında, N6-metiladenozin (m6A) en yaygın, dinamik ve işlevsel olarak anlamlı olanıdır. m6A modifikasyonu, mRNA'nın stabilitesi, translasyonu, nükleus-sitoplazma taşınması ve splicing süreçlerini etkileyerek hücrel işlevler üzerinde belirleyici bir rol oynar (Wang ve ark., 2014; Wang ve ark., 2015; Xiang ve ark., 2017; Han ve ark., 2021). 2012'de yapılan bir çalışmada, m6A-seq ile insan gen transkriptlerinde 10.000'den fazla korunan m6A bölgesi tespit edilmiş ve bu bölgelerin genellikle durdurma kodonlarının yakınında yoğunlaştığı gösterilmiştir (Dominissini ve ark., 2012).

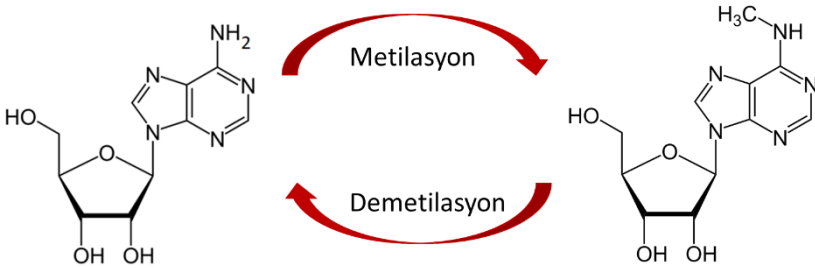
N6-metiladenozin (m6A), RNA üzerindeki adenosin bazlarının 6. pozisyonuna metil grubu eklenmesiyle oluşur ve mRNA'da en yaygın görülen kimyasal modifikasyondur (Şekil 1). Bu modifikasyon, "yazıcılar" (writers), "siliciler"

(erasers) ve "okuyucular" (readers) olarak adlandırılan protein kompleksleri tarafından düzenlenir (Şekil 2).

Yazıcılar: m6A modifikasyonunu gerçekleştiren METTL3, METTL14 ve WTAP gibi metiltransferaz kompleksleridir.

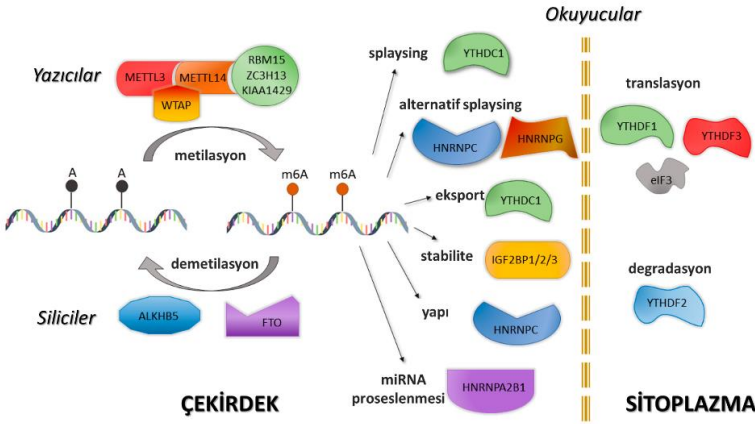
Siliciler: FTO ve ALKBH5 gibi demetilazlar, m6A modifikasyonunu geri çevirebilir ve epitranskriptomik esnekliği sağlar.

Okuyucular: YTHDF1, YTHDF2 ve YTHDC1 gibi proteinler, m6A'yı tanıyarak bu modifikasyona bağlı biyolojik süreçleri düzenler (Fu ve ark., 2014).



Şekil 1. N6–Metiladenozin (m6A) modifikasyonu (Kanli, 2023)

METTL3-METTL14 kompleksi ve YTH ailesi gibi önemli düzenleyiciler m6A'nın işlevini kontrol ederken, araştırmalar m6A ile ilişkili tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) ve meme kanseri patogenezi arasında bir bağlantı ortaya koymuştur. Örneğin, rs4829 ve rs9610915 SNP'leri meme kanseriyle ilişkilendirilmiştir (Xuan ve ark., 2021). Ayrıca, m6A modifikasyonunun lncRNA HO-TAIR'in işlevini düzenlediği ve TNBC hücrelerinin büyümesi ile invazyonunu etkilediği gösterilmiştir (Porman ve ark., 2022).



Şekil 2. mRNA'nın düzenlenmesinde N6-metiladenozin "yazarlarının", "silgilerinin" ve "okuyucularının" rolleri (Wardowska A., 2021'den uyarlanmıştır.)

RNA metilasyonları arasında en kapsamlı şekilde araştırılan modifikasyonlardan biri olan N6-metiladenozin (m6A), tümör metabolizmasında önemli bir rol oynadığına dair giderek artan kanıtlara sahiptir. Dinamik ve geri dönüşümlü yapısı sayesinde m6A, kanser prognozunun öngörülmesinde biyobelirteç olarak kullanılma ve aynı zamanda terapötik hedef olarak değerlendirilme potansiyeline sahip olup, bu alanda umut verici bir gelecek vadetmektedir. Meme kanseri, m6A düzenlemesinin hem tümör baskılayıcı hem de onkojenik etkiler gösterebildiği bir hastalıktır. Bu, m6A düzenleyici proteinlerin ve hedef mRNA'ların tümör alt tipine ve hücrel bağlama bağlı olarak farklı etkiler gösterebilmesiyle ilişkilidir.

Meme Kanserinde m6A Yazarlarının Rolü

METTL3, ilk olarak tek başına bir m6A metiltransferaz olarak tanımlanmışken, daha sonra METTL14 (METTL3'ün heterodimerik partneri) ve kofaktörleri WTAP'ın keşfi, m6A mekanizmasının daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılmasına olanak sağlamıştır (Liu ve ark., 2014). Günümüzde, m6A yazar protein ailesinin METTL3-METTL14 kompleksi, WTAP, METTL16, RBM15, RBM15B ve ZC3H13 gibi bileşenlerden oluştuğu bilinmektedir (Yang ve ark., 2018). Yuan ve çalışma arkadaşları, meme kanserinde m6A metilasyon düzenleyicilerinin ve tümör bağışıklık mikroçevresi (TIME) ile bağlantılı bir on gen tabanlı risk puanı sistemi geliştirmişlerdir. N6-metiladenozin modifikasyon modellerinin 31 düzenleyici üzerinden değerlendirilmesi, m6A'nın meme kanserinde TIME'ı düzenlemede kritik bir rol oynadığını ortaya koymuştur (Yuan ve ark., 2022). METTL3'ün LATS1 mRNA'sındaki m6A modifikasyonunu katalize ettiği ve bu modifikasyonun YTHDF2 okuyucu proteinini tarafından tanınarak LATS1 transk-

riptinin dengesizleşmesine yol açtığı bulunmuştur. LATS1, organ gelişimini destekleyen ve tümör gelişimini baskılayan bir tümör baskılayıcı gen (TSG) olarak işlev görmektedir. METTL3 ve YTHDF2 proteinlerinin eksikliği, meme kanseri gelişimini önemli ölçüde baskılayabilir (Xu ve ark., 2023). Ayrıca, MAGI3 ve muhtemelen LATS1 ve BRCA1 gibi diğer TSG'lerin intronik erken (prematür) poliadenilasyonu (pPA), meme kanseri hücrelerinde büyük iç ekzonlardaki azalmış m6A seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Ni ve ark., 2023).

METTL3 ve m6A'nın, meme kanseri metastazı ile tedavi direncini teşvik eden düzenleyici rolleri de dikkat çekmiştir. HER-2 pozitif meme kanseri hastalarında yaygın olarak kullanılan hedefe yönelik ilaçlardan biri olan trastuzumabın, METTL3/YTHDF2 aracılığıyla lncRNA AGAP2-AS1'in düzensizliğini tetiklediği ve bu mekanizmanın meme kanserinde trastuzumab direncini artırdığı son çalışmalarla ortaya konulmuştur (Cai ve ark., [26]. Ayrıca, METTL3'ün N6-metilasyon seviyelerini ve PD-L1 ekspresyonunun birikimini artırarak meme kanserinde antitümör bağışıklığı ve T hücresi infiltrasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Bu durum, PD-L1'in yüksek seviyelerde düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (Wan ve ark., 2022). METTL3'ün KRT7 mRNA stabilitesini ve çeviri etkinliğini artırarak meme kanserinin akciğere metastazını hızlandırdığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, N6-metillenmiş GPRC5A aracılığıyla aktive edilen MTOR sinyal yolu üzerinden üçlü negatif meme kanserinde (TNBC) karaciğer metastazını ve docetaxel tedavisine karşı direnci güçlendirdiği de belirtilmiştir (Chen ve ark., 2021; Ou ve ark., 2024).

Başka bir çalışmada, METTL3'ün okuyucu protein IGF2BP3 ile etkileşime girerek HYOU1 mRNA'sının N6-metilasyonunu ve stabilitesini düzenlediği ve bu mekanizmanın doksorubisin direnci kazandırmada sinerjik bir rol oynadığı gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2024). Ayrıca, METTL3 kaynaklı m6A modifikasyonlarının circRNA'ların düzenlenmesi üzerindeki etkisi, m6A RNA immünoçöktürmesi yöntemiyle incelenmiştir. Araştırma, METTL3 tarafından m6A'ya bağımlı olarak modüle edilen ve meme kanserinde yukarı regüle edilen circMETTL3'ün, hücre büyümesini, göçünü, invazyonunu ve in vivo tümör oluşumunu teşvik edebileceğini ortaya koymuştur. Bu mekanizmanın, circMETTL3'ün miR-31-5p'ye karşı rekabetçi bir endojen RNA (ceRNA) olarak işlev görmesi ve miR-31-5p'nin siklin bağımlı kinaz 1 (CDK1) üzerindeki baskılayıcı etkisini azaltmasıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir (Li ve ark., 2021). Ek olarak, Wang ve arkadaşları, METTL3'ün Bcl-2'yi hedef alarak hücre çoğalmasını ve apoptozu kontrol ettiğini göstermiştir (Wang ve ark., 2020). Gong ve arkadaşları ise METTL14 ve ZC3H13'ü meme kanserinde tümör baskılayıcı genler

olarak tanımlamış ve bu genlerin Wnt sinyal yolu antagonisti ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini rapor etmiştir (Gong ve ark. 2020). Dahası, Peng ve arkadaşları, AURKA kaynaklı m6A modifikasyonunun METTL14'ün ubiquitinasyon ve degradasyonunu düzenlediğini, bunun da DROSHA mRNA'sını stabilize ederek meme kanseri hücrelerinde kök hücre benzeri özellikleri desteklediğini ortaya koymuştur (Peng ve ark., 2021). Son olarak, METTL16'nın m6A modifikasyonu aracılığıyla GPX4 ekspresyonunu artırdığı ve ferroptozu önleyerek meme kanseri progresyonunu desteklediği gösterilmiştir (Ye ve ark., 2023).

Meme Kanseri m6A Okuyucularının Rolü

Daha önce bahsedilen YTHDF2'nin yanı sıra, m6A modifikasyonunu tanıyan ve bağlanan YTH domain ailesinin diğer iki üyesi de kanserin tanı ve prognoz biyobelirteçleri olarak önemli bir rol oynamaktadır. YTHDF1'in meme kanseri hücrelerinde büyüme, invazyon, göç, epitel-mezenkimal dönüşüm (EMT), DNA hasarı onarımı ve DNA replikasyonunu destekleyerek meme kanseri ilerlemesine, lenf nodu invazyonuna, uzak metastaza ve DNA'ya zarar veren kemoterapi ilaçlarına karşı direnç gelişimine katkı sağladığı bulunmuştur (Sun ve ark., 2022; Chen ve ark., 2022). Ayrıca, m6A modifikasyonuna bağlı YTHDC1'in, üçlü negatif meme kanserinin (TNBC) saldırganlık ve glikoliz süreçlerinde önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir (Shen ve ark., 2024). YTHDF3 ise ST6GALNAC5, GJA1, EGFR ve VEGFA gibi hedefleri modüle ederek meme kanserinin beyin metastazını artırırken, beyin mikroçevresiyle tümör hücreleri arasındaki etkileşimi düzenler. YTH domain ailesi üyelerinin yüksek ekspresyon seviyeleri, meme kanseri hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. (Chang ve ark., 2020).

Önemli m6A okuyucuları arasında yer alan IGF2BP ailesi (IGF2BP1, IGF2BP2 ve IGF2BP3), tipik olarak mRNA stabilitesini m6A modifikasyonuna bağlı olarak düzenler. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, IGF2BP3'ün m6A'ya bağımlı şekilde NF1 mRNA'sını dengesizleştirerek, üçlü negatif meme kanseri (TNBC) hücrelerinin çoğalmasını hızlandırdığı gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2023). Xia ve arkadaşları ise IGF2BP3'ün m6A ile modifiye edilmiş CDK6'nın transkripsiyon başlatma sürecini desteklemek amacıyla EIF4A1'i aktive ederek, TNBC'deki hücre döngüsünün ilerlemesine katkı sağladığını bulmuşlardır (Xia ve ark., 2024). Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada, TNBC'deki m6A modifikasyonları ve gen kümeleri temelinde yapılan kapsamlı bir sınıflandırmanın prognostik değeri tartışılmıştır. Bu çalışmaya göre, RBM15B, IGFBP3 ve YTHDF2'nin yüksek ekspresyon seviyelerinin olumsuz prognozla ilişkili olduğu, WTAP'ın ise umut verici bir prognostik işaret olduğu belirtilmiştir (Porman

ve ark., 2022). Bir başka önemli m6A okuyucu olan HNRNPC ise, özellikle östrojen reseptörü pozitif meme kanserlerinde, WDR77 mRNA'sının stabilizasyonunu artırarak tümör hücre döngüsünü ve hücre çoğalmasını yönlendiren bir rol oynadığı iddia edilmiştir (Xu ve ark., 2024). Ayrıca, yeni tanımlanan m6A okuyucusu LRPPRC'nin m6A modifikasyonuna bağlı olarak metabolik yeniden programlamayı değiştirerek, TNBC ilerlemesini destekleyebileceği ortaya konmuştur (Yu ve ark., 2024).

Meme Kanseri m6A Silicilerinin Rolü

Son yıllarda, meme kanseri kemorezistansı, epitel-mezenkimal dönüşüm (EMT) yeteneği, tümör oluşumu ve ilerlemesi üzerinde m6A silgilerinin önemli düzenleyici roller üstlendiği giderek daha fazla vurgulanmaktadır. 2011 yılında ilk m6A demetilaz olarak tanımlanan FTO (yağ kütlesi ve obeziteyle ilişkili protein), bu alandaki keşiflerin temelini atmıştır (Jia ve ark., 2011). Yaşlanan nötrofiller tarafından üretilen ve PIWI ile etkileşen bir RNA olan PiR-17,560, meme kanserinde FTO ekspresyonunun artmasına yol açabilir. Bu, ZEB1 mRNA'sının m6A metilasyonunun azalmasına, dolayısıyla stabilitesinin artmasına neden olur ve böylece kanser hücrelerine kemoterapi direnci ile epitel-mezenkimal dönüşüm (EMT) yeteneği kazandırır. Özellikle, bu sinyal yolunda YTHDF2'nin de yer aldığı ve işlevsel olarak önemli olduğu bulunmuştur (Ou ve ark., 2022). Ayrıca, Niu ve diğerleri, FTO'nun BNIP3'ü inhibe ederek meme kanseri tümör progresyonunu destekleyen bir m6A demetilazı olarak işlev gördüğünü ifade etmişlerdir (Niu ve ark., 2019).

FTO'nun yanı sıra, ALKBH5 de meme kanseriyle ilişkilendirilen en iyi bilinen m6A demetilazlardan biridir (Woodcock ve ark., 2024). Kanser hücreleri, RNA m6A modifikasyonlarını dinamik bir şekilde düzenleyerek çeşitli çevresel stres koşullarına uyum sağlamaktadır. Hipoksi koşullarında, HIF'e bağlı olarak ALKBH5 ekspresyonunun arttığı ve bu modülasyonun NANOG mRNA'sının demetilasyonuna yol açarak stabilitesini artırdığı, bu şekilde meme kanseri kök hücrelerinin fenotipini ve tümör oluşumunu desteklediği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2016). ALKBH5, yalnızca meme kanserinin oluşumunu ve gelişimini değil, aynı zamanda kanser tedavisinin etkinliğini de etkileyebilir. Örneğin, doksorubisin tedavisi gören meme kanseri hücrelerinde, RNA m6A modifikasyonunun 6. pozisyondaki metilasyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Bu bağlamda, protein arginin metiltransferaz 5 (PRMT5), ALKBH5'in nükleer translokasyonunu artırarak doksorubisin kaynaklı RNA m6A modifikasyonlarını önler ve bu da tedavinin etkinliğini zayıflatır (Wu ve ark., 2022). Ayrıca, ALKBH5, GLUT4 mRNA'sının m6A modifikasyonlarını demetile ederek, HER2 hedefli tedaviye karşı direnç gelişimine katkı sağlar (Liu ve ark., 2022).

Toparlamak gerekirse, mevcut çalışmalar, m6A modifikasyonunun ve onunla ilişkili enzimlerin meme kanseri biyolojisinde kritik roller oynadığını açıkça ortaya koymaktadır. Bu epigenetik düzenleme, tümör oluşumu, ilerlemesi, metastazı ve prognozu gibi kanserin pek çok aşamasında işlev görmektedir. Tablo 1’de m6A RNA modifikasyonunun farklı düzenleyicilerinin meme kanserindeki rolleri özetlenmiştir (Tablo 1) (Dai ve ark., 2024).

Tablo 1. Meme kanserinde m6A RNA modifikasyonunun farklı düzenleyicilerinin rolü

Gen/Protein	Fonksiyonu
Yazıcılar	
METTL3	Tümör büyümesini, metastazı ve tedavi direncini destekler.
METTL14	Kanser hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü baskılar.
METTL16	Kanser ilerlemesini destekler.
RBM15B	Kötü prognozla ilişkilidir.
WTAP	Umut vadeden prognozla olumlu ilişkilidir.
Okuyucular	
YTHDF1	Tümör büyümesini, metastazını ve kemoterapi direncini kolaylaştırır.
YTHDF2	Tümör metastazını ve terapi direncini destekler.
YTHDF3	Beyin metastazını artırır.
IGF2BP3	Kanser hücrelerinin çoğalmasını ve terapi direncini kolaylaştırır.
ZC3H13	Kanser hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü baskılar.
HNRNPC	Kanser hücrelerinin büyümesini kolaylaştırır.
LRPPRC	Kanser ilerlemesini destekler.
Siliciler	
FTO	Kanser hücrelerine kemoterapi direnci ve EMT yeteneği kazandırır.
ALKBH5	Tümör oluşumunu ve kemoterapi direncini destekler.

m6A ve Meme Kanseri Alt Tipleri

Meme kanseri heterojen bir hastalık olduğundan, m6A düzenlemeleri tümör alt tiplerine göre farklılık gösterebilir. Östrojen reseptörü pozitif (ER+) tümörlerde, m6A düzenleyicilerinin hormon yanıt yollarını etkileyerek tümör progresyonuna katkıda bulunduğu bulunmuştur (Chen ve ark., 2024a). Triple Negatif

Meme Kanseri (TNBC), diğer alt tiplere kıyasla daha agresif bir klinik seyir gösterir ve m6A düzenleyicilerinin TNBC'deki rolleri giderek daha fazla ilgi çekmektedir. METTL3'ün TNBC hücre proliferasyonunu desteklediği ve metastatik kapasiteyi artırdığı rapor edilmiştir (Wu ve ark., 2023).

m6A'nın Klinik Potansiyeli

m6A düzenleyicilerinin ve m6A modifikasyonunun meme kanseri prognozunda ve tedaviye yanıtın tahmininde biyobelirteç olarak kullanılması, son yıllarda dikkat çeken bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu düzenleyiciler, RNA'nın kaderini belirleyen önemli epigenetik faktörler olarak, hem tümör biyolojisini anlamada hem de klinik yönetimde değerli bilgiler sunmaktadır. Örneğin, METTL3 veya FTO ekspresyon düzeylerinin, tümör agresifliği, metastatik potansiyel ve hasta sağ kalımı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wang ve ark., 2021). METTL3'ün yüksek ekspresyonu, agresif tümör davranışı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilirken, FTO'nun aşırı aktivitesi, kemoterapi direnci ve metastaz yeteneğini artıran mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir.

Bu bağlamda, m6A düzenleyicileri yalnızca biyobelirteç olarak değil, aynı zamanda potansiyel terapötik hedefler olarak da değerlendirilmiştir. Özellikle METTL3 inhibitörlerinin geliştirilmesi, onkojenik mRNA stabilizasyonunu azaltarak tümör büyümesini ve ilerlemesini engellemek için umut verici bir strateji olarak öne çıkmaktadır. METTL3'ün hedeflenmesi, özellikle kanser hücrelerinde translasyon etkinliğini ve mRNA stabilitesini azaltarak tümör progresyonunu durdurabilir (Xiao ve ark., 2024). Buna ek olarak, FTO inhibitörlerinin, ilaç direncini kırmada etkili olduğu ve bu inhibitörlerin, özellikle kemoterapiye direnç gösteren kanser türlerinde kullanılmasıyla tedavi etkinliğinin artırılacağı bildirilmiştir (You ve ark., 2022).

m6A modifikasyonlarının tümör immün mikroçevresini şekillendirmedeki etkisi, immünoterapilere duyarlılığı artırma potansiyelini de ortaya koymaktadır. Özellikle METTL3'ün, bağışıklık kaçış mekanizmalarını destekleyen PD-L1 ekspresyonunu artırdığı ve bu durumun bağışıklık sistemi tarafından tümörlerin hedef alınmasını zorlaştırdığı gösterilmiştir. METTL3 inhibitörlerinin, immünoterapilere duyarlılığı artırarak bağışıklık sisteminin tümörlere karşı daha etkili bir şekilde harekete geçmesini sağladığı görülmüştür. Benzer şekilde, FTO'nun immün mikroçevredeki düzenleyici rolü, tümörle mücadelede bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu destekleyen yeni hedefler sunmaktadır. Bu nedenle, m6A hedefli terapiler ile immünoterapilerin kombinasyonu, tedavi etkinliğini artırabilecek yenilikçi bir strateji olarak değerlendirilmektedir (Chen ve ark., 2024b).

Bu alışmalar göstermektedir ki m6A modifikasyonları ve düzenleyicileri, meme kanseri tedavisinde hem biyobelirteç hem de terapötik hedef olarak büyük bir potansiyele sahiptir. Bu hedeflere yönelik daha fazla araştırma, tedaviye dirençli veya agresif meme kanseri alt tiplerinde yeni ve etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Sonuç ve Gelecek Perspektifler

m6A RNA metilasyonu, meme kanserinin moleküler patogenezi anlamada ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında devrim niteliğinde bir araç olarak öne çıkmaktadır. Ancak, m6A modifikasyonlarının hücresel bağlamdaki dinamik etkilerini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Özellikle, m6A düzenleyicilerin farklı tümör alt tiplerinde gösterdiği etkilerin detaylandırılması, daha etkili tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, m6A modifikasyonu ve ilgili enzimlerin biyolojik ve klinik anlamdaki rolünü anlamaya yönelik gelecekteki araştırmalar, meme kanserinin daha iyi yönetilmesine ve hastalara kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri sunulmasına katkıda bulunabilir. Bu bağlamda, m6A düzenleyicilerinin inhibitörleri veya aktivatörleri gibi hedefe yönelik tedavi yaklaşımları, meme kanseri yönetiminde devrim yaratma potansiyeline sahiptir.

Kaynaklar

- Barbieri I, Kouzarides T (2020) Role of RNA modifications in cancer. *Nat Rev Cancer* 20(6):303–322
- Boccaletto P, Stefaniak F, Ray A, Cappannini A, Mukherjee S, Purta E et al (2022) MO-DOMICS: a database of RNA modification pathways. 2021 update. *Nucleic Acids Res* 50(D1):D231–D235
- Cai Y, Zheng H, Xu D, Xie J, Wang W, Liu Z, et al. (2024). M6A RNA Methylation-Mediated Dysregulation of AGAP2-AS1 Promotes Trastuzumab Resistance of Breast Cancer. *Pharmacology* 109(5):282–92
- Chang G, Shi L, Ye Y, Shi H, Zeng L, Tiwary S et al (2020) YTHDF3 induces the translation of m6A-Enriched gene transcripts to promote breast Cancer brain metastasis. *Cancer Cell* 38(6):857–871e7
- Chen F, Chen Z, Guan T, Zhou Y, Ge L, Zhang H et al (2021) N6 -Methyladenosine regulates mRNA Stability and Translation Efficiency of KRT7 to promote breast Cancer lung metastasis. *Cancer Res* 81(11):2847–2860
- Chen H, Yu Y, Yang M, Huang H, Ma S, Hu J et al (2022) YTHDF1 promotes breast cancer progression by facilitating FOXM1 translation in an m6A-dependent manner. *Cell Biosci* 12(1):19
- Chen Y, Hou Y, Li S, Qin W, Zhang J. (2024a). The N6-methyladenosine methylation landscape stratifies breast cancer into two subtypes with distinct immunological characteristics. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2024 Jul;51(7):e13875. doi: 10.1111/1440-1681.13875.
- Chen XH, Guo KX, Li J, Xu SH, Zhu H, Yan GR. (2024b). Regulations of m(6)A and other RNA modifications and their roles in cancer. *Front Med*. 18(4):622-648. doi: 10.1007/s11684-024-1064-8. Epub 2024 Jun 22.
- Dai Y, Zhao S, Chen H, Yu W, Fu Z, Cui Y, Xie H.(2024). RNA methylation and breast cancer: insights into m6A, m7G and m5C. *Mol Biol Rep*. 52(1):27. doi: 10.1007/s11033-024-10138-y.
- Delaunay S, Frye M (2019) RNA modifications regulating cell fate in cancer. *Nat Cell Biol* 21(5):552–559
- Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, Salmon-Divon M, Ungar L, Osenberg S et al (2012) Topology of the human and mouse m6A RNA methylomes revealed by m6A-seq. *Nature* 485(7397):201–206
- Fu Y, Dominissini D, Rechavi G, He C. (2014). Gene expression regulation mediated through reversible m6A RNA methylation. *Nat. Rev. Genet*. 15:293–306. doi: 10.1038/nrg3724.
- García-Aranda M, Redondo M, Immunotherapy (2019) A challenge of breast Cancer Treatment. *Cancers (Basel)* 11(12):1822

- Gong PJ, Shao YC, Yang Y, Song WJ, He X, Zeng YF et al (2020) Analysis of N6-Methyladenosine methyltransferase reveals METTL14 and ZC3H13 as Tumor suppressor genes in breast Cancer. *Front Oncol* 10:578963
- Han X, Wang M, Zhao YL, Yang Y, Yang YG (2021) RNA methylations in human cancers. *Semin Cancer Biol* 75:97–115
- Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q, Zheng G, Yang Y et al (2011) N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol* 7(12):885–887
- Kanlı A. (2023). Prostat Kanserinde m6A RNA Modifikasyonu ve m6A Regülatörlerinin Rolü. Ed. Doç. Dr. Şeyho Cem Yücetaş *Sağlık & Bilim 2023: Güncel Tıp-IV* (ss. 183-197) İstanbul: Efe Akademi.
- Li Z, Yang HY, Dai XY, Zhang X, Huang YZ, Shi L et al (2021) CircMETTL3, upregulated in a m6A-dependent manner, promotes breast cancer progression. *Int J Biol Sci* 17(5):1178–1190
- Liu H, Lyu H, Jiang G, Chen D, Ruan S, Liu S et al (2022) ALKBH5-Mediated m6A demethylation of GLUT4 mRNA promotes glycolysis and resistance to HER2-Targeted therapy in breast Cancer. *Cancer Res* 82(21):3974–3986
- Liu J, Yue Y, Han D, Wang X, Fu Y, Zhang L et al (2014) A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N6-adenosine methylation. *Nat Chem Biol* 10(2):93–95
- Ni TK, Elman JS, Jin DX, Gupta PB, Kuperwasser C (2018) Premature polyadenylation of MAGI3 is associated with diminished N6-methyladenosine in its large internal exon. *Sci Rep* 8(1):1415
- Niu Y, Lin Z, Wan A, Chen H, Liang H, Sun L et al (2019) RNA N6-methyladenosine demethylase FTO promotes breast tumor progression through inhibiting BNIP3. *Mol Cancer* 18(1):46
- Ou B, Liu Y, Gao Z, Xu J, Yan Y, Li Y et al (2022) Senescent neutrophils-derived exosomal piRNA-17560 promotes chemoresistance and EMT of breast cancer via FTO-mediated m6A demethylation. *Cell Death Dis* 13(10):905
- Ou X, Tan Y, Xie J, Yuan J, Deng X, Shao R et al (2024) Methylation of GPRC5A promotes liver metastasis and docetaxel resistance through activating mTOR signaling pathway in triple negative breast cancer. *Drug Resist Updat* 73:101063
- Pasha N, Turner NC (2021) Understanding and overcoming tumor heterogeneity in metastatic breast cancer treatment. *Nat Cancer* 2(7):680–692
- Peng F, Xu J, Cui B, Liang Q, Zeng S, He B et al (2021) Oncogenic AURKA-enhanced N6-methyladenosine modification increases DROSHA mRNA stability to transactivate STC1 in breast cancer stem-like cells. *Cell Res* 31(3):345–361

- Porman AM, Roberts JT, Duncan ED, Chrupcala ML, Levine AA, Kennedy MA et al (2022) A single N6-methyladenosine site regulates lncRNA HOTAIR function in breast cancer cells. *PLoS Biol* 20(11):e3001885
- Shen X, Zhong J, Yu P, Liu F, Peng H, Chen N (2024) YTHDC1-dependent m6A modification modulated FOXM1 promotes glycolysis and tumor progression through CENPA in triple-negative breast cancer. *Cancer Sci* 115(6):1881–1895
- Sun Y, Dong D, Xia Y, Hao L, Wang W, Zhao C (2022) YTHDF1 promotes breast cancer cell growth, DNA damage repair and chemoresistance. *Cell Death Dis* 13(3):230
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71(3):209–49
- Trayes KP, Cokenakes SEH (2021) Breast Cancer Treatment. *Am Fam Physician* 104(2):171–178
- Wan W, Ao X, Chen Q, Yu Y, Ao L, Xing W et al (2022) METTL3/IGF2BP3 axis inhibits tumor immune surveillance by upregulating N6-methyladenosine modification of PD-L1 mRNA in breast cancer. *Mol Cancer* 21(1):60
- Wang H, Xu B, Shi J (2020) N6-methyladenosine METTL3 promotes the breast cancer progression via targeting Bcl-2. *Gene* 722:144076
- Wang S, Zou X, Chen Y, Cho WC, Zhou X. (2021). Effect of N6-Methyladenosine Regulators on Progression and Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer. *Front Genet.* 11:580036. doi: 10.3389/fgene.2020.580036.
- Wang X, Lu Z, Hon GC, Yue Y, Han D, Fu Y et al (2014) N6-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability. *Nature* 505(7481):117–120
- Wang X, Zhao BS, Roundtree IA, Lu Z, Han D, Ma H et al (2015) N(6)-methyladenosine modulates Messenger RNA translation efficiency. *Cell* 161(6):1388–1399
- Wardowska A. (2021). m6A RNA Methylation in Systemic Autoimmune Diseases-A New Target for Epigenetic-Based Therapy? *Pharmaceuticals.* 14(3): 218 . doi: 10.3390/ph14030218.
- Wiener D, Schwartz S. (2021). The epitranscriptome beyond m6A. *Nat. Rev. Genet.* 22:119–131. doi: 10.1038/s41576-020-00295-8.
- Woodcock CL, Alsaleem M, Toss MS, Lothion-Roy J, Harris AE, Jeyapalan JN, Blatt N, Rizvanov AA, Miftakhova RR, Kariri YA, Madhusudan S, Green AR, Rutland CS, Fray RG, Rakha EA, Mongan NP. (2024). The role of the ALKBH5 RNA demethylase in invasive breast cancer. *Discov Oncol.* 15(1):343. doi: 10.1007/s12672-024-01205-8.
- Wu H, Feng J, Wu J, Zhong W, Zouxu X, Huang W, Huang X, Yi J, Wang X. (2023). Prognostic value of comprehensive typing based on m6A and gene cluster in

- TNBC. *J Cancer Res Clin Oncol*. 149(8):4367-4380. doi: 10.1007/s00432-022-04345-y.
- Wu Y, Wang Z, Han L, Guo Z, Yan B, Guo L et al (2022) PRMT5 regulates RNA m6A demethylation for doxorubicin sensitivity in breast cancer. *Mol Ther* 30(7):2603–2617
- Xia T, Dai XY, Sang MY, Zhang X, Xu F, Wu J et al (2024) IGF2BP2 drives cell cycle progression in Triple-negative breast Cancer by recruiting EIF4A1 to promote the m6A-Modified CDK6 translation initiation process. *Adv Sci (Weinh)* 11(1):e2305142
- Xiang Y, Laurent B, Hsu CH, Nachtergaele S, Lu Z, Sheng W et al (2017) RNA m6A methylation regulates the ultraviolet-induced DNA damage response. *Nature* 543(7646):573–576
- Xiao D, Zhang M, Qu Y, Su X. (2024). Functions of methyltransferase-like 3 in breast cancer: pathogenesis, drug resistance, and therapeutic target. *Breast Cancer Res*. 26(1):110. doi: 10.1186/s13058-024-01869-8.
- Xu W, Huang Z, Xiao Y, Li W, Xu M, Zhao Q et al (2024) HNRNPC promotes estrogen receptor-positive breast cancer cell cycle by stabilizing WDR77 mRNA in an m6A-dependent manner. *Mol Carcinog* 63(5):859–873
- Xu Y, Song M, Hong Z, Chen W, Zhang Q, Zhou J et al (2023) The N6-methyladenosine METTL3 regulates tumorigenesis and glycolysis by mediating m6A methylation of the tumor suppressor LATS1 in breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 42(1):10
- Xuan Z, Zhang Y, Jiang J, Zheng X, Hu X, Yang X et al (2021) Integrative genomic analysis of N6-methyladenosine-single nucleotide polymorphisms (m6A-SNPs) associated with breast cancer. *Bioengineered* 12(1):2389–2397
- Yang Y, Hsu PJ, Chen YS, Yang YG (2018) Dynamic transcriptomic m6A decoration: writers, erasers, readers and functions in RNA metabolism. *Cell Res* 28(6):616–624
- Ye F, Wu J, Zhang F (2023) METTL16 epigenetically enhances GPX4 expression via m6A modification to promote breast cancer progression by inhibiting ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 638:1–6
- You Y, Fu Y, Huang M, Shen D, Zhao B, Liu H, Zheng Y, Huang L.(2022). Recent Advances of m6A Demethylases Inhibitors and Their Biological Functions in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 May 22;23(10):5815. doi: 10.3390/ijms23105815.
- Yu Y, Deng H, Wang X, Xiao S, Zheng R, Lv L, Wang H, Chen J, Zhang B. (2024). LRPPRC promotes glycolysis by stabilising LDHA mRNA and its knockdown plus glutamine inhibitor induces synthetic lethality via m6 A modification in triple-negative breast cancer. *Clin Transl Med*. 2024 Feb;14(2):e1583. doi: 10.1002/ctm2.1583.

- Yuan B, Liu W, Huo M, Zhang J, Yang Y, Gao T et al (2022) The hub ten gene-based risk score system using RNA m6A methylation regulator features and tumor immune microenvironment in breast cancer. *Breast Cancer* 29(4):645–658
- Zhang C, Samanta D, Lu H, Bullen JW, Zhang H, Chen I et al (2016) Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF-dependent and ALKBH5-mediated m6A-demethylation of NANOG mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(14):E2047–2056
- Zhang X, Shi L, Sun HD, Wang ZW, Xu F, Wei JF et al (2023) IGF2BP3 mediates the mRNA degradation of NF1 to promote triple-negative breast cancer progression via an m6A-dependent manner. *Clin Transl Med* 13(9):e1427
- Zhou S, Sheng L, Zhang L, Zhang J, Wang L (2024) METTL3/IGF2BP3-regulated m6A modification of HYOU1 confers doxorubicin resistance in breast cancer. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1868(3):130542



BÖLÜM 15

Lynch Sendromu

Betül Çelik Demirbaş¹ & Şeref Buğra Tunçer²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye. ORCID No: 0000-0001-7923-275X

² Doç.Dr.İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye, ORCID No: 0000-0001-8023-3223

1. LYNCH SENDROMU

Genel popölasyona kıyasla daha genç yaşlarda birden fazla primer malignite riskini önemli ölçüde artırmaktadır (Nallamilli & Hegde, 2017) (Kim & Byeon, 2019). Lynch sendromu, tüm kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %3'ünden sorumlu olup, bu özelliği ile en yaygın kalıtsal kolorektal kanser sendromudur (Nallamilli & Hegde, 2017). Güncel kılavuzlar, kolorektal kanser hastalarında evrensel tümör testlerinin yapılmasını önermekte olup bu yaklaşım, risk altındaki bireylerin tespitini kolaylaştırmakta ve zamanında müdahalelere olanak sağlamaktadır (Azizi, Inam, & Farrell, 2018).

Yapılan araştırmalar, Lynch sendromlu bireylerde 20–25 yaşlarından itibaren düzenli kolonoskopi taramalarının, kanser morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Bunun yanı sıra Lynch sendromunun tanımlanması, yalnızca etkilenen bireylerin yönetimini kolaylaştırmakla kalmayıp, risk altındaki aile üyeleri için de hayati bilgiler sunmaktadır (Lindberg, Wadt, Therkildsen, & Petersen, 2024). Genetik testlerdeki ilerlemelere ve artan farkındalığa rağmen birçok hasta, ancak kanser oluştuktan sonra tanı almaktadır. Araştırmalar, Lynch sendromuyla ilişkili malignitelerle teşhis edilen bireylerin önemli bir kısmının önceden risk altında olduğunu fark edilmediğini ortaya koymuştur. Bu durum, daha etkili tarama protokollerine ve halk eğitiminin gerekliliğine işaret etmektedir (Bernstedt et al., 2021). Sonuç olarak, Lynch sendromu, genetik temelleri, ilişkili kanser riskleri ve önleyici sağlık stratejileri açısından kalıtsal kanser sendromları arasında kritik bir odak noktasıdır. Devam eden araştırmalar ve klinik çalışmalar, bu sendromun tanı ve yönetim yöntemlerini iyileştirerek, etkilenen bireyler ve aileler için prognozu geliştirmeyi hedeflemektedir.

1.1. Tarihsel Arka Plan ve Keşif

Lynch sendromu, DNA yanlış eşleşme onarımı (MMR) genlerindeki mutasyonlarla ilişkili kalıtsal bir kanser yatkınlık sendromu olarak tanınmasından bu yana önemli tarihsel gelişimlerden geçmiştir. Ailesel non-polipozis kolorektal kanser ile belirli genetik mutasyonlar arasındaki bağlantı ilk olarak 1990'lı yılların başında kurulmuştur. Bu temel çalışmalar, MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 genlerinin Lynch sendromu patogenezindeki kritik rollerini ortaya koyarak bir dönüm noktası olmuştur (Berginc, Bracko, Ravnik-Glavac, & Glavac, 2009). Bu gelişmeler, genetik testlerin ve tarama yöntemlerinin klinik uygulamalara entegrasyonu ile risk altındaki bireylerin daha doğru bir şekilde belirlenmesini sağlamış ve erken müdahale stratejilerini kolaylaştırmıştır (Ryan et al., 2019). Kolo-

rektal ve endometrial kanserlerde evrensel tümör taramasının önemi, çeşitli sağlık organizasyonları tarafından vurgulanmış ve Lynch sendromu ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmada etkinliği kanıtlanmıştır (Buchanan et al., 2017).

Lynch sendromunun prostat ve mide kanseri gibi daha geniş bir kanser yelpesiyle ilişkisinin fark edilmesi, farklı popülasyonlar arasında prevalans ve etkiler üzerine araştırmaları teşvik etmiştir (Oka et al., 2023). Lynch sendromu ile ilişkili kanserlerin tedavisinde immünoterapinin de kullanımı, hasta sonuçlarını iyileştirmek için umut verici bir yaklaşım olarak öne çıkmıştır. Araştırmalar, immünojenik aşılarda ve PD-1 blokajı gibi yöntemlerin tümör mikro çevresinde bağışıklık yanıtlarını artırabileceğini ve bu yolla etkilenen bireylerin prognozunu iyileştirebileceğini göstermektedir (Ye, Zhong, Wang, Chen, & Chi, 2022). Sonuç olarak, Lynch sendromunun tarihsel arka planı ve keşfi, genetik araştırmalar ile klinik uygulamalar arasındaki dinamik etkileşimi yansıtmaktadır. Erken tanı, kapsamlı tarama ve yenilikçi tedavi yaklaşımlarına odaklanılması, Lynch sendromunun kanser önleme ve yönetimi bağlamındaki kritik önemini vurgulamaktadır.

2. LYNCH SENDROMUNUN GENETİK TEMELİ

2.1. DNA Yanlış Eşleşme Onarımı (MMR) Genlerine Genel Bakış

Lynch sendromu, aynı zamanda kalıtsal non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) olarak da bilinir. Bu sendrom, DNA yanlış eşleşme onarımı (MMR) genlerinde, özellikle MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2'deki germ hattı mutasyonlarından kaynaklanır. Bu genler, DNA replikasyonu sırasında meydana gelen hataları düzelterek genomik stabilitenin korunmasında önemli bir rol oynar. Bu genlerdeki mutasyonlar genin fonksiyonunu bozduğundan mikrosatellit instabilitesine (MSI) neden olur. MSI, tekrarlayan DNA dizilerindeki mutasyonların birikmesiyle karakterizedir ve Lynch sendromuyla ilişkili tümörlerin ayırt edici özelliğidir (Kim & Byeon, 2019).

Lynch sendromu, otozomal baskın bir kalıtım paternine sahiptir. Bu, etkilenen bir ebeveynden miras alınan MMR geninin mutasyona uğramış tek bir kopyasının bile kanser riskini önemli ölçüde artırmaya yeterli olduğu anlamına gelir (Cuadros et al., 2022). Özellikle, MLH1 ve MSH2 mutasyonları en sık kolorektal ve endometrial kanserlerle ilişkilendirilirken, MSH6 mutasyonları daha ileri yaşlarda ortaya çıkan ve daha çok sol taraflı kolorektal kanserlerle ilişkili bir risk profil sergiler (Sekine et al., 2017).

Son çalışmalar, Lynch sendromunun genetik temellerinin karmaşıklığını vurgulamış ve yeni mutasyonların tanımlanmasıyla bu mutasyonların kanser riski üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. Örneğin, patojenik olarak sınıflandırılan

MLH1 başlangıç kodon mutasyonunun tespit edilmesi, Lynch sendromu öyküsü olan ailelerde genetik tarama ve danışmanlığın önemini göstermiştir (Zhang et al., 2018). Ek olarak, MLH1 promotör hipermetilasyonu gibi epigenetik faktörlerin, MMR genlerinin inaktivasyonu için potansiyel bir mekanizma olarak rol oynadığı belirtilmiştir. Bu durum, Lynch sendromunun genetik yapısını daha da karmaşık hale getirmektedir. Özetle, Lynch sendromunun genetik temeli MMR genlerinin işlev bozukluğuna dayanır. Bu durum, MSI'ye ve çeşitli kanserlerin artan riskine yol açar.

2.2. Lynch Sendromuna Dahil Olan Anahtar Genler

MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ve EPCAM: Lynch sendromu, DNA yanlış eşleşme onarımı (MMR) genlerinde, özellikle MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ve EPCAN germ hattı mutasyonlarıyla ilişkilidir. Bu genlerin her biri, DNA replikasyonu sırasında meydana gelen hataları düzelterek genomik istikrarın korunmasında kritik rol oynar. Bu genlerdeki mutasyonlar, mikrosatellit instabilitesine (MSI) yol açar ve Lynch sendromuyla ilişkili tümörlerin ayırt edici özelliği olarak öne çıkar (Zhang et al., 2018).

- MLH1 (MutL Homolog 1): Lynch sendromunda en sık mutasyona uğrayan genlerden biridir ve vakaların yaklaşık %50'sinden sorumludur. Bu genin mutasyonları, kolorektal ve endometrial kanserlerle ilişkilendirilir ve çeşitli tümörlere yol açabilir (Crosbie et al., 2019).
- MSH2 (MutS Homolog 2): Lynch sendromunda en sık etkilenmiş ikinci gendir. Fonksiyon kaybı, mutasyon oranlarının artmasına neden olarak bireyleri kanser riski altında bırakır (Blount & Prakash, 2018).
- MSH6: Endometrial ve over kanserleriyle daha sık ilişkili olup daha ileri yaşta görülebilen kolorektal kanser riskini artırır (Pearlman et al., 2017).
- PMS2: Lynch sendromu vakalarının %1-6'sından sorumlu daha nadir bir gen olmakla birlikte, klinik etkileri halen araştırılmaktadır (Zeng et al., 2021).
- EPCAM: Doğrudan bir MMR proteini kodlamaz ancak MSH2 geninin susturulmasına neden olarak epigenetik mekanizmalarla Lynch sendromuna katkıda bulunur (Akagi, 2019).

2.3. Kalıtım Paterni ve Genetik Mutasyonlar

Lynch sendromunun kalıtım paterni otozomal dominant bir özellik sergiler. Bir ebeveynden mutasyona uğramış bir gen kopyasının miras alınması, bireyi kanser riski için yeterlidir (Carneiro da Silva et al., 2015).

- Germ hattı mutasyonlarının yaklaşık %90'ı **MLH1** ve **MSH2** genlerinde tespit edilirken, **MSH6** ve **PMS2** genlerinde daha az sıklıkla görülür (C. Pinto et al., 2016).
- Mutasyonlar sıklıkla **missense**, **non-sense** veya **frame-shift** türünde olup MSI ve artmış hücrel mutasyon oranlarına neden olur (Ahn, Rho, Tchah, & Jeon, 2016).

3. LYNCH SENDROMU'NDA MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE PATOFİZYOLOJİ

3.1. Hatalı DNA Eşleşme Onarımının Bozulması

Lynch sendromu (ya da kalıtsal non-polipozis kolorektal kanser, HNPCC), başlıca MMR (DNA yanlış eşleşme onarımı) mekanizmalarının bozulması ile karakterizedir. Bu bozulmalar, MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 gibi MMR genlerindeki germ hattı mutasyonlarından kaynaklanır. Bu mutasyonlar, DNA replikasyonu sırasında meydana gelen hataların düzeltilmesini engeller ve özellikle mikrosatellitler olarak bilinen tekrarlayan DNA dizilerinde mutasyon birikimine yol açar. Bu durum, mikrosatellit instabilitesi (MSI) olarak adlandırılır ve Lynch sendromu ile ilişkili tümörlerin belirgin özelliğidir (Carneiro da Silva et al., 2015).

Lynch sendromunda bozulmuş MMR sistemi, genomdaki mutasyon oranında önemli bir artışa yol açar. Bu artış, kolorektal, endometrial, over ve mide kanserleri gibi çeşitli kanserlerin gelişmesine neden olabilir (Schwartz et al., 2022). MSI varlığı, Lynch sendromunun tanısı için genellikle kriter olarak kullanılır, çünkü etkilenen bireylerin tümörleri, immünohistokimya ile değerlendirildiğinde tipik olarak yüksek MSI seviyeleri (MSI-H) veya MMR proteinlerinin ekspresyon kaybı gösterir (Steinberg et al., 2022).

Germ hattı mutasyonlarına ek olarak, Lynch sendromunda "second-hit" hipotezi de önemlidir. Bu hipotez, etkilenen MMR geninin kalan wild-type alelinin somatik inaktivasyonunun, MMR eksikliğini daha da kötüleştirerek mutasyon birikimini artırdığını ve kanser gelişme olasılığını yükselttiğini öne sürmektedir (D. Pinto et al., 2018). Örneğin, MLH1 mutasyonları olan hastalarda, MLH1 promo-

törünün somatik hipermetilasyonu, genin sessizleşmesine yol açarak, tümörlerinde gözlemlenen MMR eksikliğine daha fazla katkıda bulunabilir (Zyla et al., 2021).

Son çalışmalar, Lynch sendromunda epigenetik modifikasyonların rolünü de vurgulamıştır. Örneğin, EPCAM geninin delesyonu, MSH2'nin susturulmasına yol açarak, MMR eksikliğinin meydana gelebileceği bir diğer mekanizmayı oluşturabilir (Tutlewska, Lubinski, & Kurzawski, 2013). Bu durum, Lynch sendromunun genetik ve epigenetik faktörlerin hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunduğu karmaşıklığını vurgulamaktadır. Ayrıca, Lynch sendromunda bozulmuş MMR sistemi tedavi stratejileri için önemli sonuçlar doğurmaktadır. MMR eksikliği gösteren tümörler, genellikle daha yüksek bir tümör mutasyon yüküne (TMB) sahip oldukları ve daha güçlü bir bağışıklık yanıtı tetikleyebildikleri için immünoterapilere, özellikle PD-1 inhibitörleri gibi bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerine daha duyarlı olurlar (Ye et al., 2022). Bu durum, Lynch sendromlu hastalarda hedefe yönelik tedaviler için yeni yollar açmıştır ve alta yatan moleküler mekanizmaların anlaşılmasının önemini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, Lynch sendromunda DNA yanlış eşleşme onarımının bozulması, mutasyonların birikmesine ve sonrasında çeşitli kanserlerin gelişmesine yol açan kritik bir faktördür. Genetik mutasyonlar, epigenetik değişiklikler ve bunların sonucu olan tümör özellikleri arasındaki etkileşim, Lynch sendromunun ve onun yönetiminin karmaşıklığını vurgulamaktadır.

3.2. Lynch Sendromunda Mutasyon Birikimi ve Mikrosatellit İnstabilitesi (MSI)

Lynch sendromu, DNA yanlış eşleşme onarım (MMR) sistemindeki bozukluklarla karakterizedir ve bu durum, genetik mutasyonların birikmesine ve mikrosatellit instabilitesinin (MSI) gelişmesine yol açar. MMR sistemi, DNA replikasyonu sırasında, özellikle de mikrosatellitler olarak bilinen tekrarlayan dizilerde meydana gelen hataları düzeltmek için önemli bir rol oynar, Lynch sendromunda, MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 gibi MMR genlerindeki mutasyonlar, bu hataların düzeltilmesini engeller, bu da etkilenen dokularda yüksek mutasyon yükünün birikmesine neden olur (Z. Li et al., 2022).

Lynch sendromunda mutasyon birikimi, başlıca mikrosatellit instabilitesi (MSI) olarak kendini gösterir ve bu durum, sendromdan kaynaklanan tümörlerin belirgin özelliğidir. MSI, mikrosatellit bölgelerinde insersiyonlar veya delesyonlar meydana geldiğinde oluşur ve bu da bu dizilerin uzunluğunda farklılıklara yol açar. Bu instabilite, bozulmuş MMR fonksiyonunun doğrudan bir sonucu olup,

Lynch sendromu ile ilişkili kolorektal tümörlerin %90'ından fazlasında gözlemlenir (Bohaumilitzky, von Knebel Doeberitz, Kloor, & Ahadova, 2020). MSI varlığı, Lynch sendromunun tanısal bir belirteci olmanın yanı sıra, prognoz ve özellikle immünoterapi bağlamında tedavi açısından da önemli sonuçlar doğurur (Christakis et al., 2019) .

Son çalışmalar, farklı MMR gen mutasyonlarının farklı MSI örüntülerine yol açabileceğini göstermektedir. Örneğin, *MSH6* mutasyonları hastalığın geç başlangıcına neden olabilir ve genellikle düşük düzeyde MSI (MSI-L) ile ilişkilidir, oysa *MLH1* ve *MSH2* mutasyonları daha yaygın olarak yüksek düzeyde MSI (MSI-H) ile bağlantılıdır (Z. Li et al., 2022). Mutasyonların birikmesi, aynı zamanda bağışıklık sistemi tarafından tanınan neoantijenlerin üretimine de yol açabilir. Bu, MSI-H tümörlerini özellikle bağışıklık yanıtını güçlendiren immün kontrol noktası inhibitörlerine duyarlı hale getirir (Bohaumilitzky et al., 2020).

Ayrıca, MSI ile tümör biyolojisi arasındaki ilişki karmaşıktır. Yüksek seviyelerde MSI'ye sahip tümörler, mikrosatellit stabil (MSS) tümörlere kıyasla genellikle farklı moleküler özellikler sergiler. Örneğin, *BRAF* mutasyonları, sporadik MSI tümörlerinde sıklıkla bulunur, ancak Lynch sendromu ile ilişkili tümörlerde nadiren görülür. Bu durum, tümör oluşumunun farklı alt mekanizmalarına işaret eder (Cohen et al., 2016). Bu ayrım, Lynch sendromunun patofizyolojisini anlamak ve hedefe yönelik tedaviler geliştirmek için kritik öneme sahiptir. Özetle, Lynch sendromunda mutasyon birikimi ve buna bağlı mikrosatellit instabilitesi, hatalı DNA eşleşme onarımının doğrudan sonuçlarıdır. Bu durum, etkilenen dokularda yüksek mutasyon yüküne yol açar ve bu, tanı, prognoz ve tedavi stratejileri için klinik açıdan önemli olup, özellikle immünoterapi bağlamında daha da önemlidir.

3.3. Lynch Sendromunda Tümör Gelişim

Lynch sendromunda tümör gelişimi, esas olarak hatalı DNA eşleşme onarımı (MMR) mekanizmaları nedeniyle mutasyon birikimiyle yönlendirilir. Herediter polipli olmayan kolorektal kanser (HNPCC) olarak da bilinen Lynch sendromu, MMR genlerindeki, özellikle *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2* genlerindeki germline mutasyonlarla ilişkilidir. Bu mutasyonlar, genom içinde mutasyon oranında önemli bir artışa neden olur, özellikle mikrosatellit bölgelerini etkileyerek mikrosatellit instabilitesine (MSI) yol açar (Brondani et al., 2020). Lynch sendromunda tümörigenez süreci, birkaç ana mekanizma aracılığıyla anlaşılabilir. İlk olarak, fonksiyonel MMR proteinlerinin kaybı, replikasyon hatalarını düzeltmemeye yol açarak onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde mutasyon birikimine neden olur. Bu birikim genellikle "çoklu darbe hipotezi" ("multiple-hit

hypothesis") olarak adlandırılır ve bu hipotez, tümör gelişimi için birden fazla genetik değişikliğin gerektiğini öne sürer (Sun et al., 2019). Örneğin, kolorektal kanserde önemli bir tümör baskılayıcı gen olan adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki mutasyonlar, Lynch sendromu ile ilişkili tümörlerde sıklıkla gözlemlenir (Ahadova et al., 2018).

Ayrıca, Lynch sendromu tümörleri, sporadik kolorektal kanserlere kıyasla genellikle farklı moleküler özellikler sergiler. Örneğin, Lynch sendromu hastalarında oluşan tümörlerde, adenomatöz poliplerin oluşumu olmadan tümör büyümesine yol açan Wnt sinyal yollarını aktive eden CTNNB1 genindeki mutasyonlar daha sık görülür (Ahadova et al., 2018).

Bu, sporadik kolorektal kanserlerde gözlemlenen geleneksel adenoma-karcinoma sekansı ile karışıklık gösterir ve Lynch sendromundaki benzersiz tümör oluşum yolunu vurgular.

Lynch sendromundaki tümör oluşumunda bir diğer önemli etken ise epigenetik değişikliklerdir. Örneğin, MLH1 promotörünün hipermetilasyonu, genin susturulmasına yol açarak MMR eksikliğine ve tümör gelişimine daha fazla katkıda bulunabilir. Ayrıca, MMR genlerinin wild-type alellerinde "ikinci virüslerin" bulunması, MMR fonksiyonunun kaybını arttırabilir ve tümörlerin ilerlemesini kolaylaştırabilir (Carnevali et al., 2023).

Özetle, Lynch sendromunda tümör oluşumu, hatalı DNA eşleşmesi onarımına bağlı karmaşık bir süreçtir; bu süreç, mutasyonların birikmesine ve tümörlerin benzersiz yollarla gelişmesine yol açar. Bu mekanizmaların anlaşılması, hedefe yönelik tedavilerin ve risk altındaki bireyler için etkili tarama stratejilerinin geliştirilmesi açısından hayati öneme sahiptir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER VE TANI

4.1. Lynch Sendromu ile İlişkili Yaygın Kanserler

Lynch sendromu, özellikle kolorektal ve endometrial kanserler başta olmak üzere birçok kanser türüyle ilişkilidir. Kolorektal kanser (CRC), Lynch sendromuyla en sık ilişkilendirilen malignite olup, etkilenen bireylerde yaşam boyu risk %80'e kadar çıkabilmektedir (X. Li, Liu, & Wu, 2021). Endometrial kanser, Lynch sendromlu kadınlarda genellikle ilk teşhis edilen kanser olup, riskin %30 ile %70 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (Kumar, Farha, Burke, & Katona, 2022). Bunun yanı sıra, Lynch sendromu; over, gastrik, ince bağırsak ve idrar yolları kanserleri gibi çeşitli ekstrakolonik kanserlerle de ilişkilidir (Jia, Wu, Zhang, & Zhang, 2021). Özellikle, bu riskler yalnızca sindirim sistemiyle sınırlı olmayıp, çalışmalar Lynch sendromlu bireylerde safra yolu, pankreas ve hatta

beyin tümörleri gibi kanserlerin de artış gösterdiğini bildirmiştir (Kumar et al., 2022). Lynch sendromunun bir varyantı olan Muir-Torre sendromu ise Lynch ile ilişkili kanserlerin yanı sıra sebace neoplazmaların varlığıyla karakterizedir. Bu durum, sendromla ilişkili tümör spektrumunun genişliğini vurgulamaktadır (Elghobashy et al., 2024).

4.2. Tanı kriterleri: Amsterdam Kriterleri ve Bethesda Yönergeleri

Lynch sendromunun tanısı, öncelikle Amsterdam Kriterleri ve Bethesda Yönergeleri gibi bilinen klinik kriterlere dayanır. Amsterdam Kriterleri, özellikle revize edilmiş Amsterdam II kriterleri, Lynch sendromu riski taşıyan aileleri tanımlamak amacıyla geliştirilmiştir. Bu kriterlere göre, bir ailede Lynch sendromu ile ilişkili kanserlerden (örneğin kolorektal veya endometrial kanser) üç veya daha fazla akraba bulunmalıdır. Bu akrabalarından en az birinin diğer iki kişiden birinci derece akraba olması ve en az bir teşhisin 50 yaşından önce konulmuş olması gerekmektedir (Moorthy, Sanku, Singh, Khillan, & Patel, 2021).

Buna karşılık, Bethesda Yönergeleri kolorektal kanserli bireyleri taramak için daha hassas bir yaklaşım sunar. Bu yönergeler, 50 yaşından önce kolorektal kanser tanısı alan hastalar, birden fazla primer kanseri olan bireyler ve mikrosatellit instabilitesi (MSI) ya da eşleşme onarımı (MMR) protein ekspresyon kaybı gösteren tümörlere sahip bireylerde Lynch sendromu testi yapılmasını önerir (Zhao et al., 2023). Özellikle küçük ailelerde veya aile öyküsünün net olmadığı durumlarda Bethesda Yönergeleri genellikle Amsterdam Kriterlerinden daha etkili olarak kabul edilmektedir.

4.3. Moleküler Testler ve Biyobelirteçler

Mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve İmmünohistokimya (IHC): Lynch sendromu için moleküler testler, öncelikle mikrosatellit instabilitesinin (MSI) değerlendirilmesi ve DNA eşleşme onarımı (MMR) proteinlerinin ekspresyonunu incelemek için immünohistokimya (IHC) yapılmasını içerir. MSI, Lynch sendromu ile ilişkili tümörlerin bir göstergesi olup, hatalı DNA MMR mekanizmaları nedeniyle mikrosatellit bölgelerinin uzunluğundaki değişikliklerle karakterizedir. Yüksek MSI (MSI-H) seviyelerinin varlığı, olası bir MMR eksikliğini işaret eder ve Lynch sendromu riski taşıyan hastaların belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (Buchanan et al., 2017).

IHC, MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 gibi MMR proteinlerinin ekspresyonunu tespit etmek için kullanılır. Bu proteinlerin ekspresyonunun kaybı, MMR sisteminde bir eksiklik olduğunu ve Lynch sendromu tanısını desteklediğini gösterir (Farha, Savage, Sleiman, & Burke, 2021). MSI testi ve IHC'nin bir arada

kullanılması, Lynch sendromu taramasının duyarlılığını ve özgüllüğünü artırır ve sendromla ilişkili olmayan tümörlerin bile tespit edilmesine olanak sağlar (Grillo et al., 2024).

Next-Generation sequencing (NGS), MSI durumunu değerlendirmek ve aynı anda MMR gen mutasyonlarını tespit etmek için değerli bir araç olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntem, tedavi kararlarının verilmesine katkı sağlayabilir (Nádorvári, Lotz, Kulka, Kiss, & Tímár, 2024). Ancak, MSI ve dMMR tümörlerin yaklaşık %80'inin sporadik olması nedeniyle bu biyobelirteçler yalnızca Lynch sendromunu işaret eden göstergeler olarak kabul edilmemelidir (Aiob et al., 2023). Bu nedenle, Lynch sendromunun doğru tanısı ve yönetimi için klinik öykü, aile pedigrisi ve moleküler testlerin dahil olduğu kapsamlı bir yaklaşım büyük önem taşımaktadır.

5.LYNCH SENDROMU VE KANSER RİSKİ

5.1. Kolorektal Kanser İçin Artmış Risk

Lynch sendromu, kolorektal kanser (CRC) gelişme riskini önemli ölçüde artırır. Bu genetik duruma sahip bireylerde yaşam boyu kolorektal kanser riski, taşıdıkları gen mutasyonuna bağlı olarak %40 ile %74 arasında değişmektedir (Lindberg, Rasmussen, Andersen, Nilbert, & Therkildsen, 2020). Bu otozomal dominant hastalık, genellikle DNA eşleşme onarımı (MMR) genlerinden *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2*'daki germline mutasyonlardan kaynaklanır. Bu mutasyonlar, kolorektal dokularda mutasyon birikimine ve mikrosatellit instabilitesine (MSI) yol açar (Gatalica, Vranic, Xiu, Swensen, & Reddy, 2016). Lynch sendromlu hastalarda kolorektal kanser tanısı genellikle daha genç yaşlarda, sıklıkla 40'lı yaşlarda konulmaktadır (Fahed et al., 2020). Ayrıca, bu bireylerin eş zamanlı veya ardışık olarak birden fazla kolorektal kanser geliştirme riski de bulunmaktadır (Aronson et al., 2015).Tarama yönergeleri, Lynch sendromu olan bireylerde kolonoskopi taramalarına erken yaşta, genellikle 20-25 yaş civarında başlanmasını önermektedir. Bu taramaların her 1-2 yılda bir tekrarlanması, potansiyel tümörlerin erken tespiti ve yönetimi açısından kritik öneme sahiptir (Fahed et al., 2020).

5.2.Diğer İlişkili Kanserler (Endometrial, Over, Mide, İnce Bağırsak)

Lynch sendromu taşıyan kadınlarda endometrial kanser riski %28 ile %60 arasında değişirken, over kanseri riski %6 ile %14 arasındadır (Takeda et al., 2018). Endometrial ve over kanserleri, kolorektal kanser tanısından önce sıklıkla görülebileceği için "sentinel kanserler" olarak adlandırılmaktadır (Bogani et al.,

2019). Ayrıca, Lynch sendromu mide ve ince bağırsak kanserleri gibi diğer malignitelerle de ilişkilidir. Yapılan araştırmalar, Lynch sendromunun mide kanseri vakalarının %1 ile %5'ini oluşturduğunu ve etkilenen bireylerde mide adenokarsinomlarının daha yaygın olduğunu göstermektedir (Jia et al., 2021). İnce bağırsak kanseri için kümülatif risk ise, kolorektal ve jinekolojik kanserlere kıyasla daha düşük olmakla birlikte dikkate değerdir (X. Li et al., 2021). Bu durum, Lynch sendromlu hastalarda birden fazla kanserin, özellikle senkron tümörlerin gelişme olasılığını da ortaya koymaktadır (Huelsenman et al., 2021).

5.3. Başlangıç Yaşı ve Diğer Risk Faktörleri

Lynch sendromu ile ilişkili kanserlerin başlangıç yaşı, genel popülasyona kıyasla belirgin şekilde daha erkendir. Kolorektal kanser, genellikle ortalama 45 yaşında teşhis edilirken, endometrial kanser için bu yaş 52 olarak bildirilmiştir (Ring et al., 2016). Üst üriner sistem ürotelyal karsinomu olan Lynch sendromlu hastalarda tanı yaşı ise genellikle 64 olup, bu yaş genel popülasyonun yaklaşık 70 olan ortalamasından düşüktür (Lonati, Moschini, Simeone, Spiess, & Necchi, 2022).

Genetik yatkınlık dışında, kanser başlangıcını ve ilerlemesini etkileyen çeşitli risk faktörleri de tanımlanmıştır. Örneğin, üst üriner sistem ürotelyal karsinomu olan bireylerde genellikle aile öyküsü olmamasına rağmen bu kanser görülebilmektedir, bu da Lynch sendromu taramalarının yalnızca aile öyküsü ile sınırlanmaması gerektiğini göstermektedir (Wischhusen et al., 2020). Ayrıca, belirli MMR gen mutasyonlarının varlığı, kanser penetransı ve ilişkili malignite spektrumu üzerinde farklı etkiler yaratabilir. Bazı mutasyonlar, belirli kanser türleri için daha yüksek bir riskle ilişkilidir (Espenschied et al., 2017).

Lynch sendromunun yönetiminde erken gözetim ve tarama stratejileri kritik bir öneme sahiptir. Güncel kılavuzlar, kolonoskopi taramalarına 25 yaşında veya ailedeki en genç kolorektal kanser tanısından 10 yıl önce başlanmasını önermektedir (Syngal et al., 2015). Bu proaktif yaklaşım, Lynch sendromu teşhis edilmeden önce ilişkili malignitelere sahip olabilecek hastaların tedavi şansını artırmaktadır.

6. TARAMA VE GÖZETİM

6.1. Genetik Test Önerileri

Lynch sendromu için genetik testler, kalıtsal kanser yatkınlığı taşıyan bireylerin tanımlanmasında, özellikle kolorektal ve endometrial kanserler açısından büyük önem taşımaktadır. Güncel kılavuzlar, aile öyküsü veya yaşa bakılmaksızın, yeni tanı alan tüm kolorektal kanser (CRC) hastalarında Lynch sendromu için

evrensel tümör taramasını önermektedir. Genomik Uygulamaların Pratikte ve Önlemede Değerlendirilmesi (EGAPP) çalışma grubu tarafından önerilen bu yaklaşım, mikrosatellit instabilitesi (MSI) veya immünohistokimya (IHC) yöntemleriyle mismatch onarımı (MMR) eksikliğinin test edilmesini içermektedir (Hunter et al., 2015).

Bu tarama yöntemleri, Amsterdam ve Bethesda kriterleri gibi geleneksel yaklaşımların birçok Lynch sendromu taşıyıcısını tespit edememesi nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Bu durum, daha kapsayıcı genetik test stratejilerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır (Espenschied et al., 2017).

Genetik danışmanlık, Lynch sendromunun yönetiminde kritik bir öneme sahiptir. Lynch sendromu ile ilişkili tümörlere sahip hastaların, genetik test sonuçlarının anlamını değerlendirmek ve yönetim stratejilerini planlamak için genetik danışmanlık alması önerilmektedir (Hampel, 2016). Ayrıca, tespit edilen mutasyon taşıyıcılarının risk altındaki aile üyeleri için kaskad testlerin önemi vurgulanmaktadır; bu testler ailelerde Lynch sendromunun tanısını önemli ölçüde artırabilir (Hampel, 2016). Bununla birlikte, yapılan çalışmalar, Lynch sendromuyla ilişkili kanser tanısı alan birçok hastanın uygun genetik danışmanlık veya test almadığını göstermektedir (Saba, Sullivan, Solomon, Huguenard, & Nassef, 2022).

6.2. Risk Altındaki Bireyler İçin Gözetim Stratejileri

Lynch sendromu riski taşıyan bireyler için gözetim stratejileri, ilişkili malignitelerin, özellikle kolorektal ve endometrial kanserlerin erken tespiti ve önlenmesi açısından hayati öneme sahiptir. Mevcut kılavuzlar, kolonoskopik gözetimin 20-25 yaşlarında başlatılmasını ve 1-2 yıllık aralıklarla devam edilmesini önermektedir. Bu yaklaşım, kanserleşme potansiyeline sahip lezyonların ve erken evre kanserlerin etkin bir şekilde izlenmesini sağlamaktadır (Miyakura et al., 2023). Bu proaktif gözetim stratejisi, kolorektal kanserle ilişkili ölüm oranlarını %71'e kadar azaltabilmektedir (Muller, Matthews, Kupfer, & Weiss, 2019).

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları, düzenli taramaların önemi vurgulamakta ve Lynch sendromu olan bireylerin genellikle 30-35 yaşlarından itibaren endometrial kanser için de tarama yapılmasını önermektedir (Muller et al., 2019). Buna ek olarak, mide ve duodenum kanserleri açısından artmış risk taşıyan Lynch sendromu hastalarında üst gastrointestinal (GI) sistemin gözetimi giderek önem kazanmaktadır. Erken evre üst GI kanserlerini ve premalign lezyonları tespit etmeyi amaçlayan üst endoskopik gözetim, genel kanser yönetim

stratejilerini iyileştirme potansiyeline sahiptir (Kumar et al., 2022). Ancak, gözetim önerilerine uyum oranları oldukça değişkendir ve bu oranlar Lynch sendromu olan bireylerde %41 ile %68 arasında değişmektedir (Lindberg et al., 2020).

6.3. Kolonoskopi, Endometrial Örneklem ve Diğer Tarama Yöntemlerinin Rolü

Kolonoskopi, Lynch sendromu ile ilişkili kolorektal kanserin (CRC) erken tespiti ve önlenmesinde temel bir yöntemdir. Mevcut kılavuzlar, kolonoskopinin 20-25 yaşlarında başlanmasını ve ardından her 1-2 yılda bir tekrarlanmasını önermektedir[62]. Bu sıkı tarama yaklaşımı, kansere dönüşmeden önce premalign poliplerin tespit edilerek çıkarılmasını mümkün kılmakta ve CRC kaynaklı mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır (Houwen et al., 2021). Kolonoskopiye ek olarak, endometriyal kanserin erken teşhisi için transvajinal ultrason ve endometriyal örneklem gibi jinekolojik gözetim yöntemleri önerilmektedir. Özellikle yüksek riskli bireylerde profilaktik histerektomi değerlendirilmesi de bazı kılavuzlar tarafından tavsiye edilmektedir (Spinosa et al., 2021). Yeni tanı almış kolorektal ve endometriyal kanserlerde MMR eksikliği için evrensel tümör taramasının uygulanması, geleneksel aile öyküsüne dayalı yaklaşımlara kıyasla Lynch sendromunun tanı oranlarını önemli ölçüde artırmaktadır (Muller et al., 2019). Genel olarak, kolonoskopi, endometriyal örneklem ve evrensel tümör taramalarını içeren kapsamlı gözetim stratejileri, Lynch sendromu olan bireylerde erken müdahale ve daha iyi sonuçlar elde edilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Kahn et al., 2019).

7. LYNCH SENDROMUNUN YÖNETİMİ

7.1. Prevanatif Önlemler ve Profilaktik Cerrahiler

Lynch sendromunun yönetimi, bu genetik durumla ilişkili kolorektal ve endometrial kanser riskini azaltmaya yönelik önleyici tedbirler ve profilaktik cerrahileri içerir. Profilaktik kolektomi, özellikle kolorektal kanser (CRC) tanısı almış Lynch sendromu taşıyıcıları için önemli bir seçenektir. Genç hastalar veya kolorektal tümör öyküsü olan bireylerde, metakron kanserlerin kalan kolonda gelişme riskini azaltmak amacıyla total veya subtotal kolektomi sıklıkla önerilir (Lourensz & Jones, 2015). Segmental kolektomi sonrasında ikinci bir kolon tümörünün gelişme riskinin on yıl içinde %16'ya kadar çıkabildiği rapor edilmiştir; bu durum, daha kapsamlı cerrahi müdahale yapılmasını haklı çıkarmaktadır (Dupont, Guidi, Tenreiro, Marques, & Pinto-de-Sousa, 2024). Kadınlar için ise kolektomiye ek olarak, yüksek endometrial ve over kanseri riski nedeniyle profilaktik histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) önerilmektedir

(Zeng et al., 2021). Bu işlemler genellikle doğurganlık tamamlandıktan sonra değerlendirilir ve kanser riskini belirgin ölçüde azaltır; çünkü endometrial kanser, Lynch sendromu taşıyan kadınlarda sıklıkla ilk tanı konan kanser türüdür (Dixon et al., 2021). Cerrahi seçeneklere yönelik kararlar, multidisipliner bir ekip ile hasta arasında bireysel risk faktörleri, aile öyküsü ve kişisel tercihler dikkate alınarak verilmelidir. Genel olarak, profilaktik cerrahilerin (kolektomi ve jinekolojik işlemler dahil) uygulanması, Lynch sendromu olan bireylerin kanser insidansını azaltmayı ve uzun vadeli sonuçları iyileştirmeyi amaçlayan yönetim stratejilerinin kritik bir bileşenidir (Emiloju & Sinicrope, 2023).

7.2. Kemopreventif Seçenekler

Lynch sendromu olan bireyler için kemopreventif seçenekler, özellikle kolorektal ve endometrial kanserlerin riskini azaltmanın bir yolu olarak dikkat çekmiştir. En çok incelenen kemopreventif ajanlardan biri olan aspirin, Lynch sendromu hastalarında kolorektal kanser insidansını azaltmada umut vaat etmiştir. CAPP2 çalışması, randomize kontrollü bir deneme olarak, düşük doz aspirin tedavisinin Lynch sendromu olan katılımcılar arasında kolorektal kanser riskini önemli ölçüde azalttığını ve takip süresince koruyucu etkinin sürdüğünü göstermiştir (Serrano et al., 2022). Mevcut konsensüs, günlük 600 mg aspirin dozunun faydalı olabileceğini önermektedir, ancak tedavinin optimal dozu ve süresi hala araştırılmaktadır (Serrano et al., 2022).

Aspirine ek olarak, diğer non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) da potansiyel kemopreventif etkileri için araştırılmıştır. Araştırmalar, NSAID'lerin, kanser gelişiminde katkı sağlayan inflamasyonda rol oynayan siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe edebileceğini göstermektedir (Grancher, Michel, Di Fiore, & Sefrioui, 2022). Ancak, bu ajanların Lynch sendromu bağlamındaki uzun vadeli güvenliği ve etkinliği, kullanımına yönelik net yönergelerin belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır (Patrono, 2023).

Ayrıca, yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme düzenindeki değişiklikler ve artan fiziksel aktivite gibi, Lynch sendromu hastalarında kanser önlenmesi için yardımcı stratejiler olarak önerilmektedir. Meyve, sebze ve tam tahıllar açısından zengin bir diyetin yanı sıra düzenli egzersiz, genel sağlığa katkı sağlayabilir ve potansiyel olarak kanser riskini azaltabilir (Chevalier & Benamouzig, 2023). Sonuç olarak, Lynch sendromunun yönetimi, koruyucu önlemler ve profilaktik cerrahi işlemlerle kanser riskini azaltmak ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için hayati öneme sahiptir. Cerrahi müdahaleler, düzenli tarama ve genetik danışmanlık kombinasyonu, bu kalıtsal kanser sendromunun oluşturduğu benzersiz zorlukları ele alan kapsamlı bir strateji oluşturur.

8. TARAMALAR VE İZLEM

8.1. Genetik Test Önerileri

Lynch sendromu için genetik test, özellikle kolorektal ve endometrial kanserler gibi kalıtsal kanser riski taşıyan bireylerin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları, Lynch sendromunu düşündüren kişisel veya aile öyküsüne sahip bireylerin, özellikle revize edilmiş Bethesda kriterlerini veya Amsterdam kriterlerini karşılıyorsa genetik test yaptırmalarını önermektedir (Dixon et al., 2021). Son çalışmalar, geleneksel aile öyküsü değerlendirmelerine kıyasla evrensel tümör taramasının Lynch sendromu vakalarının tespitinde daha etkili olduğunu göstermektedir. Örneğin, bir çalışma, evrensel tarama yönteminin, yalnızca yaş veya aile öyküsüne dayalı taramada gözden kaçabilecek birçok vakayı tespit ederek endometrial kanser hastalarında Lynch sendromu tanısını önemli ölçüde artırabileceğini ortaya koymuştur (Schneider et al., 2016). Bu yöntem, sadece etkilenmiş bireylerin tespitini kolaylaştırmakla kalmayıp, aynı zamanda aile üyeleri için kaskad testlerini de teşvik ederek koruyucu önlemleri ve izlem stratejilerini güçlendirmektedir. Ancak, hasta ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının düşük farkındalığı gibi genetik testlere yönelik engeller devam etmektedir. Bu engellerin aşılması, test oranlarının artırılması ve dolayısıyla kanser öncesi önlemlerin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Storandt et al., 2023).

8.2. Risk Altındaki Bireyler için İzlem Stratejileri

Lynch sendromu riski taşıyan bireyler için tarama stratejileri, özellikle kolorektal ve endometrial kanserlerin erken tespiti ve önlenmesi açısından hayati önem taşımaktadır. NCCN, Lynch sendromu olan bireylerin 20–25 yaşları arasında başlayarak her 1–2 yılda bir kolonoskopi yaptırmalarını önermektedir (Miyakura et al., 2023). Düzenli kolonoskopik tarama, adenomların erken tespiti ve çıkarılması yoluyla kolorektal kanser insidansını önemli ölçüde azaltan kanıtlarla desteklenmektedir (van Liere et al., 2022). Ayrıca, üst gastrointestinal kanser taraması, özellikle üst endoskopi, Lynch sendromu hastalarında mide ve duodenum kanserlerini erken evrede tespit etmede giderek daha faydalı hale gelmektedir (Kumar et al., 2022). Lynch sendromu olan kadınlar için ise 30–35 yaşlarında veya semptomların başlamasıyla birlikte yıllık endometrial biyopsi veya transvajinal ultrasonla taramalar önerilmektedir. Endometrial ve over kanser riskini azaltmak için 45 yaş civarında profilaktik histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi gibi risk azaltıcı cerrahi işlemler önerilmektedir (Kim & Byeon, 2019; Ryan, Evans, Green, & Crosbie, 2017).

8.3. Kolonoskopi, Endometrial Örneklem ve Diğer Tarama Yöntemlerinin Rolü

Lynch sendromu yönetiminde çeşitli tarama yöntemleri, özellikle kolorektal ve endometrial kanserlerin erken tespiti ve önlenmesi açısından temel bir rol oynamaktadır. Kolonoskopi, kolorektal kanser taramasının temel taşıdır ve NCCN, bireylerin 20–25 yaşlarında kolonoskopi taramasına başlamalarını ve ardından 1–2 yılda bir tekrarlamalarını önermektedir (Miyakura et al., 2023; van Lier et al., 2022). Kolonoskopiye ek olarak, Lynch sendromu olan kadınlar için endometrial örneklem, bu bireylerin yüksek endometrial kanser riskleri nedeniyle önemli bir tarama aracıdır. Çalışmalar, semptomsuz kadınlarda endometrial kanserin transvajinal ultrason (TVUS) ve endometrial biyopsi ile tespit edilebileceğini göstermiştir. Tarama yapılan bireylerde bu kanserin insidansı %3,9 olarak bildirilmiştir (Umemiya et al., 2023). Ayrıca, immünohistokimya (IHC) ve mikrosatellit instabilite (MSI) testleri, endometrial kanser hastalarında Lynch sendromu taraması için giderek daha fazla kullanılan araçlar haline gelmiştir. Evrensel tümör taraması, geleneksel aile öyküsüne dayalı yöntemlere kıyasla tespit oranlarını artırmaktadır (Kahn et al., 2019). Sonuç olarak, kolonoskopi, endometrial örneklem ve moleküler tarama tekniklerinin bir kombinasyonu, Lynch sendromu riski taşıyan bireylerin izleminde güçlü bir çerçeve oluşturmaktadır. Bu stratejiler, kanserlerin erken tespitiyle birlikte zamanında müdahalelere olanak tanıyarak kanserle ilişkili morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır (Ryan et al., 2019).

REFERANSLAR

- Ahadova, A., Gallon, R., Gebert, J., Ballhausen, A., Endris, V., Kirchner, M., . . . Kloor, M. (2018). Three molecular pathways model colorectal carcinogenesis in Lynch syndrome. *Int J Cancer*, 143(1), 139-150. doi:10.1002/ijc.31300
- Ahn, D. H., Rho, J. H., Tchah, H., & Jeon, I. S. (2016). Early onset of colorectal cancer in a 13-year-old girl with Lynch syndrome. *Korean J Pediatr*, 59(1), 40-42. doi:10.3345/kjp.2016.59.1.40
- Aiob, A., Kim, Y. R., Kim, K., Kim, H., Kim, Y. B., Kim, D. W., . . . Park, K. U. (2023). A simplified two-marker immunohistochemistry strategy for Lynch syndrome screening in endometrial cancer patients. *Obstet Gynecol Sci*, 66(6), 537-544. doi:10.5468/ogs.23124
- Akagi, K. (2019). [Lynch Syndrome]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 46(7), 1097-1102.
- Aronson, M., Holter, S., Semotiuk, K., Winter, L., Pollett, A., Gallinger, S., . . . Gryfe, R. (2015). DNA Mismatch Repair Status Predicts Need for Future Colorectal Surgery for Metachronous Neoplasms in Young Individuals Undergoing Colorectal Cancer Resection. *Dis Colon Rectum*, 58(7), 645-652. doi:10.1097/dcr.0000000000000391
- Azizi, A. H., Inam, Z. S., & Farrell, T. J. (2018). Patient with Lynch syndrome with subsequent development of small bowel adenocarcinoma. *BMJ Case Rep*, 2018. doi:10.1136/bcr-2018-225003
- Berginc, G., Bracko, M., Ravnik-Glavac, M., & Glavac, D. (2009). Screening for germline mutations of MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 genes in Slovenian colorectal cancer patients: implications for a population specific detection strategy of Lynch syndrome. *Fam Cancer*, 8(4), 421-429. doi:10.1007/s10689-009-9258-4
- Bernstedt, S. W., Björck, J., Fritzell, K., Spigelman, A. D., Björck, E., & Backman, A. S. (2021). Room for improvement: One third of Lynch syndrome patients presenting for genetic testing in a highly specialised centre in Stockholm already have cancer. *Hered Cancer Clin Pract*, 19(1), 18. doi:10.1186/s13053-021-00171-4
- Blount, J., & Prakash, A. (2018). The changing landscape of Lynch syndrome due to PMS2 mutations. *Clin Genet*, 94(1), 61-69. doi:10.1111/cge.13205
- Bogani, G., Ricci, M. T., Vitellaro, M., Ditto, A., Chiappa, V., & Raspagliesi, F. (2019). Impact of gene-specific germline pathogenic variants on presentation of endometrial cancer in Lynch syndrome. *Int J Gynecol Cancer*, 29(4), 705-710. doi:10.1136/ijgc-2019-000277
- Bohaumilitzky, L., von Knebel Doeberitz, M., Kloor, M., & Ahadova, A. (2020). Implications of Hereditary Origin on the Immune Phenotype of Mismatch Repair-Deficient Cancers: Systematic Literature Review. *J Clin Med*, 9(6). doi:10.3390/jcm9061741
- Brondani, V. B., Montenegro, L., Lacombe, A. M. F., Magalhães, B. M., Nishi, M. Y., Funari, M. F. A., . . . Fragoso, M. (2020). High Prevalence of Alterations in

DNA Mismatch Repair Genes of Lynch Syndrome in Pediatric Patients with Adrenocortical Tumors Carrying a Germline Mutation on TP53. *Cancers (Basel)*, 12(3). doi:10.3390/cancers12030621

Buchanan, D. D., Clendenning, M., Rosty, C., Eriksen, S. V., Walsh, M. D., Walters, R. J., . . . Jenkins, M. A. (2017). Tumor testing to identify lynch syndrome in two Australian colorectal cancer cohorts. *J Gastroenterol Hepatol*, 32(2), 427-438. doi:10.1111/jgh.13468

Carneiro da Silva, F., Ferreira, J. R., Torrezan, G. T., Figueiredo, M. C., Santos É, M., Nakagawa, W. T., . . . Carraro, D. M. (2015). Clinical and Molecular Characterization of Brazilian Patients Suspected to Have Lynch Syndrome. *PLoS One*, 10(10), e0139753. doi:10.1371/journal.pone.0139753

Carnevali, I. W., Cini, G., Libera, L., Sahnane, N., Facchi, S., Viel, A., . . . Tibiletti, M. G. (2023). MLH1 Promoter Methylation Could Be the Second Hit in Lynch Syndrome Carcinogenesis. *Genes (Basel)*, 14(11). doi:10.3390/genes14112060

Chevalier, E., & Benamouzig, R. (2023). Chemoprevention in hereditary digestive neoplasia: A comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*, 16, 17562848231215585. doi:10.1177/17562848231215585

Christakis, A. G., Papke, D. J., Nowak, J. A., Yurgelun, M. B., Agoston, A. T., Lindeman, N. I., . . . Dong, F. (2019). Targeted Cancer Next-Generation Sequencing as a Primary Screening Tool for Microsatellite Instability and Lynch Syndrome in Upper Gastrointestinal Tract Cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 28(7), 1246-1251. doi:10.1158/1055-9965.Epi-18-1250

Cohen, S. A., Turner, E. H., Beightol, M. B., Jacobson, A., Gooley, T. A., Salipante, S. J., . . . Pritchard, C. C. (2016). Frequent PIK3CA Mutations in Colorectal and Endometrial Tumors With 2 or More Somatic Mutations in Mismatch Repair Genes. *Gastroenterology*, 151(3), 440-447.e441. doi:10.1053/j.gastro.2016.06.004

Crosbie, E. J., Ryan, N. A. J., Arends, M. J., Bosse, T., Burn, J., Cornes, J. M., . . . Evans, D. G. (2019). The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med*, 21(10), 2390-2400. doi:10.1038/s41436-019-0489-y

Cuadros, M., Cano, C., Garcia-Rodriguez, S., Martín, J. L., Poyatos-Andujar, A., Ruiz-Cabello, F., . . . Lizardi, P. (2022). Acceleration of the DNA methylation clock among lynch syndrome-associated mutation carriers. *BMC Med Genomics*, 15(1), 45. doi:10.1186/s12920-022-01183-2

Dixon, K., Asrat, M. J., Bedard, A. C., Binnington, K., Compton, K., Cremin, C., . . . Schrader, K. A. (2021). Integrating Tumor Sequencing Into Clinical Practice for Patients With Mismatch Repair-Deficient Lynch Syndrome Spectrum Cancers. *Clin Transl Gastroenterol*, 12(8), e00397. doi:10.14309/ctg.0000000000000397

- Dupont, M., Guidi, G. J., Tenreiro, N., Marques, R. A., & Pinto-de-Sousa, J. A. (2024). Never too late: Lynch syndrome diagnosed at the age of 71. *International Surgery Journal*.
- Elghobashy, M., Siafakas, M., Elshafie, M., Hejmadi, R., Basu, N. N., & Shaaban, A. M. (2024). An Unusual Presentation of Synchronous Breast Cancer and Skin Malignancy in a Patient with Lynch Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Biomedicines*, 12(6). doi:10.3390/biomedicines12061242
- Emiloju, O. E., & Sinicrope, F. A. (2023). Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Localized Deficient Mismatch Repair Colorectal Cancer: A Review. *JAMA Oncol*, 9(12), 1708-1715. doi:10.1001/jamaoncol.2023.3323
- Espenschied, C. R., LaDuca, H., Li, S., McFarland, R., Gau, C. L., & Hampel, H. (2017). Multigene Panel Testing Provides a New Perspective on Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*, 35(22), 2568-2575. doi:10.1200/jco.2016.71.9260
- Fahed, A. C., Wang, M., Homburger, J. R., Patel, A. P., Bick, A. G., Neben, C. L., . . . Khera, A. V. (2020). Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nat Commun*, 11(1), 3635. doi:10.1038/s41467-020-17374-3
- Farha, N., Savage, E., Sleiman, J., & Burke, C. A. (2021). Using Immunohistochemistry to Expand the Spectrum of Lynch Syndrome-Related Tumors. *ACG Case Rep J*, 8(11), e00691. doi:10.14309/crj.0000000000000691
- Gatalica, Z., Vranic, S., Xiu, J., Swensen, J., & Reddy, S. (2016). High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer*, 15(3), 405-412. doi:10.1007/s10689-016-9884-6
- Grancher, A., Michel, P., Di Fiore, F., & Sefrioui, D. (2022). Colorectal cancer chemoprevention: is aspirin still in the game? *Cancer Biol Ther*, 23(1), 446-461. doi:10.1080/15384047.2022.2104561
- Grillo, F., Paudice, M., Pigozzi, S., Dono, M., Lastraioli, S., Lugaresi, M., . . . Mastracci, L. (2024). BRAF(V600E) immunohistochemistry can reliably substitute BRAF molecular testing in the Lynch syndrome screening algorithm in colorectal cancer. *Histopathology*, 84(5), 877-887. doi:10.1111/his.15133
- Hampel, H. (2016). Genetic counseling and cascade genetic testing in Lynch syndrome. *Fam Cancer*, 15(3), 423-427. doi:10.1007/s10689-016-9893-5
- Houwen, B., Mostafavi, N., Vleugels, J. L. A., Hüneburg, R., Lamberti, C., Rivero-Sánchez, L., . . . Hazewinkel, Y. (2021). Dye-Based Chromoendoscopy in Patients With Lynch Syndrome: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Gastroenterol*, 116(4), 825-828. doi:10.14309/ajg.0000000000001138
- Huelsman, K. M., Basil, J. B., Sisson, R., Lipe, L. R., Mahon, B., & Draper, D. J. (2021). Somatic Tumor Profile Analysis in a Patient with Germline PMS2 Mutation and

- Synchronous Ovarian and Uterine Carcinomas. *J Pers Med*, 11(7). doi:10.3390/jpm11070634
- Hunter, J. E., Zepp, J. M., Gilmore, M. J., Davis, J. V., Esterberg, E. J., Muessig, K. R., . . . Goddard, K. A. (2015). Universal tumor screening for Lynch syndrome: Assessment of the perspectives of patients with colorectal cancer regarding benefits and barriers. *Cancer*, 121(18), 3281-3289. doi:10.1002/cncr.29470
- Jia, S., Wu, X., Zhang, Y., & Zhang, M. (2021). Chinese Lynch syndrome-associated colorectal cancer patients' self-concept and adherence to surveillance. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 30(2), e13379. doi:10.1111/ecc.13379
- Kahn, R. M., Gordhandas, S., Maddy, B. P., Baltich Nelson, B., Askin, G., Christos, P. J., . . . Frey, M. K. (2019). Universal endometrial cancer tumor typing: How much has immunohistochemistry, microsatellite instability, and MLH1 methylation improved the diagnosis of Lynch syndrome across the population? *Cancer*, 125(18), 3172-3183. doi:10.1002/cncr.32203
- Kim, J. Y., & Byeon, J. S. (2019). Genetic Counseling and Surveillance Focused on Lynch Syndrome. *J Anus Rectum Colon*, 3(2), 60-68. doi:10.23922/jarc.2019-002
- Kumar, S., Farha, N., Burke, C. A., & Katona, B. W. (2022). Upper Gastrointestinal Cancer Surveillance in Lynch Syndrome. *Cancers (Basel)*, 14(4). doi:10.3390/cancers14041000
- Li, X., Liu, G., & Wu, W. (2021). Recent advances in Lynch syndrome. *Exp Hematol Oncol*, 10(1), 37. doi:10.1186/s40164-021-00231-4
- Li, Z., Cheng, B., Liu, S., Ding, S., Liu, J., Quan, L., . . . Sun, S. (2022). Non-classical phenotypes of mismatch repair deficiency and microsatellite instability in primary and metastatic tumors at different sites in Lynch syndrome. *Front Oncol*, 12, 1004469. doi:10.3389/fonc.2022.1004469
- Lindberg, L. J., Rasmussen, M., Andersen, K. K., Nilbert, M., & Therkildsen, C. (2020). Benefit from extended surveillance interval on colorectal cancer risk in Lynch syndrome. *Colorectal Dis*, 22(5), 529-536. doi:10.1111/codi.14926
- Lindberg, L. J., Wadt, K. A. W., Therkildsen, C., & Petersen, H. V. (2024). National Experiences from 30 Years of Provider-Mediated Cascade Testing in Lynch Syndrome Families-The Danish Model. *Cancers (Basel)*, 16(8). doi:10.3390/cancers16081577
- Lonati, C., Moschini, M., Simeone, C., Spiess, P. E., & Necchi, A. (2022). Lynch syndrome in urological practice: diagnosis, therapeutic strategies, and screening for upper tract urothelial carcinoma. *Curr Opin Urol*, 32(1), 40-47. doi:10.1097/mou.0000000000000936
- Lourensz, K., & Jones, I. (2015). Considerations and management of a patient with three metachronous cancers in association with Lynch syndrome and ileal Crohn's

- disease: A case report. *Int J Surg Case Rep*, 10, 73-75. doi:10.1016/j.ijscr.2015.03.034
- Miyakura, Y., Chino, A., Tanakaya, K., Lefor, A. K., Akagi, K., Takao, A., . . . Ajioka, Y. (2023). Current practice of colonoscopy surveillance in patients with lynch syndrome: A multicenter retrospective cohort study in Japan. *DEN Open*, 3(1), e179. doi:10.1002/deo2.179
- Moorthy, V., Sanku, K., Singh, H. P., Khillan, R., & Patel, P. P. (2021). Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Lynch Syndrome - An Overlooked Association. *Cureus*, 13(2), e13553. doi:10.7759/cureus.13553
- Muller, C., Matthews, L., Kupfer, S. S., & Weiss, J. M. (2019). Effective Identification of Lynch Syndrome in Gastroenterology Practice. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 17(4), 666-680. doi:10.1007/s11938-019-00261-2
- Nádorvári, M. L., Lotz, G., Kulka, J., Kiss, A., & Tímár, J. (2024). Microsatellite instability and mismatch repair protein deficiency: equal predictive markers? *Pathol Oncol Res*, 30, 1611719. doi:10.3389/pore.2024.1611719
- Nallamilli, B. R. R., & Hegde, M. (2017). Genetic Testing for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC). *Curr Protoc Hum Genet*, 94, 10.12.11-10.12.23. doi:10.1002/cphg.40
- Oka, S., Urakami, S., Hagiwara, K., Hayashida, M., Sakaguchi, K., Miura, Y., . . . Arai, M. (2023). The prevalence of lynch syndrome (DNA mismatch repair protein deficiency) in patients with primary localized prostate cancer using immunohistochemistry screening. *Hered Cancer Clin Pract*, 21(1), 20. doi:10.1186/s13053-023-00265-1
- Patrono, C. (2023). Cyclooxygenase Inhibitors and Cancer: The Missing Pieces. *J Pharmacol Exp Ther*, 386(2), 181-189. doi:10.1124/jpet.122.001631
- Pearlman, R., Frankel, W. L., Swanson, B., Zhao, W., Yilmaz, A., Miller, K., . . . Hampel, H. (2017). Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*, 3(4), 464-471. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5194
- Pinto, C., Pinheiro, M., Peixoto, A., Santos, C., Veiga, I., Rocha, P., . . . Teixeira, M. R. (2016). Co-occurrence of nonsense mutations in MSH6 and MSH2 in Lynch syndrome families evidencing that not all truncating mutations are equal. *J Hum Genet*, 61(2), 151-156. doi:10.1038/jhg.2015.124
- Pinto, D., Pinto, C., Guerra, J., Pinheiro, M., Santos, R., Vedeld, H. M., . . . Teixeira, M. R. (2018). Contribution of MLH1 constitutional methylation for Lynch syndrome diagnosis in patients with tumor MLH1 downregulation. *Cancer Med*, 7(2), 433-444. doi:10.1002/cam4.1285
- Ring, K. L., Bruegl, A. S., Allen, B. A., Elkin, E. P., Singh, N., Hartman, A. R., . . . Broaddus, R. R. (2016). Germline multi-gene hereditary cancer panel testing in

- an unselected endometrial cancer cohort. *Mod Pathol*, 29(11), 1381-1389. doi:10.1038/modpathol.2016.135
- Ryan, N. A. J., Davison, N. J., Payne, K., Cole, A., Evans, D. G., & Crosbie, E. J. (2019). A Micro-Costing Study of Screening for Lynch Syndrome-Associated Pathogenic Variants in an Unselected Endometrial Cancer Population: Cheap as NGS Chips? *Front Oncol*, 9, 61. doi:10.3389/fonc.2019.00061
- Ryan, N. A. J., Evans, D. G., Green, K., & Crosbie, E. J. (2017). Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 144(3), 491-495. doi:10.1016/j.ygyno.2017.01.005
- Saba, L. F., Sullivan, C. M., Solomon, T., Huguenard, S., & Nassef, S. A. (2022). Prenatal genetic counseling practices regarding recommendations for cancer genetic counseling: A retrospective chart review from two academic institutions. *J Genet Couns*, 31(5), 1062-1070. doi:10.1002/jgc4.1577
- Schneider, J. L., Davis, J., Kauffman, T. L., Reiss, J. A., McGinley, C., Arnold, K., . . . Goddard, K. A. (2016). Stakeholder perspectives on implementing a universal Lynch syndrome screening program: a qualitative study of early barriers and facilitators. *Genet Med*, 18(2), 152-161. doi:10.1038/gim.2015.43
- Schwartz, C. J., da Silva, E. M., Marra, A., Gazzo, A. M., Selenica, P., Rai, V. K., . . . Zhang, H. (2022). Morphologic and Genomic Characteristics of Breast Cancers Occurring in Individuals with Lynch Syndrome. *Clin Cancer Res*, 28(2), 404-413. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-21-2027
- Sekine, S., Mori, T., Ogawa, R., Tanaka, M., Yoshida, H., Taniguchi, H., . . . Hiraoka, N. (2017). Mismatch repair deficiency commonly precedes adenoma formation in Lynch Syndrome-Associated colorectal tumorigenesis. *Mod Pathol*, 30(8), 1144-1151. doi:10.1038/modpathol.2017.39
- Serrano, D., Patrignani, P., Stigliano, V., Turchetti, D., Sciallero, S., Roviello, F., . . . Bonanni, B. (2022). Aspirin Colorectal Cancer Prevention in Lynch Syndrome: Recommendations in the Era of Precision Medicine. *Genes (Basel)*, 13(3). doi:10.3390/genes13030460
- Spinosa, D., Acosta, T., Wong, J., Kurtovic, K., Mewshaw, J., Collins, S., . . . Previs, R. A. (2021). Universal screening for Lynch syndrome in uterine cancer patients: A quality improvement initiative. *Gynecol Oncol*, 160(1), 169-174. doi:10.1016/j.ygyno.2020.10.016
- Steinberg, J., Chan, P., Hogden, E., Tiernan, G., Morrow, A., Kang, Y. J., . . . Taylor, N. (2022). Lynch syndrome testing of colorectal cancer patients in a high-income country with universal healthcare: a retrospective study of current practice and gaps in seven Australian hospitals. *Hered Cancer Clin Pract*, 20(1), 18. doi:10.1186/s13053-022-00225-1
- Storandt, M. H., Rogen, K. R., Iyyengar, A., Schnell, R. R., Mitchell, J. L., Hubbard, J. M., . . . Jin, Z. (2023). Completion of Genetic Testing and Incidence of Pathogenic Germline Mutation among Patients with Early-Onset Colorectal Cancer:

- A Single Institution Analysis. *Cancers (Basel)*, 15(14). doi:10.3390/cancers15143570
- Sun, S., Liu, Y., Eisfeld, A. K., Zhen, F., Jin, S., Gao, W., . . . Guo, R. (2019). Identification of Germline Mismatch Repair Gene Mutations in Lung Cancer Patients With Paired Tumor-Normal Next Generation Sequencing: A Retrospective Study. *Front Oncol*, 9, 550. doi:10.3389/fonc.2019.00550
- Syngal, S., Brand, R. E., Church, J. M., Giardiello, F. M., Hampel, H. L., & Burt, R. W. (2015). ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*, 110(2), 223-262; quiz 263. doi:10.1038/ajg.2014.435
- Takeda, T., Banno, K., Yanokura, M., Anko, M., Kobayashi, A., Sera, A., . . . Aoki, D. (2018). Synchronous endometrial and ovarian cancer in Lynch syndrome with a MSH2 germline mutation: A case report. *Mol Clin Oncol*, 9(5), 479-484. doi:10.3892/mco.2018.1723
- Tuttlewska, K., Lubinski, J., & Kurzawski, G. (2013). Germline deletions in the EPCAM gene as a cause of Lynch syndrome - literature review. *Hered Cancer Clin Pract*, 11(1), 9. doi:10.1186/1897-4287-11-9
- Umemiya, M., Horikawa, N., Kanai, A., Saeki, A., Ida, K., Makio, S., . . . Kosaka, K. (2023). Endometrial Cancer Diagnosed at an Early Stage during Lynch Syndrome Surveillance: A Case Report. *Case Rep Oncol*, 16(1), 634-639. doi:10.1159/000531837
- van Liere, E., de Boer, N. K. H., Dekker, E., van Leerdam, M. E., de Meij, T. G. J., & Ramsoekh, D. (2022). Systematic review: non-endoscopic surveillance for colorectal neoplasia in individuals with Lynch syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 55(7), 778-788. doi:10.1111/apt.16824
- Wischhusen, J. W., Ukaegbu, C., Dhingra, T. G., Uno, H., Kastrinos, F., Syngal, S., & Yurgelun, M. B. (2020). Clinical Factors Associated with Urinary Tract Cancer in Individuals with Lynch Syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 29(1), 193-199. doi:10.1158/1055-9965.Epi-19-0213
- Ye, K., Zhong, W., Wang, P., Chen, Y., & Chi, P. (2022). PD-1 blockade combined with vaccine therapy can facilitate immune infiltration in tumor microenvironment of Lynch syndrome colon cancer. *Front Genet*, 13, 877833. doi:10.3389/fgene.2022.877833
- Zeng, Z., Yan, Q., Chen, G., Zhang, X., Huang, J., Fu, K., . . . Xiao, S. (2021). Characteristics of colorectal carcinoma patients with PMS2 defects detected by immunohistochemistry. *Eur J Cancer Prev*, 30(3), 251-257. doi:10.1097/cej.0000000000000620
- Zhang, Y., Chen, H., Peng, Z., Banerjee, S., Li, W., Zhao, Z., . . . Li, Z. (2018). A Novel MLH1 Initiation Codon Mutation (c.3G>T) in a Large Chinese Lynch Syndrome Family with Different Onset Age and mRNA Expression Level. *Biomed Res Int*, 2018, 1460835. doi:10.1155/2018/1460835

- Zhao, G., Xiang, G., Hu, X., Qiao, Y., Ma, S., Tian, Y., . . . Shi, G. (2023). Universal screening for Lynch syndrome in operated colorectal cancer by immunohistochemistry: a cohort of patients in Liaoning province, China. *Eur J Cancer Prev*, 32(4), 337-347. doi:10.1097/cej.0000000000000775
- Zyla, R., Graham, T., Aronson, M., Velsher, L., Mrkonjic, M., & Turashvili, G. (2021). MLH1 epimutation is a rare mechanism for Lynch syndrome: A case report and review of the literature. *Genes Chromosomes Cancer*, 60(9), 635-639. doi:10.1002/gcc.22957



BÖLÜM 16

Kalıtsal Kanser Sendromları: Genetik Temelleri, Moleküler Mekanizmaları ve Klinik Yönetimi

Betül Çelik Demirbaş¹ & Şeref Buğra Tunçer²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye. ORCID No: 0000-0001-7923-275X

² Doç.Dr.İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye, ORCID No: 0000-0001-8023-3223

1. Kalıtsal Kanser Sendromlarına Giriş: Genetik Yapı ve Kalıtım Paternleri

Kalıtsal kanser sendromları, kalıtsal genetik mutasyonlar nedeniyle belirli kanser türlerine yakalanma riskinin arttığı genetik hastalıklar grubudur (Listorti et al., 2023). Bu sendromların, tüm kanser vakalarının yaklaşık %5-10'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir (Listorti et al., 2023). Kalıtsal kanser sendromlarının genetiğini ve kalıtım paternlerini anlamak, etkilenen bireylerde ve ailelerinde kanserin erken teşhisi, önlenmesi ve yönetimi açısından oldukça önemlidir. Bu sendromlar, genellikle erken yaşta tanı, birden fazla etkilenen aile üyesi, nadir tümör tipleri ve/veya birden fazla birincil malignite ile karakterizedir (Piombino et al., 2020). Genetik testler, bu sendromlara sahip bireyleri belirlemek için çok önemlidir, çünkü kanserle ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yönelik tarama ve önleme stratejilerine rehberlik edebilir (Rolf et al., 2022). En bilinen kalıtsal kanser sendromları arasında Herediter Meme ve Over Kanseri (HBOC) sendromu (Piombino et al., 2020), Lynch sendromu (aynı zamanda Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser veya HNPCC olarak bilinir), Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP), Li-Fraumeni sendromu, Cowden sendromu ve Peutz-Jeghers sendromu yer almaktadır. Bu sendromlar, genellikle otozomal baskın bir kalıtım modeliyle geçer, yani sorumlu gende patojenik bir varyantı olan bireylerin, bu varyantı çocuklarına aktarma olasılığı %50'dir (Katabathina et al., 2019). En yaygın kalıtsal kanser sendromlarından biri, Lynch sendromu olarak bilinen, aynı zamanda kalıtsal non-polipoz kolon kanseri (HNPCC) olarak da adlandırılan sendromdur (Kazmi, Wagner, Heintzelman, & Corbman, 2019). Lynch sendromu, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2* gibi yanlış eşleşme onarım genlerinde meydana gelen germline mutasyonlar nedeniyle oluşur ve kolorektal, endometrial ve diğer kanser türlerine karşı artan bir riskle ilişkilidir (Espenschied et al., 2017). Bir diğer yaygın kalıtsal kanser sendromu, kalıtsal meme ve yumurtalık kanseri (HBOC) olup, genellikle *BRCA1* ve *BRCA2* genlerindeki mutasyonlar nedeniyle oluşur (Tran et al., 2021). HBOC sendromu, *BRCA1* ve *BRCA2* genlerindeki patojenik varyantlar nedeniyle meme ve over kanseri riskinde artışla ilişkilidir (X. Wang et al., 2022). FAP, çok sayıda kolorektal polipin gelişimi ile karakterizedir ve *APC* genindeki mutasyonlar tarafından tetiklenir (Chintalacheruvu et al., 2017).

Diğer kalıtsal kanser sendromları arasında, *TP53* mutasyonlarıyla ilişkili ve çeşitli kanser türleri için artmış risk taşıyan Li-Fraumeni sendromu da yer almaktadır (Vietri et al., 2022). Cowden sendromu, *PTEN* mutasyonlarından kaynakla-

nır ve meme, tiroid ve diğer kanserlerle ilişkilidir (Vietri et al., 2022). Peutz-Jeghers sendromu, *STK11* mutasyonlarından kaynaklanır ve hastalarda görülen gastrointestinal polipler kanserlerle ilişkilidir (Vietri et al., 2022).

Önemli bir şekilde, kalıtsal kanser sendromları, bireyleri pankreas, mide, böbrek ve diğer organ kanserlerine de yatkın hale getirebilir (Chintalacheruvu et al., 2017; Sereno et al., 2011). Ayrıca, nörofibromatozis tip 1 ve von Hippel-Lindau hastalığı gibi bazı sendromlar, belirli konjenital anormalliklerle ve artmış kanser riskleriyle ilişkilidir (Shinagare, Giardino, Jagannathan, Van den Abbeele, & Ramaiya, 2011).

Özetle, kalıtsal kanser sendromları, genel olarak kanser yüküne önemli bir katkıda bulunur ve bu sendromların erken tanımlanması, uygun tarama, önleme ve yönetim stratejilerinin uygulanması için hayati öneme sahiptir.

2. Yaygın Kalıtsal Kanser Sendromları ve İlişkili Genetik Mutasyonlar

Kalıtsal kanser sendromları, belirli genlerdeki kalıtsal mutasyonlar nedeniyle bazı kanser türlerinin gelişme riskini önemli ölçüde artıran genetik bozukluklardır. Bu sendromların, ilişkili genetik mutasyonların ve tarama ile yönetim üzerindeki etkilerinin anlaşılması, etkili kanser önleme ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için büyük önem taşır.

2.1. Kalıtsal Meme ve Over Kanseri Sendromu (HBOC): Bu sendrom, başlıca *BRCA1* ve *BRCA2* genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir. *BRCA1* ve *BRCA2* genleri, homolog rekombinasyon yoluyla DNA onarımı için kritik öneme sahiptir. *BRCA1* mutasyonu taşıyan kadınların yaşam boyu meme kanseri riski yaklaşık %72, over kanseri riski ise %44'tür. *BRCA2* mutasyonu taşıyan kadınlarda ise meme kanseri riski yaklaşık %69, over kanseri riski ise %17'dir (Piombino et al., 2020). *PALB2*, *PTEN* ve *TP53* gibi diğer genler de kalıtsal meme kanseri riskine katkıda bulunmaktadır.

2.2. Lynch Sendromu (Kalıtsal Non-Polipozis Kolorektal Kanser, HNPCC): Lynch sendromu, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2* gibi DNA uyumsuzluk onarım (MMR) genlerindeki germ hattı mutasyonlarından kaynaklanır. Bu sendrom, kolorektal kanser riskini (%80'e kadar) ve endometrial kanser riskini (%60'a kadar) önemli ölçüde artırmaktadır (Steinke et al., 2013). Lynch sendromunun prevalansı yaklaşık olarak her 279 kişide 1 olarak tahmin edilmektedir ve bu durum, onu en yaygın kalıtsal kanser sendromlarından biri yapmaktadır (Win et al., 2017).

2.3. Ailevi Adenomatöz Polipozis (FAP): FAP, kolonda yüzlerce ila binlerce adenomatöz polip oluşumu ile karakterizedir ve tedavi edilmediği takdirde kolo-rektal kanser gelişme riski neredeyse %100'dür. Bu sendrom, başlıca *APC* genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (Guillén-Ponce et al., 2015).

2.4. Peutz-Jeghers Sendromu (PJS): PJS, *STK11* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve gastrointestinal sistemde hamartomatöz polipler ile mukokutanöz pigmentasyon ile karakterizedir. PJS'li bireylerde meme, pankreas ve gastrointestinal kanserler dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerine yakalanma riski artmıştır (Guillén-Ponce et al., 2015).

2.5. Cowden Sendromu (PTEN Hamartom Tümör Sendromu): Bu sendrom, *PTEN* genindeki mutasyonlarla ilişkilidir ve çok sayıda hamartom oluşumu ile karakterizedir. Aynı zamanda meme, tiroid ve endometriyal kanser riskinde artışa neden olur. Cowden sendromlu kadınlarda yaşam boyu meme kanseri riski %85'e kadar çıkabilmektedir (Piombino et al., 2020).

2.6. Li-Fraumeni Sendromu: *TP53* genindeki mutasyonlardan kaynaklanan Li-Fraumeni sendromu, meme kanseri, sarkomlar, beyin tümörleri ve adrenokortikal karsinom gibi birçok kanser türü için riski önemli ölçüde artırır. Bu sendroma sahip bireylerde kanserler genellikle genç yaşta ortaya çıkar ve 30 yaşına kadar herhangi bir kanser geliştirme riski yaklaşık %50 olarak tahmin edilmektedir (Hayashi et al., 2022).

2.7. Kalıtsal Diffüz Mide Kanseri (HDGC): Bu sendrom, başlıca *CDH1* genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. *CDH1* geni, E-kaderin proteinini kodlar. HDGC'ye sahip bireylerde diffüz mide kanseri ve lobüler meme kanseri gelişme riski önemli ölçüde artmıştır. Mutasyon taşıyıcılarında yaşam boyu mide kanseri riski %70'e kadar çıkabilmektedir (Hayashi et al., 2022).

2.8. Ailevi Pankreas Kanseri (FPC): FPC, genellikle en az iki birinci derece akrabada pankreas kanseri öyküsü ile karakterizedir. FPC ile ilişkili genetik mutasyonlar arasında *BRCA2*, *CDKN2A* ve *PALB2* gibi genler yer alır. Bu mutasyonlara sahip bireylerde pankreas kanseri gelişme riski önemli ölçüde artmıştır. *BRCA2* mutasyonu taşıyıcılarında yaşam boyu pankreas kanseri riski yaklaşık %7 ila %20 arasında değişmektedir (Petersen, 2016).

3. Kalıtsal Kanser Sendromlarının Moleküler Mekanizmaları

Kalıtsal kanser sendromları, normal hücresel süreçleri bozan genetik mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar ve bu durum kanser riskinde artışa yol açar. Bu sendromlar, ilgili spesifik genetik değişiklikler ve etkilenen biyolojik yollara göre sınıflandırılabilir.

3.1. Lynch Sendromu (Kalıtsal Polipozsuz Kolorektal Kanseri): Lynch sendromu, başlıca *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2* gibi DNA uyumsuzluk tamir (MMR) genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu genler, DNA replikasyonu sırasında meydana gelen hataların düzeltilmesinden sorumludur. Germ hattındaki mutasyonlar nedeniyle MMR sistemi yetersiz kaldığında, düzeltilmemiş DNA replikasyon hataları birikir. Bu birikim, mikrosatellit instabilitesi (MSI) olarak bilinen duruma yol açar ve kolorektal kanser başta olmak üzere diğer kanser türlerine karşı duyarlılığı artırır (Li et al., 2022). Lynch sendromunda MMR işlevinin kaybı, kanser gelişiminde kritik bir olaydır. Bu durum yalnızca tümör oluşumunu desteklemekle kalmaz, aynı zamanda belirli kemoterapi ajanlarına karşı yanıtı da etkiler (Q. Wang, 2016).

3.2. Kalıtsal Meme ve Over Kanseri Sendromu (HBOC): HBOC, başlıca *BRCA1* ve *BRCA2* genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Bu genler, homolog rekombinasyon yoluyla DNA çift sarmal kırıklarının onarımında hayati rol oynar. *BRCA1* ve *BRCA2* genlerinde meydana gelen mutasyonlar, DNA onarımının bozulmasına, genomik instabiliteye ve meme ile over kanserleri riskinde artışa yol açar (Sokolova, Johnstone, McCart Reed, Simpson, & Lakhani, 2023). Ayrıca *ATM* gibi DNA hasar onarımında görevli diğer genler de HBOC ile ilişkilendirilmiştir. *PALB2*, *BRCA2* ile etkileşerek homolog rekombinasyon yolunu desteklerken, *ATM* geni DNA hasarına karşı hücre döngüsü kontrolünü düzenler. Bu genlerdeki mutasyonlar, DNA onarımında bozulmaya ve meme ile over kanseri riskinde artışa neden olur (Piombino et al., 2020).

3.3. Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP): FAP, hücre büyümesi ve apoptozu düzenleyen bir tümör baskılayıcı gen olan *APC* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. *APC* işlevinin kaybı, çok sayıda kolorektal polip gelişimine yol açar. Bu polipler, uygun şekilde yönetilmediği takdirde kolorektal kansere dönüşme olasılığı oldukça yüksektir (Lv, 2017). Moleküler mekanizma, hücre proliferasyonunu artıran ve apoptozu engelleyen sinyal yolunun anormal aktivasyonunu içerir. *APC* genindeki mutasyonlar, β -katenin proteininin yıkımını önleyerek Wnt sinyal yolunun sürekli aktif kalmasına yol açar. Bu durum, hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına ve tümör oluşumuna (tümörigenesis) katkıda bulunur (Biswas, Mohammed, Sharan, & Shoemaker, 2023).

3.4. Cowden Sendromu: Cowden sendromu, *PTEN* genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. *PTEN* geni, PI3K/Akt sinyal yolunu inhibe ederek hücre büyümesini düzenleyen bir fosfatazı kodlar. *PTEN* işlevinin kaybı, kontrolsüz hücre proliferasyonuna ve meme ile tiroid kanseri başta olmak üzere çeşitli kanser türleri için artmış riske yol açar (Watanabe et al., 2022). Cowden sendromunun moleküler mekanizmaları, kanser biyolojisinde PI3K/Akt yolunun önemini vurgular ve bu

yolaktaki bozukluklar, terapötik müdahaleler için potansiyel hedefler sunar. *PTEN* işlev kaybı nedeniyle aşırı aktive olan PI3K/Akt sinyal yolu, hücre büyümesini, proliferasyonunu ve hayatta kalmasını destekler. Bu mekanizmaların anlaşılması, hedefe yönelik tedavilerin, örneğin ve mTOR inhibitörleri gibi ilaçların geliştirilmesine olanak sağlar (Watanabe et al., 2022).

3.5. Li-Fraumeni Sendromu: Li-Fraumeni sendromu, başlıca *TP53* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. *TP53* geni, hücre döngüsü ve apoptozun kritik bir düzenleyicisi olan p53 proteinini kodlar. *TP53* mutasyonları, p53 işlevinin kaybına yol açarak kontrolsüz hücre bölünmesine ve artmış genomik instabiliteye neden olur (Q. Wang, 2016). Li-Fraumeni sendromuna sahip bireyler, meme kanseri, sarkomlar ve beyin tümörleri gibi çeşitli kanserlere karşı daha yüksek bir risk taşımaktadır. p53'ün tümör baskılama rolünün anlaşılması, kanser tedavisi açısından büyük önem taşır (Sokolova et al., 2023).

3.6. Kalıtsal Renal Hücreli Karsinom Sendromları: Kalıtsal renal hücreli karsinom sendromları, von Hippel-Lindau hastalığı ve kalıtsal leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom (HLRCC) gibi hastalıklar, hücre metabolizma ve hipoksi yanıtlarını düzenleyen genlerdeki mutasyonlarla ilişkilidir. Örneğin, *VHL* genindeki mutasyonlar, hipoksi-indüklenebilir faktörlerin (HIF) birikmesine yol açarak, anjiyogenez ve tümör büyümesini teşvik eder (Sokolova et al., 2023). Benzer şekilde, genindeki mutasyonlar, trikarboksilik asit (TCA) döngüsünü bozar ve fumarat birikimine yol açar. Fumarat birikimi, epigenetik değişiklikler yoluyla tümör oluşumunu teşvik edebilir (Trakimas et al., 2024).

3.7. Peutz-Jeghers Sendromu: Peutz-Jeghers sendromu, *STK11* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. *STK11* geni, hücre büyümesi ve metabolizmasını düzenlemeye yardımcı olur. *STK11* işlevinin kaybı, hamartomatöz poliplerin gelişimine ve gastrointestinal sistem ile meme kanseri gibi çeşitli kanser türlerine karşı artmış bir riskin ortaya çıkmasına yol açar (Lv, 2017).

3.8. Muir-Torre Sendromu: Muir-Torre sendromu, Lynch sendromunun bir varyantı olarak kabul edilir ve özellikle kolorektal kanser olmak üzere, sebase tümörler ve iç organ maligniteleri ile karakterizedir. Lynch sendromu ile benzer şekilde, Muir-Torre sendromu da MMR (DNA uyumsuzluk tamir) genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir, özellikle *MSH2* genindeki mutasyonlar bu sendromda rol oynamaktadır (Sheth, Menon, & Malik, 2021).

4. Herediter Kanser: Kalıtsal ve Sporadik Formların Ayırımı

Herediter kanser, kalıtsal ve sporadik formların her ikisini de kapsar; her iki formun kendine özgü genetik ve klinik özellikleri bulunmaktadır. Kalıtsal kanserler, genellikle belirli genetik mutasyonlarla ilişkilidir ve bu mutasyonlar, belirli malignitelerin gelişme riskini artırır. Örneğin, kalıtsal meme ve over kanserleri çoğunlukla **BRCA1 ve BRCA2** genlerindeki mutasyonlarla bağlantılıdır. Bu mutasyonlar, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %5-10'unu ve over kanserlerinin %20'sini oluşturmaktadır (Hall et al., 2009). Sporadik kanserler ise çevresel faktörler ve somatik mutasyonların bir kombinasyonu sonucunda ortaya çıkar ve belirgin bir kalıtsal bileşen içermez. Örneğin, meme kanserlerinin büyük bir kısmı (%70-75) sporadik olarak sınıflandırılır. Bu durum, uygun klinik yönetim için kalıtsal ve sporadik kanser formları arasındaki ayrımın önemini vurgulamaktadır (van der Groep et al., 2006).

Kalıtsal ve sporadik kanser formları arasındaki ayrım, **medüller tiroid kanseri (MTC)** gibi diğer malignitelerde de gözlemlenebilir. Çalışmalar, MTC vakalarının yaklaşık %75-80'inin sporadik formda olduğunu, kalıtsal formların ise vakaların %20-25'ini oluşturduğunu göstermektedir (Alqahtani, Alswied, & Sun, 2021). Medüller tiroid kanserinin kalıtsal formu, sıklıkla proto-onkogeninde görülen germ hattı mutasyonları ile ilişkilidir ve genellikle **Multipl Endokrin Neoplazi (MEN)** gibi sendromların bir parçası olarak ortaya çıkar. Bu mutasyonlar, kalıtsal MTC vakalarının erken tanı ve risk değerlendirmesinde önemli bir rol oynar (Alqahtani et al., 2021). Buna karşılık, sporadik medüller tiroid kanseri genellikle **RET** geninde görülen somatik mutasyonlar taşır, ancak kalıtsal vakalarda görülen ailevi kümelenme özelliğine sahip değildir. Sporadik MTC'de bu mutasyonlar hastanın yaşamı boyunca gelişir ve ebeveynlerden çocuklara aktarılmaz (Oczko-Wojciechowska, Czarniecka, Gawlik, Jarzab, & Krajewska, 2020).

Böbrek kanseri bağlamında, kalıtsal formların tüm vakaların yaklaşık %5-8'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bu kalıtsal vakalar sıklıkla bilateral (iki taraflı) ve multifokal (çok odaklı) tümörlerle kendini gösterir, bu da cerrahi yönetimi daha karmaşık hale getirebilir. Erken tanı ve uygun risk değerlendirmesi, bu tür vakalarda etkili tedavi stratejileri için büyük önem taşır (Sidana & Srinivasan, 2016). Bu durum, genellikle tek taraflı (unilateral) ve tek odaklı (soliter) lezyonlarla ortaya çıkan sporadik böbrek kanserleriyle tezat oluşturur. Kalıtsal böbrek kanserlerindeki genetik yatkınlık, sıklıkla hastalığı veya **kalıtsal leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom (HLRCC)** gibi sendromlarla ilişkilidir. Bu sendromlar, böbrek kanserinin yanı sıra diğer sistemik belirtilerle de kendini

gösterebilir ve hastaların multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesini gerektirebilir

Kanserin kalıtsal ve sporadik formlarını ayırt etmede **başlangıç yaşı** önemli bir faktördür. Örneğin, ailevi prostat kanseri, sporadik vakalara kıyasla genellikle on yıl daha erken yaşta ortaya çıkar. Erken başlangıçlı prostat kanseri vakalarının önemli bir kısmını kalıtsal formlar oluşturur. Bu durum, genç yaşta tanı alan hastalarda genetik risk değerlendirmesi yapılmasının ve aile bireyleri için koruyucu tarama stratejilerinin belirlenmesinin önemini vurgulamaktadır (Kim et al., 2020). Benzer şekilde, erken yaşta ortaya çıkan kolorektal kanserler sıklıkla veya **ailesel adenomatöz polipozis (FAP)** gibi kalıtsal sendromlarla ilişkilidir. Buna karşılık, kolorektal kanserlerin çoğu sporadik olup, genellikle daha ileri yaşlarda gelişir. Erken başlangıçlı kolorektal kanserlerin varlığı, genetik değerlendirme ve tarama programlarının bu hastalar ve aile üyeleri için uygulanmasını gerektiren önemli bir göstergedir (Kudchadkar, Ahmed, Mukherjee, & Sagar, 2022).

5. Kalıtsal Kanserlerin Genetik Temeli

Kalıtsal kanserlerin genetik ve moleküler temeli, özellikle yeni nesil dizileme (NGS) teknolojilerinin gelişimiyle son yıllarda önemli ilerlemeler kaydetmiş karmaşık bir alandır. Kalıtsal kanserler, öncelikle genomik bütünlüğün korunması ve hücre büyümesinin düzenlenmesinde kritik rol oynayan belirli genlerdeki germ hattı mutasyonları tarafından tetiklenir. Bu mutasyonlar, otozomal baskın veya otozomal resesif şekilde kalıtılabilir ve çeşitli kanser türlerine karşı artmış yatkınlığa yol açar.

Kalıtsal kanser sendromlarının prevalansının, tüm kanserlerin yaklaşık %5-10' u olduğu tahmin edilmektedir. En iyi incelenmiş kalıtsal kanser sendromlarından biri, ağırlıklı olarak **BRCA1** ve **BRCA2** genlerindeki mutasyonlarla ilişkili olan kalıtsal meme ve over kanseri sendromu (HBOC)'dur. Bu genler, homolog rekombinasyon yoluyla DNA onarımı için kritik öneme sahiptir. Bu genlerdeki mutasyonlar, meme ve over kanseri riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Yapılan çalışmalar, **BRCA** mutasyonu taşıyıcılarının yaşam boyu meme kanseri riskinin %72' ye, over kanseri riskinin ise %44' e kadar çıkabildiğini göstermektedir (Kuchenbaecker et al., 2017).

Bir diğer önemli kalıtsal kanser sendromu olan **Lynch sendromu**, **MLH1**, **MSH2**, **MSH6** ve **PMS2** gibi DNA uyumsuzluk onarım (MMR) genlerindeki mutasyonlara bağlı olarak kolorektal kanser ve diğer malignitelere yatkınlık ile karakterizedir. Lynch sendromu, tüm kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %2-6' sından sorumludur ve endometriyal kanser başta olmak üzere diğer kanser türleriyle de ilişkilidir (Meyer, Broaddus, & Lu, 2009).

Son alışmalar, **ailevi pankreas kanseri** vakalarında görülen genetik heterojeniteyi de vurgulamaktadır. Bu alışmalarda, **BRCA2**, **PALB2** ve **ATM** gibi genlerdeki mutasyonların pankreas kanseri riskine önemli katkıda bulunduğu belirlenmiştir (Roberts et al., 2016).

Kalıtsal kanser sendromları, **böbrek hücreli karsinom** ve **gastrointestinal kanserler** gibi diğer maligniteleri de kapsayabilir. Örneğin, **von Hippel-Lindau** hastalığı ve kalıtsal leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom (HLRCC) gibi kalıtsal böbrek hücreli karsinom sendromları, bireyleri bu kanserlere yatkın hale getiren spesifik genetik mutasyonlarla ilişkilidir (Maher, 2018). Benzer şekilde ve **MUTYH ilişkili polipozis** gibi kalıtsal gastrointestinal kanser sendromları, gastrointestinal malignitelerde genetik faktörlerin önemini vurgulamaktadır. Bu sendromlar, belirli genetik mutasyonlar nedeniyle gastrointestinal kanser riskinde belirgin artışa yol açar (Chintalacheruvu et al., 2017).

6. Kalıtsal Kanser Sendromlarının Klinik Tanısı ve Genetik Testi

Kalıtsal kanser sendromları, herediter kanser sendromlarına yatkınlık sağlayan genlerdeki patojenik germline mutasyonlardan kaynaklanır (Yan et al., 2023). Bu mutasyonların tespiti, kişişelleştirilmiş tedaviyi büyük ölçüde destekleyebilir ve kanser hastalarının yaşam kalitesini artırabilir (Yan et al., 2023). Ancak, hasta, klinisyen ve sistem düzeyindeki çeşitli engeller, kanser genetiği yönlendirmesi için uygun bireylerin tespit edilmesini zorlaştırmaktadır(Hampel, Bennett, Buchanan, Pearlman, & Wiesner, 2015).

nemli engellerden biri, onkoloji uzmanlarının kalıtsal genetik yatkınlık sendromları riskini belirlemede altın standart olan kapsamlı bir üç nesil soy ağacını tamamlamada yaşadığı zorluklardır (McKay, Zakas, Osman, & Parkes, 2021).Bu değerlendirme, yoğun bir onkoloji pratiğinde uygulanması zor ve oldukça emek isteyen bir süreçtir (McKay et al., 2021). Bu sorunun çözümü için, genetik testlerin onkoloji kliniklerinde yaygınlaştırılmasını amaçlayan stratejiler hayata geçirilmiştir. Bu stratejiler kapsamında, onkoloji uzmanları kendi kliniklerinden doğrudan germline test talebinde bulunabilecek şekilde eğitilmektedir (Ramsey et al., 2023). Bu uygulamanın, meme, kolorektal ve over kanseri gibi hastalıklarda germline test oranlarını artırdığı kanıtlanmıştır (Hamilton et al., 2021).

Bir diğer engel, özellikle sağlık okuryazarlığı sınırlı olan hastalarla genetik testler hakkında etkili iletişim kurma gerekliliğidir(van der Giessen et al., 2021). Genetik testlerin sonuçlarının tartışılması zaman alıcı olabilir (van der Giessen et al., 2021). Bunu kolaylaştırmak için, genetik danışmanlar, onkologlar ve sağlık

psikologları gibi çok disiplinli ekipler tarafından, hastalara kalıtsal kanser sendromları, genetik testlerin riskleri ve faydaları hakkında genel bir bilgi sunan ve istedikleri takdirde bir genetik danışmana yönlendirilme imkanı sağlayan materyaller geliştirilmiştir (Hamilton et al., 2021).

Genetik testler, kanser tedavisinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir, çünkü test sonuçları cerrahi tedavi veya sistemik tedavi planlarını değiştirebilir (McCuaig et al., 2021). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, Jinekolojik Onkoloji Derneği ve Amerikan Tıbbi Genetik ve Genom Derneği gibi kuruluşların kılavuzları, kalıtsal kanser sendromlarının yönlendirilmesi, genetik testler ve yönetimi konusunda öneriler sunmaktadır (Hampel et al., 2015). Bu kılavuzlar, kişisel ve aile öyküsünün değerlendirilmesi, genetik testler ve yönetim ile izleme önerilerini içeren kanser genetik danışmanlık hizmetlerinin önemini vurgulamaktadır.

7. Kalıtsal Kanser Sendromlarında Risk Değerlendirmesi ve Yönetimi

Kalıtsal kanser sendromlarına sahip bireylerin tespit edilmesi son derece önemlidir, çünkü bu durum kanserin daha etkin bir şekilde izlenmesini, riskin azaltılmasını ve tedavi yönetiminin optimize edilmesini sağlar (Gupta et al., 2019).

BRCA1 ve *BRCA2* mutasyonları ile ilişkili kalıtsal kanser sendromları, meme ve over kanseri başta olmak üzere belirli kanser türlerinin gelişme riskini önemli ölçüde artırır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), kalıtsal/yüksek riskli kanser değerlendirme için rehberler oluşturmuş olup, bu rehberler, kalıtsal kanser sendromlarını düşündüren aile öyküsüne sahip bireylerde kapsamlı risk değerlendirmesi ve yönetim stratejilerinin uygulanmasının önemini vurgulamaktadır. NCCN rehberleri, risk faktörlerine dayalı olarak kişiye özel tarama, önleme ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için bir çerçeve sunmaktadır (Daly et al., 2021). Bu rehberler, sağlık hizmeti sunucuları için hayati bir kaynak görevi görerek, hastaların uygun genetik danışmanlık ve test hizmeti almasını sağlar. Bu sayede, erken tanı ve koruyucu önlemler mümkün olabilir ve bireylerin risk yönetimi daha etkin bir şekilde gerçekleştirilebilir.

Rehberlerin mevcut olmasına ve genetik danışmanlığın öneminin giderek daha fazla kabul görmesine rağmen, bu hizmetlerin kullanım oranı halen optimal düzeyde değildir. Kademeli Test (Cascade Testing), mutasyon taşıyıcısı olduğu belirlenen bireylerin risk altındaki akrabalarının test edilmesini içeren kalıtsal kanser yönetiminin kritik bir bileşenidir. Bu strateji, ek risk altındaki bireylerin belirlenmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda artırılmış tarama veya koruyucu cerrahi gibi zamanında müdahalelerin uygulanmasına da olanak tanır. Böylece, kalıtsal kanser sendromlarının erken tespiti ve risk yönetimi daha etkin bir şekilde

gerçekleştirilebilir. Bununla birlikte, kademeli testin etkinliği, aile üyeleriyle etkili iletişim ve takip süreçlerine bağlıdır. Bu durum, uygulamada çeşitli zorluklar yaratabilir. Aile içi dinamikler, bilgi paylaşımı konusundaki tereddütler ve iletişim engelleri, risk altındaki bireylerin test hizmetlerinden yararlanmasını zorlaştırabilir. Bu nedenle, başarılı bir kademeli test için yapılandırılmış iletişim stratejileri ve sistematik takip mekanizmalarının geliştirilmesi büyük önem taşır (Frey et al., 2020). Bir çalışma, sağlık profesyonellerinin aile bireyleriyle doğrudan iletişim kurmasının, kademeli testin kullanımını artırabileceğini göstermiştir. Bu yaklaşım, kalıtsal kanser sendromlarından etkilenen ailelerde genel sonuçların iyileşmesine katkıda bulunabilir. Doğrudan iletişim, bilgi aktarımını kolaylaştırarak test hizmetlerine erişimi artırır ve risk altındaki bireylerin erken teşhis ve müdahale imkanlarından yararlanmasını sağlar (Frey et al., 2022).

Genetik test teknolojileri geliştikçe, kalıtsal kanser risk değerlendirmesinin dinamikleri de değişmektedir. Yeni nesil dizileme (Next-Generation Sequencing, NGS) teknolojileri, çeşitli kanser sendromlarıyla ilişkili birçok genetik varyantın tespit edilmesine olanak sağlamıştır. Bu ilerlemeler, daha kişiselleştirilmiş risk yönetimi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunarak, bireylerin genetik profillerine uygun tarama, koruyucu önlemler ve tedavi planlarının oluşturulmasını mümkün kılmaktadır (Hoffman et al., 2023). Bununla birlikte, bu ileri düzey test yöntemlerinin uygulanması, etik, yasal ve sosyal boyutların dikkatle değerlendirilmesini gerektirir. Hasta onamı, genetik verilerin gizliliği ve korunması gibi konular, bu süreçte öne çıkan kritik unsurlardır. Hastaların genetik testlerin kapsamı, olası sonuçları ve verilerinin nasıl kullanılacağı hakkında tam ve doğru bilgi alması sağlanmalıdır.

Referanslar

- Alqahtani, T., Alswied, A., & Sun, D. (2021). Selective Antitumor Activity of Datellip-tium toward Medullary Thyroid Carcinoma by Downregulating RET Transcrip-tional Activity. *Cancers (Basel)*, 13(13). doi:10.3390/cancers13133288
- Biswas, K., Mohammed, A., Sharan, S. K., & Shoemaker, R. H. (2023). Genetically en-gineered mouse models for hereditary cancer syndromes. *Cancer Sci*, 114(5), 1800-1815. doi:10.1111/cas.15737
- Chintalacheruvu, L. M., Shaw, T., Buddam, A., Diab, O., Kassim, T., Mukherjee, S., et al. (2017). Major hereditary gastrointestinal cancer syndromes: a narrative re-view. *J Gastrointestin Liver Dis*, 26(2), 157-163. doi:10.15403/jgld.2014.1121.262.maj
- Daly, M. B., Pal, T., Berry, M. P., Buys, S. S., Dickson, P., Domchek, S. M., et al. (2021). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Ver-sion 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 19(1), 77-102. doi:10.6004/jnccn.2021.0001
- Espenschied, C. R., LaDuca, H., Li, S., McFarland, R., Gau, C. L., & Hampel, H. (2017). Multigene Panel Testing Provides a New Perspective on Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*, 35(22), 2568-2575. doi:10.1200/jco.2016.71.9260
- Frey, M. K., Ahsan, M. D., Bergeron, H., Lin, J., Li, X., Fowlkes, R. K., et al. (2022). Cascade Testing for Hereditary Cancer Syndromes: Should We Move Toward Direct Relative Contact? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin On-col*, 40(35), 4129-4143. doi:10.1200/jco.22.00303
- Frey, M. K., Kahn, R. M., Chapman-Davis, E., Tubito, F., Pires, M., Christos, P., et al. (2020). Prospective Feasibility Trial of a Novel Strategy of Facilitated Cascade Genetic Testing Using Telephone Counseling. *J Clin Oncol*, 38(13), 1389-1397. doi:10.1200/jco.19.02005
- Guillén-Ponce, C., Serrano, R., Sánchez-Heras, A. B., Teulé, A., Chirivella, I., Martín, T., et al. (2015). Clinical guideline seom: hereditary colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*, 17(12), 962-971. doi:10.1007/s12094-015-1439-z
- Gupta, S., Provenzale, D., Llor, X., Halverson, A. L., Grady, W., Chung, D. C., et al. (2019). NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*, 17(9), 1032-1041. doi:10.6004/jnccn.2019.0044
- Hall, M. J., Reid, J. E., Burbidge, L. A., Pruss, D., Deffenbaugh, A. M., Frye, C., et al. (2009). BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities under-going testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer*, 115(10), 2222-2233. doi:10.1002/cncr.24200
- Hamilton, J. G., Symecko, H., Spielman, K., Breen, K., Mueller, R., Catchings, A., et al. (2021). Uptake and acceptability of a mainstreaming model of hereditary cancer

- multigene panel testing among patients with ovarian, pancreatic, and prostate cancer. *Genet Med*, 23(11), 2105-2113. doi:10.1038/s41436-021-01262-2
- Hampel, H., Bennett, R. L., Buchanan, A., Pearlman, R., & Wiesner, G. L. (2015). A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*, 17(1), 70-87. doi:10.1038/gim.2014.147
- Hayashi, S., Kubo, M., Kaneshiro, K., Kai, M., Yamada, M., Morisaki, T., et al. (2022). Genetic medicine is accelerating in Japan. *Breast Cancer*, 29(4), 659-665. doi:10.1007/s12282-022-01342-4
- Hoffman, T. L., Kershberg, H., Goff, J., Holmquist, K. J., Haque, R., & Alvarado, M. (2023). Next-generation universal hereditary cancer screening: implementation of an automated hereditary cancer screening program for patients with advanced cancer undergoing tumor sequencing in a large HMO. *Fam Cancer*, 22(2), 225-235. doi:10.1007/s10689-022-00317-w
- Katabathina, V. S., Menias, C. O., Khanna, L., Murphy, L., Dasyam, A. K., Lubner, M. G., et al. (2019). Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management. *Radiographics*, 39(5), 1280-1301. doi:10.1148/rg.2019180185
- Kazmi, S., Wagner, S., Heintzelman, R., & Corbman, M. (2019). Malignant phyllodes tumor in Lynch syndrome: a case report. *J Med Case Rep*, 13(1), 216. doi:10.1186/s13256-019-2138-0
- Kim, M., Kim, J. K., Ye, C., Lee, H., Oh, J. J., Lee, S., et al. (2020). Clinical and pathologic characteristics of familial prostate cancer in Asian population. *Prostate*, 80(1), 57-64. doi:10.1002/pros.23917
- Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K. A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M. J., et al. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama*, 317(23), 2402-2416. doi:10.1001/jama.2017.7112
- Kudchadkar, S., Ahmed, S., Mukherjee, T., & Sagar, J. (2022). Current guidelines in the surgical management of hereditary colorectal cancers. *World J Gastrointest Oncol*, 14(4), 833-841. doi:10.4251/wjgo.v14.i4.833
- Li, L., Zhao, Z., Dong, L., Jia, J., Su, K., Bai, H., et al. (2022). Case Report: A New Subtype of Lynch Syndrome Associated With MSH2 c.1024_1026 Identified in a Chinese Family. *Front Med (Lausanne)*, 9, 811368. doi:10.3389/fmed.2022.811368
- Listorti, I., Manzo, R., Arrivi, C., Mencacci, C., Biricik, A., Greco, E., et al. (2023). PGT-M, a Useful Tool to Manage the Lynch Syndrome Transmission. *Int J Mol Sci*, 24(22). doi:10.3390/ijms242216114

- Lv, X. P. (2017). Gastrointestinal tract cancers: Genetics, heritability and germ line mutations. *Oncol Lett*, 13(3), 1499-1508. doi:10.3892/ol.2017.5629
- Maher, E. R. (2018). Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. *World J Urol*, 36(12), 1891-1898. doi:10.1007/s00345-018-2288-5
- McCuaig, J. M., Thain, E., Malcolmson, J., Keshavarzi, S., Armel, S. R., & Kim, R. H. (2021). A Comparison of Patient-Reported Outcomes Following Consent for Genetic Testing Using an Oncologist- or Genetic Counselor-Mediated Model of Care. *Curr Oncol*, 28(2), 1459-1471. doi:10.3390/curroncol28020138
- McKay, G. E., Zakas, A. L., Osman, F., & Parkes, A. (2021). Factors Affecting Genetic Consultation in Adolescent and Young Adult Patients With Sarcoma. *J Natl Compr Canc Netw*, 1-8. doi:10.6004/jnccn.2021.7034
- Meyer, L. A., Broaddus, R. R., & Lu, K. H. (2009). Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control*, 16(1), 14-22. doi:10.1177/107327480901600103
- Oczko-Wojciechowska, M., Czarniecka, A., Gawlik, T., Jarzab, B., & Krajewska, J. (2020). Current status of the prognostic molecular markers in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Connect*, 9(12), R251-r263. doi:10.1530/ec-20-0374
- Petersen, G. M. (2016). Familial pancreatic cancer. *Semin Oncol*, 43(5), 548-553. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.09.002
- Piombino, C., Cortesi, L., Lambertini, M., Punie, K., Grandi, G., & Toss, A. (2020). Secondary Prevention in Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndromes Other Than BRCA. *J Oncol*, 2020, 6384190. doi:10.1155/2020/6384190
- Ramsey, M. L., Tomlinson, J., Pearlman, R., Abushahin, L., Aeilts, A., Chen, H. Z., et al. (2023). Mainstreaming germline genetic testing for patients with pancreatic cancer increases uptake. *Fam Cancer*, 22(1), 91-97. doi:10.1007/s10689-022-00300-5
- Roberts, N. J., Norris, A. L., Petersen, G. M., Bondy, M. L., Brand, R., Gallinger, S., et al. (2016). Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer. *Cancer Discov*, 6(2), 166-175. doi:10.1158/2159-8290.Cd-15-0402
- Rolf, B. A., Schneider, J. L., Amendola, L. M., Davis, J. V., Mittendorf, K. F., Schmidt, M. A., et al. (2022). Barriers to family history knowledge and family communication among LGBTQ+ individuals in the context of hereditary cancer risk assessment. *J Genet Couns*, 31(1), 230-241. doi:10.1002/jgc4.1476
- Sereno, M., Aguayo, C., Guillén Ponce, C., Gómez-Raposo, C., Zambrana, F., Gómez-López, M., et al. (2011). Gastric tumours in hereditary cancer syndromes: clinical features, molecular biology and strategies for prevention. *Clin Transl Oncol*, 13(9), 599-610. doi:10.1007/s12094-011-0705-y

- Sheth, R., Menon, P., & Malik, D. (2021). A Case of Muir-Torre Syndrome. *Cureus*, 13(4), e14582. doi:10.7759/cureus.14582
- Shinagare, A. B., Giardino, A. A., Jagannathan, J. P., Van den Abbeele, A. D., & Ramaiya, N. H. (2011). Hereditary cancer syndromes: a radiologist's perspective. *AJR Am J Roentgenol*, 197(6), W1001-1007. doi:10.2214/ajr.11.6465
- Sidana, A., & Srinivasan, R. (2016). Therapeutic Strategies for Hereditary Kidney Cancer. *Curr Oncol Rep*, 18(8), 50. doi:10.1007/s11912-016-0537-6
- Sokolova, A., Johnstone, K. J., McCart Reed, A. E., Simpson, P. T., & Lakhani, S. R. (2023). Hereditary breast cancer: syndromes, tumour pathology and molecular testing. *Histopathology*, 82(1), 70-82. doi:10.1111/his.14808
- Steinke, V., Engel, C., Büttner, R., Schackert, H. K., Schmiegell, W. H., & Propping, P. (2013). Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)/Lynch syndrome. *Dtsch Arztebl Int*, 110(3), 32-38. doi:10.3238/arztebl.2013.0032
- Trakimas, D. R., Mydlarz, W., Mady, L. J., Koch, W., Quon, H., London, N. R., Jr., et al. (2024). Increasing radiation therapy and lower survival for human papillomavirus-related oropharynx cancer associated with a shift to community cancer center care. *J Natl Cancer Inst*, 116(7), 1051-1062. doi:10.1093/jnci/djad238
- Tran, V. T., Nguyen, S. T., Pham, X. D., Phan, T. H., Nguyen, V. C., Nguyen, H. T., et al. (2021). Pathogenic Variant Profile of Hereditary Cancer Syndromes in a Vietnamese Cohort. *Front Oncol*, 11, 789659. doi:10.3389/fonc.2021.789659
- van der Giessen, J. A. M., Ausems, M., van Riel, E., de Jong, A., Fransen, M. P., & van Dulmen, S. (2021). Development of a plain-language guide for discussing breast cancer genetic counseling and testing with patients with limited health literacy. *Support Care Cancer*, 29(6), 2895-2905. doi:10.1007/s00520-020-05800-7
- van der Groep, P., Bouter, A., van der Zanden, R., Siccama, I., Menko, F. H., Gille, J. J., et al. (2006). Distinction between hereditary and sporadic breast cancer on the basis of clinicopathological data. *J Clin Pathol*, 59(6), 611-617. doi:10.1136/jcp.2005.032151
- Vietri, M. T., D'Elia, G., Caliendo, G., Albanese, L., Signoriello, G., Napoli, C., et al. (2022). Pancreatic Cancer with Mutation in BRCA1/2, MLH1, and APC Genes: Phenotype Correlation and Detection of a Novel Germline BRCA2 Mutation. *Genes (Basel)*, 13(2). doi:10.3390/genes13020321
- Wang, Q. (2016). Cancer predisposition genes: molecular mechanisms and clinical impact on personalized cancer care: examples of Lynch and HBOC syndromes. *Acta Pharmacol Sin*, 37(2), 143-149. doi:10.1038/aps.2015.89
- Wang, X., Kaneko, K., Arakawa, H., Habano, E., Omi, M., Nakashima, E., et al. (2022). Detection of BRCA1 Pathogenic Variant in a 24-Year-Old Endometrial Cancer

Patient: Risks of Several Hereditary Tumor Syndromes Assessed Using Germline Multigene Panel Testing. *Case Rep Oncol*, 15(2), 792-797. doi:10.1159/000525941

Watanabe, T., Soeda, S., Endo, Y., Okabe, C., Sato, T., Kamo, N., et al. (2022). Rare Hereditary Gynecological Cancer Syndromes. *Int J Mol Sci*, 23(3). doi:10.3390/ijms23031563

Win, A. K., Jenkins, M. A., Dowty, J. G., Antoniou, A. C., Lee, A., Giles, G. G., et al. (2017). Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 26(3), 404-412. doi:10.1158/1055-9965.Epi-16-0693

Yan, J., Wu, J., Wang, Y., Di, X., Jiang, H., Wen, D., et al. (2023). A novel RBBP8(p.E281*) germline mutation is a predisposing mutation in familial hereditary cancer syndrome. *J Mol Med (Berl)*, 101(10), 1255-1265. doi:10.1007/s00109-023-02354-z



BÖLÜM 17

Kalıtsal Kanser Sendromları: Genetik Temelleri, Moleküler Mekanizmaları ve Klinik Yönetimi

Betül Çelik Demirbaş¹ & Şeref Buğra Tunçer²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye. ORCID No: 0000-0001-7923-275X

² Doç.Dr.İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye, ORCID No: 0000-0001-8023-3223

