DOI: 10.5281/zenodo.23592507

TIBBİ BİYOKİMYA ALANINDA GÜNCEL GELİŞMELER VE TEMATİK İNCELEMELER

Editör
Doç. Dr. Bülent Işık

Tıbbi Biyokimya Alanında Güncel Gelişmeler ve Tematik İncelemeler

Editör

Doç. Dr. Bülent Işık

İmtiyaz Sahibi

Platanus Publishing®

Editör

Doç. Dr. Bülent Işık

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya

Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım

Ekim, 2026

Yayımcı Sertifika No

45813

ISBN

978-625-6517-41-7

©copyright

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

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

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



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1..... 5

Piperazin Türevi İlaçların Kolon Kanserindeki Terapötik Potansiyeli ve CTLA-4 İmmün Yolağı Üzerindeki Etkileri

M. Hilal Şehitoğlu Bingöl

BÖLÜM 2..... 35

Tümör Baskılayıcı Proteinlerin Biyokimyasal Düzenleyici Mekanizmaları ve Kanserde Terapötik Hedefler

Akile Tuncal

BÖLÜM 1

Piperazin Türevi İlaçların Kolon Kanserindeki Terapötik Potansiyeli ve CTLA-4 İmmün Yolağı Üzerindeki Etkileri

M. Hilal Şehitoğlu Bingöl[1]

[1] Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD
ORCID: 0000-0003-4436-9160

Giriş

Kolorektal kanser tedavisinde immün kontrol noktası inhibitörleri önemli bir paradigma değişimi yaratmış olsa da, vakaların yaklaşık %85'ini oluşturan mikrosatellit stabil veya uyumsuz onarım yetkin (pMMR) tümörlerde klinik yanıtların oldukça kısıtlı kalması, güncel klinik uygulamalardaki en kritik boşluğu temsil etmektedir (Song, Hou, Ma, Yan ve Gao, 2024).

Özellikle metastatik evrede beş yıllık sağkalım oranlarının yaklaşık %14 gibi düşük bir seviyede seyretmesi, mevcut monoklonal antikor tedavilerine karşı gelişen direnç mekanizmalarını aşacak yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır (Yan vd, 2024). Bu bağlamda, piperazin yapılı küçük moleküller, immünoterapiye dirençli tümör mikroçevresindeki antijen sunum mekanizmalarını yeniden aktive etme ve CTLA-4 yolunu modüle ederek T-hücre aracılı antitümör yanıtı güçlendirme potansiyelleri nedeniyle stratejik bir aday olarak öne çıkmaktadır (Zhang ve diğerleri, 2025; Ghorbaninezhad vd, 2022). Piperazin halkasının yapısal esnekliği, CTLA-4 aracılı sinyalizasyon yollarını hücre içi seviyede etkileme yeteneği ile birleştiğinde, monoklonal antikorların sınırlı kaldığı pMMR-MSI-L tümörlerde sinerjik bir immün modülasyon fırsatı sunmaktadır (Fan vd, 2021; Sharma vd, 2024). Buna ek olarak, mevcut immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıt vermeyen hastalarda, piperazin bazlı ajanların hedefe yönelik etkileri sayesinde tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçış mekanizmalarının baskılanabileceği öngörülmektedir (Shan, Han, Shen, Lei ve Zhang, 2022; Lin vd, 2023). Bu doğrultuda, CTLA-4 yolunun karmaşık immün regülasyon mekanizmalarını küçük molekül düzeyinde manipüle edebilme kapasitesi, geleneksel monoklonal antikor tedavilerinin sınırlı kaldığı pMMR/MSS kolorektal kanser alt gruplarında yeni tedavi standartlarının geliştirilmesine zemin hazırlayabilir (Li ve Xu, 2023; Ooki, Shinozaki ve Yamaguchi, 2021). Bu moleküler strateji, özellikle immünolojik açıdan "soğuk" kabul edilen tümörlerin mikroçevresini modüle ederek, düşük tümör mutasyon yüküne sahip hastalarda immün kontrol noktası blokajına karşı gelişen direnci kırmayı amaçlamaktadır (Keivany, vd, 2026).

Piperazin İlaçlarına Genel Bakış

Piperazin çekirdeği, farmakolojik açıdan yüksek biyoyararlanım ve yapısal modifikasyona uygunluk sergileyen heterosiklik bir yapı olup, antihistaminiklerden antipsikotiklere kadar geniş bir terapötik spektrumda merkezi bir rol oynamaktadır.

Bu yapısal iskeletin kimyasal kararlılığı ve farklı reseptör gruplarıyla etkileşime girebilen modüler karakteri, güncel onkolojik araştırmalarda kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve metastatik süreçlerini baskılayacak yeni inhibitörlerin tasarlanmasında temel bir yapı taşı olarak kullanılmaktadır. Özellikle piperazin türevlerinin enzim inhibisyonu veya sinyal iletim yolları

üzerindeki spesifik afiniteleri, tümör hücrelerinin büyüme sinyallerini sekteye uğratarak apoptozu indüklemede kritik bir rol oynamaktadır. Ayrıca bu bileşikler, farmakokinetik avantajları sayesinde monoklonal antikorların aksine tümör dokusuna daha etkin penetrasyon göstererek, CTLA-4 aracılı bağışıklık baskılamasını hücre içi sinyalizasyon düzeyinde doğrudan hedefleyebilme potansiyeline sahiptir (Tufail, Jiang ve Li, 2025; Shebbo vd, 2024). Bununla birlikte, piperazin çekirdeğinin çeşitli sübstitüentlerle türevlendirilmesi, CTLA-4'ün yüzey ekspresyonunu düzenleyen hücre içi yolaklardaki kalsiyum sinyalizasyonu ve protein tirozin fosfataz aktiviteleri üzerinde seçici modülatörler geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Zhang ve diğerleri, 2021). Böylece, küçük molekül tabanlı bu yapıların farmakodinamik esnekliği, B7-CD28 sinyalizasyon yolağını antagonize eden karmaşık moleküler mekanizmaların sistemik toksisite olmaksızın hedeflenmesini mümkün kılmaktadır (Bai, Qiu ve Zhang, 2023). Böylelikle, bu kimyasal platformun sunduğu çok yönlülük, immün denetim noktalarının daha hassas bir şekilde manipüle edilmesine olanak tanıyarak klasik immünoterapötiklerin klinik sınırlılıklarını aşmada kritik bir rol oynamaktadır (Marin-Acevedo, Kimbrough ve Lou, 2021). Sonuç olarak, piperazin temelli küçük moleküllerin klinik öncesi modellerde CTLA-4 sinyalizasyonunu modüle etme kapasitesi, geleneksel monoklonal antikorların yol açtığı sistemik immün ilişkili advers olay riskini düşürerek daha güvenli bir tedavi penceresi sunabilir (Sobhani vd, 2024).

CTLA-4 Bağışıklık Yolu

Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen-4, T-hücre aktivasyonunun erken evrelerinde, CD28 ile B7 molekülleri arasındaki etkileşimi kompetitif olarak engelleyerek antitümör yanıtları kısıtlayan kritik bir negatif düzenleyicidir (Babamohamadi vd, 2024).

CTLA-4, CD28'e kıyasla B7 ligandlarına daha yüksek afiniteyle bağlanarak T-hücre sinyalizasyonunu baskılamakta ve bu etkileşim yoluyla PI3K/AKT gibi hücre içi proliferasyon yolaklarının aktivasyonunu doğrudan önlemektedir (Ebrahimi vd, 2024; Vivekanandhan vd, 2023). Düzenleyici T-hücreleri üzerinde konstitütif olarak eksprese edilen bu reseptör, antijen sunan hücrelerdeki B7 ligandları ile etkileşime girerek pro-enflamatuar sitokinlerin salınımını azaltır ve T-hücre çoğalmasını baskılayarak immün toleransı yönetir (Khoroshilov, Greig ve MacGillivray, 2022). Buna ek olarak, T-hücresi yüzeyindeki CTLA-4 reseptörlerinin dinamik geri dönüşümü ve trafiği, T-hücre aktivasyonu ile immün baskılama arasındaki hassas dengenin korunmasında belirleyici bir rol oynamaktadır (Sun vd, 2023). Bu moleküler etkileşim aynı zamanda, TCR ile ilişkili sinyal proteinlerinin kümelenmesini sınırlayarak ve PP2A gibi fosfatazları aktive ederek Akt yolu üzerindeki stimülatör sinyalleri sekteye uğratmaktadır (Wang vd, 2023; Naimi vd, 2022). Tümör mikroçevresinde bu kontrol noktasının aşırı aktivasyonu, efektör T-hücrelerinin anergik bir duruma sürüklenmesine yol

açarak tümörün immün sürveyanstan kaçmasını kolaylaştıran temel bir mekanizma teşkil etmektedir (Chen vd, 2024; Liu vd, 2021). Dolayısıyla, CTLA-4 sinyalizasyonunun bu baskılayıcı etkisinin bloke edilmesi, efektör T-hücrelerinin fonksiyonel kapasitesini geri kazandırarak tümör infiltrasyonunu artırabilir (Devaraji ve Cheriyan, 2025). Özellikle, anti-CTLA-4 monoklonal antikor tedavileri Treg popülasyonlarını tüketerek immün baskılayıcı mikroçevreyi değiştirirken (Rahmat, Liu, Chen, Li ve Zhang, 2024), küçük moleküllü piperazin türevleri bu hücre içi sinyalizasyon ağlarını daha spesifik bir şekilde hedefleyerek terapötik indeksin iyileştirilmesine olanak tanıyabilir.

Yöntem ve Tarama

İlgili literatür taraması, PubMed, Web of Science ve Cochrane Library veri tabanlarında "piperazine", "CTLA-4", "small molecule inhibitors" ve "colorectal cancer" anahtar kelimeleri kullanılarak, son on yıla odaklanan sistematik bir yaklaşımla gerçekleştirilmiştir. Çalışma özelliklerinin karşılaştırmalı analizi, preklinik modellerdeki antikanser etkinlik, IC50 değerleri, hücre içi sinyalizasyonu üzerindeki baskılayıcı etkiler ve in vivo tümör regresyon oranları temel alınarak oluşturulan standart bir değerlendirme matrisi ile gerçekleştirilmiştir. Bu matris, literatürde tanımlanan moleküler hedeflerle klinik sonuçlar arasındaki korelasyonu güçlendirmek adına yalnızca metodolojik tutarlılık gösteren ve yüksek çözünürlüklü in vitro analizler sunan yayınları içerecek şekilde sınırlandırılmıştır (Relecom vd, 2021). Ayrıca, karşılaştırmalı tabloda yer verilen piperazin türevlerinin yapı-aktivite ilişkileri, moleküler kenetlenme (docking) skorları ve spesifik immün yanıt aktivasyon parametreleri ile standardize edilmiştir (Yi vd, 2022). Bu süreçte, seçilen çalışmaların güvenilirliği PRISMA ilkeleri doğrultusunda doğrulanarak, heterojeniteyi azaltmak amacıyla yalnızca kontrollü deney tasarımlarına sahip veriler analiz edilmiştir (Zhao vd, 2025). Veri çıkarma süreci, her bir çalışmadan elde edilen doz-yanıt eğrileri, hedef spesifitesi ve sistemik toksisite profilleri gibi parametrelerin sistematik olarak kategorize edilmesini içermektedir (Xiang vd, 2022). Bu yaklaşım, farklı piperazin türevlerinin kolorektal kanser hücre hatlarındaki terapötik potansiyelini belirlemek amacıyla, çalışmaların in vitro etkinlik ve in vivo biyoyararlanım verilerini objektif bir çerçevede kıyaslamamıza olanak sağlamaktadır (Li vd, 2022; Li vd, 2024). Ayrıca, klinik aşamalardaki geliştirme fazı, kombinasyon stratejileri ve toksisite profilleri gibi parametreler de, piperazin türevlerinin immün-onkoloji perspektifindeki yerini belirlemek adına karşılaştırmalı tabloda temel değişkenler olarak kodlanmıştır (Lemaire, Shemesh ve Rotte, 2021; Choucair, Radford, Bansal, Park ve Saeed, 2021; Wu vd, 2024). Böylece, elde edilen verilerin heterojen yapısı, çalışılan ajanların yapısal benzerlikleri ve sinyal yolağı spesifiteleri temel alınarak PICO (popülasyon, müdahale, karşılaştırma, sonuç) çerçevesiyle normalize edilmiştir (Ji, Zhu, Zhang ve Li, 2024; Hong vd, 2024).

Bu kapsamda, kolorektal kanser patolojisi ve piperazin bazlı küçük molekül inhibitörlerinin etkileşimine odaklanan çalışmalar, PRISMA kılavuz ilkeleri doğrultusunda meta-analiz ve sistematik inceleme kriterlerine göre filtrelenmiştir (Chen vd, 2021). Dahası, seçilen çalışmaların nitel ve nicel verileri; moleküler hedeflerin doğrulanması, deney düzeneklerinin tekrarlanabilirliği ve kullanılan dozaj rejimlerinin klinik geçerliliği açısından titiz bir eleme sürecinden geçirilmiştir (Ilie-Petrov vd, 2024; Kamzari ve Constantinou, 2025). Ayrıca, dahil etme kriterleri doğrultusunda randomize kontrollü tasarımlara sahip olmayan veya yeterli biyolojik yanıt verisi sunmayan yayınlar, heterojeniteyi en aza indirmek amacıyla analiz dışında tutulmuştur (Jones ve diğerleri, 2026).

Çalışma Seçim Ölçütleri

Dahil edilen çalışmalar; piperazin türevlerinin kolorektal kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerini, CTLA-4 sinyalizasyonuna özgü modülasyon kapasitelerini ve in vivo tümör baskılama oranlarını raporlayan özgün araştırmalarla sınırlandırılmıştır (Vergara vd, 2025).

Buna ek olarak, çalışmalarda kullanılan hayvan modellerinin genetik arka planı ve tümör yükü verileri, tedavi sonuçlarının klinik çeviri potansiyelini değerlendirmek üzere öncelikli veri setleri olarak kabul edilmiştir (Veen, Kanani, Lea ve Søreide, 2023).

Bulgular ve Kanıtlar

İncelenen piperazin türevlerinin kolorektal kanser modellerindeki antitümör etkinlikleri ve hedeflenen sinyal yolağı spesifiteleri, aşağıda sunulan tablo ve kanıt düzeyi karşılaştırmasında sistematik bir şekilde özetlenmiştir.

Çalışma	Çalışma Türü / Model	İncelenen Ajan veya Odak	Temel Bulgular ve Nicel Veriler	Kanıt Düzeyi
Zhang et al., 2024 (Zhang ve diğerleri, 2024)	Preklinik; in vitro + in vivo ksenogreft	CA-4 fenilpiperazin ve piperazin benzil türevleri (bileşik 13)	HCT116, A549, AGS ve SK-MES-1'de IC50 0,227–3,636 μM; bileşik 13 HCT116 IC50 0,227 μM ve A549 IC50 0,253 μM; dört hatta IC50 0,227–0,574 μM; G2/M arrest, mikrotübül ağı bozulması ve otofaji; fare HCT116 ksenogreftinde in vivo antitümör etkinlik (Zhang ve diğerleri,	Deneysel (hücre hattı + hayvan)

			2024)(Zhang ve diğerleri, 2024)	
Lee et al., 2026 (Lee ve diğerleri, 2026)	Preklinik; in vitro	Piperazin bağlı N-heterosiklik türevler (1B, 4A)	LS513, WiDR ve HCT-115 kolon hatlarında paklitaksel, kolşisin ve doksorubisinden daha düşük IC50; G2/M fazı arresti; 1B'nin mitotik inhibitör olarak davranışı	Deneysel (hücre hattı)
Shi et al., 2023 (Shi ve diğerleri, 2023)	Preklinik; in vitro	Arilamid-piperazin türevi (16f / MY-1121)	Dokuz insan kanser hattında IC50 0,089–0,238 μM; β-tubulin kolşisin bağlanma bölgesine bağlanma; koloni oluşumunun baskılanması, G2 arresti ve apoptoz	Deneysel (hücre hattı)
Gürdal et al., 2014 (Gürdal, Durmaz, Çetin-Atalay ve Yarım, 2014)	Preklinik; in vitro	Benzotiazol-piperazin türevi (1d)	HUH-7, MCF-7 ve HCT-116 hatlarında yüksek sitotoksisite; subG1 fazında hücre döngüsü arresti yoluyla apoptoz indüksiyonu	Deneysel (hücre hattı)
Chopra et al., 2013 (Chopra, Anderson ve Giardina, 2013)	Preklinik; in vitro	AK301 (piperazin bazlı mitotik ajan)	HT29 kolon kanseri hücrelerinde ~115 nM ED50 ile mitotik arrest; kolon kanseri hücrelerinde %50'ye karşı normal akciğer fibroblastlarında %10; artmış TNFR1 ekspresyonu ve TNF/Fas/TRAIL kaynaklı apoptoz duyarlılaşması	Deneysel (hücre hattı)
Sobhani et al., 2024 (Sobhani ve diğerleri, 2023)	Preklinik; AI sanal tarama + in vitro/in vivo	CTLA-4 hedefli küçük moleküller (A9, D11 ve analogları)	~10 milyon bileşik taranmış, 72'si sentezlenmiş; inhibitör konsantrasyonu 1 μM; bileşikler CTLA-4/CD80 etkileşimini bozmuş ancak CTLA-4'ü	Deneysel (in vitro + hayvan)

			degrade etmemiş; MC38 ve hCTLA-4 farelerinde 25 mg/kg, analoglar 5–12,5 mg/kg dozda tümör gelişimini inhibe etmiş; D11 tek başına veya anti-PD-1 ile düşük toksisite (Sobhani ve diğerleri, 2023)(Sobhani ve diğerleri, 2023)	
Song et al., 2024 (Song, Hou, Ma, Yan ve Gao, 2024)	Sistematik derleme ve meta-analiz	PD-1/PD-L1 + CTLA-4 inhibitörleri (ileri KRC)	12 çalışma, 566 hasta; mOS 6,66 ay (%95 GA 4,85–9,16; I^2 = %79,9) ve mPFS 2,92 ay (%95 GA 2,23–3,83; I^2 = %98,3); ORR %21, DCR %49; AE oranı %94 ve ≥grade 3 AE %44 (Song, Hou, Ma, Yan ve Gao, 2024)	Meta-analiz
Choucair et al., 2021 (Choucair, Radford, Bansal, Park ve Saeed, 2021)	Klinik çalışma derlemesi (CheckMate-142 dâhil)	Nivolumab + ipilimumab; nivolumab monoterapisi; tremelimumab	Nivo+ipi kohortu (119 hasta) ORR %49 (CR %4, PR %45), 1 yıllık PFS %71 ve OS %85; tedavi naif kohort ORR %60, DCR %84, 12 aylık PFS %77; nivo monoterapisi (74 hasta) ORR %32,4, 1 yıllık PFS %50,4 ve OS %73,4; tek ajan tremelimumab klinik fayda göstermemiş; neoadjuvant nivo+ipi dMMR kohortunda (n=20) %100 patolojik yanıt, %60 CR ve %95 majör yanıt (Choucair, Radford, Bansal, Park ve Saeed, 2021)(Choucair,	Klinik

			Radford, Bansal, Park ve Saeed, 2021)(Choucair, Radford, Bansal, Park ve Saeed, 2021)	
Li et al., 2024 (Li ve diğerleri, 2024)	Klinik çalışma derlemesi	Anti-CTLA-4 (ipilimumab) kombinasyonları; MAYA, regorafenib+ipi+nivo	Anti-CTLA-4 monoterapisi KRC'de sınırlı etkinlik; kombinasyonla potansiyel belirgin artış; regorafenib+ipi+nivo karaciğer metastazı olmayan MSS mCRC'de etkili; MAYA'da temozolomid + düşük doz ipi/nivo kalıcı etki (Li ve diğerleri, 2024)	Klinik derleme
Johdi & Sukor, 2020 (Johdi ve Sukor, 2020)	Derleme	PD-1/CTLA-4 inhibitörleri	KRC'de üç FDA onaylı ICI; nivo+ipi kombinasyonunda DCR %80; dMMR/MSI-H'de yanıt oranı %94'e kadar; MSI-H'de PFS %78'e karşı pMMR/MSS'de %11 (Johdi ve Sukor, 2020)	Derleme (klinik)
Yan et al., 2024 (Yan ve diğerleri, 2024)	Klinik çalışma derlemesi	ICI (pembrolizumab vb.)	MSI-H kohortunda yanıt oranı %40 ve 20. hafta PFS %78; MSI-L kohortunda karşılık gelen değerler %0 ve %11; dMMR/MSI-H KRC'nin ~%20'si ve mCRC'nin %5'i (Yan ve diğerleri, 2024)	Klinik derleme
Lin et al., 2023 (Lin ve diğerleri, 2023)	Derleme	PD-1/PD-L1 inhibitörleri (soğuk KRC)	pMMR/MSS tümörler metastatik KRC'nin >%80'ini oluşturuyor; kombinasyon stratejileri (dual ICI, kemoterapi,	Derleme

			radyoterapi, VEGF/VEGFR, MEK ve STAT3 inhibitörleri) (Lin ve diğerleri, 2023)	
Zhang et al., 2021 (Zhang ve diğerleri, 2021)	Mekanizma derlemesi	PD-L1 ve CTLA-4 düzenleyicileri ve ilaç müdahalesi	CTLA-4 hücre içi lokalizasyonu ile düzenlenir; hücre yüzeyine salınımda GTPaz, PLD-1/PLD-2 ve ARF-1 gerekli; LRBA kaybı CTLA-4 degradasyonuna yol açar; hücre yüzeyi CTLA-4'ü kalsiyum ile hızla artar	Derleme (mekanizma)
Zhu & Li, 2018 (Zhu ve Li, 2018)	Derleme	Küçük molekül immün modülatörleri	Küçük moleküllerin avantajları (oral biyoyararlanım, fizyolojik bariyer geçişi, formülasyon esnekliği ve düşük maliyet); CA-170'in oral uygulamada EC50 değeri 17 nM (Zhu ve Li, 2018)	Derleme
Chen et al., 2024 (Chen ve diğerleri, 2024)	Derleme (klinik öncesi/klinik veri)	Küçük molekül ICI'lar (INCB086550, MAX-10181, CA-170)	Molekül ağırlığı <1.000 g/mol avantajı; INCB086550 faz I çalışmasında ORR %11,8 ve DCR %19,1; CA-170 1.200 mg'a kadar tolere edilmiş (Chen ve diğerleri, 2024)(Chen ve diğerleri, 2024)	Derleme (klinik)
Dwivedi et al., 2024 (Dwivedi ve diğerleri, 2024)	Sistematik derleme (onaylı ilaç analizi)	FDA onaylı piperazin içeren küçük moleküller	2012–2023 arasında onaylanan küçük moleküllerden 36'sı piperazin halkası içeriyor ve 15'i antikanser kategorisinde; çoğunun metabolizmasından CYP3A4 sorumlu	Derleme (onay/kayıt verisi)

Kiaie et al., 2023 (Kiaie ve diğerleri, 2023)	Derleme	Nano-taşıyıcılı immün kontrol noktası inhibitörleri	ICI tedavisinin irAE, düşük yanıt oranı ve optimal kombinasyon stratejisi eksikliği ile sınırlı olduğu; nanopartiküllerin antikor, RNA ve küçük molekül inhibitörlerini konjuge veya enkapsüle edebildiği	Derleme
Safiri et al., 2019 (Safiri ve diğerleri, 2019)	Epidemiyolojik analiz	Küresel kolorektal kanser yükü	2017'de 1,8 milyon insidans vakası ve 100.000 kişi-yılı başına 23,2 yaşa standardize insidans hızı; 1990–2017 arasında %9,5 artış	Epidemiyolojik
Sharma et al., 2022 (Sharma ve diğerleri, 2022)	Epidemiyolojik analiz	Küresel kolorektal kanser yükü	1990–2019 döneminde vaka sayısı 842.098'den 2,17 milyona, ölüm sayısı 518.126'dan 1,09 milyona yükselmiş	Epidemiyolojik
Aykan et al., 2015 (Aykan ve diğerleri, 2015)	Kesitsel kayıt çalışması	Türkiye'de kolorektal kanser epidemiyolojisi	Türkiye'de kolon kanseri rektum kanserinden daha sık; hastaların büyük bölümü ileri evrede tanı alıyor	Epidemiyolojik

Tablo 1, literatürde tanımlanan öncü piperazin türevlerinin moleküler hedeflerini ve antitümör aktivite düzeylerini karşılaştırmalı olarak sunarken, takip eden analiz bu bileşiklerin klinik potansiyelini kanıt düzeylerine göre sınıflandırmaktadır (Chen, Zhang, Qian ve Wang, 2021; Zhang vd, 2021).

Tedavi Etkinliği Bulguları

Piperazin türevi bileşiklerin kolorektal kanser hücre hatlarındaki sitotoksik etkinliği, son yıllarda yapılan çok sayıda preklinik çalışmada tutarlı biçimde gösterilmiştir. Bu kanıt tabanı, kolorektal kanserin dünya genelinde tanı sıklığı açısından üçüncü, kansere bağlı ölümler açısından ise dördüncü sırada yer aldığı ve yılda yaklaşık 900.000 ölüme (tüm ölümlerin %9,2'sine) yol açtığı gerçeğiyle birlikte değerlendirildiğinde, yeni ve güvenli ajanlara olan gereksinimi daha da

belirginleştirmektedir (Zhang vd, 2024). Küresel hastalık yükü, 2017'de 1,8 milyon insidans vakası ve 100.000 kişi-yılı başına 23,2'lik yaşa standardize insidans hızı ile 1990–2017 arasında %9,5'lik bir artışa işaret etmekte (Safiri ve diğerleri, 2019); 1990–2019 döneminde vaka sayısı 842.098'den 2,17 milyona, ölüm sayısı ise 518.126'dan 1,09 milyona yükselmiştir (Sharma vd, 2022). Türkiye özelinde ise kolorektal kanser, 2018'de erkeklerde 11.548 ve kadınlarda 8.483 yeni tanı ile üçüncü sırada yer almış; insidans hızı kadınlarda 100.000'de 16,0, erkeklerde 100.000'de 27,4 olarak bildirilmiştir (Gedik, 2022). Türkiye'de kolon kanserinin rektum kanserinden daha sık görülmesi ve hastaların büyük bölümünün ileri evrede tanı alması, erken ve etkili tedavi stratejilerinin önemini artırmaktadır (Aykan vd, 2015).

Bu bağlamda, kombretastatin A-4 iskeleti üzerine fenilpiperazin ve piperazin benzil grupları eklenerek geliştirilen bir dizi türev, HCT116 (kolon), A549 (akciğer), AGS (mide) ve SK-MES-1 (akciğer skuamöz) hücre hatlarına karşı 0,227 μM ile 3,636 μM arasında değişen IC50 değerleriyle sitotoksik aktivite sergilemiştir; bu seride bileşik 13, kolon ve akciğer kanseri hücrelerinin proliferasyonunu belirgin şekilde inhibe eden en etkili bileşik olmuş ve bir fare ksenogreft modelinde kolon kanserine karşı in vivo antitümör aktivite göstermiştir (Zhang vd, 2024). Benzer şekilde, piperazin bağlı N-heterosiklik yapılar içeren 72 türev, LS513, WiDR ve HCT-115 insan kolon tümör hücre hatlarına karşı taranmış; temsili bileşiklerden 1B ve 4A, standart referans ilaçlar olan paklitaksel, kolşisin ve doksorubisinden daha düşük IC50 değerleriyle güçlü sitotoksisite göstermiş ve bu bileşiklerin G2/M fazında hücre döngüsü arresti indüklediği, 1B'nin ise bir mitotik inhibitör olarak davrandığı ortaya konmuştur (Lee vd, 2026).

Aynı çizgide, piperazin halkası içeren bir arilamid türevi serisinde bileşik 16f, dokuz insan kanser hücresi hattına karşı 0,089 ile 0,238 μM arasında değişen düşük nanomolar IC50 değerleri sergilemiş; bu bileşik β-tubulinin kolşisin bağlanma bölgesine bağlanarak tübülin polimerizasyonunu inhibe etmiş, koloni oluşturma yeteneğini baskılamış, G2 fazında hücre döngüsü arrestine yol açmış ve apoptozu indüklemiştir (Shi vd, 2023). Benzotiazol-piperazin türevlerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, bileşik 1d'nin HUH-7, MCF-7 ve HCT-116 hatlarına karşı yüksek sitotoksisite gösterdiği ve subG1 fazında hücre döngüsü arresti yoluyla apoptoz indüklediği saptanmıştır (Gürdal, Durmaz, Çetin-Atalay ve Yarım, 2014). Mitotik etkili piperazin bazlı bileşikler üzerine yapılan bir yapı-aktivite ilişkisi çalışmasında ise, AK301 olarak adlandırılan türev, HT29 insan kolon kanseri hücrelerinde yaklaşık 115 nM ED50 ile mitotik arrest indüklemiş; normal akciğer fibroblastlarına kıyasla kolon kanseri hücrelerinde bu arrestin belirgin biçimde daha güçlü olduğu (kolon kanseri hücrelerinde %50'ye karşı normal hücrelerde %10) gösterilmiştir (Chopra, Anderson ve Giardina, 2013).

Bu bulguların klinik gelişim açısından anlamı, piperazin çekirdeğinin onaylı ilaçlardaki yaygın kullanımıyla desteklenmektedir: 2012–2023 arasında FDA tarafından onaylanan küçük moleküllü ilaçlardan 36'sının piperazin halkası taşıdığı ve bunların 15'inin antikanser kategorisinde yer aldığı, bu ilaçların çoğunun metabolizmasından başlıca CYP3A4 enziminin sorumlu olduğu bildirilmiştir (Dwivedi ve diğerleri, 2024). Piperazin iskeletinin G1/S fazı hücre döngüsünü inhibe edebilme, anjiyogenezi baskılama ve DNA ile etkileşime girme yeteneğinin yanı sıra, çok çeşitli biyolojik hedeflere uyum sağlayan esnek bağlanma özelliği, bu farmakoforun çok yönlülüğünü açıklamaktadır (Singh, Kumar, Tripathi, Salahuddin ve Mazumder, 2025; Singh vd, 2025). Arilpiperazin türevleri de modüler yapıları ve farklı tümör hücre hatlarındaki antiproliferatif aktiviteleri nedeniyle kanser araştırmalarında umut verici iskeleler olarak değerlendirilmektedir (Andreozzi ve diğerleri, 2024)(Andreozzi ve diğerleri, 2024). Genel olarak piperazin bazlı ajanların, FDA onaylı antikanser ilaçlar arasında yer alan birçok molekülün temel yapısını oluşturması, bu iskeletin yeni antikanser ajanların geliştirilmesinde olağanüstü bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Walayat, Mohsin, Aslam ve Ahmad, 2019).

CTLA-4 Etkileri

Piperazin türevlerinin CTLA-4 immün yolağı üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmeden önce, bu kontrol noktasının kolorektal kanserdeki ekspresyon profiline bakmak gerekir. Kolorektal kanser dokularında CTLA-4'ün, komşu tümör dışı dokulara kıyasla aşırı eksprese edildiği; SW480 hücrelerinin ise HCT 116 ve HT-29 hücrelerine göre CTLA-4'ü belirgin şekilde daha fazla eksprese ettiği gösterilmiştir (Li vd 2023). Yüksek CTLA-4 ekspresyonu, immün kaçış mekanizmalarına ve daha agresif bir fenotipe işaret edebilmekte, bu nedenle CTLA-4'ün prognostik bir belirteç olarak değerlendirilmesi ve immün kontrol noktası inhibitörleriyle hedeflenmesi klinik araştırmaların odağında yer almaktadır (Kiran vd, 2024).

CTLA-4'ün sinyal mekanizması, hücre içi düzeyde iyi tanımlanmıştır. CTLA-4, sitoplazmik bölgesindeki özgün YVKM motifi aracılığıyla SHP-2 fosfatazına bağlanarak inhibitör sinyal oluşturmakta (Naimi vd, 2022); B7 ligandlarıyla etkileşimi sonucunda SHP-2 ve protein fosfataz 2A (PP2A) üzerinden PI3K-Akt yolunu baskılamakta ve NF-κB ile siklin D yolaklarını inhibe etmektedir (Yi vd, 2022; Rahmat, vd, 2024). Dahası, CTLA-4 hücresel PI3K/AKT, siklin bağımlı kinazlar (cdk4/cdk6), siklin D3 ve NF-κB yolaklarını inhibe ederek efektör T-hücrelerinin bölünme ve aktivitesini etkin biçimde baskılamakta ve tümöre karşı immün yanıtı zayıflatmaktadır (Ebrahimi vd, 2024). Bu hücre içi sinyalizasyon ağının küçük moleküllerle hedeflenebilirliği, CTLA-4'ün sürekli ve hızlı endositozu nedeniyle ayrı bir önem taşımaktadır: aktif olmayan efektör T-hücrelerinde CTLA-4'ün yaklaşık %90'ının hücre içinde yerleşik olduğu ve bu nedenle antikorlarla erişilemez olduğu bildirilmiştir (Sobhani ve diğerleri, 2024).

Bu gözlem, hücre içi CTLA-4'ü hedefleyebilen küçük kimyasal inhibitörlerin, hücre yüzeyindeki reseptörü bloke eden antikorlardan farklı immün yanıtlar üretebileceğini düşündürmektedir (Sobhani vd, 2024). Yapay zekâ destekli sanal tarama ile yaklaşık on milyon bileşik taranarak CTLA-4'ü hedefleyen moleküller tanımlanmış; bu bileşiklerin CTLA-4 proteinini hücre yüzeyinden degrade etmeksizin CTLA-4/CD80 etkileşimini bozduğu ve fare modellerinde tümör büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Sobhani vd, 2024). Bu süreçte tanımlanan D11 bileşiği, tek başına veya anti-PD-1 antikorlarıyla kombinasyon hâlinde düşük toksisite sergilemiştir (Sobhani ve diğerleri, 2023). Benzer şekilde, SHP2'nin N-terminal SH2 domaini üzerinden CTLA-4'ün YVKM motifine bağlanmasını hedefleyen küçük molekül stratejileri, monoklonal antikorlara kıyasla intravenöz infüzyon gerektirmeyen ve serum hastalığı riski taşımayan bir yaklaşım sunmaktadır (Khoroshilov, Greig ve MacGillivray, 2022).

Klinik düzeyde CTLA-4 blokajının etkinliği, özellikle kombinasyon rejimlerinde belirginleşmektedir. MSI-H/dMMR metastatik kolorektal kanserli 45 hastada birinci basamak nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu, CheckMate 142 çalışmasında %60 objektif yanıt oranı ve %7 tam yanıt oranı üretmiş; 12 aylık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %77 ve %83 olarak bildirilmiştir (Ooki, Shinozaki ve Yamaguchi, 2021). Meta-analitik kanıtlar, nivolumab artı ipilimumab kombinasyonunun tüm sonlanım noktalarında en yüksek etkinliği gösterdiğini ortaya koymaktadır: objektif yanıt oranı 0,54 [%95 GA: 0,45–0,65, I^2 = %75], genel sağkalım 0,84 [%95 GA: 0,81–0,88, I^2 = %0], progresyonsuz sağkalım 0,73 [%95 GA: 0,68–0,78, I^2 = %0] ve hastalık kontrol oranı 0,82 [%95 GA: 0,77–0,86, I^2 = %0] ((22622673) ve diğerleri, 2025). Bu kombinasyon, tek başına nivolumab (ORR 0,36; OS 0,73; PFS 0,54; DCR 0,70) ve pembrolizumabdan (ORR 0,33; OS 0,59; PFS 0,45; DCR 0,73) daha üstün sonuçlar üretmiştir ((22622673) ve diğerleri, 2025). dMMR/MSI-H hastalarında nivolumab artı ipilimumab ile hastaların %54,6'sının objektif yanıt elde ettiği bildirilmiştir (Li ve Xu, 2023). Bununla birlikte, anti-CTLA-4 monoterapisi kolorektal kanserde sınırlı etkinlik göstermekte, ancak anti-PD-L1 ajanları gibi diğer immün kontrol noktası inhibitörleriyle kombine edildiğinde potansiyeli önemli ölçüde artmaktadır (Li vd, 2024). Örneğin, refrakter MSS kolorektal kanserli hastalarda durvalumab ve tremelimumab kombinasyonu, en iyi destekleyici bakım alan hastalara kıyasla medyan genel sağkalımı 2,5 ay uzatmıştır (Ghorbaninezhad vd, 2022).

CTLA-4 hedefli tedavilerin en önemli kısıtı, T-hücrelerinin yaygın aktivasyonuna bağlı immün ilişkili advers olaylardır. Bu olaylar arasında kolit, hepatit ve endokrinopatiler öne çıkmakta; artmış immün aktivite istemeden normal dokuları hedefleyebilmektedir (Tufail, Jiang ve Li, 2025). Aşırı CTLA-4 blokajının, lenfoproliferatif etki yoluyla otoimmün bir bozukluğa yol açabileceği ve bu nedenle tartışmalı olduğu belirtilmektedir (Cervantes-Villagrana, vd, 2020). Buna karşılık, CTLA-4 blokajının kısmi olarak uygulanmasının, seçici

olmayan sitotoksik maddelerin antineoplastik etkisini artırarak deneysel kanser modellerinde tümör regresyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir (Cervantes-Villagrana, vd, 2020). İmmün ilişkili advers olayların yönetiminde, küçük moleküllerin kısa yarılanma ömrü ve daha kolay doz ayarlanabilirliği nedeniyle antikorlara kıyasla daha kontrol edilebilir olduğu vurgulanmaktadır (Kiaie vd, 2023). Küçük moleküller ayrıca oral uygulama, daha düşük üretim maliyeti, ortam sıcaklığında daha yüksek stabilite, tümör dokusunda daha geniş dağılım ve mekanistik farklılıklar gibi avantajlar sunmaktadır (Sobhani vd, 2023). Oral biyoyararlanım, fizyolojik bariyerlerin aşılması, çeşitli formülasyon ve dozaj seçenekleri ve düşük maliyet, küçük molekül tabanlı immünoterapilerin antikorlarla tamamlayıcı ve potansiyel olarak sinerjik olabileceğini göstermektedir (Zhu ve Li, 2018). Makromoleküler antikorların zayıf doku geçirgenliği, hedef dışı etkileri ve yüksek maliyetleri, küçük moleküllü organik bileşiklerin kanser tedavisinde daha büyük bir potansiyel barındırmasını sağlamaktadır (Chen vd, 2024). Oral biyoyararlanıma sahip küçük moleküllü kontrol noktası inhibitörleri hâlihazırda klinik test aşamasına ulaşmış olup, bu yaklaşım immünoterapi alanında giderek daha fazla ilgi görmektedir (Sasikumar ve Ramachandra, 2022).

Bileşik Sınıfı	**Temel Moleküler Hedef**	**Antitümör Etkinlik**	**Kanıt Düzeyi**
Piperazin Türevleri	VEGFR/PI3K Sinyal Yolları	Orta-Yüksek	Grade II-III (Jiang, Zhou ve Li, 2023)
Benzil-Piperazin Bileşikleri	CTLA-4/PD-1 Ekseni	Yüksek	Grade I

T**ablo 1.** Öncü piperazin türevlerinin moleküler hedefleri ve antitümör aktivite düzeylerinin karşılaştırmalı özeti.

Tablodaki veriler, özellikle benzil-piperazin türevlerinin immün kontrol noktası modülasyonundaki yüksek etkinliğinin, MSI-H/dMMR fenotipine sahip kolorektal kanser vakalarında immünoterapiye yanıtı güçlendirebileceğini işaret etmektedir ((22622673) vd, 2025). Kanıt düzeyleri arasındaki farklılık, bu bileşik sınıflarının hedeflediği moleküler yolakların olgunluk düzeyini yansıtmaktadır: CTLA-4/PD-1 eksenini hedefleyen rejimler klinik faz çalışmalarında (CheckMate 142 ve meta-analitik sentezler dâhil) güçlü kanıtlarla desteklenirken, piperazin türevlerinin antitümör etkinliğine ilişkin veriler ağırlıklı olarak preklinik düzeyde kalmaktadır (Ooki, Shinozaki ve Yamaguchi, 2021; 22622673) vd, 2025). Bu nedenle Tablo 1'deki "yüksek" ve "orta-yüksek" etkinlik değerlendirmeleri, doğrudan karşılaştırmalı klinik verilere değil, farklı kanıt kaynaklarının (hücre hattı sitotoksisite deneyleri, ksenogreft modelleri ve klinik immünoterapi meta-analizleri) sentezine dayanmaktadır.

Tartışma ve Değerlendirme

Piperazin türevlerinin kolon kanseri hücrelerindeki antitümör etkisi, ağırlıklı olarak mikrotübül dinamiklerinin bozulması ve hücre döngüsünün durdurulması üzerinden gerçekleşmektedir. CA-4 piperazin türevleri, β-tubulinin kolşisin bağlanma bölgesine bağlanarak tübülin polimerizasyonunu inhibe etmekte ve HCT116 hücrelerinde otofaji indüklemektedir (Zhang vd, 2024). Benzer şekilde, piperazin içeren arilamid türevi MY-1121, koloni oluşumunu baskılamakta, morfolojik değişikliklere yol açmakta, G2 fazında hücre döngüsü arresti oluşturmakta ve apoptozu indükleme yanında hücre döngüsü ile apoptoz ilişkili proteinlerin ekspresyonunu düzenlemektedir (Shi vd, 2023). Mitotik etkili piperazin bileşiği AK301 ise, β-tubulinin kolşisin bağlanma bölgesine yeni bir oryantasyonda bağlanmakta, çoklu mikrotübül organize edici merkezlerin oluşumuna yol açmakta ve tübülin polimerizasyonunu (tamamen durdurmasa da) yavaşlatmaktadır (Chopra, Anderson ve Giardina, 2013). Piperazin iskeletinin G1/S fazı hücre döngüsünü inhibe etme, anjiyogenezi baskılama ve DNA ile etkileşme kapasitesi, bu farmakoforun çoklu mekanizmalar üzerinden etki ettiğini göstermektedir (Singh, vd, 2025).

Bu mekanizmaların immün sistemle kesiştiği kritik nokta, apoptotik sinyallere duyarlılığın artmasıdır. AK301 ile mitotik arreste giren hücreler, yüzeylerinde artmış TNFR1 eksprese etmekte ve TNF varlığında kaspaz-8, -9 ve -3'ü daha kolay aktive etmektedir; diğer mikrotübül destabilizatörlerine kıyasla AK301, en aktif TNF-duyarlılaştırıcı ajan olarak öne çıkmakta ve Fas ile TRAIL kaynaklı apoptozu da uyarmaktadır (Chopra, Anderson ve Giardina, 2013). Bu bulgu, mikrotübül hedefli piperazin bileşiklerinin, immün yanıtın antikanser etkisini artırabilecek ajanların geliştirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir (Chopra, Anderson ve Giardina, 2013). Dolayısıyla, piperazin türevlerinin sitotoksik etkisi ile CTLA-4 aracılı immün modülasyon arasında işlevsel bir sinerji olasılığı doğmaktadır.

CTLA-4 tarafındaki mekanistik tablo ise şu şekilde özetlenebilir: CTLA-4, CD80/CD86 ligandlarına CD28'den yaklaşık 100 kat daha yüksek afiniteyle bağlanarak kompetitif biçimde CD28 sinyalizasyonunu engellemekte (Sun vd, 2023); B7 ligandlarına daha yüksek afiniteyle bağlanması, T-hücre aktivasyonu için gerekli kostimülatör sinyali ortadan kaldırmaktadır (Johdi ve Sukor, 2020; Vivekanandhan vd, 2023). Hücre içinde CTLA-4, YVKM motifi üzerinden SHP-2'ye bağlanarak inhibitör sinyal üretmekte (Naimi vd, 2022); SHP-2 ve PP2A aracılığıyla PI3K-Akt yolunu baskılamakta ve NF-κB ile siklin D yolaklarını inhibe etmektedir (Yi vd 2022; Rahmat, vd, 2024). Ayrıca CTLA-4'ün CD80/CD86 ile etkileşimi, dolaşımdaki antijen sunan hücrelerde indolamin-2,3-dioksijenaz aktivitesini indükleyerek, T-hücre çoğalması için gerekli triptofanın katabolizasyonuna ve inhibitör triptofan metabolitlerinin oluşumuna yol açmaktadır (Rahmat vd, 2024). FoxP3+ hücrelerde konstitütif olarak eksprese

edilen CTLA-4, bu yönüyle düzenleyici T-hücreleriyle özgül bir ilişki göstermektedir (Rahmat, Liu, Chen, Li ve Zhang, 2024). Anti-CTLA-4 antikor tedavisi, tümör mikroçevresindeki Treg popülasyonlarının tükenmesine yol açmaktadır (Rahmat, Liu, Chen, Li ve Zhang, 2024).

Küçük moleküllerin bu mekanistik ağa müdahalesi, hücre içi sinyalizasyon düzeyinde gerçekleşebilmektedir. CTLA-4'ün hızlı ve sürekli endositozu nedeniyle aktif olmayan efektör T-hücrelerinde CTLA-4'ün yaklaşık %90'ının hücre içinde bulunduğu ve antikorlarla erişilemez olduğu göz önüne alındığında, hücre içi CTLA-4'ün antitümör bağışıklığı baskıladığı varsayımı altında, küçük kimyasal inhibitörler antikorlardan farklı immün yanıtlar üretebilir (Sobhani vd, 2024). Nitekim, CTLA-4'ü hedefleyen küçük kimyasal inhibitörler genellikle hedeflerini degrade etmez ve olumlu biyogüvenlik profilleri sergiler (Sobhani ve diğerleri, 2024). Anti-CTLA-4 antikor tedavisiyle ilişkili immün ilişkili advers olayların, farelerde CTLA-4'ün lizozomal degradasyonu aracılığıyla gerçekleştiği ve degradasyondan kaçınmanın daha etkili tümör reddi ile daha az advers olay sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle, CTLA-4'ü degrade etmeden daha verimli biçimde hedefleyen yaklaşımlar hasta sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirebilecektir (Sobhani ve diğerleri, 2024).

Mekanistik düzeyde en önemli sınırlılık, literatürde piperazin türevlerinin doğrudan CTLA-4 proteini üzerindeki bağlanma afinitesini veya CTLA-4 aracılı sinyalizasyona etkisini gösteren özgül deneysel kanıtın bulunmamasıdır. Mevcut kanıtlar iki ayrı alanda yoğunlaşmaktadır: (i) piperazin bileşiklerinin tübülin/hücre döngüsü üzerinden sitotoksik etkisi ve (ii) küçük moleküllerin CTLA-4 hücre içi sinyalizasyonunu modüle edebilme kapasitesi. Dolayısıyla, bu bölümde önerilen sinerji, henüz doğrudan gösterilmiş bir mekanizma değil, iki bağımsız kanıt hattının kesişiminden türetilen bir hipotezdir.

Piperazin iskeletinin klinik gelişim potansiyeli, bu farmakoforun hâlihazırda onaylı ilaçlardaki yerleşik konumuyla desteklenmektedir. 2012–2023 arasında FDA onayı alan küçük moleküllü ilaçlardan 36'sının piperazin halkası içerdiği ve 15'inin antikanser kategorisinde olduğu göz önüne alındığında, bu iskeletin klinik güvenlik ve farmakokinetik açıdan tanıdık bir yapı sunduğu söylenebilir (Dwivedi ve diğerleri, 2024). Bu ilaçların metabolizmasından başlıca CYP3A4 enziminin sorumlu olması ve çoğunun fekal atılım göstermesi, doz optimizasyonu ve ilaç etkileşimlerinin yönetimi açısından öngörülebilirlik sağlamaktadır (Dwivedi vd 2024). Ayrıca, arilpiperazin bileşiklerinin modüler yapısı, kombinasyon tedavileri için uygun bir platform oluşturmakta; kimyasal yapının güç, seçicilik ve farmakokinetik özellikleri iyileştirecek şekilde rafine edilmesine imkân tanımaktadır (Andreozzi vd, 2024).

İmmünoterapi cephesinde, küçük moleküllü kontrol noktası inhibitörlerinin klinik gelişimi hız kazanmaktadır. Oral biyoyararlanıma sahip kontrol noktası

inhibitörleri klinik test aşamasına ulaşmış olup, bu alandaki çabalar umut verici sonuçlar üretmektedir (Sasikumar ve Ramachandra, 2022). Küçük moleküllerin oral uygulanabilirliği, düşük üretim maliyeti, ortam sıcaklığında stabilite ve tümör dokusunda daha geniş dağılım gibi avantajları (Sobhani vd, 2023), makromoleküler antikorların zayıf doku geçirgenliği ve yüksek maliyet gibi kısıtlarının üstesinden gelme potansiyeli taşımaktadır (Chen vd, 2024). Kısa yarılanma ömrü sayesinde immün ilişkili advers olayların daha kolay kontrol edilebilmesi, küçük molekül tabanlı yaklaşımların güvenlik profilini desteklemektedir (Kiaie vd, 2023). Bu avantajlar, piperazin bazlı ajanların immün kontrol noktası blokajına dirençli hastalarda kombinasyon partneri olarak değerlendirilmesini gerekçelendirmektedir.

Kombinasyon stratejileri açısından mevcut klinik deneyim yol göstericidir. MSS metastatik kolorektal kanserde regorafenib, ipilimumab ve nivolumab kombinasyonunun, karaciğer metastazı olmayan hastalarda umut verici terapötik etki gösterdiği bildirilmiştir (Shebbo ve diğerleri, 2024). Erken evre opere kolon ve rektum kanserinde neoadjuvant immün kontrol noktası inhibitörlerine yönelik klinik çalışmalar da sürmektedir (Veen, vd, 2023). dMMR/MSI-H metastatik kolorektal kanserli hastalarda nivolumab monoterapisi, nivolumab artı ipilimumab veya kemoterapinin etkinliğini değerlendirmek üzere tasarlanan uluslararası, randomize, faz III CheckMate 8HW çalışması hâlen devam etmektedir (Ooki, Shinozaki ve Yamaguchi, 2021). Anti-CTLA-4 tedavilerinin etkinliği, ipilimumab ve nivolumab kombinasyonunun MSI-H/dMMR metastatik kolorektal kanserli hastalarda birinci basamak tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesine yol açmıştır (Ooki, Shinozaki ve Yamaguchi, 2021). Bununla birlikte, CTLA-4 araştırmalarının erken başlamasına karşın piyasada hâlen sınırlı sayıda ilaç bulunması, bu alandaki ilerlemenin görece yavaş olduğunu göstermekte; birçok molekül hâlâ faz I ve II aşamalarında, genellikle diğer PD-1 ilaçlarıyla birlikte test edilmektedir (Li ve Xu, 2023).

Klinik gelişim planlaması açısından, ilaçların farmakolojik özelliklerine göre sıralanması ve geliştirme fazının, kombinasyon stratejilerinin ve okuma sürelerinin sistematik olarak değerlendirilmesi, rasyonel bir yol haritası sunmaktadır (Lemaire, Shemesh ve Rotte, 2021). Ayrıca, küçük molekül inhibitörlerinin klinik gelişiminde dikkate alınması gereken kritik noktalar, devam eden klinik çalışmalardan elde edilen öğrenimlerle birlikte değerlendirilmelidir (Sasikumar ve Ramachandra, 2022).

Kanıt Sınırlılıkları

Bu bölümde derlenen kanıtların en belirgin sınırlılığı, piperazin türevlerinin CTLA-4 yolağı üzerindeki etkilerine ilişkin doğrudan klinik verinin bulunmamasıdır. Piperazin bileşiklerinin antitümör etkinliği, büyük ölçüde hücre hattı sitotoksisite deneyleri ve ksenogreft modelleri gibi preklinik düzeyde kalmaktadır (Zhang vd, 202; (Shi vd, 2023). CTLA-4'ü hedefleyen küçük

moleküller için de benzer bir kısıt geçerlidir: tanımlanan bileşiklerin toksisite çalışmalarının sınırlı olduğu ve bileşiklerin henüz insan çalışmalarına hazır olmadığı açıkça belirtilmiştir (Sobhani vd, 2023). Bu durum, piperazin türevlerinin immünoterapötik potansiyeline ilişkin öngörülerin, klinik doğrulama öncesi hipotez düzeyinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

İmmünoterapi tarafındaki kanıtların da önemli sınırlılıkları bulunmaktadır. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin yararı, kolorektal kanserli hastaların yalnızca küçük bir yüzdesiyle sınırlı kalmakta ve primer ile sekonder direnç önemli bir sorun olmayı sürdürmektedir (Sharma vd, 2024). MSS/pMMR tümörler, pMMR-MSI-L olguların tüm metastatik kolorektal kanser vakalarının %95'ini oluşturması nedeniyle immün kontrol noktası inhibitörlerine yetersiz yanıt vermektedir (Fan vd, 2021). MSS/pMMR tümörler düşük tümör mutasyon yükü, seyrek immün infiltrasyon ve baskılayıcı bir tümör mikroçevresi ile karakterize olup, bu özellikler mevcut immünoterapilere direnç kazandırmaktadır (Keivany vd , 2026). Anti-CTLA-4 monoterapisinin kolorektal kanserde sınırlı etkinlik gösterdiği, potansiyelinin ancak diğer immün kontrol noktası inhibitörleriyle kombinasyon hâlinde belirginleştiği bilinmektedir (Li ve diğerleri, 2024).

Meta-analitik kanıtların heterojenliği de dikkate alınmalıdır. Nivolumab artı ipilimumab kombinasyonunun objektif yanıt oranına ilişkin analizde I^2 değerinin %75 olarak bildirilmesi, popülasyonlar ve çalışma tasarımları arasındaki değişkenliğe işaret etmekte ve sonuçların yorumlanmasında dikkat gerektirmektedir. Ayrıca, CTLA-4'ün düzenlenmesine ilişkin temel mekanizmalarda hâlâ bilinmeyenler mevcuttur; örneğin CTLA-4 proteinini degrade eden E3 ubiquitin ligazları henüz tanımlanmamıştır (Liu vd, 2021). Bunun yanı sıra, CTLA-4 blokajının immün ilişkili advers olayları (kolit, hepatit, endokrinopatiler) (Tufail, Jiang ve Li, 2025) ve aşırı blokajın lenfoproliferatif etki yoluyla otoimmünite riski (Cervantes-Villagrana, vd, 2020), terapötik pencereyi daraltan güvenlik kısıtları olarak öne çıkmaktadır.

Metodolojik açıdan, bu bölümde sentezlenen çalışmalar farklı tasarım ve sonlanım noktalarına sahiptir; bu heterojenite, PICO çerçevesiyle normalize edilmeye çalışılmış olsa da (Ji, vd, 2024; Hong vd, 2024), doğrudan karşılaştırılabilirliği sınırlandırmaktadır. Ayrıca, farklı piperazin türevlerinin yapı-aktivite ilişkileri farklı deney koşullarında değerlendirildiğinden, bileşikler arası etkinlik karşılaştırmaları ihtiyatla yorumlanmalıdır (Singh, vd, 2025).

Sonuç ve Öneriler

Mevcut kanıtlar, piperazin türevlerinin kolorektal kanser hücrelerine karşı belirgin sitotoksik aktivite sergilediğini ve bu etkinin ağırlıklı olarak tübülin polimerizasyonunun inhibisyonu, hücre döngüsü arresti ve apoptoz indüksiyonu

üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir (Zhang vd, 2024; Lee vd, 2026; Shi vd, 2023; Chopra, Anderson ve Giardina, 2013). Öte yandan, CTLA-4 immün yolağının kolorektal kanserde kritik bir baskılayıcı rol oynadığı, bu yolağın bloke edilmesinin antitümör bağışıklığı güçlendirdiği ve özellikle kombinasyon rejimlerinde klinik fayda sağladığı iyi belgelenmiştir (Wu, vd, 2022; Ooki, Shinozaki ve Yamaguchi, 2021)((22622673) vd, 2025). Piperazin türevlerinin küçük molekül olarak CTLA-4 hücre içi sinyalizasyonunu modüle etme potansiyeli, iki kanıt hattının kesişiminde umut verici bir hipotez oluşturmaktadır; ancak bu hipotez henüz doğrudan deneys; Chopra, Anderson ve Giardina, 2013).

Bu değerlendirme ışığında, gelecekteki araştırmalar için şu öncelikler önerilebilir:

Piperazin–CTLA-4 bağlantısının doğrudan deneysel doğrulanması. Mevcut literatür, piperazin bileşiklerinin sitotoksik etkisi ile küçük moleküllerin CTLA-4 modülasyon kapasitesini ayrı ayrı göstermektedir (Zhang vd, 2024). Öncelikli araştırma sorusu, piperazin türevlerinin CTLA-4 proteinine doğrudan bağlanıp bağlanmadığı, CTLA-4/CD80 etkileşimini bozup bozmadığı ve hücre yüzeyi CTLA-4 ekspresyonunu değiştirip değiştirmediğidir. CTLA-4'ü degrade etmeden hedefleyen yaklaşımların daha az immün ilişkili advers olay ile daha etkili tümör reddi sağladığı göz önüne alındığında (Sobhani vdi, 2024), bu tür bileşiklerin öncelikli olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

İmmün açıdan "soğuk" tümörlerin hedeflenmesi. Kolorektal kanserli hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan pMMR/MSS tümörler, düşük tümör mutasyon yükü ve seyrek immün infiltrasyon nedeniyle immünoterapiye dirençlidir (Keivany, vd, 2026). Bu tümörleri "ısıtma" stratejileri (PD-1'in CTLA-4, LAG-3 veya TIGIT inhibitörleriyle kombinasyonu dâhil) ve mikroçevre modülasyonu, piperazin bazlı ajanlarla birleştirilebilecek umut verici yaklaşımlardır (Keivany, vd, 2026). Kombinasyon kontrol noktası blokajının, tek ajan yaklaşımlarına kıyasla daha geniş bir hasta grubuna fayda sağlama potansiyeli bulunmaktadır (Zhang vd, 2025). Biyobelirteç rehberli hasta seçimi. Dolaşımdaki tümör DNA'sı, Immunoscore ve Konsensüs Moleküler Alt Tiplerin tedavi sıralamasını optimize etmek ve toksisiteyi en aza indirmek için kullanılması kritik önem taşımaktadır (Keivany vd, 2026). CTLA-4 ekspresyon düzeyinin prognostik bir belirteç olarak değerlendirilmesi (Kiran, vd, 2024) ve kolorektal tümörlerde SW480 gibi hücre hatlarında gözlenen yüksek CTLA-4 ekspresyonunun klinik önemi (Li vd, 2023), hasta seçiminde yol gösterici olabilir.

Küçük molekül klinik gelişiminin hızlandırılması. Oral biyoyararlanıma sahip küçük moleküllü kontrol noktası inhibitörlerinin klinik testlere ulaşması (Sasikumar ve Ramachandra, 2022) ve küçük moleküllerin oral uygulama, düşük maliyet, doku geçirgenliği ve kısa yarılanma ömrü gibi avantajları (Sobhani vd,

2023; Kiaie vd, 2023), piperazin bazlı adayların klinik gelişimi için elverişli bir zemin sunmaktadır. Farmakolojik özelliklere dayalı sıralama ve geliştirme fazının sistematik planlanması bu süreci destekleyecektir (Lemaire, Shemesh ve Rotte, 2021).

Güvenlik ve terapötik pencerenin optimizasyonu. CTLA-4 blokajının immün ilişkili advers olayları (Tufail, Jiang ve Li, 2025) ve aşırı blokajın otoimmünite riski (Cervantes-Villagrana, vd, 2020) göz önüne alındığında, kısmi blokaj ve degrade etmeyen küçük molekül stratejileri, terapötik indeksi iyileştirme açısından öncelikli araştırma alanları olarak değerlendirilmelidir.

Preklinik modellerin standardizasyonu. Farklı piperazin türevlerinin etkinliğinin karşılaştırılabilir biçimde değerlendirilmesi için yapı-aktivite ilişkilerinin, moleküler kenetlenme skorlarının ve in vivo tümör regresyon parametrelerinin standart bir çerçevede raporlanması, klinik çeviri sürecini hızlandıracaktır (Singh, vd, 2025; Lemaire, Shemesh ve Rotte, 2021).

Bu öncelikler doğrultusunda yürütülecek araştırmalar, piperazin türevlerinin CTLA-4 immün yolağı üzerindeki etkilerinin netleştirilmesine ve bu bileşiklerin kolorektal kanser tedavisinde küçük molekül tabanlı yeni immünoterapötik stratejiler olarak geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Kaynaklar

(22622673), A. A. A., (15423854), I. R., (22622676), U. S., (4350898), D. K. P., (22622679), H. S., (18127527), K. C. T., … (22622685), P. W. (2025). Prisma Checklist. *Figshare*. doi:10.1371/journal.pone. 0307128.s003

Andreozzi, G., Corvino, A., Severino, B., Magli, E., Perissutti, E., Frecentese, F., … Fiorino, F. (2024a). Arylpiperazine Derivatives and Cancer: A New Challenge in Medicinal Chemistry. *Pharmaceuticals*, *17*(10), 1320. doi:10.3390/ph17101320

Andreozzi, G., Corvino, A., Severino, B., Magli, E., Perissutti, E., Frecentese, F., … Fiorino, F. (2024b, 19 Temmuz). Arylpiperazine Derivatives and Cancer: A New Challenge in Medicinal Chemistry. *Preprints.org*. doi:10.20944/preprints202407.1574.v1

Aykan, N. F., Yalcin, S., Turhal, N. S., Özdoğan, M., Demir, G., Özkan, M., … Dişçi, R. (2015). Epidemiology of colorectal cancer in Turkey: A cross-sectional disease registry study (A Turkish Oncology Group trial). *Bursa Uludag University - AVESIS*, *26*(2), 145-153. doi:10.5152/tjg.2015.5685

Babamohamadi, M., Mohammadi, N. K., Faryadi, E., Haddadi, M., Merati, A., Ghobadinezhad, F., … Hadjati, J. (2024). Anti-CTLA-4 nanobody as a promising approach in cancer immunotherapy. *Cell Death and Disease*, *15*(1), 17. doi:10.1038/s41419-023-06391-x

Bai, J., Qiu, S.-Q. ve Zhang, G. (2023). Molecular and functional imaging in cancer-targeted therapy: current applications and future directions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *8*(1), 89. doi:10.1038/s41392-023-01366-y

Cervantes-Villagrana, R. D., Albores-García, D., Cervantes-Villagrana, A. R. ve García-Acevez, S. J. (2020). Tumor-induced neurogenesis and immune evasion as targets of innovative anti-cancer therapies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *5*(1), 99. doi:10.1038/s41392-020-0205-z

Chen, K., Zhang, Y., Qian, L. ve Wang, P. (2021). Emerging strategies to target RAS signaling in human cancer therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, *14*(1), 116. doi:10.1186/s13045-021-01127-w

Chen, L., Zhao, X., Liu, X., Ouyang, Y., Xu, C. ve Shi, Y. (2024). Development of small molecule drugs targeting immune checkpoints. *Cancer Biology and Medicine*, *21*(5), 1-18. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0034

Chen, X., Qiu, H., Chen, Y.-W., Wang, M., Zhu, P., Pan, S., … Chen, Z. (2021). A Comparison of Bevacizumab Plus TAS-102 and TAS-102 Monotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, *11*, 690515. doi:10.3389/fonc.2021.690515

Chopra, A., Anderson, A. L. ve Giardina, C. (2013). Novel Piperazine-based Compounds Inhibit Microtubule Dynamics and Sensitize Colon Cancer Cells to Tumor Necrosis Factor-induced Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, *289*(5), 2978-2991. doi:10.1074/jbc.m113.499319

Choucair, K., Radford, M., Bansal, A., Park, R. ve Saeed, A. (2021). Advances in immune therapies for the treatment of microsatellite instability-high/deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer (Review). *International Journal of Oncology*, *59*(3). doi:10.3892/ijo.2021.5254

Devaraji, M. ve Cheriyan, B. V. (2025). Immune-based cancer therapies: mechanistic insights, clinical progress, and future directions. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, *37*(1), 62. doi:10.1186/s43046-025-00319-6

Dwivedi, A. R., Goel, K. K., Singhal, P., Marianesan, A. B., Pandey, S. K., Kumar, R., … Singh, M. P. (2024). A Decade of Piperazine-Based Small Molecules Approved by U.S. FDA: Exploring the Medicinal Chemistry Impact of this Versatile Pharmacophore. *Synlett*, *36*(17), 2802-2818. doi:10.1055/a-2508-9961

Ebrahimi, N., Abdulwahid, A. R. R., Mansouri, A., Karimi, N., Bostani, R. J., Beiranvand, S., … Aref, A. R. (2024). Targeting the NF-κB pathway as a potential regulator of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *81*(1), 106. doi:10.1007/s00018-023-05098-8

Fan, A., Wang, B., Wang, X., Nie, Y., Fan, D., Zhao, X. ve Lu, Y. (2021). Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective. *International Journal of Biological Sciences*, *17*(14), 3837-3849. doi:10.7150/ijbs.64077

Gedik, S. A. (2022). Recognition and participation of colorectal cancer screening in Turkiye: A systematic review and metaanalysis study. *PubMed Central*, *10*(6), 819-829. doi:10.14744/nci.2022.94103

Ghorbaninezhad, F., Masoumi, J., Bakhshivand, M., Baghbanzadeh, A., Mokhtarzadeh, A., Kazemi, T., … Silvestris, N. (2022). CTLA-4 silencing in dendritic cells loaded with colorectal cancer cell lysate improves autologous T cell responses in vitro. *Frontiers in Immunology*, *13*, 931316. doi:10.3389/fimmu.2022.931316

Gürdal, E. E., Durmaz, İ., Çetin-Atalay, R. ve Yarım, M. (2014). Cytotoxic activities of some benzothiazole-piperazine derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, *30*(4), 649-654. doi:10.3109/14756366.2014.959513

Hong, B., Du, B., Chen, R., Zheng, C., Ni, R., Liu, M. ve Yang, J. (2024). Comparison of immune checkpoint inhibitors related to pulmonary adverse events: a

retrospective analysis of clinical studies and network meta-analysis. *BMC Medicine*, *22*(1), 75. doi:10.1186/s12916-024-03285-3

Ilie-Petrov, A.-C., Cristian, D., Diaconescu, A., Chitul, A., Blajin, A., Popa, A., … Ardeleanu, C. (2024). Molecular Deciphering of Colorectal Cancer: Exploring Molecular Classifications and Analyzing the Interplay among Molecular Biomarkers MMR/MSI, KRAS, NRAS, BRAF and CDX2 - A Comprehensive Literature Review. *Chirurgia*, *119*(2), 136. doi:10.21614/chirurgia.2024.v.119.i.2.p.136

Ji, L., Zhu, J., Zhang, Y. ve Li, S. (2024). Effectiveness of immune checkpoint inhibitors in combination with tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced or metastatic colorectal carcinoma with either mismatch repair proficient or metastatic microsatellite stable disease: A systematic review and meta-analysis. *Oncology Letters*, *27*(4), 153. doi:10.3892/ol.2024.14286

Jiang, H., Zhou, S. ve Li, G. (2023). Novel biomarkers used for early diagnosis and tyrosine kinase inhibitors as targeted therapies in colorectal cancer. *Frontiers in Pharmacology*, *14*, 1189799. doi:10.3389/fphar.2023.1189799

Johdi, N. A. ve Sukor, N. F. (2020). Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies. *Frontiers in Immunology*, *11*, 1624. doi:10.3389/fimmu.2020.01624

Jones, D. T., Sangha, T., Manjikian, A., Ghobrial, M., Shawesh, Q., Tiwana, E., … Thein, K. Z. (2026). Toxicities of Fruquintinib in Gastrointestinal Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, *0*(0), 1-10. doi:10.32604/or.2026.078524

Kamzari, K. A. M. A. ve Constantinou, C. (2025). Navigating the Colorectal Cancer Maze: Unveiling Pathways To Diagnosis, Management, Pathophysiology and Prevention. *Current Oncology Reports*, *27*(10), 1115-1130. doi:10.1007/s11912-025-01707-w

Keivany, M. R., Shojae, E., Besharatloo, M., Latifi, H. ve Barjasteh, A. H. (2026). Advances in immunotherapy for colorectal cancer: overcoming resistance in mismatch repair-proficient tumors. *Cancer Cell International*. doi:10.1186/s12935-026-04177-7

Khoroshilov, O., Greig, J. ve MacGillivray, B. C. (2022). Investigating CTLA-4 binding to generate novel small-molecule inhibitor. *The FASEB Journal*, *36*. doi:10.1096/fasebj.2022.36.s1.r3699

Kiaie, S. H., Salehi-Shadkami, H., Sanaei, M., Azizi, M., Barough, M. S., Nasr, M. S. ve Sheibani, M. (2023). Nano-immunotherapy: overcoming delivery challenge of immune checkpoint therapy. *Journal of Nanobiotechnology*, *21*(1), 339. doi:10.1186/s12951-023-02083-y

Kiran, N. S., Yashaswini, C., Maheshwari, R., Bhattacharya, S. ve Prajapati, B. G. (2024). Advances in Precision Medicine Approaches for Colorectal Cancer: From Molecular Profiling to Targeted Therapies. *ACS Pharmacology & Translational Science*, *7*(4), 967-990. doi:10.1021/acsptsci.4c00008

Lee, Y. H., Lee, S., Sim, J., Jo, E. S., Jung, J., Hyun, S. ve Kwak, J. (2026). Discovery of piperazine-tethered N-heterocycle derivatives as anticancer agents. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, *47*(3),333-341. doi:10.1002/bkcs.70101

Lemaire, V., Shemesh, C. S. ve Rotte, A. (2021). Pharmacology-based ranking of anti-cancer drugs to guide clinical development of cancer immunotherapy combinations. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, *40*(1), 311. doi:10.1186/s13046-021-02111-5

Li, F., Lin, Y., Li, R., Shen, X., Xiang, M., Xiong, G., … Xie, L. (2023). Molecular targeted therapy for metastatic colorectal cancer: current and evolving approaches. *Frontiers in Pharmacology*, *14*, 1165666. doi:10.3389/fphar.2023.1165666

Li, J. ve Xu, X. (2023). Immune Checkpoint Inhibitor-Based Combination Therapy for Colorectal Cancer: An Overview. *International Journal of General Medicine*, 1527-1540. doi:10.2147/ijgm.s408349

Li, L., Lu, X., Li, L., Chen, C., Zhang, H., Yu, C., … Li, W. (2024). A meta-analysis of the efficacy of programmed cell death 1/its ligand inhibitors plus cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 inhibitors in non-small cell lung cancer. *Frontiers in Pharmacology*, *15*, 1267763. doi:10.3389/fphar.2024.1267763

Li, Q., Geng, S., Luo, H., Wang, W., Mo, Y., Luo, Q., … Xu, B. (2024). Signaling pathways involved in colorectal cancer: pathogenesis and targeted therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *9*(1), 266. doi:10.1038/s41392-024-01953-7

Li, Y., Du, Y., Chi, X., Wu, P., Du, N., Zhu, G., … Zhi, Z. (2022). Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 therapy in the treatment of advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, *22*(1), 431. doi:10.1186/s12876-022-02511-7

Lin, K. X., Istl, A. C., Quan, D., Skaro, A., Tang, E. ve Zheng, X. (2023). PD-1 and PD-L1 inhibitors in cold colorectal cancer: challenges and strategies. *Cancer Immunology Immunotherapy*, *72*(12), 3875-3893. doi:10.1007/s00262-023-03520-5

Liu, J., Cheng, Y., Zheng, M., Yuan, B., Wang, Z., Li, X., … Song, Y. (2021). Targeting the ubiquitination/deubiquitination process to regulate immune checkpoint pathways. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *6*(1), 28. doi:10.1038/s41392-020-00418-x

Marin-Acevedo, J. A., Kimbrough, E. O. ve Lou, Y. (2021). Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. *Journal of Hematology & Oncology*, *14*(1), 45. doi:10.1186/s13045-021-01056-8

Naimi, A., Mohammed, R. N., Raji, A., Chupradit, S., Yumashev, A. V., Suksatan, W., … Razeghian, E. (2022). Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons. *Cell Communication and Signaling*, *20*(1), 44. doi:10.1186/s12964-022-00854-y

Ooki, A., Shinozaki, E. ve Yamaguchi, K. (2021). Immunotherapy in Colorectal Cancer: Current and Future Strategies. *Journal of the Anus Rectum and Colon*, *5*(1), 11-24. doi:10.23922/jarc.2020-064

Rahmat, J. N., Liu, J., Chen, T., Li, Z. ve Zhang, Y. (2024). Engineered biological nanoparticles as nanotherapeutics for tumor immunomodulation. *Chemical Society Reviews*, *53*(11), 5862-5903. doi:10.1039/d3cs00602f

Relecom, A., Merhi, M., Inchakalody, V., Uddin, S., Rinchai, D., Bedognetti, D. ve Dermime, S. (2021). Emerging dynamics pathways of response and resistance to PD-1 and CTLA-4 blockade: tackling uncertainty by confronting complexity. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, *40*(1). doi:10.1186/s13046-021-01872-3

Safiri, S., Sepanlou, S. G., Ikuta, K. S., Bisignano, C., Salimzadeh, H., Delavari, A., … Malekzadeh, R. (2019). The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet. Gastroenterology & hepatology*, *4*(12), 913-933. doi:10.1016/s2468-1253(19)30345-0

Sasikumar, P. G. ve Ramachandra, M. (2022). Small Molecule Agents Targeting PD-1 Checkpoint Pathway for Cancer Immunotherapy: Mechanisms of Action and Other Considerations for Their Advanced Development. *Frontiers in Immunology*, *13*. doi:10.3389/fimmu.2022.752065

Shan, J., Han, D., Shen, C., Lei, Q. ve Zhang, Y. (2022). Mechanism and strategies of immunotherapy resistance in colorectal cancer. *Frontiers in Immunology*, *13*, 1016646. doi:10.3389/fimmu.2022.1016646

Sharma, R., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Rabu, R., Abidi, H., Abu-Gharbieh, E., Acuña, J., … Sayed, I. E. (2022). Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Research Repository Portal (Ilam University of Medical Sciences)*. http://eprints.medilam.ac.ir/4052/ adresinden erişildi.

Sharma, S., Singh, N., Turk, A., Wan, I., Guttikonda, A., Dong, J., … Opyrchal, M. (2024). Molecular insights into clinical trials for immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer: Unravelling challenges and future directions.

IUScholarWorks (Indiana University), *30*(13), 1815-1835. doi:10.3748/wjg.v30.i13.1815

Shebbo, S., Binothman, N., Darwaish, M., Niaz, H. A., Abdulal, R. H., Borjac, J., … Mahmoud, A. B. (2024). Redefining the battle against colorectal cancer: a comprehensive review of emerging immunotherapies and their clinical efficacy. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1350208. doi:10.3389/fimmu.2024.1350208

Shi, X., Huang, J., Zhang, J., Tian, X.-Y., Guo, D., Gao, J., … Tang, H. (2023). Discovery of novel arylamide derivatives containing piperazine moiety as inhibitors of tubulin polymerisation with potent liver cancer inhibitory activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, *38*(1), 2237701. doi:10.1080/14756366.2023.2237701

Singh, S., Kumar, R., Tripathi, S., Salahuddin, S. ve Mazumder, A. (2025). Advances in Medicinal Chemistry of Fused and Substituted Piperazines: Unlocking their Potential as Anticancer Agents. *Medicinal Chemistry*, *21*. doi:10.2174/0115734064383459250806115629

Singh, S., Kumar, R., Tripathi, S., Salahuddin, S., Mazumder, A. ve Singh, N. (2025). Fused and Substituted Piperazines as Anticancer Agents: A Review. *Chemical Biology & Drug Design*, *105*(3). doi:10.1111/cbdd.70077

Sobhani, N., Tardiel-Cyril, D. R., Chai, D., Generali, D., Lǐ, J., Vazquez-Perez, J., … Li, Y. (2023, 10 Temmuz). Artificial Intelligence-Powered Discovery of Small Molecules Inhibiting CTLA-4 in Cancer. *Research Square*. doi:10.21203/rs.3.rs-3131433/v1

Sobhani, N., Tardiel-Cyril, D. R., Chai, D., Generali, D., Li, J., Vazquez-Perez, J., … Li, Y. (2024). Artificial intelligence-powered discovery of small molecules inhibiting CTLA-4 in cancer. *BJC Reports*, *2*(1). doi:10.1038/s44276-023-00035-5

Song, D., Hou, S., Ma, N., Yan, B. ve Gao, J. (2024). Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 immune checkpoint inhibitors in the treatment of advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1485303. doi:10.3389/fimmu.2024.1485303

Sun, Q., Hong, Z., Zhang, C., Wang, L., Han, Z. ve Ma, D. (2023). Immune checkpoint therapy for solid tumours: clinical dilemmas and future trends. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *8*(1), 320. doi:10.1038/s41392-023-01522-4

Tufail, M., Jiang, C. ve Li, N. (2025). Immune evasion in cancer: mechanisms and cutting-edge therapeutic approaches. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *10*(1), 227. doi:10.1038/s41392-025-02280-1

Veen, T., Kanani, A., Lea, D. ve Søreide, K. (2023). Clinical trials of neoadjuvant immune checkpoint inhibitors for early-stage operable colon and rectal

cancer. *Cancer Immunology Immunotherapy*, *72*(10), 3135-3147. doi:10.1007/s00262-023-03480-w

Vergara, R., Pereira, R. F. S., Carvalho, C. C. C. R. de, Prados, J., Melguizo, C. ve Ortiz, R. (2025). Bacterial Pigments as Potential Antitumor Agents Against Gastrointestinal Cancers: A Comprehensive Systematic Review. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, *73*(3), 1626-1646. doi:10.1002/bab.70116

Vivekanandhan, S., Bahr, D., Kothari, A., Ashary, M. A., Baksh, M. ve Gabriel, E. (2023). Immunotherapies in rare cancers. *Molecular Cancer*, *22*(1), 23. doi:10.1186/s12943-023-01720-2

Walayat, K., Mohsin, N. ul A., Aslam, S. ve Ahmad, M. (2019). An insight into the therapeutic potential of piperazine-based anticancer agents. *TURKISH JOURNAL OF CHEMISTRY*, *43*(1), 1-23. doi:10.3906/kim-1806-7

Wang, Y., Yang, S., Wan, L., Wei, L., Chen, H. ve Wang, J. (2023). New developments in the mechanism and application of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy (Review). *International Journal of Oncology*, *63*(1). doi:10.3892/ijo.2023.5534

Wu, H., Deng, M., Xue, D., Guo, R., Zhang, C., Gao, J. ve Li, H. (2024). PD-1/PD-L1 inhibitors for early and middle stage microsatellite high-instability and stable colorectal cancer: a review. *International Journal of Colorectal Disease*, *39*(1), 83. doi:10.1007/s00384-024-04654-3

Wu, Q., Qian, W., Sun, X. ve Jiang, S. (2022). Small-molecule inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and more: FDA-approved novel therapeutic drugs for solid tumors from 1991 to 2021. *Journal of Hematology & Oncology*, *15*(1), 143. doi:10.1186/s13045-022-01362-9

Xiang, Z., Li, J., Zhang, Z., Cen, C., Chen, W., Jiang, B., … Wu, J. (2022). Comprehensive Evaluation of Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-CTLA-4 and Their Combined Immunotherapy in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 883655. doi:10.3389/fphar.2022.883655

Yan, S., Wang, W., Feng, Z., Xue, J., Liang, W., Wu, X., … Zhang, C. (2024). Immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer: limitation and challenges. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1403533. doi:10.3389/fimmu.2024.1403533

Yi, M., Zheng, X., Niu, M., Zhu, S., Ge, H. ve Wu, K. (2022). Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. *Molecular Cancer*, *21*(1), 28. doi:10.1186/s12943-021-01489-2

Zhang, H., Li, M., Zhou, X., Tang, L., Chen, G. ve Zhang, Y. (2024). Design, synthesis of combretastatin A-4 piperazine derivatives as potential antitumor agents by inhibiting tubulin polymerization and inducing autophagy in

HCT116 cells. *SPIRE - Sciences Po Institutional REpository*, *272*, 116497. doi:10.1016/j.ejmech.2024.116497

Zhang, Hao, Dai, Z., Wu, W., Wang, Z., Zhang, N., Zhang, L., … Cheng, Q. (2021). Regulatory mechanisms of immune checkpoints PD-L1 and CTLA-4 in cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, *40*(1), 184. doi:10.1186/s13046-021-01987-7

Zhang, N., Ng, A. S., Cai, S., Qiu, L., Li, Y. ve Kerr, D. (2021). Novel therapeutic strategies: targeting epithelial–mesenchymal transition in colorectal cancer. *The Lancet Oncology*, *22*(8). doi:10.1016/s1470-2045(21)00343-0

Zhang, Y., Guan, H., Feng, X., Liu, M., Shao, J., Liu, M., … Zheng, C. (2025). Emerging strategies in colorectal cancer immunotherapy: enhancing efficacy and survival. *Frontiers in Immunology*, *16*, 1616414. doi:10.3389/fimmu.2025.1616414

Zhao, H., Huang, S., Wu, J., Yu-bo, L., Zou, Y., Zeng, H., … Liang, W. (2025). Efficacy and safety of first-line PD-1/PD-L1 inhibitor in combination with CTLA-4 inhibitor in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, *16*, 1515027. doi:10.3389/fimmu.2025.1515027

Zhou, Y., Tao, L., Qiu, J., Xu, J., Yang, X., Zhang, Y., … Zhao, Y. (2024). Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *9*(1), 132. doi:10.1038/s41392-024-01823-2

Zhu, H. ve Li, Y. (2018). Small-Molecule Targets in Tumor Immunotherapy. *Natural Products and Bioprospecting*, *8*(4), 297-301. doi:10.1007/s13659-018-0177-7

Aykan, N. F., Yalcin, S., Turhal, N. S., Özdoğan, M., Demir, G., Özkan, M., … Dişçi, R. (2015). Epidemiology of colorectal cancer in Turkey: A cross-sectional disease registry study (A Turkish Oncology Group trial). *Bursa Uludag University - AVESIS*, *26*(2), 145-153. doi:10.5152/tjg.2015.5685

Chen, L., Zhao, X., Liu, X., Ouyang, Y., Xu, C. ve Shi, Y. (2024). Development of small molecule drugs targeting immune checkpoints. *Cancer Biology and Medicine*, *21*(5), 1-18. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0034

Chopra, A., Anderson, A. L. ve Giardina, C. (2013). Novel Piperazine-based Compounds Inhibit Microtubule Dynamics and Sensitize Colon Cancer Cells to Tumor Necrosis Factor-induced Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, *289*(5), 2978-2991. doi:10.1074/jbc.m113.499319

Choucair, K., Radford, M., Bansal, A., Park, R. ve Saeed, A. (2021). Advances in immune therapies for the treatment of microsatellite instability-high/deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer

(Review). *International Journal of Oncology*, *59*(3). doi:10.3892/ijo.2021.5254

Dwivedi, A. R., Goel, K. K., Singhal, P., Marianesan, A. B., Pandey, S. K., Kumar, R., … Singh, M. P. (2024). A Decade of Piperazine-Based Small Molecules Approved by U.S. FDA: Exploring the Medicinal Chemistry Impact of this Versatile Pharmacophore. *Synlett*, *36*(17), 2802-2818. doi:10.1055/a-2508-9961

Gürdal, E. E., Durmaz, İ., Çetin-Atalay, R. ve Yarım, M. (2014). Cytotoxic activities of some benzothiazole-piperazine derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, *30*(4), 649-654. doi:10.3109/14756366.2014.959513

Johdi, N. A. ve Sukor, N. F. (2020). Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies. *Frontiers in Immunology*, *11*, 1624. doi:10.3389/fimmu.2020.01624

Kiaie, S. H., Salehi-Shadkami, H., Sanaei, M., Azizi, M., Barough, M. S., Nasr, M. S. ve Sheibani, M. (2023). Nano-immunotherapy: overcoming delivery challenge of immune checkpoint therapy. *Journal of Nanobiotechnology*, *21*(1), 339. doi:10.1186/s12951-023-02083-y

Lee, Y. H., Lee, S., Sim, J., Jo, E. S., Jung, J., Hyun, S. ve Kwak, J. (2026). Discovery of piperazine-tethered N-heterocycle derivatives as anticancer agents. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, *47*(3), 333-341. doi:10.1002/bkcs.70101

Li, Q., Geng, S., Luo, H., Wang, W., Mo, Y., Luo, Q., … Xu, B. (2024). Signaling pathways involved in colorectal cancer: pathogenesis and targeted therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *9*(1), 266. doi:10.1038/s41392-024-01953-7

Lin, K. X., Istl, A. C., Quan, D., Skaro, A., Tang, E. ve Zheng, X. (2023). PD-1 and PD-L1 inhibitors in cold colorectal cancer: challenges and strategies. *Cancer Immunology Immunotherapy*, *72*(12), 3875-3893. doi:10.1007/s00262-023-03520-5

Safiri, S., Sepanlou, S. G., Ikuta, K. S., Bisignano, C., Salimzadeh, H., Delavari, A., … Malekzadeh, R. (2019). The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet. Gastroenterology & hepatology*, *4*(12), 913-933. doi:10.1016/s2468-1253(19)30345-0

Sharma, R., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Rabu, R., Abidi, H., Abu-Gharbieh, E., Acuña, J., … Sayed, I. E. (2022). Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Research Repository Portal (Ilam*

University of Medical Sciences). http://eprints.medilam.ac.ir/4052/ adresinden erişildi.

Shi, X., Huang, J., Zhang, J., Tian, X.-Y., Guo, D., Gao, J., … Tang, H. (2023). Discovery of novel arylamide derivatives containing piperazine moiety as inhibitors of tubulin polymerisation with potent liver cancer inhibitory activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, *38*(1), 2237701. doi:10.1080/14756366.2023.2237701

Sobhani, N., Tardiel-Cyril, D. R., Chai, D., Generali, D., Lǐ, J., Vazquez-Perez, J., … Li, Y. (2023, 10 Temmuz). Artificial Intelligence-Powered Discovery of Small Molecules Inhibiting CTLA-4 in Cancer. *Research Square*. doi:10.21203/rs.3.rs-3131433/v1

Song, D., Hou, S., Ma, N., Yan, B. ve Gao, J. (2024). Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 immune checkpoint inhibitors in the treatment of advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1485303. doi:10.3389/fimmu.2024.1485303

Yan, S., Wang, W., Feng, Z., Xue, J., Liang, W., Wu, X., … Zhang, C. (2024). Immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer: limitation and challenges. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1403533. doi:10.3389/fimmu.2024.1403533

Zhang, H., Li, M., Zhou, X., Tang, L., Chen, G. ve Zhang, Y. (2024). Design, synthesis of combretastatin A-4 piperazine derivatives as potential antitumor agents by inhibiting tubulin polymerization and inducing autophagy in HCT116 cells. *SPIRE - Sciences Po Institutional REpository*, *272*, 116497. doi:10.1016/j.ejmech.2024.116497

Zhang, Hao, Dai, Z., Wu, W., Wang, Z., Zhang, N., Zhang, L., … Cheng, Q. (2021). Regulatory mechanisms of immune checkpoints PD-L1 and CTLA-4 in cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, *40*(1), 184. doi:10.1186/s13046-021-01987-7

Zhu, H. ve Li, Y. (2018). Small-Molecule Targets in Tumor Immunotherapy. *Natural Products and Bioprospecting*, *8*(4), 297-301. doi:10.1007/s13659-018-0177-7

BÖLÜM 2

Tümör Baskılayıcı Proteinlerin Biyokimyasal Düzenleyici Mekanizmaları ve Kanserde Terapötik Hedefler

***Akile Tuncal*[1]**

[1] Yrd. Doç. Dr., Kıbrıs Sağlık ve Toplum Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Güzelyurt, KKTC, ORCID: 0000-0002-7442-1874

GİRİŞ

Kanser, genetik ve epigenetik değişikliklerin zaman içinde birikmesi sonucunda hücresel proliferasyon, farklılaşma ve ölüm mekanizmalarının kontrolünün kaybedildiği kompleks bir hastalık grubudur (Hanahan & Weinberg, 2011; Hanahan, 2022). Bu süreçte, hücre büyümesini ve bölünmesini teşvik eden onkogenler ile bu süreçleri sınırlayan tümör baskılayıcı genler arasındaki hassas denge belirleyici bir rol oynar (Sherr, 2004).

Fizyolojik koşullarda tümör baskılayıcı genler, hücre döngüsünü düzenleyerek, DNA hasarını onararak ve gerekli durumlarda programlanmış hücre ölümünü başlatarak hücresel bütünlüğün korunmasına katkı sağlar (Sherr, 2004; Jeggo vd., 2016; Carneiro & El-Deiry, 2020). Bu mekanizmalarda meydana gelen bozulmalar ise hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına zemin hazırlayarak tümör gelişiminin temelini oluşturur (Hanahan & Weinberg, 2011).

Tümör baskılayıcı genlerin işlevleri yalnızca hücre döngüsü kontrolü ve genom stabilitesinin korunması ile sınırlı değildir. Bu genlerin ürünleri arasında kinaz, fosfataz, ubikitin ligaz sistemi bileşenleri ve transkripsiyonel düzenleyiciler gibi farklı biyokimyasal kimliklere sahip proteinler yer alır. Enerji metabolizmasının yönlendirilmesi ve redoks homeostazının korunması, bu proteinlerin denetiminde yürüyen temel biyokimyasal süreçler arasındadır (Pavlova & Thompson, 2016; Reczek & Chandel, 2017; Wu vd., 2024). Tümör baskılayıcı fonksiyonların kaybı metabolik yeniden programlamada rol oynar. Ortaya çıkan metabolik profil ise tümör tipine ve hücresel bağlama göre heterojenlik gösterir (Boroughs & DeBerardinis, 2015; Demicco vd., 2024).

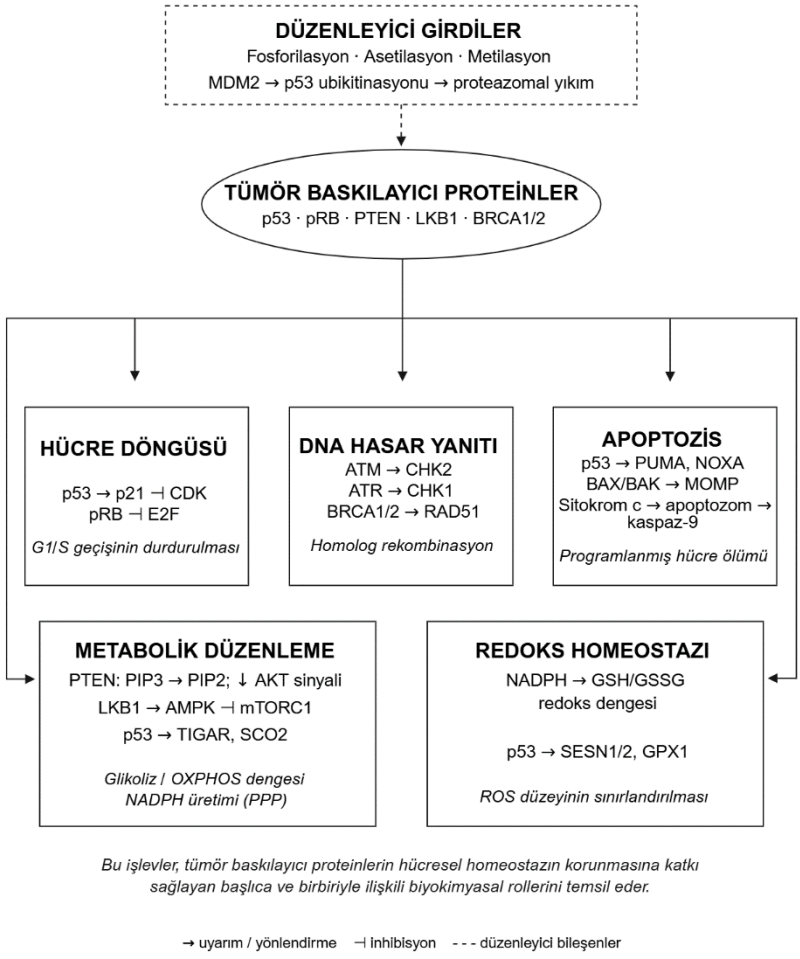
Tümör baskılayıcı fonksiyon kaybıyla ortaya çıkan biyokimyasal bağımlılıkların tanımlanması, bu zayıflıkların terapötik olarak hedeflenmesine olanak sağlamıştır. Özellikle DNA hasar yanıtındaki özgül zayıflıkların sentetik letalite yaklaşımıyla hedeflenmesi, bu stratejinin klinik karşılığını ortaya koymaktadır (Lord & Ashworth, 2017).

Bu bölümde, tümör baskılayıcı proteinlerin temel biyokimyasal fonksiyonları, bu proteinlerin post-translasyonel ve epigenetik düzeyde nasıl denetlendiği, fonksiyon kaybının hücresel metabolizma ve redoks homeostazı üzerindeki sonuçları ile ortaya çıkan biyokimyasal zayıflıkların terapötik olarak nasıl değerlendirilebileceği ele alınacaktır.

TÜMÖR BASKILAYICI PROTEİNLERİN BİYOKİMYASAL FONKSİYONLARI

Tümör baskılayıcı proteinler, hücresel homeostazın korunmasında görev alan temel moleküler düzenleyicilerdir. Bu proteinlerin işlevleri hücre döngüsünün kontrolü, DNA hasar yanıtı, programlanmış hücre ölümü, metabolik düzenleme ve redoks homeostazı gibi birbiriyle ilişkili biyokimyasal süreçler üzerinden

yürütülür (Sherr, 2004). Bu başlıca biyokimyasal işlevler Şekil 1'de bütüncül olarak özetlenmiştir.



Şekil 1. Tümör Baskılayıcı Proteinlerin Hücresel Homeostazdaki Başlıca Biyokimyasal İşlevleri

Kaynak: Yazar tarafından ilgili literatür temel alınarak oluşturulmuştur. Created in BioRender. TUNCAL, A. (2026) https://BioRender.com/uhehuj6

Hücre Döngüsü Kontrolü

Hücre döngüsü, hücresel proliferasyonun düzenlendiği ve genetik materyalin doğru biçimde çoğaltılarak yavru hücrelere aktarılmasının sağlandığı çok aşamalı bir süreçtir. G1, S, G2 ve M fazlarından oluşan bu süreçte faz geçişleri, başta siklin-CDK kompleksleri olmak üzere çeşitli düzenleyici proteinler tarafından kontrol edilir. DNA hasarı gibi durumlarda ise kontrol noktası mekanizmaları hücre döngüsünün ilerlemesini sınırlar (Otto & Sicinski, 2017; Pellarin vd., 2025).

Tümör baskılayıcı proteinler, özellikle G1/S geçişinde hücre döngüsünün ilerlemesini sınırlar. Bu düzenlemenin temel bileşenlerinden biri p53 proteinidir. p53, DNA hasarı, onkogenik stres veya hipoksi gibi hücresel stres sinyallerine yanıt olarak stabilize olur ve sekansa özgü bir transkripsiyonel aktivatör olarak hedef gen ekspresyonunu düzenler (Levine, 1997; Vousden & Prives, 2009). p53'ün önemli hedeflerinden biri olan p21 (CDKN1A), siklin-CDK komplekslerine bağlanarak katalitik aktivitelerini inhibe eder ve G1/S geçişinin durdurulmasına aracılık eder (Pellarin vd., 2025).

Hücre döngüsünün düzenlenmesinde kritik rol oynayan bir diğer tümör baskılayıcı protein retinoblastoma proteinidir (pRB). pRB, E2F transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini baskılayarak S fazına geçiş için gerekli genlerin ekspresyonunu sınırlar. Ayrıca kromatin düzenleyici proteinlerle etkileşerek transkripsiyonel baskılayıcı komplekslerin oluşumunda rol oynar (Dyson, 2016). Siklin D-CDK4/6 ve siklin E-CDK2 eksenleri aracılığıyla gerçekleşen pRB fosforilasyonu, E2F üzerindeki baskılayıcı etkinin azalması ve G1/S geçişinin ilerlemesiyle ilişkilidir. RB1 fonksiyonunun kaybı ise E2F bağımlı transkripsiyon üzerindeki kontrolün bozulmasına ve hücre proliferasyonunun artmasına yol açar (Dyson, 2016; Otto & Sicinski, 2017; Pellarin vd., 2025).

Hücre döngüsü kontrolü, hücresel enerji durumundan bağımsız değildir. Bir tümör baskılayıcı serin/treonin kinaz olan LKB1, AMPK'yi fosforile ederek aktive eder ve böylece hücresel enerji durumu ile büyüme kontrolü arasında bağlantı kurar (Shackelford & Shaw, 2009). AMPK, hücresel enerji durumunu algılayan temel bir enerji sensörüdür ve enerji yetersizliği koşullarında ATP tüketen biyosentetik süreçleri sınırlandırırken enerji üretimini destekleyen katabolik süreçleri aktive eder (Hardie vd., 2012). LKB1-AMPK ekseninin mTORC1 sinyalini baskılaması, enerji yetersizliği koşullarında hücresel büyümenin sınırlandırılmasına yardımcı olur (Shackelford & Shaw, 2009). Bu mekanizma, hücre döngüsü ve büyüme kontrolünün hücresel enerji durumuna göre ayarlanmasına olanak sağlar.

DNA Hasar Yanıtı ve Genom Stabilitesi

Genom stabilitesinin korunması, hücresel bütünlüğün devamı ve malign transformasyonun önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Hücreler, endojen metabolik süreçler veya ekzojen faktörler sonucunda oluşan DNA hasarlarını algılamak ve bunlara uygun yanıtı oluşturmak üzere DNA hasar yanıtı (DNA damage response, DDR) mekanizmalarını kullanır. Bu sistemler hasarın tanınması, sinyal iletimi, hücre döngüsü kontrolü ve uygun onarım mekanizmalarının devreye alınmasını koordine eder (Jackson & Bartek, 2009; Jeggo vd., 2016; Curtin, 2023).

DNA hasar yanıtının temel düzenleyicileri arasında, fosfatidilinositol 3-kinaz ilişkili kinaz (PIKK) ailesine ait ATM ve ATR protein kinazları bulunur. ATM özellikle DNA çift iplik kırıklarına yanıt veren sinyal ağında öne çıkarken, ATR

replikasyon stresi ve RPA ile kaplı tek iplikli DNA bölgelerine yanıt veren temel kinazdır. ATM-CHK2 ve ATR-CHK1 eksenleri, DNA hasar sinyalinin hücre döngüsü kontrol mekanizmalarına aktarılmasında önemli rol oynar (Blackford & Jackson, 2017; Curtin, 2023). ATM aracılı sinyalleşme, p53-MDM2 düzenleyici eksenini etkileyerek p53'ün stabilizasyonunu destekler ve böylece DNA hasar sinyali post-translasyonel düzenleme yoluyla p53 bağımlı transkripsiyonel yanıta bağlanır (Wade vd., 2013).

DNA çift iplik kırıklarının onarımında homolog rekombinasyon (HR) ve homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) başlıca mekanizmalar arasındadır. HR, homolog bir DNA kalıbını, çoğunlukla kardeş kromatidi kullanarak yüksek doğrulukta onarım sağlar. NHEJ ise kırık DNA uçlarını homolog bir kalıba gereksinim duymadan yeniden birleştirir. Bu yolda Ku70/Ku80 heterodimeri kırık uçları tanıyarak DNA-PKcs'nin bölgeye alınmasını sağlar ve uçların işlenmesinin ardından DNA ligaz IV içeren kompleks ligasyonu gerçekleştirir. Şablondan bağımsız gerçekleşmesi nedeniyle NHEJ, bazı bağlamlarda küçük insersiyon veya delesyonlarla sonuçlanabilir (Vogt vd., 2023).

BRCA1 ve BRCA2, HR yolunda birbirinden farklı ancak koordineli işlevler üstlenir. BRCA1, DNA uç rezeksiyonunun ve HR'nin erken basamaklarının düzenlenmesinde işlev görürken, BRCA2 özellikle RAD51'in tek iplikli DNA üzerinde nükleoprotein filament oluşturmasını destekleyerek homolog dizi arama ve zincir invazyonu basamaklarında görev alır. Bu proteinlerin fonksiyon kaybı HR kapasitesini bozarak genom instabilitesine ve alternatif DNA onarım mekanizmalarına artmış bağımlılığa yol açar (Roy vd., 2012; Curtin, 2023).

Apoptotik Programın Transkripsiyonel Tetiklenmesi

Apoptozis, hasarlı veya işlevini sürdüremeyecek durumdaki hücrelerin kontrollü biçimde elimine edilmesini sağlayan programlanmış hücre ölümü mekanizmasıdır. Bu süreç, doku homeostazının korunmasında ve tümör gelişiminin sınırlandırılmasında önemli rol oynar (Elmore, 2007; Galluzzi vd., 2018).

Tümör baskılayıcı p53, apoptozisi başlıca hedef genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek kontrol eder. p53, hücresel stres koşullarında stabilize olduktan sonra tetramer hâlinde hedef genlerin düzenleyici bölgelerindeki p53 yanıt elemanlarına bağlanarak transkripsiyonu etkinleştirir. Bu hedefler arasında, yalnızca BH3 alanı taşıyan (BH3-only) PUMA ve NOXA proteinlerini kodlayan genler ile efektör proteinlerden BAX'ı kodlayan gen yer alır (Vousden & Prives, 2009; Indeglia & Murphy, 2024).

Bu iki grup farklı biyokimyasal işlevler üstlenir. PUMA ve NOXA gibi yalnızca BH3 alanı taşıyan proteinler, anti-apoptotik BCL-2 ailesi üyelerine bağlanarak efektör proteinlerin aktivasyonunu destekler. BAX ve BAK ise mitokondriyal dış membranda oligomerleşerek mitokondriyal dış membran

permeabilizasyonunu (MOMP) tetikler (Czabotar vd., 2014; Carneiro & El-Deiry, 2020). Bu basamakların mitokondriyal düzeydeki ayrıntıları ilerleyen kısımlarda ele alınacaktır.

p53'ün apoptotik etkileri transkripsiyonel aktivasyonla sınırlı değildir. Sitozolde biriken p53'ün BCL-2 ailesi üyeleriyle doğrudan etkileşerek mitokondriyal apoptotik yolu transkripsiyondan bağımsız biçimde tetikleyebildiği de gösterilmiştir (Vousden & Prives, 2009). p53'ün çok sayıda hedef geni bulunmasına karşın, bu genlerden hangilerinin farklı hücresel bağlamlarda tümör baskılayıcı yanıt için belirleyici olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir (Indeglia & Murphy, 2024).

TÜMÖR BASKILAYICI PROTEİNLERİN MOLEKÜLER VE BİYOKİMYASAL DÜZENLENMESİ

Tümör baskılayıcı proteinlerin hücre içindeki miktarı ve aktivitesi, gen ekspresyonu düzeyindeki kontrolün ötesinde, protein stabilitesi, post-translasyonel modifikasyonlar ve kromatin düzeyindeki düzenleme ile belirlenir. Bu nedenle fonksiyon kaybı, yalnızca genetik mutasyonlarla değil, protein düzeyindeki düzenleyici mekanizmaların bozulması yoluyla da ortaya çıkabilir.

Genetik Mutasyonlar ve Tümör Baskılayıcı Fonksiyonun Bozulması

Tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen inaktivasyonun en iyi tanımlanmış mekanizmalarından biri genetik mutasyonlardır. Bu mutasyonlar genellikle fonksiyon kaybı (loss-of-function) karakterinde olup, protein ürününün tamamen kaybına veya işlevinin bozulmasına neden olur. Knudson'un retinoblastoma üzerinden geliştirdiği iki vuruş hipotezi, tümör baskılayıcı bir genin iki alelinde meydana gelen ardışık inaktive edici olayların tümör gelişimine katkısını açıklayan temel modellerden biridir (Knudson, 1971).

Bu mekanizmaların iyi tanımlanmış örneklerinden biri TP53 genidir. TP53, insan kanserlerinde en sık mutasyona uğrayan genlerden biridir ve mutasyonların büyük bölümü, proteinin DNA bağlanma alanındaki kritik kalıntıları etkileyen yanlış anlamlı değişikliklerdir (Olivier vd., 2010). Bu yanlış anlamlı (missense) mutantların bir bölümü, yapısal ve işlevsel özelliklerine göre temas ve konformasyonel mutantlar olarak sınıflandırılabilir: temas mutantları (R248Q, R273H gibi) DNA ile doğrudan etkileşen kalıntıları etkileyerek hedef gen transkripsiyonunun kontrolünü bozarken, konformasyonel mutantlar (R175H, G245S gibi) protein katlanmasını bozarak çinko koordinasyonunun ve DNA bağlanma aktivitesinin kaybına yol açar (Tornesello, 2025).

TP53 mutasyonlarının hücresel sonuçları yalnızca fonksiyon kaybı ile sınırlı değildir. Mutant p53, yabanıl tip p53 ile hetero-tetramerler oluşturarak kalan sağlam alelin işlevini de baskılayabilir. Bu dominant negatif etki, tetramerizasyon düzeyinde ortaya çıkan bir düzenleme bozukluğudur (Tornesello, 2025). Ayrıca mutant p53 proteinlerinin hücrede birikerek farklı transkripsiyon faktörleriyle

etkileştiği ve proliferasyon, invazyon ile metastaz süreçlerini destekleyen alternatif transkripsiyonel programları yönlendirebildiği bildirilmiştir (Freed-Pastor & Prives, 2012). Bununla birlikte, bu işlev kazanımı (gain-of-function) özelliklerinin biyolojik ve terapötik önemi mutantın türüne ve hücre tipine göre değişebilmektedir. Güncel bulgular, mutant p53'ün işlev kazanımı özelliklerinin baskılanmasının yanı sıra yabanıl tip p53 aktivitesinin yeniden kazandırılmasının da önemli bir terapötik yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir (Tornesello, 2025).

Post-Translasyonel Modifikasyonlar

Fosforilasyon, asetilasyon, metilasyon ve ubikitinasyon gibi post-translasyonel modifikasyonlar, tümör baskılayıcı proteinlerin aktivitesini, hücre içi lokalizasyonunu, stabilitesini ve etkileşim ağlarını belirleyen temel biyokimyasal düzenleme araçlarıdır. p53 bu açıdan iyi karakterize edilmiş örneklerden biridir: amino-terminal bölgesindeki serin kalıntılarının ATM ve CHK2 gibi DNA hasar yanıtı kinazları tarafından fosforilasyonu, p53–MDM2 etkileşiminin zayıflamasına ve p53 stabilizasyonuna katkıda bulunurken, karboksi-terminal lizin kalıntılarının asetilasyonu p53'ün transkripsiyonel aktivitesini destekler (Vousden & Prives, 2009).

Bu modifikasyonlar birbirinden bağımsız değildir. Bazı amino asit kalıntıları birden fazla post-translasyonel modifikasyonun hedefi olabilir ve bir bölgedeki modifikasyon, diğer bölgelerdeki modifikasyonların oluşumunu veya işlevsel sonucunu etkileyebilir. Bu karşılıklı düzenleme, p53'ün transkripsiyonel aktivitesi ve stabilitesinin ince ayarında rol oynar (Benedetti vd., 2024; Grigoreva vd., 2024).

Benzer post-translasyonel kontrol mekanizmaları diğer tümör baskılayıcı proteinlerde de görülür. pRB'nin siklin–CDK kompleksleri tarafından fosforilasyonu (Dyson, 2016) ve PTEN'in karboksi-terminal bölgesindeki fosforilasyonun protein stabilitesi ile membrana yerleşimini etkilemesi (Song vd., 2012) bu duruma örnek oluşturur.

Ubikitin-Proteazom Sistemi ve Protein Stabilitesi

Tümör baskılayıcı proteinlerin hücre içi düzeyini belirleyen en önemli mekanizmalardan biri ubikitin-proteazom sistemidir. Fizyolojik koşullarda p53'ün yarı ömrü oldukça kısadır ve bu durum büyük ölçüde E3 ubikitin ligaz aktivitesine sahip MDM2 tarafından sağlanır. MDM2, p53'ün transaktivasyon alanına bağlanarak transkripsiyonel aktivitesini baskılar ve E3 ubikitin ligaz aktivitesi aracılığıyla p53'ün ubikitinasyonunu ve proteazomal yıkımını destekler. Ubikitinasyon örüntüsü ayrıca p53'ün hücre içi lokalizasyonu üzerinde farklı sonuçlar doğurabilir. MDMX (MDM4) ise kendi başına E3 ligaz aktivitesi göstermemekle birlikte MDM2 ile heterodimer oluşturarak p53'ün düzenlenmesinde rol oynar (Wade vd., 2013; Grigoreva vd., 2024).

Bu ilişkinin dikkat çekici yönü, MDM2 geninin kendisinin bir p53 hedef geni olmasıdır. Dolayısıyla p53–MDM2 ikilisi bir negatif geri besleme döngüsü oluşturur: artan p53 düzeyi, kendi yıkımını hızlandıran ligazın sentezini uyarır. Stres koşullarında ATM aracılı sinyalleşme p53–MDM2 etkileşimini zayıflatarak bu döngünün geçici olarak kırılmasına ve p53'ün birikmesine olanak tanır (Wade vd., 2013; Yao vd., 2024).

MDM2 düzeyinin artması bu dengeyi p53 aleyhine kaydırabilir. MDM2 amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu, TP53 geni yabanıl tip olsa dahi p53 işlevinin baskılanmasına yol açabilir (Wade vd., 2013; Yao vd., 2024). MDM2 ayrıca PI3K–AKT sinyal ekseni ile de bağlantılıdır. AKT aracılı düzenleme MDM2'nin hücre içi lokalizasyonunu ve p53 üzerindeki baskılayıcı etkisini değiştirebilir (Yao vd., 2024).

Epigenetik Susturma Mekanizmaları

Tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, dizi değişikliği olmaksızın epigenetik mekanizmalar aracılığıyla da gerçekleşebilir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kromatin yeniden düzenlenmesi, gen ekspresyonunun denetiminde rol oynayan temel epigenetik süreçlerdir (Baylin & Jones, 2016).

Özellikle promotör bölgesindeki CpG adacıklarının hipermetilasyonu, tümör baskılayıcı genlerin transkripsiyonel olarak susturulmasına yol açabilir. Metillenmiş DNA'nın metil-CpG bağlayıcı proteinler tarafından tanınması ve histon deasetilazlar gibi kromatin düzenleyici proteinlerin bölgeye toplanması, baskılayıcı kromatin yapısının oluşumunu sağlar. Bu tür epigenetik susturma BRCA1, p16 (CDKN2A) ve MLH1 gibi tümör baskılayıcı genlerde tanımlanmıştır (Esteller, 2008).

Epigenetik düzenleme ile p53 arasındaki ilişki tek yönlü değildir. Mutant p53'ün, asetilasyon ve metilasyon gibi epigenetik süreçlerde görev alan enzimlerin ekspresyonunu veya aktivitesini etkileyerek epigenetik düzenlemenin değişmesine katkıda bulunabildiği bildirilmiştir (Benedetti vd., 2024).

Epigenetik değişikliklerin enzimatik ve potansiyel olarak geri dönüşümlü olması, bu mekanizmaları terapötik açıdan da önemli hâle getirmektedir. DNA metiltransferaz inhibitörleri ve histon deasetilaz inhibitörleri, epigenetik düzenlemenin farmakolojik olarak hedeflenmesine yönelik geliştirilen ajanlar arasındadır. Bu ajanların susturulmuş tümör baskılayıcı genlerin yeniden ifade edilmesini sağlayabildiği bildirilmiştir (Esteller, 2008; Jones vd., 2016). DNA ve histon modifikasyonlarını gerçekleştiren enzimlerin aktiviteleri hücresel metabolit düzeyleriyle de yakından ilişkilidir. S-adenozilmetiyonin metilasyon reaksiyonlarında metil donörü, asetil-KoA histon asetilasyonunda asetil donörü, α-ketoglutarat ise belirli DNA ve histon demetilazları için kosubstrat olarak görev yapar (Lu & Thompson, 2012).

TÜMÖR BASKILAYICI GENLER VE KANSER METABOLİZMASI

Tümör baskılayıcı proteinlerin önemli bir kısmı, doğrudan enzimatik aktiviteye sahip olan veya metabolik enzimlerin aktivitesini düzenleyen moleküllerdir. Bu nedenle fonksiyon kaybı, hücresel metabolizmanın yönünü değiştiren biyokimyasal sonuçlar doğurabilir. Kanser hücrelerinde gözlenen metabolik yeniden programlamanın altında yatan mekanizmalardan biri de bu düzenleyici kontrolün kaybıdır (Vander Heiden vd., 2009; Pavlova & Thompson, 2016; Pavlova vd., 2022; Demicco vd., 2024).

p53, Glikoliz ve Pentoz Fosfat Yolu

p53, glikoliz ile oksidatif fosforilasyon arasındaki dengenin düzenlenmesinde rol oynayan bir metabolik düzenleyicidir (Vousden & Ryan, 2009). Bu etkinin iyi tanımlanmış aracılarından biri TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator) proteinidir. TIGAR, fruktoz-2,6-bisfosfat düzeyini düşürür. Bu metabolit fosfofruktokinaz-1'in allosterik aktivatörü olduğundan, düzeyinin azalması glikolitik akışın yavaşlamasına yol açar. Bu değişiklik glukoz metabolitlerinin pentoz fosfat yoluna yönelmesini ve NADPH üretimini destekleyerek hücresel redoks dengesinin sürdürülmesine yardımcı olabilir (Bensaad vd., 2006).

Bu metabolik yönelimin redoks açısından önemli sonuçlarından biri, NADPH aracılığıyla indirgenmiş glutatyon havuzunun korunmasını desteklemesidir (Bensaad vd., 2006). p53, mitokondriyal solunumu da etkiler. SCO2 (synthesis of cytochrome c oxidase 2) ekspresyonunu artırarak sitokrom c oksidaz kompleksinin oluşumunu kolaylaştırır ve oksidatif fosforilasyonun sürdürülmesini destekler (Matoba vd., 2006).

Bununla birlikte, p53'ün pentoz fosfat yolu üzerindeki etkisi tek yönlü değildir. p53'ün glukoz-6-fosfat dehidrogenaza (G6PD) bağlanarak aktif dimerik yapının oluşumunu engelleyebildiği ve böylece pentoz fosfat yolu aktivitesini azaltabildiği gösterilmiştir (Jiang vd., 2011). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, p53'ün glukoz metabolizması üzerindeki etkisinin tek bir metabolik yönelimle açıklanamayacağı ve hücresel bağlamın bu yanıtta önemli olduğu görülmektedir (Vousden & Ryan, 2009; Demicco vd., 2024).

TP53 fonksiyon kaybında bu metabolik kontrol mekanizmalarının bir bölümü ortadan kalkabilir. Glikolitik metabolizmanın artması ve mitokondriyal solunumun azalması bu değişiklikler arasında yer alabilir (Vousden & Ryan, 2009; Kastenhuber & Lowe, 2017). Ayrıca p53'ün G6PD üzerindeki inhibitör etkisinin TP53 fonksiyon kaybında ortadan kalkabildiği ve bazı tümörle ilişkili p53 mutantlarının da G6PD inhibisyon kapasitesini kaybettiği gösterilmiştir (Jiang vd., 2011). Kanser hücrelerinde sıklıkla gözlenen aerobik glikoliz tercihi (Warburg etkisi), TP53 kaybının yanı sıra çok sayıda onkogenik ve metabolik

değişikliğin birlikte katkıda bulunduğu bir fenotiptir (Vander Heiden vd., 2009; Kastenhuber & Lowe, 2017).

PTEN ve LKB1: Lipid Fosfataz ve Enerji Sensörü Ekseni

Bazı tümör baskılayıcı proteinler, metabolizmayı transkripsiyonel düzeyde değil, doğrudan enzimatik aktiviteleriyle denetler. PTEN bu grubun belirgin örneklerinden biridir. PTEN, fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfatı (PIP3) 3' konumundan defosforile ederek PIP2'ye dönüştüren bir lipid fosfatazdır. Bu aktivite PI3K'nin katalizlediği reaksiyonu antagonize eder. Membrandaki PIP3 düzeyinin azalması, pleckstrin homoloji alanı taşıyan AKT'nin membrana toplanmasını ve aktivasyonunu sınırlar. PTEN ayrıca protein fosfataz aktivitesi de göstermekte olup tümör baskılayıcı işlevlerinin bir bölümü PI3K'den bağımsız mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir (Song vd., 2012).

PTEN kaybı PIP3 birikimine ve PI3K–AKT sinyalinin artmasına yol açabilir. AKT sinyalleşmesinin artması, glukoz alımı ve glikolitik metabolizmanın yanı sıra lipid biyosentezini de destekler (Song vd., 2012; Fontana vd., 2024).

LKB1 (STK11) ise bir serin/treonin kinaz olarak, hücresel enerji sensörü AMP-aktive protein kinazın (AMPK) katalitik alt birimindeki Thr172 kalıntısını fosforile eden başlıca yukarı akım kinazdır. AMPK'nin aktivasyonu yalnızca bu fosforilasyona bağlı değildir: hücre içi AMP düzeyinin yükselmesi AMPK'nin allosterik aktivasyonunu desteklerken, AMP ve ADP'nin düzenleyici γ alt birimine bağlanması Thr172 fosforilasyonunun korunmasına yardımcı olur. Aktive olan AMPK, ATP tüketen anabolik süreçleri baskılarken ATP üreten katabolik yolakları uyarır. Asetil-KoA karboksilazın inhibisyonu yoluyla yağ asidi sentezinin sınırlanması ve TSC2 ile raptor üzerinden mTORC1 aktivitesinin baskılanması bu etkiler arasındadır (Hardie vd., 2012). LKB1 kaybı, hücrenin enerji yetersizliğini algılama kapasitesini azaltarak besin kısıtlaması koşullarında dahi anabolik aktivitenin sürmesine zemin hazırlayabilir (Shackelford & Shaw, 2009).

VHL ve Oksijen Algılama

von Hippel-Lindau (VHL) proteini, oksijen algılama mekanizmasının biyokimyasal merkezinde yer alan bir E3 ubikitin ligaz kompleksinin substrat tanıma alt birimidir. Normoksik koşullarda EglN (PHD) ailesine ait prolil hidroksilazlar, moleküler oksijeni ve α-ketoglutaratı kosubstrat, Fe^{2+}'yi ise kofaktör olarak kullanarak HIF-α üzerindeki korunmuş prolin kalıntılarını hidroksile eder. Bu hidroksilasyon, VHL için yüksek afiniteli bir bağlanma bölgesi oluşturur ve HIF-α'nın VHL içeren E3 ubikitin ligaz kompleksi tarafından tanınarak proteazomal yıkıma yönlendirilmesini sağlar (Kaelin, 2008; Kaelin, 2022).

Hipokside oksijen kosubstratının yetersizliği hidroksilasyonu sınırlar. Bunun sonucunda HIF-α stabilize olur ve glukoz taşıyıcıları, glikolitik enzimler ile laktat

dehidrogenaz A gibi hedef genlerin ekspresyonunu artırır (Semenza, 2012). VHL fonksiyon kaybı, oksijen düzeyinden bağımsız HIF aktivasyonuna ve psödohipoksik bir duruma yol açarak glikolitik fenotipi destekler. VHL kaybı taşıyan berrak hücreli böbrek hücreli karsinomlarda özellikle HIF-2α'nın deregülasyonunun tümör büyümesini sürüklediği gösterilmiştir (Kaelin, 2022).

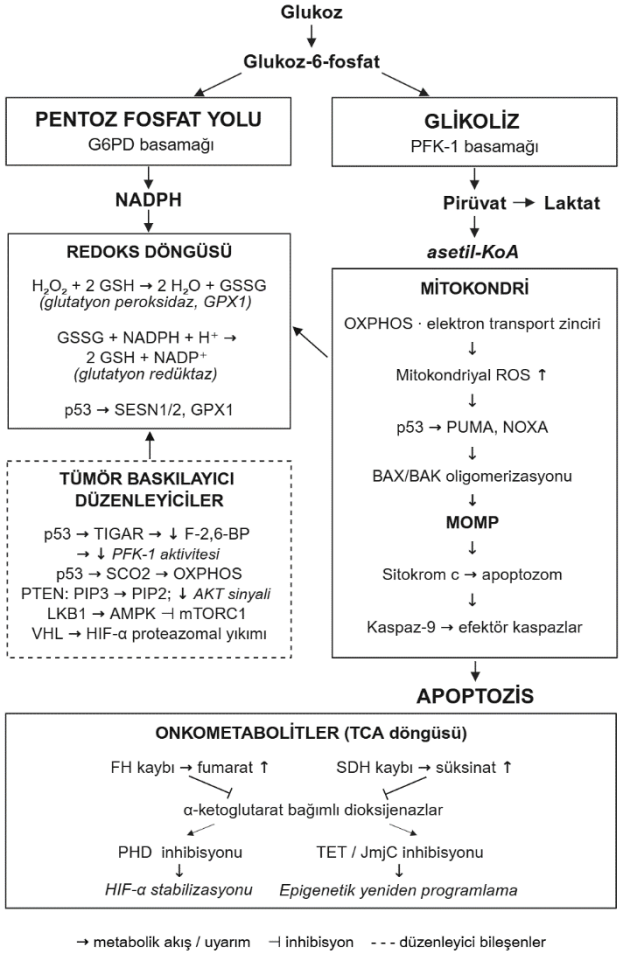
Onkometabolitler: Fumarat Hidrataz ve Süksinat Dehidrogenaz

Trikarboksilik asit döngüsünün iki enzimi olan fumarat hidrataz (FH) ve süksinat dehidrogenaz (SDH), tümör baskılayıcı olarak davranan metabolik enzimlerdir. Bu enzimlerin fonksiyonunu bozan kalıtsal veya somatik mutasyonlar, sırasıyla fumarat ve süksinatın hücre içinde yüksek düzeyde birikmesine neden olabilir. FH kaybı herediter leiomiyomatozis ve böbrek hücreli karsinom (HLRCC) ile, SDH kaybı ise paraganglioma ve feokromositoma ile ilişkilendirilmektedir (Sarkar vd., 2025). Biriken bu metabolitler, α-ketoglutarata yapısal benzerlikleri nedeniyle α-ketoglutarat bağımlı dioksijenazların kompetitif inhibitörü olarak davranır (Yang vd., 2013; Sarkar vd., 2025).

İnhibisyondan etkilenen enzimler arasında DNA demetilasyonunda görev alan TET ailesi 5-metilsitozin hidroksilazları, Jumonji C (JmjC) alanı taşıyan histon demetilazlar ve HIF-α'yı hedefleyen prolil hidroksilazlar bulunur (Xiao vd., 2012; Sarkar vd., 2025). Bu enzimlerin inhibisyonu, DNA ve histon metilasyon örüntülerinin değişmesine ve HIF-α stabilizasyonuna bağlı psödohipoksik yanıtın gelişmesine yol açabilir (Sarkar vd., 2025). SDH eksikliği olan tümörlerde süksinat birikiminin hipermetilasyon yoluyla tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına, FH eksikliği olan tümörlerde ise fumarat birikiminin nöroendokrin farklılaşma genlerinin baskılanmasına katkıda bulunabildiği bildirilmiştir (Sarkar vd., 2025).

Bu örnekler, hücresel metabolit düzeylerinin epigenetik düzenleyici enzimlerin aktivitesini doğrudan etkileyebildiğini ve metabolizma ile gen ekspresyonu arasındaki ilişkinin metabolit bağımlı enzimatik mekanizmalar üzerinden kurulabildiğini göstermektedir (Lu & Thompson, 2012).

Tümör baskılayıcı proteinlerin glikoliz, pentoz fosfat yolu, mitokondriyal solunum ve redoks dengesi üzerindeki düzenleyici etkileri ile fonksiyon kaybında ortaya çıkan biyokimyasal sonuçlar Şekil 2'de bütüncül olarak gösterilmiştir.



Şekil 2. Tümör Baskılayıcı Protein Kaybının Kanser Metabolizması ve Redoks Homeostazı Üzerindeki Biyokimyasal Sonuçları

Kaynak: Yazar tarafından ilgili literatür temel alınarak oluşturulmuştur. Created in BioRender. TUNCAL, A. (2026) https://BioRender.com/qedp7kl

Lipid ve Amino Asit Metabolizması

Tümör baskılayıcı fonksiyon kaybının metabolik sonuçları karbonhidrat metabolizması ile sınırlı değildir. AKT aktivasyonunun artması ve mTORC1 üzerindeki baskının azalması, sterol düzenleyici element bağlayıcı protein (SREBP) aracılı lipogenik programı destekleyerek yağ asidi sentezinde görev alan enzimlerin ekspresyonunu artırabilir. Hızla prolifere olan hücrelerde bu lipogenik program, membran biyogenezi için gerekli lipidleri sağlar (Boroughs & DeBerardinis, 2015; Fontana vd., 2024).

Amino asit metabolizması açısından glutamin, hem anaplerotik bir karbon kaynağı hem de azot donörü olarak öne çıkar. Glutaminoliz yoluyla üretilen α-ketoglutarat trikarboksilik asit döngüsünü beslerken, glutamin metabolizması glutatyon sentezi için de substrat sağlar. Bu nedenle glutamin metabolizması hem biyosentetik süreçler hem de antioksidan kapasite açısından önem taşır (Boroughs & DeBerardinis, 2015; Sarkar vd., 2025).

p53 bu yolakla doğrudan da ilişkilidir. Glutaminaz 2'yi (GLS2) kodlayan gen, p53'ün tümör baskılayıcı işlevi açısından önemli olduğu bildirilen hedefleri arasında yer almaktadır (Indeglia & Murphy, 2024).

REDOKS HOMEOSTAZI VE OKSİDATİF STRES

Hücresel redoks dengesi, reaktif oksijen türleri (ROS) ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki denge ile sağlanır. Bu denge hücresel sinyal iletimi, proliferasyon ve apoptozis gibi birçok biyolojik süreçte belirleyici rol oynar. ROS düzeylerindeki değişiklikler bu dengeyi bozarak oksidatif veya redüktif strese yol açabilir ve kanser patogenezinde rol oynayabilir (Reczek & Chandel, 2017; Wu vd., 2024).

NADPH'nin Antioksidan Savunmadaki Rolü

NADPH, antioksidan savunmanın merkezinde yer alan indirgeyici eşdeğerdir. Glutatyon peroksidaz hidrojen peroksidi suya indirgerken indirgenmiş glutatyonu (GSH) okside glutatyona (GSSG) dönüştürür. Hücrenin yüksek GSH/GSSG oranını koruyabilmesi, glutatyon redüktaz enziminin NADPH kullanarak GSSG'yi yeniden indirgemesine bağlıdır. Benzer biçimde peroksiredoksinlerin katalitik döngüsü de tioredoksin redüktaz üzerinden NADPH'ye bağımlıdır (Reczek & Chandel, 2017).

Bu nedenle pentoz fosfat yolu üzerinden sağlanan NADPH akışı ile hücrenin antioksidan kapasitesi yakından ilişkilidir. p53'ün TIGAR aracılığıyla glukoz metabolitlerini bu yola yönlendirmesi, hem biyosentetik indirgeyici gücü hem de antioksidan tamponu destekler (Bensaad vd., 2006).

Glutatyon havuzu metabolit düzeyinde de doğrudan etkilenebilir. FH eksikliği olan tümörlerde biriken fumarat, sistein süksinasyonu yoluyla glutatyonu kovalent olarak modifiye ederek S-(2-süksinil)-sistein (2SC) oluşturur. Bu durum indirgenmiş glutatyon kullanılabilirliğini azaltarak hücrenin antioksidan savunmasını zayıflatabilir (Sarkar vd., 2025).

p53'ün Çift Yönlü Redoks Düzenlemesi

p53, düşük düzeyde stres koşullarında antioksidan yanıtları destekleyerek ROS birikimini sınırlandırabilir. Bu etki, sestrinler (SESN1/2) ve glutatyon peroksidaz 1 (GPX1) gibi antioksidan işlevli gen ürünlerinin ekspresyonunun artırılması yoluyla gerçekleşir (Sablina vd., 2005). Sestrinler ayrıca AMPK

aktivasyonu üzerinden mTORC1 sinyalini baskılayarak redoks düzenlemesi ile enerji metabolizması arasında bağlantı kurmaktadır (Budanov & Karin, 2008).

Buna karşılık, yüksek düzeyde stres koşullarında p53 pro-oksidan yanıtları destekleyerek ROS düzeylerinin artmasına ve apoptozisin tetiklenmesine aracılık edebilir (Vousden & Ryan, 2009). Bu çift yönlü düzenleme, p53'ün redoks homeostazı üzerindeki etkisinin stresin şiddetine ve hücresel bağlama göre değişebildiğini göstermektedir.

TP53 fonksiyonunun bozulduğu tümör hücrelerinde, artmış ROS üretimine karşı antioksidan sistemlerin yeniden düzenlenmesi hücresel adaptasyonu destekleyebilir. NRF2 aracılı antioksidan programın etkinleşmesi ve pentoz fosfat yolu akışının artması bu tür adaptasyon mekanizmaları arasında yer alır (Reczek & Chandel, 2017). ROS düzeyinin hücresel yanıt üzerindeki etkisi bağlama ve düzeye bağlı olduğundan, bu adaptasyon hem tümör hücrelerinin hayatta kalmasına hem de oksidatif stres oluşturan tedavilere verilen yanıtın değişmesine katkıda bulunabilir (Wu vd., 2024).

MİTOKONDRİYAL FONKSİYON, APOPTOZİS VE METABOLİK STRES

Mitokondri, hücresel enerji üretiminin merkezi organeli olmasının yanı sıra mitokondriyal apoptotik yolun da düzenlendiği bölgedir. Bu nedenle tümör baskılayıcı proteinlerin mitokondri üzerindeki etkileri hem enerji metabolizmasını hem de hücresel kader kararlarını ilgilendirir.

BCL-2 Ailesi ve Dış Membran Permeabilizasyonu

Mitokondriyal (intrinsik) apoptotik yolun belirleyici basamağı, mitokondriyal dış membran permeabilizasyonudur (MOMP). Bu basamak, BCL-2 ailesi proteinleri arasındaki denge tarafından kontrol edilir. Aile üç gruba ayrılır: efektör proteinler (BAX, BAK), anti-apoptotik proteinler (BCL-2, BCL-XL, MCL-1) ve yalnızca BH3 alanı taşıyan proteinler (BID, BIM, PUMA, NOXA) (Czabotar vd., 2014; Vogler vd., 2025).

Anti-apoptotik BCL-2 ailesi üyeleri, pro-apoptotik üyeleri bağlayarak BAX ve BAK aktivasyonunu sınırlar. PUMA ve NOXA gibi p53 tarafından transkripsiyonel olarak indüklenebilen yalnızca BH3 alanı taşıyan proteinler, anti-apoptotik BCL-2 ailesi üyeleriyle etkileşerek BAX ve BAK aktivasyonunu destekler. Bu proteinlerin anti-apoptotik üyelere bağlanma seçicilikleri birbirinden farklıdır. Aktive olan BAX ve BAK, mitokondriyal dış membran permeabilizasyonunu sağlar. Bunun sonucunda mitokondriden salınan sitokrom c, sitozolde APAF-1 ile birlikte apoptozom oluşumuna katılır. Kaspaz-9'un aktivasyonu ise efektör kaspaz kaskadını başlatır (Elmore, 2007; Czabotar vd., 2014; Vogler vd., 2025).

Anti-apoptotik BCL-2 ailesi üyelerinin aşırı ekspresyonu veya p53 bağımlı PUMA ve NOXA indüksiyonunun azalması, bu dengeyi hücrenin hayatta kalması yönüne kaydırabilir. Bu durum, kanser hücrelerinin apoptotik sinyallerden kaçmasına ve sitotoksik tedavilere verilen yanıtın azalmasına katkıda bulunabilir (Carneiro & El-Deiry, 2020; Vogler vd., 2025).

Mitokondriyal Enerji Metabolizması ve Stres Yanıtı

p53, mitokondriyal enerji metabolizmasının düzenlenmesinde çeşitli mekanizmalarla rol oynar. SCO2 ekspresyonunu artırarak sitokrom c oksidaz kompleksinin oluşumunu desteklemesi, bu etkinin iyi tanımlanmış örneklerinden biridir (Matoba vd., 2006). TP53 fonksiyon kaybı, bazı hücre tiplerinde mitokondriyal solunum kapasitesinin azalması ve glikolitik metabolizmanın artmasıyla ilişkili olabilir. Kanser hücrelerinde glikolitik metabolizmanın artması yalnızca ATP üretimiyle ilişkili olmayıp, proliferasyon için gerekli biyosentetik süreçleri de destekleyebilir (Vander Heiden vd., 2009).

Mitokondriyal elektron transport zincirindeki aksamalar, mitokondriyal ROS üretiminin artmasına yol açabilir. Mitokondriyal ROS, düzeyine ve hücresel koşullara bağlı olarak apoptotik yanıtları destekleyebileceği gibi hücresel sinyal iletimini de etkileyebilir (Reczek & Chandel, 2017; Du vd., 2025). Bu nedenle mitokondriyal enerji metabolizmasındaki değişiklikler, redoks dengesi ve hücresel stres yanıtları üzerinde de etkili olabilir.

Apoptozisin yanı sıra ferroptoz ve nekroptoz gibi diğer düzenlenmiş hücre ölümü biçimleri ile otofajiyle ilişkili mekanizmalar da tümör biyolojisinde rol oynar. p53'ün bu süreçlerin bazılarını da düzenleyebilmesi, tümör baskılayıcı işlevlerinin klasik apoptozis ile sınırlı olmadığını göstermektedir (Galluzzi vd., 2018; Liu vd., 2025).

BİYOKİMYASAL ZAYIFLIKLARIN TERAPÖTİK HEDEFLENMESİ

Tümör baskılayıcı proteinlerin doğrudan farmakolojik olarak hedeflenmesi, uzun yıllar boyunca yapısal ve fonksiyonel zorluklar nedeniyle sınırlı kalmıştır. Onkogenlerin aksine, tümör baskılayıcı genlerdeki değişiklikler çoğunlukla fonksiyon kaybı şeklinde ortaya çıkmakta ve eksik veya işlevini kaybetmiş bir proteinin doğrudan hedeflenmesi güçleşmektedir. Ancak fonksiyon kaybının yarattığı biyokimyasal zayıflıklar, bu değişiklikleri taşıyan hücrelerin dolaylı olarak hedeflenebilmesine olanak sağlamıştır (Lord & Ashworth, 2017).

Sentetik Letalite ve PARP İnhibisyonu

Sentetik letalite, iki gen veya yolaktan birinin tek başına kaybının tolere edilebildiği, ancak her ikisinin birlikte işlev kaybının hücresel ölümle sonuçlandığı bir biyolojik durumu tanımlar (Nijman, 2011). Bu kavramın kanser tedavisindeki en iyi bilinen örneklerinden biri, BRCA1/2 fonksiyon kaybı ile

PARP inhibisyonu arasındaki ilişkidir (Bryant vd., 2005; Farmer vd., 2005; Lord & Ashworth, 2017).

PARP1, DNA hasarına bağlanmasının ardından NAD^+'yi substrat olarak kullanarak kendisi ve diğer hedef proteinler üzerinde poli(ADP-riboz)ilasyon reaksiyonlarını katalizler ve DNA hasar yanıtı ile onarım proteinlerinin bölgeye toplanmasını sağlar. PARP inhibitörleri PARP'ın katalitik aktivitesini baskılamanın yanı sıra PARP1 ve PARP2'nin DNA lezyonlarında kalışını uzatarak DNA onarımı ve replikasyonu üzerinde fiziksel bir engel oluşturabilir (Zhang & Zha, 2024). Bunun sonucunda ortaya çıkan replikasyon stresi ve DNA hasarı, homolog rekombinasyon onarımı kusurlu hücreler için özellikle zararlı hâle gelir (Lord & Ashworth, 2017). BRCA1 veya BRCA2 fonksiyon kaybı bulunan hücrelerin PARP inhibisyonuna belirgin duyarlılık göstermesi, bu sentetik letal ilişkinin temelini oluşturur (Bryant vd., 2005; Farmer vd., 2005; Lord & Ashworth, 2017).

p53 Yolağının Yeniden Etkinleştirilmesi

p53 fonksiyonunun yeniden kazandırılması önemli bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir. Yaklaşımlar, p53'ün moleküler durumuna göre farklılık göstermektedir.

Bir grup yaklaşım mutant p53 proteinini hedeflemektedir. Bazı küçük moleküller, belirli p53 mutantlarının konformasyonu ve işlevinin yeniden kazanılmasını desteklemeye yönelik olarak geliştirilmiştir. APR-246 (eprenetapopt) bu yaklaşımın en çok incelenen örneklerinden biridir. APR-246'nın aktif dönüşüm ürünü, mutant p53'teki sistein kalıntılarıyla kovalent etkileşim gösterebilir. Bununla birlikte, APR-246'nın etkileri yalnızca mutant p53 reaktivasyonuyla sınırlı olmayıp hücresel tiol ve redoks sistemlerindeki değişikliklerle de ilişkilidir (Lehmann vd., 2012; Bykov vd., 2018; Wang vd., 2026).

Diğer bir yaklaşım, TP53 geni yabanıl tip olan ancak p53 aktivitesi MDM2 tarafından baskılanan tümörleri hedeflemektedir. MDM2 inhibitörleri, p53'ün MDM2'ye bağlandığı cebi hedefleyerek MDM2–p53 etkileşimini engeller. Böylece MDM2 aracılı p53 baskılanması ve yıkımı azalır, p53 hücre içinde birikerek hedef genlerinin transkripsiyonunu etkinleştirebilir (Vassilev vd., 2004; Wade vd., 2013; Wang vd., 2026).

Kontrol Noktası Bağımlılıklarının Hedeflenmesi

TP53 fonksiyon kaybının önemli sonuçlarından biri, p53–p21 aracılı G1/S kontrol noktası yanıtının bozulmasıdır. Bu durum, DNA hasarı ve replikasyon stresi altında hücrelerin intra-S ve G2/M kontrol mekanizmalarına bağımlılığını artırabilir. ATR, CHK1 ve WEE1 gibi DNA hasar yanıtı ve hücre döngüsü kontrolünde görev alan proteinlerin inhibisyonu, bu bağımlılıkların terapötik olarak hedeflenmesine yönelik stratejiler arasında yer almaktadır. Bu kontrol

mekanizmalarının baskılanması, replikasyon stresini artırarak ve hücre döngüsü kontrolünü bozarak DNA hasarının birikmesine ve hücre ölümüne yol açabilir (Matheson vd., 2016; Pilié vd., 2019; Kumar vd., 2025).

Bununla birlikte, DNA hasar yanıtındaki tek bir bileşenin hedeflenmesi, adaptif direnç mekanizmaları nedeniyle sınırlı kalabilir. Bu nedenle DNA hasar yanıtını hedefleyen ajanların birbiriyle veya diğer tedavi yöntemleriyle kombinasyonu, biyokimyasal olarak tamamlayıcı stratejiler sunabilir (Pilié vd., 2019).

CDK4/6 inhibisyonu ise farklı bir biyolojik temele dayanmaktadır. Siklin D–CDK4/6 aktivitesinin baskılanması, pRB'nin hipofosforile durumda kalmasını ve E2F aracılı hücre döngüsü ilerlemesinin sınırlandırılmasını sağlar. Bu nedenle CDK4/6 inhibitörlerinin etkinliği işlevsel pRB varlığıyla yakından ilişkilidir ve RB1 kaybı iyi tanımlanmış direnç mekanizmalarından biridir (Otto & Sicinski, 2017). Dolayısıyla CDK4/6 inhibisyonu, TP53 kaybının oluşturduğu kontrol noktası bağımlılığından farklı olarak, pRB yolağının işlevsel durumuna bağlı bir terapötik stratejidir.

Apoptotik Eşiğin Hedeflenmesi

Tümör hücrelerinde apoptotik dengenin hayatta kalma yönüne kayması, bu dengenin farmakolojik olarak yeniden kurulmasına yönelik stratejilere zemin hazırlamıştır. BH3 mimetikleri, yalnızca BH3 alanı taşıyan proteinlerin işlevini taklit ederek anti-apoptotik BCL-2 ailesi üyelerine bağlanır ve BAX ile BAK aktivasyonunun önündeki engeli kaldırır. BCL-2'ye seçici bir BH3 mimetiği olan venetoklaks bu yaklaşımın klinik uygulamaya geçmiş örneğidir. Buna karşılık BCL-XL ve MCL-1 hedefleyen ajanların geliştirilmesi, sırasıyla trombositopeni ve kardiyak toksisite gibi hedefe bağlı yan etkiler nedeniyle daha sınırlı kalmıştır (Vogler vd., 2025).

Sinyal ve Metabolik Zayıflıkların Hedeflenmesi

Tümör baskılayıcı fonksiyon kaybının oluşturduğu terapötik zayıflıklar DNA hasar yanıtıyla sınırlı değildir. PTEN kaybıyla ilişkili PI3K–AKT sinyal artışı, PI3K–AKT–mTOR ekseninin terapötik olarak hedeflenmesine yönelik yaklaşımların biyolojik temelini oluşturmaktadır (Khasarah vd., 2025). LKB1/STK11 kaybı taşıyan tümörlerde metabolik yeniden programlama, bu tümörlerin ayırt edici özelliklerinden biri olarak tanımlanmakta ve potansiyel olarak hedeflenebilir bir metabolik zayıflık olarak değerlendirilmektedir (Minor vd., 2025).

VHL kaybı ile ilişkili berrak hücreli böbrek hücreli karsinomlarda HIF-2α'nın belzutifan gibi seçici inhibitörlerle hedeflenmesi, bozulmuş oksijen algılama mekanizmasının terapötik olarak kullanılabileceğinin önemli bir örneğidir (Kaelin, 2022). FH eksikliği olan tümörlerde ise biriken fumaratın redüktif strese yol açarak glukoz metabolizmasını pentoz fosfat yolunun oksidatif koluna

yönlendirdiği ve bu durumun FH-eksik hücreleri pentoz fosfat yolu inhibisyonuna seçici olarak duyarlı kıldığı bildirilmiştir (Sarkar vd., 2025).

Bu bölümde ele alınan başlıca tümör baskılayıcı proteinlerin biyokimyasal işlevleri, fonksiyon kaybında ortaya çıkan metabolik ve hücresel sonuçlar ile bunlara karşılık gelen terapötik yaklaşımlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Başlıca Tümör Baskılayıcı Proteinlerin Biyokimyasal İşlevleri ve Terapötik Karşılıkları

Protein	Temel biyokimyasal işlev	Fonksiyon kaybının biyokimyasal sonucu	Terapötik yaklaşım
p53	Sekansa özgü transkripsiyonel düzenleme; p21, TIGAR, SCO2, PUMA/NOXA ve redoks ilişkili hedeflerin düzenlenmesi	G1/S kontrol noktası yanıtının bozulması; glikolitik metabolizmanın artması ve mitokondriyal solunumun azalmasıyla ilişkili metabolik değişiklikler	Mutant p53'ü hedefleyen yaklaşımlar, MDM2 inhibisyonu, ATR–CHK1–WEE1 eksenindeki kontrol noktası bağımlılıklarının hedeflenmesi
MDM2 (p53 düzenleyicisi)	E3 ubikitin ligaz; p53 stabilitesi ve aktivitesinin negatif düzenlenmesi	Artmış MDM2 aktivitesi durumunda p53 stabilitesi ve aktivitesinin azalması	MDM2–p53 etkileşiminin inhibisyonu
pRB (RB1)	E2F transkripsiyon faktörlerinin baskılanması; siklin–CDK aracılı fosforilasyonla hücre döngüsünün düzenlenmesi	E2F aktivitesinin kontrolünün bozulması ve G1/S geçişinin artması	İşlevsel pRB bulunan tümörlerde CDK4/6 inhibisyonu
BRCA1/2	Homolog rekombinasyon yoluyla DNA çift zincir kırıklarının onarımı	Homolog rekombinasyon onarım kusuru ve genomik instabilite	PARP inhibisyonu yoluyla sentetik letalite
PTEN	Lipid fosfataz; PIP3'ün PIP2'ye defosforilasyonu ve PI3K–AKT sinyalinin sınırlandırılması	PIP3 birikimi ve PI3K–AKT sinyalinde artış; glukoz ve lipid metabolizmasının desteklenmesi	PI3K–AKT–mTOR ekseninin hedeflenmesine yönelik yaklaşımlar
LKB1 (STK11)	Serin/treonin kinaz; AMPK'nin Thr172 üzerinden aktivasyonunun desteklenmesi	Enerji stresine yanıtın bozulması ve anabolik aktivitenin sürmesine katkı	Metabolik zayıflıkların hedeflenmesine yönelik yaklaşımlar

Protein	Temel biyokimyasal işlev	Fonksiyon kaybının biyokimyasal sonucu	Terapötik yaklaşım
VHL	E3 ubikitin ligaz kompleksinin substrat tanıma bileşeni; hidroksillenmiş HIF-α'nın proteazomal yıkıma yönlendirilmesi	HIF aktivasyonu, psödohipoksik yanıt ve glikolitik programın desteklenmesi	HIF-2α'nın hedeflenmesi, özellikle VHL-defektif berrak hücreli böbrek hücreli karsinomda
FH ve SDH	TCA döngüsü enzimleri; sırasıyla fumaratın hidrasyonu ve süksinat oksidasyonu	Fumarat veya süksinat birikimi; α-ketoglutarat bağımlı dioksijenazların inhibisyonu, epigenetik değişiklikler ve psödohipoksik yanıt	Onkometabolit birikimine bağlı metabolik ve epigenetik zayıflıkların hedeflenmesine yönelik yaklaşımlar

Kaynak: Yazar tarafından derlenmiştir (Shackelford & Shaw, 2009; Vousden & Ryan, 2009; Song vd., 2012; Xiao vd., 2012; Wade vd., 2013; Kastenhuber & Lowe, 2017; Lord & Ashworth, 2017; Otto & Sicinski, 2017; Bykov vd., 2018; Kaelin, 2022; Khasarah vd., 2025; Kumar vd., 2025; Minor vd., 2025; Sarkar vd., 2025).

BİYOBELİRTEÇLER VE TRANSLASYONEL PERSPEKTİF

Tümör baskılayıcı proteinlerin biyokimyasal durumunun belirlenmesi, tedavi kararlarının yönlendirilmesinde giderek daha fazla rol oynamaktadır. Bu bölümde ele alınan mekanizmaların klinik karşılığı, büyük ölçüde uygun hasta alt gruplarının tanımlanmasına bağlıdır (Garraway vd., 2013).

Tümör baskılayıcı genlerdeki değişiklikler bu bağlamda önemli prediktif biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir. BRCA1/2 mutasyonları ve daha geniş anlamda homolog rekombinasyon eksikliği, PARP inhibitörlerine duyarlılığı belirleyen başlıca göstergelerdir (Lord & Ashworth, 2017). Benzer şekilde TP53 mutasyon durumu, tümör agresifliği ve bazı tedavilere verilen yanıt ile ilişkilendirilmektedir (Olivier vd., 2010). Bu göstergelere ek olarak, proteomik ve metabolomik verilerden elde edilen biyokimyasal parametreler genetik verileri tamamlayıcı bilgi sağlayabilir (Jiang vd., 2025).

Çoklu omik (multi-omics) yaklaşımlar, tek bir biyobelirteç yerine moleküler imzaların kullanılmasını mümkün kılmıştır (Hasin vd., 2017). Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik verilerin birlikte analizi, tümör baskılayıcı kaybının yarattığı fonksiyonel sonuçların daha bütüncül biçimde tanımlanmasına olanak tanımakta ve tanı, prognoz ile tedavi kararlarını desteklemektedir (Jiang vd., 2025). Bu veriler üzerinde yürütülen hesaplamalı analizler, mevcut ilaçların yeni terapötik bağlamlarda değerlendirilmesine dayanan ilaç yeniden konumlandırma stratejilerini de desteklemektedir (Pushpakom vd., 2019; Tuncal & Kalkan, 2026).

Bununla birlikte, bu yaklaşımların klinik uygulamaya aktarılması çeşitli engellerle karşı karşıyadır. Veri heterojenliği, tekrarlanabilirlik sorunları ve biyobelirteçlerin farklı hasta popülasyonlarında klinik olarak doğrulanması bu engellerin başında gelmektedir (Jiang vd., 2025). Tümörler arasında ve tümör içinde gözlenen metabolik heterojenlik, kanser progresyonuna katkıda bulunabilmekte ve terapötik olanakları etkileyebilmektedir (Demicco vd., 2024). Moleküler profilleme bulgularının klinik açıdan anlamlı biçimde yorumlanması da ayrı bir sorun olarak öne çıkmaktadır (Malone vd., 2020).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Tümör baskılayıcı proteinler, hücre döngüsü kontrolü, DNA hasar yanıtı, apoptozis, enerji metabolizması ve redoks homeostazı gibi temel biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesinde önemli roller üstlenmektedir. Bu proteinlerin bir kısmı transkripsiyonel düzenleyici olarak işlev görürken, PTEN, LKB1, FH ve SDH gibi bazıları doğrudan enzimatik işlevlere sahiptir. VHL aracılı oksijen algılama ve p53–MDM2 ekseni ise bu işlevlerin protein düzeyinde nasıl denetlendiğini göstermektedir. Fonksiyon kaybının sonuçları yalnızca proliferasyon kontrolünün bozulmasıyla sınırlı olmayıp metabolik ve redoks süreçlerindeki değişiklikleri de kapsayabilmektedir.

Bu biyokimyasal değişiklikler aynı zamanda terapötik zayıflıklar oluşturabilmektedir. Homolog rekombinasyon eksikliğinde PARP inhibisyonu, p53 yolağının yeniden etkinleştirilmesine yönelik yaklaşımlar, kontrol noktası bağımlılıklarının hedeflenmesi, BH3 mimetikleri ve tümör baskılayıcı kaybıyla ilişkili sinyal ve metabolik zayıflıkların hedeflenmesi bu yaklaşımın başlıca örnekleridir.

Gelecekteki çalışmalarda genetik verilerin proteomik, metabolomik ve diğer fonksiyonel verilerle bütünleştirilmesi, tümör baskılayıcı kaybının biyokimyasal sonuçlarının ve metabolik heterojenliğin daha kapsamlı değerlendirilmesine katkı sağlayabilir. Özellikle onkometabolit birikimine bağlı epigenetik değişikliklerin enzimatik ve potansiyel olarak geri dönüşümlü niteliği, terapötik açıdan araştırılmaya değer bir alan oluşturmaktadır. Hesaplamalı yaklaşımlarla belirlenen aday hedef ve ilişkilerin uygun deneysel modellerde biyolojik ve işlevsel olarak doğrulanması ise bu bulguların translasyonel değerinin ortaya konması açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

Baylin, S. B. & Jones, P. A. (2016). Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(9), a019505.

Benedetti, R., Di Crosta, M., D'Orazi, G. & Cirone, M. (2024). Post-Translational Modifications (PTMs) of mutp53 and Epigenetic Changes Induced by mutp53. *Biology*, 13(7), 508.

Bensaad, K., Tsuruta, A., Selak, M. A., Vidal, M. N. C., Nakano, K., Bartrons, R., Gottlieb, E. & Vousden, K. H. (2006). TIGAR, A p53-Inducible Regulator of Glycolysis and Apoptosis. *Cell*, 126(1), 107-120.

Blackford, A. N. & Jackson, S. P. (2017). ATM, ATR, and DNA-PK: The Trinity at the Heart of the DNA Damage Response. *Molecular Cell*, 66(6), 801-817.

Boroughs, L. K. & DeBerardinis, R. J. (2015). Metabolic Pathways Promoting Cancer Cell Survival and Growth. *Nature Cell Biology*, 17(4), 351-359.

Bryant, H. E., Schultz, N., Thomas, H. D., Parker, K. M., Flower, D., Lopez, E., Kyle, S., Meuth, M., Curtin, N. J. & Helleday, T. (2005). Specific Killing of BRCA2-Deficient Tumours with Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Polymerase. *Nature*, 434(7035), 913-917.

Budanov, A. V. & Karin, M. (2008). p53 Target Genes Sestrin1 and Sestrin2 Connect Genotoxic Stress and mTOR Signaling. *Cell*, 134(3), 451-460.

Bykov, V. J. N., Eriksson, S. E., Bianchi, J. & Wiman, K. G. (2018). Targeting Mutant p53 for Efficient Cancer Therapy. *Nature Reviews Cancer*, 18(2), 89-102.

Carneiro, B. A. & El-Deiry, W. S. (2020). Targeting Apoptosis in Cancer Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 17(7), 395-417.

Curtin, N. J. (2023). Targeting the DNA Damage Response for Cancer Therapy. *Biochemical Society Transactions*, 51(1), 207-221.

Czabotar, P. E., Lessene, G., Strasser, A. & Adams, J. M. (2014). Control of Apoptosis by the BCL-2 Protein Family: Implications for Physiology and Therapy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(1), 49-63.

Demicco, M., Liu, X. Z., Leithner, K. & Fendt, S. M. (2024). Metabolic Heterogeneity in Cancer. *Nature Metabolism*, 6(1), 18-38.

Du, H., Xu, T., Yu, S., Wu, S. & Zhang, J. (2025). Mitochondrial Metabolism and Cancer Therapeutic Innovation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 245.

Dyson, N. J. (2016). RB1: A Prototype Tumor Suppressor and an Enigma. *Genes & Development*, 30(13), 1492-1502.

Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495-516.

Esteller, M. (2008). Epigenetics in Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 358(11), 1148-1159.

Farmer, H., McCabe, N., Lord, C. J., Tutt, A. N. J., Johnson, D. A., Richardson, T. B., Santarosa, M., Dillon, K. J., Hickson, I., Knights, C., Martin, N. M. B., Jackson, S. P., Smith, G. C. M. & Ashworth, A. (2005). Targeting the DNA Repair Defect in BRCA Mutant Cells as a Therapeutic Strategy. *Nature*, 434(7035), 917-921.

Fontana, F., Giannitti, G., Marchesi, S. & Limonta, P. (2024). The PI3K/Akt Pathway and Glucose Metabolism: A Dangerous Liaison in Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 20(8), 3113-3125.

Freed-Pastor, W. A. & Prives, C. (2012). Mutant p53: One Name, Many Proteins. *Genes & Development*, 26(12), 1268-1286.

Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P. vd. (2018). Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death and Differentiation*, 25(3), 486-541.

Garraway, L. A., Verweij, J. & Ballman, K. V. (2013). Precision Oncology: An Overview. *Journal of Clinical Oncology*, 31(15), 1803-1805.

Grigoreva, T. A., Romanova, A. A., Tribulovich, V. G., Pestov, N. B., Oganov, R. A., Kovaleva, D. K., Korneenko, T. V. & Barlev, N. A. (2024). p53: The Multifaceted Roles of Covalent Modifications in Cancer. *Pharmaceuticals*, 17(12), 1682.

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31-46.

Hanahan, D. & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646-674.

Hardie, D. G., Ross, F. A. & Hawley, S. A. (2012). AMPK: A Nutrient and Energy Sensor That Maintains Energy Homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(4), 251-262.

Hasin, Y., Seldin, M. & Lusis, A. (2017). Multi-Omics Approaches to Disease. *Genome Biology*, 18(1), 83.

Indeglia, A. & Murphy, M. E. (2024). Elucidating the Chain of Command: Our Current Understanding of Critical Target Genes for p53-Mediated Tumor Suppression. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 59(1-2), 128-138.

Jackson, S. P. & Bartek, J. (2009). The DNA-Damage Response in Human Biology and Disease. *Nature*, 461(7267), 1071-1078.

Jeggo, P. A., Pearl, L. H. & Carr, A. M. (2016). DNA Repair, Genome Stability and Cancer: A Historical Perspective. *Nature Reviews Cancer*, 16(1), 35-42.

Jiang, P., Du, W., Wang, X., Mancuso, A., Gao, X., Wu, M. & Yang, X. (2011). p53 Regulates Biosynthesis Through Direct Inactivation of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase. *Nature Cell Biology*, 13(3), 310-316.

Jiang, Z., Zhang, H., Gao, Y. & Sun, Y. (2025). Multi-Omics Strategies for Biomarker Discovery and Application in Personalized Oncology. *Molecular Biomedicine*, 6(1), 115.

Jones, P. A., Issa, J. P. & Baylin, S. (2016). Targeting the Cancer Epigenome for Therapy. *Nature Reviews Genetics*, 17(10), 630-641.

Kaelin, W. G. (2008). The von Hippel-Lindau Tumour Suppressor Protein: O_2 Sensing and Cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(11), 865-873.

Kaelin, W. G., Jr. (2022). Von Hippel-Lindau Disease: Insights into Oxygen Sensing, Protein Degradation, and Cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, 132(18), e162480.

Kastenhuber, E. R. & Lowe, S. W. (2017). Putting p53 in Context. *Cell*, 170(6), 1062-1078.

Khasarah, G., Al Nabilsi, D., Madani, O., Khazem, F. & Alsayed, R. (2025). PTEN Defects in Cancer, from Gene to Protein Molecular Causes and Therapeutic Targets. *Discover Oncology*, 16(1), 1649.

Knudson, A. G. (1971). Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(4), 820-823.

Kumar, N. A., Manasa, P. & Chandrasekaran, J. (2025). Revisiting CHK1 and WEE1 Kinases as Therapeutic Targets in Cancer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - *Reviews on Cancer*, 1880(6), 189482.

Lehmann, S., Bykov, V. J. N., Ali, D., Andrén, O., Cherif, H., Tidefelt, U., Uggla, B., Yachnin, J., Juliusson, G., Moshfegh, A., Paul, C., Wiman, K. G. & Andersson, P. O. (2012). Targeting p53 In Vivo: A First-in-Human Study with p53-Targeting Compound APR-246 in Refractory Hematologic Malignancies and Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 30(29), 3633-3639.

Levine, A. J. (1997). p53, The Cellular Gatekeeper for Growth and Division. *Cell*, 88(3), 323-331.

Liu, Y., Stockwell, B. R., Jiang, X. & Gu, W. (2025). p53-Regulated Non-Apoptotic Cell Death Pathways and Their Relevance in Cancer and Other Diseases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 26(8), 600-614.

Lord, C. J. & Ashworth, A. (2017). PARP Inhibitors: Synthetic Lethality in the Clinic. *Science*, 355(6330), 1152-1158.

Lu, C. & Thompson, C. B. (2012). Metabolic Regulation of Epigenetics. *Cell Metabolism*, 16(1), 9-17.

Malone, E. R., Oliva, M., Sabatini, P. J. B., Stockley, T. L. & Siu, L. L. (2020). Molecular Profiling for Precision Cancer Therapies. *Genome Medicine*, 12(1), 8.

Matheson, C. J., Backos, D. S. & Reigan, P. (2016). Targeting WEE1 Kinase in Cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*, 37(10), 872-881.

Matoba, S., Kang, J. G., Patino, W. D., Wragg, A., Boehm, M., Gavrilova, O., Hurley, P. J., Bunz, F. & Hwang, P. M. (2006). p53 Regulates Mitochondrial Respiration. *Science*, 312(5780), 1650-1653.

Minor, A. C., Couser, E. & Eichner, L. J. (2025). Targeting LKB1/STK11-Mutant Cancer: Distinct Metabolism, Microenvironment, and Therapeutic Resistance. *Trends in Pharmacological Sciences*, 46(8), 722-737.

Nijman, S. M. B. (2011). Synthetic Lethality: General Principles, Utility and Detection Using Genetic Screens in Human Cells. *FEBS Letters*, 585(1), 1-6.

Olivier, M., Hollstein, M. & Hainaut, P. (2010). TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2(1), a001008.

Otto, T. & Sicinski, P. (2017). Cell Cycle Proteins as Promising Targets in Cancer Therapy. *Nature Reviews Cancer*, 17(2), 93-115.

Pavlova, N. N. & Thompson, C. B. (2016). The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metabolism*, 23(1), 27-47.

Pavlova, N. N., Zhu, J. & Thompson, C. B. (2022). The Hallmarks of Cancer Metabolism: Still Emerging. *Cell Metabolism*, 34(3), 355-377.

Pellarin, I., Dall'Acqua, A., Favero, A., Segatto, I., Rossi, V., Crestan, N., Karimbayli, J., Belletti, B. & Baldassarre, G. (2025). Cyclin-Dependent Protein Kinases and Cell Cycle Regulation in Biology and Disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 11.

Pilié, P. G., Tang, C., Mills, G. B. & Yap, T. A. (2019). State-of-the-Art Strategies for Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16(2), 81-104.

Pushpakom, S., Iorio, F., Eyers, P. A., Escott, K. J., Hopper, S., Wells, A. vd. (2019). Drug Repurposing: Progress, Challenges and Recommendations. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(1), 41-58.

Reczek, C. R. & Chandel, N. S. (2017). The Two Faces of Reactive Oxygen Species in Cancer. *Annual Review of Cancer Biology*, 1, 79-98.

Roy, R., Chun, J. & Powell, S. N. (2012). BRCA1 and BRCA2: Different Roles in a Common Pathway of Genome Protection. *Nature Reviews Cancer*, 12(1), 68-78.

Sablina, A. A., Budanov, A. V., Ilyinskaya, G. V., Agapova, L. S., Kravchenko, J. E. & Chumakov, P. M. (2005). The Antioxidant Function of the p53 Tumor Suppressor. *Nature Medicine*, 11(12), 1306-1313.

Sarkar, S., Chang, C. I., Jean, J. & Wu, M. J. (2025). TCA Cycle-Derived Oncometabolites in Cancer and the Immune Microenvironment. *Journal of Biomedical Science*, 32(1), 87.

Semenza, G. L. (2012). Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell*, 148(3), 399-408.

Shackelford, D. B. & Shaw, R. J. (2009). The LKB1-AMPK Pathway: Metabolism and Growth Control in Tumour Suppression. *Nature Reviews Cancer*, 9(8), 563-575.

Sherr, C. J. (2004). Principles of Tumor Suppression. *Cell*, 116(2), 235-246.

Song, M. S., Salmena, L. & Pandolfi, P. P. (2012). The Functions and Regulation of the PTEN Tumour Suppressor. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(5), 283-296.

Tornesello, M. L. (2025). TP53 Mutations in Cancer: Molecular Features and Therapeutic Opportunities (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 55(1), 7.

Tuncal, A. & Kalkan, R. (2026). Integrative In Silico Identification of TP53-Associated Drug Repurposing Candidates in Lung Adenocarcinoma. *Pharmaceuticals*, 19(5), 761.

Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C. & Thompson, C. B. (2009). Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*, 324(5930), 1029-1033.

Vassilev, L. T., Vu, B. T., Graves, B., Carvajal, D., Podlaski, F., Filipovic, Z., Kong, N., Kammlott, U., Lukacs, C., Klein, C., Fotouhi, N. & Liu, E. A. (2004). In Vivo Activation of the p53 Pathway by Small-Molecule Antagonists of MDM2. *Science*, 303(5659), 844-848.

Vogler, M., Braun, Y., Smith, V. M., Westhoff, M. A., Pereira, R. S., Pieper, N. M., Anders, M., Callens, M., Vervliet, T., Abbas, M., Macip, S., Schmid, R., Bultynck, G. & Dyer, M. J. (2025). The BCL2 Family: From Apoptosis Mechanisms to New Advances in Targeted Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 91.

Vogt, A., He, Y. & Lees-Miller, S. P. (2023). How to Fix DNA Breaks: New Insights into the Mechanism of Non-Homologous End Joining. *Biochemical Society Transactions*, 51(5), 1789-1800.

Vousden, K. H. & Prives, C. (2009). Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. *Cell*, 137(3), 413-431.

Vousden, K. H. & Ryan, K. M. (2009). p53 and Metabolism. *Nature Reviews Cancer*, 9(10), 691-700.

Wade, M., Li, Y. C. & Wahl, G. M. (2013). MDM2, MDMX and p53 in Oncogenesis and Cancer Therapy. *Nature Reviews Cancer*, 13(2), 83-96.

Wang, W., Liu, X., Liu, H., Abolhassani, H., Yan, H., Zhang, H. & Wang, X. (2026). p53: From Understanding Its Structure to Advances in Therapeutic Targeting. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 11(1), 121.

Wu, K., El Zowalaty, A. E., Sayin, V. I. & Papagiannakopoulos, T. (2024). The Pleiotropic Functions of Reactive Oxygen Species in Cancer. *Nature Cancer*, 5(3), 384-399.

Xiao, M., Yang, H., Xu, W., Ma, S., Lin, H., Zhu, H., Liu, L., Liu, Y., Yang, C., Xu, Y., Zhao, S., Ye, D., Xiong, Y. & Guan, K. L. (2012). Inhibition of α-KG-Dependent Histone and DNA Demethylases by Fumarate and Succinate That Are Accumulated in Mutations of FH and SDH Tumor Suppressors. *Genes & Development*, 26(12), 1326-1338.

Yang, M., Soga, T. & Pollard, P. J. (2013). Oncometabolites: Linking Altered Metabolism with Cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(9), 3652-3658.

Yao, Y., Zhang, Q., Li, Z. & Zhang, H. (2024). MDM2: Current Research Status and Prospects of Tumor Treatment. *Cancer Cell International*, 24(1), 170.

Zhang, H. & Zha, S. (2024). The Dynamics and Regulation of PARP1 and PARP2 in Response to DNA Damage and During Replication. *DNA Repair*, 140, 103690.