
TIBBİ BİYOLOJİDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

Editör: Prof.Dr. Hülyam KURT

Tıbbi Biyolojide İleri Araştırmalar

Editör

Prof. Dr Hülyam KURT

yaz
yayınları

2024

Tıbbi Biyolojide İleri Araştırmalar

Editör: Prof. Dr. Hülyam KURT

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-6171-72-5

Aralık 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Kahve Ve Sağlık: Biyoaktif Bileşenleri, Hastalıklarla İlişkisi	1
<i>Hülyam KURT, Didem TURGUT COŞAN</i>	
Multiomik Yöntemlerle Nadir Genetik Hastalıkların Anlaşılması.....	21
<i>Özge ÖZGEN</i>	
Nlrp3 İnflamazomu Ve Ruhsal Bozukluklarda Terapötik Potansiyeli	34
<i>Hülyam KURT, Didem TURGUT COŞAN</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

KAHVE VE SAĞLIK: BİYOAKTİF BİLEŞENLERİ, HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Hülyam KURT¹

Didem TURGUT COŞAN²

1. GİRİŞ

Kahve yüzyıllar boyunca yetiştirilen dünya genelinde birçok toplum tarafından çokça tüketilen popüler içeceklerden biridir. Küresel olarak tüketilen kahve içeceklerinin büyük bir çoğunluğu, kafein içeriği de dahil olmak üzere bileşimlerinde belirgin farklılıklar bulunan *Coffea arabica* (Arabica) ve *Coffea canephora* (Robusta) türlerinden yapılır. Bu iki tür, dünya çapında tüketilen kahvenin büyük kısmını oluşturur. *Coffea liberica* ve *Coffea excelsa* gibi bazı yerel ancak daha az yaygın türlerde bulunmaktadır. Örneğin, Robusta çekirdeklerinden yapılan içecekler, Arabica çekirdeklerinden yapılanlara kıyasla daha yüksek seviyelerde kafein ve daha fazla antioksidan kapasiteye sahiptir.

¹ Prof. Dr., Kurum Bilgileri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, hkurtayda@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2433-9925.

² Prof. Dr., Kurum Bilgileri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, dcosan@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8488-6405.

Kahve sadece hoş bir içecek olmasının ötesinde potansiyel sağlık faydaları açısından da dikkat çekmektedir. En yüksek tüketimi olan Finlandiya'da, kahve birincil polifenol alım kaynağıdır. Son yıllarda birçok bilimsel araştırmaya konu olan kahvenin sağlığa etkileri ve çeşitli hastalıklarla olan ilişkisi özellikle kahvedeki çeşitli biyoaktif bileşikler ve antioksidanlara bağlı olarak gerçekleşmektedir. Her bir bileşiğin alımı ise, kahve türlerinin çeşitliliğine, kavurma derecesine, demleme yöntemine ve alınan porsiyon boyutuna bağlıdır. Her bileşiğin ve metabolitlerinin biyoyararlanımı ve dağılımı da kahvenin etki mekanizmasına katkıda bulunur.

Bu bölümde, kahvenin içerdiği biyoaktif bileşenlerin etki mekanizması incelenerek, kahve tüketiminin Alzheimer hastalığı (AD) gibi nörodejeneratif hastalıklar, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), diyabet, kardiyovasküler hastalık (CVD) ve bazı kanserler gibi hastalıklarla ilişkisi en çok çalışılan hastalıklar özelinde değerlendirilecektir.

2. KAHVE BİLEŞENLERİ

Kahve, insan sağlığını etkileyebilecek çeşitli biyoaktif bileşenlerin zengin bir kaynağıdır. Bu bileşenlerden bazıları;

2.1. Alkaloidler (kafein ve trigonellin): Kafein en bilinen bileşendir. Merkezi sinir sistemini (CNS) uyarıcı etkisi ile bilinir. Adenozin reseptörlerini inhibe ederek uyanıklık ve dikkat seviyelerini artırır. Trigonellin kahvenin kavrukları olarak işlenmesi sırasında kavurma sırasında niasine (B3 vitamini) dönüşür bu da kahvenin tadına katkıda bulunur. Kahvede bulunan alkaloid kafein, üzerinde en çok çalışılan ve kahve çekirdeklerinde doğal olarak bulunan beyaz kristalli bir ksantin alkaloididir. Kahve içeceklerindeki kafein içeriği oldukça değişkendir. Kafein miktarını etkileyen faktörler arasında kahve çekirdeklerinin çeşitliliği, kavurma, hazırlamada kullanılan kahve ve su oranı ile

demleme süresinin uzunluğu sayılabilir. Kafeinsizleştirme işlemi, toplam polifenol içeriğini azaltması nedeniyle antioksidan kapasitesini de azaltır. Kafein mide ve ince bağırsakta neredeyse tamamen emilir ve daha sonra dolaşım ile tüm dokulara dağıtılır. Karaciğerde sitokrom P450 (izoform CYP1A2) tarafından 13 farklı metabolite dönüştürülür ve böbrek atılımı ihmal edilebilir düzeydedir. Kafeinin antioksidan aktivitesi, insanlarda ana metabolitleri olan 1-metilksantin ve 1-metilürik asit kullanıldığında, sırasıyla askorbik asit ve ürik asit tarafından üretilen antioksidan etkilerle eşdeğerdir. Kafeinin anti-inflamatuar aktivitesini göstermek amacıyla kolon hücre hatları kullanılmıştır. İnsan kolorektal adenokarsinom hücre hattı CaCo-2 ve 3T3-L1 yağ hücrelerinin ortak kültürleri, kafein varlığında inflammatuar sitokinler interlökin (IL) IL-8 ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1'in (PAI-1) salgılanmasını engellediğini ve yağ hücrelerinde lipid birikimini azalttığını, ancak 3T3-L1 hücreleri üzerinde tek başına bir etkisi olmadığını göstermiştir. Sıçanlarda N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG) ve NaCl ile oluşturulan mide karsinogenezi modeliyle yapılan önceki çalışmalar, glandüler mide mukozasındaki lipid peroksidasyonunun kafein tedavisiyle inhibe edildiğini ve bunun sonucunda daha az gastrik tümör oluştuğunu göstermiştir. Kafein molekülü, adenosin adlı inhibitör bir nörotransmittere benzediği için CNS'de adenosin reseptörlerine (A1 ve A2A) bağlanır. Bu reseptörler beyin, kardiyovasküler, solunum, renal, gastrointestinal sistemler ve yağ dokusunda bulunur. Kafein, bu reseptörlere bağlanarak adenosinin inhibitör etkisini engeller ve CNS'yi uyarır ve bu olay asetilkolin reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. Böylece sinir sistemi uyarılır, uyanıklık artar ve yorgunluk hissi azalır.

Kafeinin bu etkileri, genetik polimorfizmler, sitokrom P450'nin metabolik indüksiyonu ve inhibisyonu, ağırlık ve cinsiyet gibi bireysel faktörler ve hepatik hastalıkların varlığı gibi

durumlarda bireyler arasında metabolik farklılıklardan dolayı değişiklik gösterebilir. Trigonellin (N-metilpiridinyum-3-karboksilat) ve bunun iki türevi (nikotinik asit ve N-metilnikotinamid) kahvede bulunan diğer alkaloidlerdir. Kafeinden farklı olarak, bu bileşenler diğer çeşitlere kıyasla *Coffee arabica*'da daha yüksek seviyelerde bulunabilir. Hem kavrulmuş kahve çekirdeklerinin hem de demlenmiş kahve içeceğinin aromasına katkıda bulundukları düşünülmektedir.

2.2. Fenolik bileşikler (klorojenik asitler): Fenolik bileşikler (PC'ler) , meyve ve sebzeler de dahil olmak üzere çoğu bitki dokusunda bulunan yaygın olarak dağıtılmış fitokimyasallardır. Klorojenik asitler (CGA) polifenolik bileşiklerdir ve kahvenin antioksidan özelliklerine katkıda bulunur. Yeşil kahve çekirdekleri (*Coffea arabica*) klorojenik asitlerin en zengin diyet kaynaklarından biridir. CGA yaban mersini, armut, elma, patlıcan gibi bazı bitki türleri tarafından üretilir ve kahvenin önemli bir bileşenidir. Yapılan bazı çalışmalarda CGA tüketiminin çeşitli hastalık risklerini azalmasından bahsedilmektedir. İnsan diyetinde CGA'nın ana kaynağı olarak en fazla kahve çekirdekleri gösterilir. Çalışmalar yine CGA'nın antioksidan, antikarsinojenik ve antiinflamatuvar özellikler gösterdiğini belirtmektedir. CGA serbest radikallerin temizlenmesine yardımcı olması nedeniyle, kardiyovasküler sağlık ve inflamasyon üzerindeki olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir.

2.3. Diterpenler (kafestol ve kahveol): Kafestol ve kahveol, kahve çekirdeklerinde doğal olarak bulunan karakteristik bir furan grubuna sahip iki diterpendir. Özellikle filtrelenmemiş kahvelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve serum kolesterol seviyelerini etkileyebilir. Emilim ve metabolizması açısından baktığımızda, ileostomili hastalar üzerinde yapılan çalışmalara göre, alınan kafestol ve kahveolün %70'i ince bağırsağa geçmekte ve miktarın yaklaşık %90'ı burada

emilmektedir. Küçük bir miktarı kolona girer ve böylece antikarsinojenik etki için kullanılabilirken, geri kalan %30'u mide sıvısında parçalandığı için biyoyararlanımı olmaz. Diterpen bileşenleri kan lipidleri üzerinde olumlu etkilere sahip olabilir. Araştırmalar, kahve tüketiminin total kolesterol, LDL (kötü kolesterol) ve trigliserid seviyelerini düşürdüğünü göstermektedir. Ancak HDL (iyi kolesterol) seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda kahveolün in vitro hücre canlılığının güçlü bir inhibitörü olarak davrandığı gösterilen çalışmalar mevcuttur örneğin kahveolün apoptotik etkisi kolorektal karsinoma hücre hatlarında da (HCT116, SW480 ve LoVo) gözlemlenmiştir. Ancak antiproliferatif etkisi normal kolon hücre hattı CCD-18-Co'da gözlenmemiştir. Kahveol ve kafestolün antioksidan özellikleri, hepatositler, nöronlar veya fibroblastlar gibi hücrelerde de sindirim dışı hücre tiplerinde olduğu gibi gösterilmiştir.

2.4. Uçucu aroma bileşikleri: Kahvenin aromasını etkileyen yüzlerce uçucu bileşik içerir. Bunlara arasında furfuril merkaptan, asetaldehit ve dimetil disülfid gibi bileşikler sayılabilir. Kahve uçucuları, tane içindeki öncüllerden, işleme ve depolama sırasında ve kavurma sırasında meydana gelen kimyasal reaksiyonlardan örneğin Maillard reaksiyonları (enzimatik olmayan esmerleşme) elde edilmektedir. Kahve uçucu bileşikleri; hidrokarbonlar, alkoller, aldehytler, ketonlar, karboksilik asitler, esterler, pirazinler, piroller, piridinler, kuinoksalinler, indoller gibi bazlar, kükürt bileşikleri, furanlar, furanonlar, fenoller, oksazoller dahil olmak üzere çeşitli kimyasal sınıfları içermektedir.

2.5. Mineraller ve vitaminler: Kahve, potasyum, magnezyum ve kalsiyum gibi mineralleri içerir. Ayrıca, küçük miktarlarda B vitaminleri bulunur. Kahvenin diğer minör bileşenleri arasında, kendilerine ait mineraller bulunmaktadır. Potasyum kavrulmuş kahvede bulunan en önemli mineraldir,

ancak manganee, demir ve bakır da daha küçük miktarlarda bulunur ve kahve çekirdeğinde işleme sırasında lezzet bileşenlerinin üretimini ve serbest kalmasını kolaylaştıran bazı biyokimyasal reaksiyonların önemli katalizörleri olarak işlev görür.

2.6. Melanoidinler: Kahve kavurma sırasında gerçekleşen ana kimyasal olay olan Maillard reaksiyonu ile oluşan kahvenin koyu renginden sorumlu kahverengi polimerlerdir. Kahvenin bileşiklerinin biyoyararlanımı ve dağılımı kahvenin etki mekanizmalarına katkıda bulunur. Metabolizma açısından yararları çoğunlukla antioksidan bileşiklerine bağlıdır. Bu bileşiklerin antioksidan aktivitesini ve etki mekanizmalarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bazı in vitro analizler vardır.

Bunlar; DPPH Testi (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil), ABTS (2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)) veya TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) testi, FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) testi ve TRAP (Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter) testi ile ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) testidir. Bunlar örnek içeren bir çözeltinin antioksidan kapasitesini ölçmek için kullanılan testlerdir.

2.7. Kahvenin hastalıklar üzerine etkisi

Kahve, insanlar tarafından yaygın olarak tüketilen bir içecektir ve içerdiği alkaloidler, fenolik asitler, flavonoidler ve terpenoidler gibi çeşitli kimyasal bileşenler sayesinde kan şekerini düşürmek, karaciğeri ve sinirleri korumak gibi birçok biyolojik işlevi olduğu gösterilmiştir. Kahvede bulunan aktif bileşenlerin içeriği, kahve çeşidi, kökeni, özütleme işlemi kavurma sıcaklığı ve öğütme derecesi gibi birçok faktörden etkilenir. Bu nedenle, kahvenin insan vücudu üzerinde hem faydalı hem de zararlı etkileri olabilir.

2.7.1. Kahvenin kalp ve kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi

Kafeinli kahve tüketimi ile kalp hastalığı morbidite ve mortalite arasındaki ilişki, bu içeceğin yaygın kullanımı göz önüne alındığında büyük ilgi görmektedir. Geniş çaplı nüfus çalışmaları ve meta-analizler, ılımlı kahve tüketiminin kardiyovasküler ve toplam ölüm riskini azalttığını göstermiştir. NIH-AARP Diyet ve Sağlık Çalışması, hem kafeinli hem de kafeinsiz kahve tüketiminin, koroner kalp hastalığından kaynaklanan ölüm dahil olmak üzere tüm nedenlere bağlı ölümlerle ters orantılı olduğunu göstermiştir. Kafein, adenozinin koroner vazodilatör etkisini antagonize eder ancak brakiyal arter akış aracılı genişleme (FMD) ile değerlendirilen endotel fonksiyonunu da iyileştirdiği gösterilmiştir. Bir meta-analiz, orta düzeyde kahve tüketiminin (Amerika Birleşik Devletleri'nde günde >1 fincan veya Avrupa'da günde >2 fincan) minimal kahve tüketimine (Amerika Birleşik Devletleri'nde günde <1 fincan veya Avrupa'da günde ≤ 2 fincan) kıyasla koroner kalp hastalığı (CHD) riskinde önemli bir azalmaya yol açtığını gösterdi. Buna karşılık, 17 çalışmaya ait bir meta-analizde, günde >4 fincan kahve tüketiminin CHD olaylarının riskini önemli ölçüde artırdığını, günde 2-3 fincanın ise risk üzerinde hiçbir etkisi olmadığını gösterdi. Kahve ile bilgisayarlı tomografi (BT) koroner arter kalsiyum (CAC) skorları arasındaki patofizyolojik korelasyonlar da kahve tüketimiyle olumlu sonuçlar göstermiştir. Her seviyede kahve alımı koroner arter kalsifikasyonuna karşı koruma sağlar.

Kahve ve çay tüketimi, kalp yetmezliği (HF) riskinin azalmasıyla ilişkilendirilebilir. Bir meta-analizde, en güçlü fayda, günde 4 fincan kahve tüketenlerde görülen %11'lik risk azalmasıydı. Kahve tüketimi, mevcut HF olanlarda fonksiyonel kapasiteyi iyileştirebilir. 4mg/kg (yaklaşık 2 fincan kahve)

intravenöz kafein, ortalama egzersiz süresini ve pik dakika ventilasyonunu önemli ölçüde artırırken, pik oksijen tüketimi üzerinde hiçbir etki yaratmadı. Yapılan bazı çalışmalar kahve tüketiminin sol ventrikül fonksiyonu üzerindeki etkisi incelendi. Düşük ve orta düzey günlük tüketimde (1-4 fincan) içmeyenlere göre ekokardiyografide genel uzunlamasına gerginlikte (GLS) ve diyastolik fonksiyonda iyileşme ile ilişkilendirildi. Buna göre 4 fincan ve üzeri yüksek tüketimin daha kötü olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile ilişkili olduğu belirtildi.

Kardiyovasküler hastalıklar, kalp ve kan damarlarını etkileyen her türlü hastalığı kapsar ve hipertansiyon, bu grupta yer alan önemli bir sağlık sorunudur. Kafein alımı kan basıncında (BP) akut bir artışa neden olabilir. Ancak, düzenli kahve içenlerde, düzenli içici olmayanlara kıyasla plazma kafein seviyelerinde benzer bir artışa rağmen BP'de kanıtlanabilir bir artış olmadan tolerans gelişir. Bu, kafein dışındaki diğer biyokimyasalların, özellikle CGA olmak üzere, kahvenin BP düzenleyici etkilerine katkıda bulunma olasılığının yüksek olduğunu düşündürmektedir. Orta düzeyde kahve tüketiminin uzun vadede hipertansiyon riskini azalttığı mevcut verilere dayanarak gösterilmiştir. Fizyolojik olarak, kahve ve kafein tüketimi, aort sertliğinin azalmasıyla ilişkilidir ve bu durum hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında azalmaya yol açar. Bir meta-analizde, günde 7 fincan kahve tüketiminin hipertansiyon riskini %9 azalttığı ve her ek fincan kahvenin riskte %1'lik bir azalma sağladığı gözlemlenmiştir. Kahve tüketimi ve hipertansiyon riski üzerine nüfus alt gruplarında yapılan çalışmaların sonuçları karışıktır. Bu, kahve alımına yönelik kişiselleştirilmiş bir yaklaşımın gerekli olabileceğini göstermektedir.

2.7.2. Kahvenin tip 2 Diabetes mellitus üzerine etkileri

Kahvenin glikoz homeostazı üzerindeki etkileri karmaşıktır. Kafeinin insülin duyarlılığını azalttığı bunun da adrenalin salınımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akut kahve alımından (1-3 saat içinde) kaynaklanan adenozin A1 reseptör antagonizması iskelet kası glikoz alımını azaltabilir.

Kahve alımı gastrik inhibitör polipeptit (GIP) salgılanmasını artırabilir ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) salgılanmasını azaltabilir, bu da bağırsak glikoz emiliminin azalmasına yol açabilir. Dahası kahve polifenoller glikoz metabolizmasını ve insülin duyarlılığını etkileyebilen önemli antioksidan ve anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Birkaç meta-analiz, kahvenin tip 2 Diabetes mellitus (T2DM) insidansını azaltmada yararlı etkisini göstermiştir. Bu, hem kafeinli hem de kafeinsiz kahvede görülmüştür; en düşük risk, günde 6 fincan tüketenlerde görülmüştür. Önceden T2DM'si olan yaşlı (>60 yaş) hastalarda da günde >3 fincan kahve ile açlık kan şekeri düzeylerinde belirgin düzelme görülmüştür.

2.7.3. Kahvenin beyin damar hastalıkları üzerine etkisi

Nüfus temelli çalışmalara ilişkin bir meta-analiz, günde 6 fincana kadar kahve tüketiminin inme riskinde önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu gösterdi. En düşük risk, günde 3-4 fincan tüketenlerde görüldü. Bu bulgu, ayrı bir meta-analizle doğrulandı ve en büyük risk azalması günde 3-6 fincan tüketenlerde görüldü. Kahve tüketiminin inme gelişimi üzerinde profilaktik etkileri olduğu bildirilmektedir. Kadınlarda kahve tüketimi arttıkça inme riskinin azalma eğiliminde olduğu görülmüştür. Ancak bu profilaktik etki hala tartışmalıdır.

Kahvenin bilişsel performansı etkileyebilir. Kahvenin, dikkat yeteneğini düzenleyen çalışma belleğinin bulunduğu

frontal lobdaki nöron aktivitesini artırdığı bulunmuştur. Kafein beyin fonksiyonları üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Kısa süreli hafızayı ve dikkati kapsayan beyin bölgelerini uyarır. Kafein, beyindeki kan damarlarının daralmasına neden olur ve metabolizmayı hızlandırır. Beyindeki nöronlar kafeinden etkilendiklerinde daha hızlı çalışır. Bu, daha iyi konsantrasyona ve sonuç olarak bilgilerin daha iyi hatırlanmasına olanak tanıyan zihinsel uyanıklığa yol açan bir zincirleme reaksiyona neden olur. Farklı çalışmalar kahve Robusta'nın stres ve uyku eksikliği koşullarında dikkati ve bilişsel performansı artırdığını ortaya koymuştur.

2.7.4. Kahvenin bazı nörodejeneratif hastalıklar üzerine etkisi

Kafeinin Alzheimer hastalığı (AD) üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve hastalık riskinin azalmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Kahvede bulunan kısa etkili bir nöromodülatör olan kafein, **fosfodiesteraz (PDE)**'yi inhibe ederek, fosfodiesteraz enzimlerinin etkinliğini azaltır. Bu, cAMP (siklik adenosin monofosfat) ve cGMP (siklik guanosin monofosfat) gibi hücrel ikinci habercilerin bozulmasını önler ve bu da kan damarlarının genişlemesine ve kasların gevşemesine yol açar. Aynı zamanda kalsiyum iyonlarını harekete geçirerek, GABA reseptörlerini düzenler ve adenosin reseptörlerini antagonize ederek beyni etkiler. Birkaç çalışma, özellikle orta miktarlarda alındığında beyni koruma özelliğine dikkat çekmektedir. Örneğin, bir araştırma kafeinin amiloid plakların atılmasını teşvik ederek, peptit agregasyonunu azalttığını öne sürmüştür. Bir diğer çalışmada ise geliştirilmiş α -sekretaz amiloid öncü protein (APP) işlenmesi yoluyla plak seviyelerini %15 oranında azalttığını bulmuştur. Diğer bazı çalışmalar orta düzeyde kafein alımının hafif bilişsel bozukluk (MCI) ve demans durumunda A β pozitifliği riskini azalttığını doğrulamıştır. Bir çok çalışmada, kafein alımının tau monomerlerinin birbirine

bağlanma kapasitesini azalttığı ve böylece tau-tau etkileşimlerini de azalttığı gösterilmiştir. Nöroprotektif etkiler ayrıca kafeinin hipokampal hücrelerde tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) seviyelerini azaltarak anti-inflamatuar etkileri yoluyla açıklanabilir. Kafeik asit (CA), kahvede bulunan bir diğer bileşiktir ve anti-amiloidojenik etki göstermektedir. CA serbest radikalleri temizler. Dahası, ikincil bir antioksidan olarak prooksidan metalleri şelatlar.

Bir diğer kahve bileşeni CGA kan dolaşımına girdiğinde, ayırt edilebilir antioksidan ve anti-inflamatuar etkiler gösterir. Yine CGA tarafından tetiklenen mekanizmalar, rapamisin memeli hedefi (mTOR) aşağı regülasyonuna ve transkripsiyon faktörü EB (TFEB) translokasyonunun ayarlanmasına neden olarak karşılığında sağlıklı lizozomal beyin aktivitesini uyarır. CGA bir diğer mekanizma ile tau proteini ve A β agregasyonunu baskılamaktadır. Bunu da, fibrillerin 12 ve 17-21 kalıntılarındaki A β yapısıyla etkileşime girerek ve hem nörotoksisiteyi hem de fibrilasyonu inhibe ederek başardığı düşünülmektedir ancak halen bu durum araştırılmaktadır. Dikkat çekici bir diğer nöroprotektif özellik, lipopolisakkarit (LPS) tarafından indüklenen hasarı önleyen NF- κ B'nin inhibisyonu yoluyla mikrogial ve astrosit fonksiyonunun korunmasıdır. Diğer bir kahve bileşeni trigonelin, AD ve diğer nörodejeneratif hastalıklara karşı nöroproteksiyon sağlayan bir diğer kahve bileşenidir. AMPK sinyal yolunu aktive ederek ve Isı şoku faktörü 1'i (HSF 1) düzenleyerek AD'nin gelişimini geciktirebilir. A β plak birikimini önleme yeteneğine sahiptir ve aynı anda kreatin kinaz B (CKB) yardımıyla zaten atrofiye uğramış aksonları da onarır.

Parkinson hastalığı (PD), AD'den sonra ikinci en sık görülen, dopaminerjik nöronal kayıp ve yanlış katlanmış alfa-sinüklein (α -syn) birikimi ile seyreden, motor semptomlar (titreme, katılma ve hareket yavaşlığı gibi) ve kognitif

semptomlar (hafıza kaybı, konsantrasyon sorunları gibi) ile karakterize nörolojik bir hastalıktır.

Kahve ve kafein içeren yiyeceklerin alımının PD riskini azaltmasıyla bağlantılı olduğu tahmin edilmektedir. Ancak etiyojisinin bilinmesi anlamak için önemlidir. PD'nin iki formu vardır: Birincisi, vakaların yaklaşık %70'inde, anormal α -sin proteinlerinin agregasyonunun CNS'de olduğu görülmüştür. İkincisi, vakaların diğer %30'unda, bu proteinopatiler bağırsakların nörolojik sisteminden, yani enterik sinir sisteminden gelişir. Hem PD hastalarında hem de sağlıklı kişilerde yürütülen bir meta-analiz çalışması, kahve veya kafeinli yiyecekler tüketmenin sağlıklı bireylerde PD olma şansını yavaşlatabileceğini ortaya koymuştur. Ek olarak, hâlihazırda PD'ye sahip olan hastalarda da PD'nin ilerlemesini yavaşlatabilir.

Kafein, adenosin (A2A) reseptörünün blokeridir. Bu reseptörler yaygın olarak dopaminerjik nöronlarda bulunur. Adenosin A2A'nın aktivasyonu, hücre içi cAMP seviyelerinde ve glutamat hücre dışı salınımında artışa ve bu da nöronal hücre ölümüne yol açan nöral eksitotoksositeye neden olur. Bu reseptörü antagonize ederek, kafein aşağı akış fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/protein kinaz B (AKT) sinyalleme kaskadı içindeki aktiviteyi azaltarak nöronları hiperkalsemi kaynaklı hasar ve inflamasyona karşı korur.

2.7.5. Kahvenin cilt yaşlanmasına üzerine etkisi

Cilt yaşlanması, oksidatif metabolizma ve reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumuyla ilişkili karmaşık bir süreçtir. ROS üretimi, matriks metalloproteinazları (MMP'ler) ve proinflamatuvar medyatörleri artırır ve bunun sonucunda cilt hasarı ve yaşlanma meydana gelir. Bu amaçla tercih edilen bir tür kahve atığı olan kahve zarı (CS) besinsel ve kimyasal bileşimi, antioksidan aktivitesi ve çeşitli biyoaktif bileşikleri göz önünde bulundurulduğunda kozmetik ve ilaç endüstrilerinde kullanılmak

için ilgi çekicidir. Ancak *Aspergillus ochraceus* ve *Penicillium verrucosum* toksini olan okratoksin A (OTA) içerebilir. Bu nedenle dikkate alınmalıdır. CS özellikle kırışıklık karşıtı ürünler için iki umut vadeden bileşik olan CGA ve kafeinden kaynaklanan yüksek antioksidan içeriğe sahiptir. Son dönemlerde CS özütlerinin hiyalüronidaz inhibitör aktivitesi üzerine araştırmalar yapılmıştır. Yaşlanma sırasında hiyalüronik asit içeriği azalır. Hiyalüronidaz hiyalüronik asidi parçalayarak viskozitesini düşürür, geçirgenliğini artırır ve hücre dışı matriksin (kolajen ve elastin lifleri) tahribatına yol açar.

CS'nin spesifik biyoaktif bileşikleri olan CGA, kafein, melanoidinler ve diğer antioksidanlarca zengin olması, cilt yaşlanmasının ve ilgili hastalıkların önlenmesinde veya hafifletilmesinde, yine anti-inflamatuvar, antimikrobiyal, selülit karşıtı ve saç dökülmesi karşıtı aktiviteler ve ultraviyole ışığa (UV) karşı koruma özelliği nedeniyle, kozmetik sektörü için çok önemlidir.

3. SONUÇ

Kahve, çeşitli biyoaktif kimyasal bileşenleri ve antioksidan özellikleri nedeniyle insan sağlığı üzerinde önemli etkilere sahip bir içecektir. Sahip olduğu her bir bileşiğin alımı ise, kahve türlerinin çeşitliliğine, işlenme yöntemine, biyoyararlanımına ve bileşenlerinin birbirlerinin etkilerini artırarak sağlık üzerinde daha olumlu etkiler gösterebilirler (sinerjik etki) ya da iki veya daha fazla bileşiğin bir araya gelerek birbirlerinin etkilerini zayıflatmasına (antagonistik etki) bağlı olarak değişebilir. Bu nedenle, kahve tüketiminin sağlık için potansiyel faydaları ve riskleri sonraki yapılacak araştırmalarda dikkatle değerlendirilmelidir.

KAYNAKÇA

Butt, M. S., & Sultan, M. T. (2011). Coffee and its consumption: benefits and risks. *Critical reviews in food science and nutrition*, 51(4), 363-373.

Vignoli, J. A., Viegas, M. C., Bassoli, D. G., & de Toledo Benassi, M. (2014). Roasting process affects differently the bioactive compounds and the antioxidant activity of arabica and robusta coffees. *Food Research International*, 61, 279-285.

Ovaskainen, M. L., Törrönen, R., Koponen, J. M., Sinkko, H., Hellström, J., Reinivuo, H., & Mattila, P. (2008). Dietary Intake and Major Food Sources of Polyphenols in Finnish Adults³. *The Journal of nutrition*, 138(3), 562-566.

Ding, Q., Xu, Y. M., & Lau, A. T. (2023). The epigenetic effects of coffee. *Molecules*, 28(4), 1770.

Caprioli, G., Cortese, M., Maggi, F., Minnetti, C., Odello, L., Sagratini, G., & Vittori, S. (2014). Quantification of caffeine, trigonelline and nicotinic acid in espresso coffee: the influence of espresso machines and coffee cultivars. *International journal of food sciences and nutrition*, 65(4), 465-469.

Niseteo, T., Komes, D., Belščak-Cvitanović, A., Horžić, D., & Budeč, M. (2012). Bioactive composition and antioxidant potential of different commonly consumed coffee brews affected by their preparation technique and milk addition. *Food chemistry*, 134(4), 1870-1877.

Iriondo-DeHond, A., Uranga, J. A., Del Castillo, M. D., & Abalo, R. (2021). Effects of coffee and its components on the gastrointestinal tract and the brain–gut axis. *Nutrients*, 13(1), 88.

Buffo, R. A., & Cardelli-Freire, C. (2004). Coffee flavour: an overview. *Flavour and fragrance journal*, 19(2), 99-104.

Clifford, M. N. (1999). Chlorogenic acids and other cinnamates—nature, occurrence and dietary burden. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 79(3), 362-372.

de la Rosa, L. A., Moreno-Escamilla, J. O., Rodrigo-García, J., & Alvarez-Parrilla, E. (2019). Phenolic compounds. In *Postharvest*

physiology and biochemistry of fruits and vegetables (pp. 253-271). Woodhead publishing.

Johnston, K. L., Clifford, M. N., & Morgan, L. M. (2003). Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *The American journal of clinical nutrition*, 78(4), 728-733.

Godos, J., Pluchinotta, F. R., Marventano, S., Buscemi, S., Li Volti, G., Galvano, F., & Grosso, G. (2014). Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects. *International journal of food sciences and nutrition*, 65(8), 925-936.

Lee, K. J., & Jeong, H. G. (2007). Protective effects of kahweol and cafestol against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and DNA damage. *Toxicology letters*, 173(2), 80-87.

Anton, P. M., Craus, A., Niquet-Léridon, C., & Tessier, F. J. (2012). Highly heated food rich in Maillard reaction products limit an experimental colitis in mice. *Food & function*, 3(9), 941-949.

Liang, N., & Kitts, D. D. (2014). Antioxidant property of coffee components: assessment of methods that define mechanisms of action. *Molecules*, 19(11), 19180-19208.

Büyüktuncel, E. (2013). Toplam fenolik içerik ve antioksidan kapasite tayininde kullanılan başlıca spektrofotometrik yöntemler. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 17(2), 93-103.

Freedman, N. D., Park, Y., Abnet, C. C., Hollenbeck, A. R., & Sinha, R. (2012). Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *New England Journal of Medicine*, 366(20), 1891-1904.

Matsumoto, H., Nakatsuma, K., Shimada, T., Ushimaru, S., Mikuri, M., Yamazaki, T., & Matsuda, T. (2014). Effect of caffeine on intravenous adenosine-induced hyperemia in fractional flow reserve measurement. *The Journal of invasive cardiology*, 26(11), 580-585.

Wu, J. N., Ho, S. C., Zhou, C., Ling, W. H., Chen, W. Q., Wang, C. L., & Chen, Y. M. (2009). Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: a meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *International journal of cardiology*, 137(3), 216-225.

Mo, L., Xie, W., Pu, X., & Ouyang, D. (2018). Coffee consumption and risk of myocardial infarction: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*, 9(30), 21530.

Miranda, A. M., Steluti, J., Goulart, A. C., Bensenor, I. M., Lotufo, P. A., & Marchioni, D. M. (2018). Coffee consumption and coronary artery calcium score: Cross-sectional results of ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health). *Journal of the American Heart Association*, 7(7), e007155.

Mostofsky, E., Rice, M. S., Levitan, E. B., & Mittleman, M. A. (2012). Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis. *Circulation: Heart Failure*, 5(4), 401-405.

Notarius, C. F., Morris, B., & Floras, J. S. (2006). Caffeine prolongs exercise duration in heart failure. *Journal of cardiac failure*, 12(3), 220-226.

Nwabuo, C. C., Betoko, A. S., Reis, J. P., Moreira, H. T., Vasconcellos, H. D., Guallar, E., ... & Lima, J. A. (2020). Coffee and tea consumption in the early adult lifespan and left ventricular function in middle age: the CARDIA study. *ESC Heart Failure*, 7(4), 1510-1519.

van Dam, R. M., Hu, F. B., & Willett, W. C. (2020). Coffee, caffeine, and health. *New England Journal of Medicine*, 383(4), 369-378.

Del Giorno, R., Scanzio, S., De Napoli, E., Stefanelli, K., Gabutti, S., Troiani, C., & Gabutti, L. (2022). Habitual coffee and caffeinated beverages consumption is inversely associated with arterial stiffness and central and peripheral blood pressure. *International journal of food sciences and nutrition*, 73(1), 106-115.

Keijzers, G. B., De Galan, B. E., Tack, C. J., & Smits, P. (2002). Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes care*, 25(2), 364-369.

Reis, C. E., Dórea, J. G., & da Costa, T. H. (2019). Effects of coffee consumption on glucose metabolism: A systematic review of clinical trials. *Journal of traditional and complementary medicine*, 9(3), 184-191.

Akash, M. S. H., Rehman, K., & Chen, S. (2014). Effects of coffee on type 2 diabetes mellitus. *Nutrition*, 30(7-8), 755-763.

Ding, M., Bhupathiraju, S. N., Chen, M., Van Dam, R. M., & Hu, F. B. (2014). Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes care*, 37(2), 569-586.

Ghavami, H. S., Khoshtinat, M., Sadeghi-Farah, S., Kalimani, A. B., Ferrie, S., & Faraji, H. (2021). The relationship of coffee consumption and CVD risk factors in elderly patients with T2DM. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1), 241.

Larsson, S. C., & Orsini, N. (2011). Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Epidemiology*, 174(9), 993-1001.

D'Elia, L., Cairella, G., Garbagnati, F., Scalfi, L., & Strazzullo, P. (2012). Moderate coffee consumption is associated with lower risk of stroke: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*, 30, e107.

Kim, B., Nam, Y., Kim, J., Choi, H., & Won, C. (2012). Coffee consumption and stroke risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Korean journal of family medicine*, 33(6), 356.

Ryan, L., Hatfield, C., & Hofstetter, M. (2002). Caffeine reduces time-of-day effects on memory performance in older adults. *Psychological Science*, 13(1), 68-71.

Hameleers, P. M., Van Boxtel, M. J., Hogervorst, E., Riedel, W. J., Houx, P. J., Buntinx, F. J. V. M., & Jolles, J. (2000). Habitual caffeine consumption and its relation to memory, attention, planning capacity and psychomotor performance across multiple age groups. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 15(8), 573-581.

Reyner, L. A., & Horne, J. A. (2000). Early morning driver sleepiness: effectiveness of 200 mg caffeine. *Psychophysiology*, 37(2), 251-256.

Eskelinen, M. H., & Kivipelto, M. (2010). Caffeine as a protective factor in dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(s1), S167-S174.

M Yelanchezian, Y. M., Waldvogel, H. J., Faull, R. L., & Kwakowsky, A. (2022). Neuroprotective effect of caffeine in Alzheimer's disease. *Molecules*, 27(12), 3737.

Gastaldo, I. P., Himbert, S., Ram, U., & Rheinstädter, M. C. (2020). The Effects of Resveratrol, Caffeine, β -Carotene, and Epigallocatechin Gallate (EGCG) on Amyloid- β 25--35 Aggregation in Synthetic Brain Membranes. *Molecular Nutrition & Food Research*, 64(22), 2000632.

Janitschke, D., Nelke, C., Lauer, A. A., Regner, L., Winkler, J., Thiel, A., ... & Grimm, M. O. W. (2019). Effect of caffeine and other methylxanthines on A β -homeostasis in SH-SY5Y cells. *Biomolecules*, 9(11), 689.

Chen, J. A., Scheltens, P., Groot, C., & Ossenkoppele, R. (2020). Associations between caffeine consumption, cognitive decline, and dementia: a systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 78(4), 1519-1546.

Kim, J. W., Byun, M. S., Yi, D., Lee, J. H., Jeon, S. Y., Jung, G., ... & KBASE Research Group. (2019). Coffee intake and decreased amyloid pathology in human brain. *Translational psychiatry*, 9(1), 270.

Londzin, P., Zamora, M., Kąkol, B., Taborek, A., & Folwarczna, J. (2021). Potential of caffeine in Alzheimer's disease—a review of experimental studies. *Nutrients*, 13(2), 537.

Schreiner, T. G., & Popescu, B. O. (2022). Impact of Caffeine on Alzheimer's Disease Pathogenesis—Protective or Risk Factor?. *Life*, 12(3), 330.

Chang, W., Huang, D., Lo, Y. M., Tee, Q., Kuo, P., Wu, J. S., ... & Shen, S. (2019). Protective effect of caffeic acid against Alzheimer's disease pathogenesis via modulating cerebral insulin signaling, β -amyloid accumulation, and synaptic plasticity in hyperinsulinemic rats. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(27), 7684-7693.

Costa, M., Sezgin-Bayindir, Z., Losada-Barreiro, S., Paiva-Martins, F., Saso, L., & Bravo-Díaz, C. (2021). Polyphenols as antioxidants for extending food shelf-life and in the prevention of health diseases: encapsulation and interfacial phenomena. *Biomedicines*, 9(12), 1909.

La Rosa, G., Sozio, C., Pipicelli, L., Raia, M., Palmiero, A., Santillo, M., & Damiano, S. (2023). Antioxidant, Anti-Inflammatory and Pro-Differentiative Effects of Chlorogenic Acid on M03-13 Human

Oligodendrocyte-like Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16731.

Wang, L., Pan, X., Jiang, L., Chu, Y., Gao, S., Jiang, X., ... & Peng, C. (2022). The biological activity mechanism of chlorogenic acid and its applications in food industry: A review. *Frontiers in Nutrition*, 9, 943911.

Ishida, K., Yamamoto, M., Misawa, K., Nishimura, H., Misawa, K., Ota, N., & Shimotoyodome, A. (2020). Coffee polyphenols prevent cognitive dysfunction and suppress amyloid β plaques in APP/PS2 transgenic mouse. *Neuroscience Research*, 154, 35-44.

Murata, T., Tago, K., Miyata, K., Moriwaki, Y., Misawa, H., Kobata, K., ... & Funakoshi-Tago, M. (2023). Suppression of Neuroinflammation by Coffee Component Pyrocatechol via Inhibition of NF- κ B in Microglia. *International journal of molecular sciences*, 25(1), 316.

Varshney, H., & Siddique, Y. H. (2023). Pharmacological Attributes of Fenugreek with Special Reference to Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 20(2), 71-79.

Zeng, W. Y., Tan, L., Han, C., Zheng, Z. Y., Wu, G. S., Luo, H. R., & Li, S. L. (2021). Trigonelline extends the lifespan of *C. elegans* and delays the progression of age-related diseases by activating AMPK, DAF-16, and HSF-1. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 7656834.

Liang, Y., Dai, X., Cao, Y., Wang, X., Lu, J., Xie, L., ... & Li, X. (2023). The neuroprotective and antidiabetic effects of trigonelline: A review of signaling pathways and molecular mechanisms. *Biochimie*, 206, 93-104.

Schaffrath, A., Schleyken, S., Seger, A., Jergas, H., Özdüzenciler, P., Pils, M., ... & Tamgüney, G. (2023). Patients with isolated REM-sleep behavior disorder have elevated levels of alpha-synuclein aggregates in stool. *npj Parkinson's Disease*, 9(1), 14.

Hong, C. T., Chan, L., & Bai, C. H. (2020). The effect of caffeine on the risk and progression of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Nutrients*, 12(6), 1860.

Carpenter, B., & Lebon, G. (2017). Human adenosine A2A receptor: molecular mechanism of ligand binding and activation. *Frontiers in pharmacology*, 8, 898.

Kolahdouzan, M., & Hamadeh, M. J. (2017). The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS neuroscience & therapeutics*, 23(4), 272-290.

Bessada, S. M., C. Alves, R., & PP Oliveira, M. B. (2018). Coffee silverskin: A review on potential cosmetic applications. *Cosmetics*, 5(1), 5.

Multiomik Yöntemlerle Nadir Genetik Hastalıkların Anlaşılması

Özge ÖZGEN³

1. GİRİŞ

Multiomik veya entegre-omik, genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik, epigenomik, metagenomik ve metatranskriptomik gibi çeşitli 'omik' alanlarından gelen verilerin bir araya getirilerek analiz edildiği kapsamlı bir yaklaşımdır. Farklı hücre tipleri içinde ve arasında ilişkisel yakınlık bulunan biyolojik molekül verilerinin topluca karakterize edilmesi ve nicelendirilmesi yoluyla, hastalık ilerlemesi ve tedaviye yanıtla ilişkili biyobelirteçlerin tanımlanmasını ve ayrıştırılmasını kolaylaştırmaktadır. Tekli omik çalışmalarına kıyasla, multiomik, hastalıkların temelinde yatan bilgi akışını daha ayrıntılı bir şekilde anlamayı mümkün kılarak, Mendeliyen ve Mendeliyen olmayan formlar hakkında daha kapsamlı ve hassasiyeti yüksek öngörüler sunmaktadır.

Nadir hastalık analizinde, multiomik veri keşfi ve entegrasyonu büyük önem taşımaktadır. Bu süreçte, yüksek veri sayısı nedeniyle çeşitli ileri düzey omik yazılımları ve veri tabanları etkin şekilde kullanılmaktadır. Bu araçlar, farklı omik

³ Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nadir Hastalıklar Araştırma Laboratuvarı, drozgozgen@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1859-3962.

birimlerinden gelen verilerin kapsamlı bir şekilde analiz edilmesini ve entegre edilmesini sağlayarak, hastalıkların biyolojik temelini daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Genetik ve transkripsiyonel araştırmalar alanında son yıllarda kaydedilen ilerlemeler, hasta tedavisinde yeni yollar açmıştır. Özellikle, yeni nesil dizileme (NGS) ve RNA dizileme teknolojilerindeki yenilikler, tanı süreçlerinden başlayarak, belirli hastalık türlerinde görülen gen mutasyonları ve diğer moleküler değişikliklerin tespit edilmesine kadar geniş bir yelpazede olağanüstü bir ilerleme kaydetmiştir. Bu teknolojiler, genetik hastalıkların moleküler düzeyde anlaşılmasını sağlayarak, bireyselleştirilmiş tıp ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımıştır. Bu sayede, hastalık ortaya çıkmadan tespit edilecek biyolojik belirteçlerin keşfedilmesi ve hastalık ortaya çıktıktan sonra kişisel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine kadar birçok alanda kayda değer iyileştirmeler sağlanmıştır.

Bu bölümde, omik teknolojileri genel tanımlayıcı bir bakış açısıyla sunulmaktadır. Nadir genetik hastalıkların ve bu hastalıkların moleküler düzeydeki tedavi süreçlerinin titizlikle anlaşılması, kişiselleştirilmiş tıp kavramının doğuşuna zemin hazırlamıştır ki bu, modern tıpta en önemli ilerlemelerden biri olarak kabul edilmektedir. Kişiye özel yaklaşımlarla, araştırmacıların genetik hastalıklarının altında yatan bilgi akışını daha kapsamlı ve ayrıntılı bir şekilde anlamalarına olanak tanıyarak, hastalıkların daha etkili bir şekilde yönetilmesine ve tedavi edilmesine katkı sağlamaktadır.

2. OMİK ve NADİR HASTALIKLAR

Nadir hastalık sahibi bireyler pek çok çözümlenmesi zorlu sorun ile karşı karşıya kalırlar. Nadir hastalık taşıyıcılarının tanı konulması, uygun tıbbi bakım ve destek hizmetlerine erişim nadir

hastalığı olan hastalar için her zaman büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Hastalıkların yapısı bu alanda birçok aşılması gereken problemi, sağlık alanında geliştirilmesi gereken ve sunulması beklenen fırsat eşitliğini de beraberinde getirmektedir. Dünya çapında yaklaşık 262,9–446,2 milyon kişinin nadir bir hastalıkla yaşamını sürdürdüğü ön görülmektedir. Nadir hastalık tanımı, farklı ülkeler de nüfusa ve tanıma bağlı değişkenlikler gösterebilir. Örneğin Çin’de 500,000 kişiden az sıklıkta görülen bozukluklar nadir hastalık olarak tanımlanırken, Avrupa, 2000 kişide birden az sıklıkta görülen hastalıkları nadir hastalık olarak kabul eder. Bunun birlikte Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) ise 200,000 kişiden azını etkileyen durumlar nadir hastalık olarak sınıflandırılmaktadır (Commission, Research, & Innovation, 2017).Hastalık çeşidinin 8000’i aşkın olması ve bu hastalıkların alt gruplarının sınıflandırılmasının oldukça çeşitli olması ve az sayıda karşılaşılmaması doğru tanıya ulaşma süresini de uzatmaktadır ("RARE Diseases: Facts and Statistics,").

Omiks teknolojileri ile hastalıklara yönelik çok sayıda verinin işlenmesi yeni nesil dizileme teknolojileri ile hız kazanmıştır. Yeni nesil dizileme teknikleri, çok sayıda genin aynı anda çok daha yüksek boyutlarda taranabilmesine olanak tanır ve eski teknolojilere kıyasla tek gen hedefli uzun süren ve maliyet açısından düşük verimli teknolojilerin ilerisinde yer almaktadır. Böylece nadir hastalıktan mustarip bireylerin tanı sırasında yaşadığı zaman süresini kısaltma olanağı bulunur. Entegratif çoklu-omik analiz yöntemleri ile de doğru tanıya ulaşma verimliliğini de daha da arttırabilir. Omiks teknolojilerinin birlikte kullanımı 'çoklu-omik' yaklaşımı olarak nitelendirilir. Birden fazla yaklaşımla değerlendirilen biyolojik sistemlere yönelik veriler doğru bilgiye ulaşmada çok daha etkili olarak karşımıza çıkar. Bireysel varyasyonların heterojenliği çoklu omik yaklaşımlarla genotip ve fenotip arasında ki ilişkilere açıklık kazandırabilmektedir. Bu sayede tedavisi henüz

bulunmayan veya oluşabilecek hastalıklara yönelik tanının gerçekleştirilmesi ve tedavi koşullarının kişiselleştirilerek daha etkin hale getirilmesi sağlanabilir. Omik teknolojilerinde ki gelişmenin yanında her toplum ve her hastalık grupları bu teknolojilere erişim ve sağlık alanında ki fırsatlardan henüz eşitlik içerisinde faydalanmamaktadır (Madden et al., 2024). Omik teknolojilerinin kullanımı ile nadir hastalıklar alanında fırsat eşitliğinin yaratılması hızlı tanı sağlanması ve hastalık nedenli komplikasyonlarının önüne geçilmesi konularında destekleyici olacaktır.

2.1 OMİK TEKNOLOJİLERİ

2.1.1. Omik Teknikleri: Genomik ve Transkriptomik

2.1.1.1. Genomik

Genomik, genetik bilim dalından farklı olarak tüm genomun yapısal ve fonksiyonel analizi ile ilgili çalışmalar yürüten alandır. Genetik bilim dalı tek gen veya bireysel varyantları araştırma ile öne çıkarken, genomik alanına temel anlamda ön ayak olmuş olup omik teknolojilerinin de başlangıcı olmuştur. Başlangıç noktası 1990'dan 2003 yılına dek süren İnsan Genom Projesi (HGP)' ne dayanmakta olup zamanla Tüm Genom Dizileme (WGS) verilerinin ortaya çıkışı ile ilerleme hız kazanmıştır. Bu proje sayesinde tek bir insan haploid genomunun tamamlanması yıllar ve yaklaşık olarak 3 milyar dolara mal olurken, ulaşılan sonuçlar ve ilerleyen teknoloji ile günümüzde tüm genom dizilemesi birkaç bin dolar ve birkaç gün süren işlemle sonuçlanabilmektedir (2) Nanopore (örneğin, MinION), SMRT (tek molekül gerçek zamanlı; örneğin, Sequel sistemi) ve Yarı iletken (örneğin, Ion S5 dizileyici) gibi gelişmiş Yeni Nesil Dizileme (NGS) teknikleri, maliyet ve zamanı azaltmada kullanılan teknolojiler olarak karşımıza çıkmaktadır (Eid et al., 2009; Kasianowicz, Brandin, Branton, & Deamer, 1996;

Rothberg et al., 2011). Halen altın standart olarak kullanılan Sanger Dizileme teknolojisi, günümüzde sık kullanılan dizileme ile sentez (SBS) tekniğine dayanan NGS yönteminin hız, zaman, maliyet ve genomik boyutunun veriminin daha yüksek olması göz önüne alındığında, tercih edilme sıklığı azalmıştır.

Dizileme ile sentez yöntemini kullanan yeni nesil dizileme teknikleri DNA moleküllerini mikro kuyulara dağılımı veya katı bir desteğe bağlanmasıyla gerçekleşir. DNA parçasının dizisi, tamamlayıcı ipliği sentezlenirken tanımlanmakta ve her dizilenen DNA parçası bir şablon görevi görmektedir. Reaksiyondaki nükleotidler etiketlenir veya kimyasal bir reaksiyonla tanımlanır tespit edilebilir veya görüntülenebilir hale gelmektedir. İlk SBS tabanlı NGS teknolojisi olan Roche 454 piro dizileme, 1996'da geliştirilen ve genomik amaçlar için 1999'da piyasaya sürülen bir cihazdır. Temelde nükleotid eklenmelerinin yan ürünü olan pirofosfat (PPi) tespitine dayanır. Ortaya çıkan PPi, reaksiyondaki enzim tarafından ATP' ye dönüştürülür ve ATP, lüsiferaz tarafından katalizlenen reaksiyonda substrat olarak yer alır ve reaksiyon sonucu ışımaya gerçekleşerek tespit sağlanmaktadır (Siqueira, Fouad, & Ro^cas, 2012). 454 dizileme teknolojisi daha çok metagenomik analizler için kullanılmış ve daha eski teknolojiye kıyasla daha uzun okuma aralığına sahip (800 nükleotide kadar) ve 4 saatlik bir reaksiyon süresinde 25 milyon bazın yüksek verimliliğiyle %99 veya daha fazla doğruluk sağlamıştır. Sonuç olarak da genom montajını kolaylaştırmış fakat işlemsel olarak karmaşıklığı içermektedir ve 6bp' den uzun homo polimer dizilerinin okunmasında hata olasılığı bulunmaktadır; bu nedenle, piro dizileme, endüstri standardı haline gelen Illumina dizilemesi ile değiştirilmiştir. Illumina dizilemesi, ekzom ve hedef dizileme, genomik dizileme, metagenomik, kromatin immünopresipitasyon dizilemesi ve RNA dizileme gibi çeşitli işlemleri desteklemektedir. İlk olarak Illumina teknolojisi Solexa ve Lynx Therapeutics tarafından

kurulmuştur. Kullanılan teknikte, parçalara ayrılmış genom her iki uçtan tasarlanmış adaptörler ile bağlanır (Bentley et al., 2008) ve köprü amplifikasyonu olarak bilinen bu durumda adaptörler etiketli nükleotidler ile birleşmiştir ve akış hücrelerine bağlanıp diziyi görüntüler. Tespit hızı Illumina da floresan temelli direkt görüntüleme yoluyla hızlandırılır, bu durumda kamera tabanlı teknolojiye oranla hız açısından avantaj kazandırır (Buermans & Den Dunnen, 2014).

Başka bir SBS tekniği olan Ion Torrent™ (Thermo-Fisher) ise nükleotid dizisini doğrudan dijital verilere dönüştüren bir yarı iletken çip üzerinde çalışmaktadır (Rothberg et al., 2011). DNA sentez reaksiyonunda, hedef nükleotid büyüyen DNA zincirine eklenirken bir hidrojen iyonu salınır ve oluşan pH değişimi, voltaj değişikliğine neden olur. Sonuçlar iyon sensörü tarafından kaydedilir. Reaksiyon hücresinde, dört nükleotid birer birer geçirilir ve uygun nükleotidin entegrasyonu sırasında voltaj değişikliği kaydedilir.

PacBio dizileme, aynı zamanda SMRT (Tek Molekül Gerçek Zamanlı) dizileme olarak da bilinir, büyük parçaların 30-50 kb veya daha uzun dizilenmesine olanak tanır. SMRT teknolojisi, dizilenecek DNA ile bağlanmış DNA polimeraz içerir ve bu DNA, SMRT akış hücresindeki sıfır-mod dalga kılavuzunda (ZMV) bulunur. Işık enerjisi ZMV odasında yönlendirilir ve etiketlenmiş nükleotid (fosfo-bağlı fluorofor) büyüyen DNA'ya entegre edildiğinde, her nükleotid için farklı floresans kaydedilir. En son PacBio cihazı (Sequel), yaklaşık 365,000 okuma üretebilen 1 milyon ZMV taşıyıcı (ortalama okuma 10-15 kb ve 7.6 Gb çıktı) (Rhoads & Au, 2015).

Oxford Nanopore Teknolojileri ise dizileme analizleri ile ilgili küçük ve kompakt taşınabilir cihaz üretmiştir (MiniOn) ve yüksek sayıda örnek için PromethION ve SmidgION adlı farklı teknolojik cihazlar ile genom dizilmeye dair fırsatlar

sunmaktadır. Yeni nesil dizileme tekniklerinde eski teknolojiye kıyasla daha az başlangıç materyaline ihtiyaç duyulmaktadır. Okunan baz boyu artmakta ve okuma hızı çok daha kısa sürelerde gerçekleştirilebilmektedir. Nanopor teknolojisinde bir membran üzerine sabitlenmiş nano boyuttaki porlar içerisinden geçen moleküllerin oluşturduğu iyonik akım değişkenleri ölçümlenir ve dizileme gerçekleştirilir. Membran boyunca sabit bir voltaj uygulanır ve DNA ve RNA moleküllerinin porlar içinden geçmesi sağlanır. Porlardan geçiş yapan her nükleotid iyonik akımı değiştirir. Ayrıca, epigenom ve/veya epitranskriptom verilerinin eş zamanlı elde edilmesini de sağlamaktadır. Teknik anlamda baz çağırma hassasiyet değerini yükseltmek için farklı kimyalar ve nanopor güncellemeleri yapılarak etkinliği ve verimi gün geçtikçe iyileştirilmektedir. Düşük maliyeti ve okuma hızında ki verimliliğinin yüksek olması ile dizilemeyi çok daha erişilebilir hale getirerek çok daha uzun bant boylarını tanımlama kapasitesi ile büyük önem taşıyan bir teknoloji olarak karşımıza çıkmaktadır (Dyshlovoy et al., 2024).

Sonuç olarak omik alanına öncülük eden genomik alanı, gelişen teknolojiler sayesinde gittikçe genişlemekte, diğer alanlara ışık tutmakta ve ortaya anlamlandırılmayı bekleyen yüksek oranda veri çıkmaktadır. Nadir hastalıkların ve tanısı konulamayan hastalıkların kaynağını ortaya koymak adına oldukça yenilikçi ve gelişmelere hız kazandırıcı yapısı ile epigenomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik, lipidomik gibi alanların entegrasyonu ve bilginin ilişkilendirilmesi adına yapılan girişimlere öncülük etmiştir.

2.1.1.2 Transkriptomik

Bir hücrede ki birkaç ribonükleik asit (RNA) veya protein belirteci yerine, tüm hücrelerde ki transkriptomun incelenmesi ile ilgilenen transkriptomik omik kapsamında yer almaktadır (Rao, Barkley, Franca, & Yanai, 2021). Transkriptomik dalının

başlangıcı 1990' lara dayanır. Bu alanda mekansal transkriptomik kavramı da karşımıza çıkmaktadır. Mekansal transkriptomik teknolojileri ise bir doku bölgesi boyunca transkriptomik düzeyinde transkriptomların nerede yapıldığına dair ölçümlere izin veren teknolojilere odaklanmaktadır. NGS teknolojileri kullanımı öncesi transkriptlere konumsal bilgi kodlayan ve görüntüleme temelli transkriptlerin bulunduğu konumda dokuda çoğaltılıp dizileme ya da ilgili probun dokuda hibridize olduğu yaklaşımlar ile karşımıza çıkmaktadır. Mekansal transkriptomik de ürünler genlere ve konumlara karşılık geldiği gen ekspresyon matrisi ile ifade edilirler(Rao et al., 2021).

Hücre içinde yer alan RNA' lar hücre tipine ve hücrenin dinamik fonksiyonel yapısına göre değişkenlik gösterebilir. RNA dizileme (RNA-seq), bir örneğin tüm RNA ifadesini nitelendirmenizi sağlar. Referans genomun varlığı RNA sekansı için hedef bilgi niteliğindedir. RNA-seq referans genom olmaksızın de novo RNA dizileme yapılabilir (Wang, Gerstein, & Snyder, 2009). Teknik olarak RNA' lar karşılığı olan cDNA moleküllerine amplifiye edilir ve daha sonra bu moleküller parçalara ayrılır, uç kısımlarına adaptör eklenir ve paralel şekilde yerleştirilerek ortaya kısa okuma parçaları çıkar ve RNA dizileri yeniden inşa edilmek üzere referans genom mevcudiyeti ile yorumlanır.

Bu alanda kullanılan farklı teknolojiler arasında 454 (Roche), SOLiD (Thermo Fisher Scientific), Illumina, PacBio ve Ion Torrent (Thermo Fisher Scientific), Oxford Nanopore gibi teknolojiler bulunmaktadır. Dizileme teknolojilerin tipik okuma uzunlukları Illumina (50-300bp), 454 (700bp), Ion Torrent (400bp), SOLiD (50bp), PacBio (10,000bp), Oxford Nanopore (>10,000 bp) olarak değişmektedir (Bakhtiar & Dilshad, 2022; Lowe, Shirley, Bleackley, Dolan, & Shafee, 2017; Wang et al., 2009).

2.1.2 Proteomik ve Metabolomik

Proteomik, organizmanın tüm proteinlerinin sayısını, fonksiyonlarını ve yapısını inceleyen bir alandır. Genomikten farklı olarak, proteomik daha dinamik ve karmaşıktır. Teknikler, kromatografi, ELISA, western blot, protein mikroyarray'leri, SDS-PAGE ve 2D-PAGE gibi yöntemleri içerir. Kütle spektrometrisi (MS), protein tanımlama ve nicelendirme için kullanılır. Kuantitatif yöntemler arasında ICAT, SILAC ve iTRAQ yer alır; bunlar izotopik etiketleme ve MS tabanlı yaklaşımlar kullanır. Protein yapısının anlaşılması, işlevlerinin anlaşılması için kritiktir ve enzim mekanizmaları gibi alt mekanizmaların incelenmesini sağlar. Yapı çözümü, ilaç ve aşı tasarımı, protein-protein etkileşimleri için de önemlidir. Yapı belirleme için yaygın olarak X-ışını kristalografisi ve NMR spektroskopisi kullanılır. NMR, protein dinamiği ve yapı çözümlemesinde yüksek hassasiyetle çalışırken, X-ışını kristalografisi ise kristal difraksiyonu ile üç boyutlu yapı elde eder. Yine de proteomike dair sonuçlar tek başına hastalıkların çözümü için yeterli gelemmez. Bu nedenle genomik ve biyoinformatik yaklaşımlar ile birlikte değerlendirilirler (Bakhtiar & Dilshad, 2022; Yarmush & Jayaraman, 2002).

Metabolomik, metabolizmayı küresel düzeyde analiz eden bir alandır ve "metabolom" terimi ise 1998'de Oliver ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Kell & Oliver, 2016). Bu alanda, biyolojik sistemlerin küçük moleküllerinin (<1 kDa) nicelendirildiği ve tanımlandığı yüksek verimli yöntemler kullanılmaktadır. Başlıca teknikler arasında NMR, kromatografi ve kütle spektrometrisi (MS) yer almaktadır. Kapiller elektroforezi, metabolitlerin ayrılması için giderek daha fazla tercih edilmektedir.

NMR, atom çekirdeklerinin manyetik alan altında enerji emilimi ile çalışmakta ve geniş bir bileşik yelpazesinde analiz

yapılmasını sağlamaktadır. MS, düşük konsantrasyonlarda analiz yapabilmekte ve yapısal çözümleme için tandem MS/MS gibi teknikler kullanmaktadır. NMR, genellikle 30-600 µl örnek gerektirirken, MS için birkaç mikrolitrelik örnek analiz için yeterlidir. MS daha yüksek çözünürlük sunar, ancak dinamik aralığı NMR' den daha düşüktür. MS ve NMR kombinasyonu, metabolitlerin tanımlanmasında daha kapsamlı sonuçlar sağlamaktadır (Bakhtiar & Dilshad, 2022).

2.2. Nadir Hastalıklar da Omik Yöntemleri Kullanılmasının Avantajları

Gelişen teknoloji ile omik yöntemlerinin çoklu kullanımı genomik bilginin gen ifadeleri ile yorumlanmasını gerçekleştirebilecek ve bu sayede bir çok hastalık da olduğu gibi nadir hastalıklarda da bireysel varyasyonların dış çevresel etmenler etkisi ile nasıl değiştiğini, klinik açıdan anlamlılığını ve bu değişimin nasıl yönetilebileceği hakkında bilgi verecektir. Bir hastalığın ortaya çıkışında birden fazla genomik çeşitlilik rol oynayabilir. Günümüzde insan protein kodlayan genlerin yaklaşık yüzde yirmisi hastalıklar ile eşleştirilmiştir. Hastalık genleri birden fazla Mendelyen durumla özdeşleştirilebilir, Mendelyen kalıtıma sahip olmayabilir ve karşılaşılan hastalıkların üçte birinin, bir den fazla hastalık fenotipine sahip olabileceği görülmektedir (Posey, 2019). Bu durumda nadir hastalıklar alanında halen ortaya çıkartılmayı ve tanımlanmayı bekleyen geniş bir veri olduğu, bu alanda araştırmaların artırılma ihtiyacı olduğu görülmektedir. Çoklu omik yöntemler bize bu verilerin elde edilmesinde yardımcı olacaktır. Sonuç olarak, nadir hastalıkların doğasına göre geliştirilecek çoklu omik yaklaşımların çıktılarının entegrasyonu ve birlikte yorumlanması, nadir hastalık taşıyan bireyler için hastalığın daha hızlı tespit edilmesi ve tedavi geliştirilmesi yolunda önemli bir adım olacaktır.

KAYNAKÇA

Kaynak gösterme, kaynakça, dipnot, şekil, grafik şablonlarında APA 6 stili kullanılmalıdır.

Bakhtiar, S. M., & Dilshad, E. (2022). *Omics technologies for clinical diagnosis and gene therapy: medical applications in human genetics*: Bentham Science Publishers.

Bentley, D. R., Balasubramanian, S., Swerdlow, H. P., Smith, G. P., Milton, J., Brown, C. G., . . . Bignell, H. R. (2008). Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. *Nature*, 456(7218), 53-59.

Buermans, H., & Den Dunnen, J. (2014). Next generation sequencing technology: advances and applications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1842(10), 1932-1941.

Commission, E., Research, D.-G. f., & Innovation. (2017). *Rare diseases – A major unmet medical need*: Publications Office.

Dyshlovoy, S. A., Paigin, S., Afflerbach, A. K., Lobermeyer, A., Werner, S., Schüller, U., . . . von Amsberg, G. (2024). Applications of Nanopore sequencing in precision cancer medicine. *International Journal of Cancer*, 155(12), 2129-2140.

Eid, J., Fehr, A., Gray, J., Luong, K., Lyle, J., Otto, G., . . . Bettman, B. (2009). Real-time DNA sequencing from single polymerase molecules. *Science*, 323(5910), 133-138.

Kasianowicz, J. J., Brandin, E., Branton, D., & Deamer, D. W. (1996). Characterization of individual polynucleotide molecules using a membrane channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(24), 13770-13773.

Kell, D. B., & Oliver, S. G. (2016). The metabolome 18 years on: a concept comes of age. *Metabolomics*, 12, 1-8.

Lowe, R., Shirley, N., Bleackley, M., Dolan, S., & Shafee, T. (2017). Transcriptomics technologies. *PLoS computational biology*, 13(5), e1005457.

Madden, E. B., Hindorff, L. A., Bonham, V. L., Akintobi, T. H., Burchard, E. G., Baker, K. E., . . . Di Francesco, V. (2024). Advancing genomics to improve health equity. *Nature genetics*, 1-6.

Posey, J. E. (2019). Genome sequencing and implications for rare disorders. *Orphanet journal of rare diseases*, 14(1), 153.

Rao, A., Barkley, D., França, G. S., & Yanai, I. (2021). Exploring tissue architecture using spatial transcriptomics. *Nature*, 596(7871), 211-220.

RARE Diseases: Facts and Statistics. Retrieved from <https://globalgenes.org/rare-diseases-facts-statistics/>

Rhoads, A., & Au, K. F. (2015). PacBio sequencing and its applications. *Genomics, Proteomics and Bioinformatics*, 13(5), 278-289.

Rothberg, J. M., Hinz, W., Rearick, T. M., Schultz, J., Mileski, W., Davey, M., . . . Edwards, M. (2011). An integrated semiconductor device enabling non-optical genome sequencing. *Nature*, 475(7356), 348-352.

Siqueira, J. F., Fouad, A. F., & Roças, I. N. (2012). Pyrosequencing as a tool for better understanding of human microbiomes. *Journal of oral microbiology*, 4(1), 10743.

Wang, Z., Gerstein, M., & Snyder, M. (2009). RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nature reviews genetics*, 10(1), 57-63.

Yarmush, M. L., & Jayaraman, A. (2002). Advances in proteomic technologies. *Annual review of biomedical engineering*, 4(1), 349-373.

NLRP3 İNFLAMAZOMU VE RUHSAL BOZUKLUKLARDA TERAPÖTİK POTANSİYELİ

Hülyam KURT⁴

Didem TURGUT COŞAN⁵

1. GİRİŞ

Doğal bağışıklık sistemi (innate immünite), vücudun dış ve iç tehditlere etkin bir şekilde yanıt vermesini sağlayan inflamatuvar proteinlerin üretimini titizlikle düzenler. Son yıllarda elde edilen kanıtlar, inflamatuvar yanıt sistemindeki düzensizliklerin yalnızca otoimmün hastalıklara yol açmakla kalmayıp, aynı zamanda beyin fonksiyonlarını ve ruh sağlığını olumsuz etkileyebileceğini de göstermektedir. Beyindeki inflamasyon esas olarak mikrogliya hücreleri tarafından yönlendirilir, bu nedenle bu hücrelerin nöroinflamasyonu nasıl başlattığı ve yaydığı araştırılmaktadır. Mikrogliya hücreleri, çevresel stres faktörlerini ilk tanıdıklarında kalıcı olarak aktif hale geçebilirler ve daha sonra bu stres faktörlerine maruz kaldıklarında artan ve sürekli inflamatuvar yanıtlar üretme eğiliminde olabilirler. Mikrogliya hücrelerinin çevresel zararlara

⁴ Prof. Dr., Kurum Bilgileri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, hkurtayda@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2433-9925.

² Prof. Dr., Kurum Bilgileri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, dcosan@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8488-6405.

neden duyarlı olduğu konusundaki son odak noktası nükleotid bağlanma alanı (NOD), lösün açısından zengin tekrar (LRR) ve pirin alanı (PYD) içeren protein 3 (NLRP3) inflamatuvar kompleksi (inflamazomu) olmuştur. NLRP3 inflamazomu; NLRP3 proteinini, bir kaspaz dahil etme alanı içeren (CARD) apoptozla ilişkili benek benzeri adaptör protein (ASC) ve kaspaz-1 enzimini içerir. Bu bileşenler bir araya gelerek inflamatuvar sürecin başlamasına katkıda bulunur.

Bu kompleksin doğuştan gelen bağışıklık sistemindeki işlevi, nöroinflamatuvar yanıtları düzenlemedeki rolünü destekleyecek şekilde düzenlenmiştir. Mikroglia hücrelerindeki NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu, inaktif inflamatuvar interlökinlerin fonksiyonel formlara bölünmesine neden olur ve bu da yerel nöronal çevrede bir dizi önemli etki yaratır.

Kronik nöroinflamasyon, bir bireyin yaşam süresi boyunca psikolojik bozuklukları tanımlayan patofizyolojik belirtilere yol açabilir. Bu nedenle, NLRP3 inflamazom kompleksini hedeflemek, majör depresif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda nöroinflamatuvar durumları sınırlamak için yenilikçi ve etkili bir yaklaşım sunabilir.

Bu bölümde, yakın zamanda nöroimmün hücrelerde nöroinflamatuvar yanıtların başlatılmasında ve güçlendirilmesinde rol oynayan bir multiprotein kompleksi olan NLRP3 inflamazomuna ayrıca, NLRP3 inflamazomunu hedef alan bazı ruhsal bozukluklara sahip hastalarda gözlemlenen nöroinflamasyonu ve artmış bağışıklık aktivitesini azaltabilecek potansiyel terapötik yaklaşımlar üzerinde durulacaktır.

2. NLRP3 İNFLAMAZOMU VE AKTİVASYON MEKANİZMASI

Doğal bağışıklık, bağışıklık sisteminin daha önce maruz kaldığı bir patojeni veya tehdidi tanınması ve bu tehdide karşı hızlı bir şekilde harekete geçerek etkili bir tepki oluşturan bir savunmadır. Bağışıklık yanıtlarının başlatılması için gereken düşük seviyelerde uyarıcıya yine kısa sürede vücudun çeşitli tehditlere yanıt vermesini sağlar. Bu, vücudun enfeksiyonlar, toksinler ve diğer çevresel stres faktörlerine karşı koruma sağlamasının temel mekanizmalarından biridir. Adaptif bağışıklık sistemi (edinilmiş immünite) virüs gibi patojenlere ilk maruz kaldığında, belirli bağışıklık hücrelerini (T ve B lenfositleri) aktive ederek ve bellek hücreleri oluşturarak çalışır. Bu bellek hücreleri, daha sonraki karşılaşmalarda aynı patojeni hızlı ve etkili bir şekilde tanıyıp ortadan kaldırmaya hazır hale gelirler. Doğal bağışıklık sistemi, desen tanıma reseptörleri (PRR'ler) aracılığıyla patojenleri tanıyıp, belirli bir antijene özel olmadan tepki verebilme ve böylece savunma yanıtı için hazırlıklı olma yeteneği sergiler. Ancak, aniden ve uygun olmayan durumlarda bile hızlı ve düşük seviyede uyarana karşı inflamatuvar yanıt başlatabilmesi (tepki eşiklerinin azalması) nedeniyle hazırlıklı bağışıklık sistemleri, kendiliğinden oluşan herhangi bir tehdit olmadan oluşan inflamasyon veya kalıcı inflamatuvar durumlara karşı hassastır.

Sürekli inflamasyon veya aşırı duyarlı bağışıklık sistemleri, bir bireyin yaşamı boyunca homeostatik mekanizmaları değiştirebilir ve semptomatik patolojilere yol açabilir. Bu durum beyinde meydana geldiğinde, bilişsel işlevlerin ve nöral plastisitenin azalmasına neden olabilir. Beyni korumak için, kalıcı inflamasyona karşı tampon görevi görürken, aynı zamanda uygun bağışıklık koruması sağlayan sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir sistem gereklidir.

İnflamazomlar, enfeksiyöz mikroplar ve konak proteinlerinden türetilen diğer moleküller ile aracılığıyla aktive edilen hücresel hasara karşı konakçının bağışıklık tepkilerine yardımcı olmak için oluşturulmuş sitozolik çok proteinli komplekslerdir. İnflamazomlar kaspaz-1'in aktivasyonunu düzenler ve inflamasyonu indükler. Buna bir örnek NLRP3'dür.

PRR'ler bağışıklık sisteminin tehditleri tanıyan ve yanıt veren bileşenleri olarak patojenlerle ilişkili moleküler modelleri (PAMP) ve hasarla ilişkili moleküler modelleri (DAMP) tanır ve bağışıklık yanıtını başlatırlar. NLRP3, bu geniş PRR ailesinin bir üyesidir.

Bir inflamatuvar ligand tarafından aktive edildikten sonra NLRP3, inflamazom oluşumunda önemli bir adaptör protein olan ASC ve efektör protein kaspaz-1 ile birleşerek inflamatuvar bir kompleks oluşturur. Bu kompleks, kaspaz-1'in aktif hale gelmesine ve ardından IL-1 β ve IL-18'in bölünmesine yol açar. Anormal NLRP3 inflamatuvar aktivasyonu, kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar, tip 2 diyabet, alkolsüz steatohepatit, gut ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok inflamatuvar hastalığın gelişimi ile ilişkilidir. Bu nedenle, NLRP3, tedavi için önemli bir hedeftir ve araştırmacılar, bu inflamazomu baskılayacak inhibitörler geliştirmek için yoğun çaba sarf etmektedir.

NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu, hazırlama aşaması ve aktivasyon aşaması olmak üzere iki adımdan oluşur. Sırasıyla hazırlama aşamasında, bakteriyel endotoksinler toll benzeri reseptör 4'ü (TLR4) aktive eder ve NLRP3 ve pro-IL-1 β , pro-IL-18 gibi inflamatuvar sitokin öncüllerinin gen ifadesi nükleer faktör kapp B (NF-kB) yolu boyunca düzenlenir. NLRP3'ün hazırlama aşamasında ubiquitin proteininin kesilmesi, NLRP3'ün yapısına bağlı olan ve deubikitinasyon olarak da bilinen, NLRP3 inflamazomunun aktivasyonunu teşvik eder. Böylece

inflamazomun aktive edilmesi için gerekli olan bileşenlerin hazır hale getirilmesi sağlanır.

NLRP3, bir aminoterminal PYRIN (PYD) alanı, bir nükleotid bağlayıcı NACHT alanı ve bir karboksiterminal lösin açısından zengin tekrar (LRR) alanı içeren Nod-Like Receptor (NLR) ailesinin bir üyesidir. NLR ailesinin iyi bilinen diğer reseptörleri NLRC4 ve NOD2'dir. NLRP3 inflamazom aktivasyon mekanizması inflamatuvar yanıtın başlatılmasını ve düzenlenmesini sağlar. Bu mekanizma yapısal olarak üç ana alan içerir. **Pirin (PYD) alanı;** NLRP3'ün pirin (PYD) alanı aracılığıyla ASC proteini ile etkileşime girerek ASC'yi inflamazom kompleksinin bir parçası olarak dahil etmesi için önemlidir. **Nacht alanı;** ATPaz aktivitesi sayesinde NLRP3'ün konformasyonel değişiklik ve oligomerizasyonunu sağlar. **Lösin zengin tekrar (LRR) alanı;** Rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, NLRP3 inflamazomunun etkinleştirildiği süreçte, hücre içindeki trans-Golgi ağının (TGN) yeniden düzenlenmesi veya parçalanması ile erken inflamazom oluşumuna katkıda bulunur. Aktivasyon sürecinde uyaranlara yanıt olarak NLRP3 otoresülasyonunu kaybeder, NACHT alanları arasındaki etkileşimler yoluyla NLRP3 oligomerize olur. PYD-PYD alanlarının birbirleri ile etkileşimleri sonucu ASC'yi komplekse dahil eder. ASC, kendi kendini sarmal filamentlere dönüştürür ve bu filamentler "ASC beneği" olarak bilinen makromoleküler odakları oluşturur. **ASC-Kaspaz-1 etkileşimi** ASC proteinlerinin oligomerizasyon süreci boyunca birbirleriyle birleşmesi ile bir araya gelmiş ASC proteinleri, kaspaz-1'in inflamazom kompleksine dahil edilmesini ve aktivasyonunun sağlanmasında önemli bir rol oynar.

Bu güçlü kaspaz-1'e bağımlı süreç, doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive edebilir. NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu sırasında, NLRP3 proteininin fosforilasyon,

ubiquitinasyon gibi çeşitli post-translasyonel modifikasyonlara (PTM) uğradığı bilinmektedir. Bu modifikasyonlar, inflamazom aktivasyonunu düzenlemek için kritik öneme sahiptir. Mitokondriyal disfonksiyon, NLRP3 inflamatuvar aktivasyonunda rol oynar. Hücrenin içinde, hasarlı organeller otofaji ile temizlenir; otofajik protein eksikliği, disfonksiyonel mitokondri ve mitokondriyal DNA (mtDNA) salınımının artmasına yol açar ve böylece NLRP3 inflamazomunu aktive eder. Özellikle mitokondri reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ayrıca NLRP3 inflamazom aktivasyonunu tetikleyebilir, solunum zincirinin anahtar enzimlerini rotenon veya antimisin ile bloke ederek mitokondriyal ROS üretimine yol açar ve daha sonra NLRP3'ü aktive eder ve otofaji/mitofajinin inhibisyonu da mtROS ve NLRP3 aktivasyonunun birikmesine neden olur. Potasyum (K^+) akışı ve kalsiyum (Ca^{2+}) mobilizasyonu, inflamazom aktivasyonunda önemli sinyallerdir.

Normal hücrelerde, K^+ konsantrasyonu hücrelerin içi ve dışı arasında denge halindedir. Bu denge bozulmadığı sürece NLRP3 inflamazomu aktive olmaz. Sitoplazmada düşük bir K^+ seviyesi doğrudan NLRP3 inflamazomunu aktive ederken, yüksek bir K^+ seviyesi NLRP3 inflamazomunun aktivasyonunu önler. Ca^{2+} mobilizasyonunun artması, inflamazomun montajını ve aktivasyonunu kolaylaştırır. Bu durum şöyle gerçekleşir Fosfolipaz C ve inositol 1,4,5-trisfosfat reseptörünün düzenleyicisi olan diaçilgliserol, fosfoinositid spesifik fosfolipaz C inhibitörlerinin etkisini bloke ederken, endoplazmik retikulumdan (ER) aktif NLRP3 inflamazomunun Ca^{2+} salınımını teşvik eder. Ca^{2+} ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) sinyallerinin dengesizliği, NLRP3 inflamazomunun aktivasyonuna yol açabilir. Ayrıca, Ca^{2+} mitokondriyal kalsiyum uniporterleri aracılığıyla ER akışından mitokondriye salınır, bu da mitokondriyal Ca^{2+} ve mitokondriyal ROS'un aşırı salınmasına neden olur ve NLRP3 inflamazomunun aktivasyonuna yol açar.

Ancak Ca^{2+} 'nin NLRP3 inflamazom aktivasyonundaki rolü halen tartışmalıdır.

Solunan silika kristalleri, ürik asit, kolesterol, ve fibriller peptit amiloid- β gibi kaynaklar NLRP3 inflamazom aktivasyonu için çok önemlidir. NLRP3 inflamazomunu doğrudan aktive edemezler ancak kristallerin ve partiküllerin fagositozu sonucu lizozomal dengesizlik buda NLRP3 inflamazomunun aktivasyonunu tetikleyebilir. Aktivasyonun bir sonucu olarak, kaspaz-1, Gasdermin D'yi (GSDMD) keser. GSDMD'nin N-terminali hücre zarında gözenekler oluşturarak piroptoz adı verilen programlanmış hücre ölümünün inflamatuvar bir formunu başlatabilir ve adaptif bağışıklığı şekillendirebilir

2.1. NLRP3 inflamazomunun ruhsal bozukluklarla ilişkisi

İnflamatuvar yanıtın başlatılması ve düzenlenmesi için önemli olan NLRP3 inflamazomu mikrobiyal enfeksiyona ve hücrel hasara karşı immünolojik tepkilere neden olur ancak inflamazomun devam etmesi veya fazla olması durumunda çözülmemiş inflamatuvar reaksiyonlara neden olur. Özellikle IL-1 ve IL-18 sitokinlerinin olgunlaşmasını kontrol eder. Birçok psikiyatrik bozuklukta, yüksek IL-1 ve IL-18 seviyeleri NLRP3 inflamazom oluşumunu gösterir.

Nöroinflamasyon Alzheimer hastalığı (AD), Parkinson hastalığı (PD), demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda bilişsel yeteneğin azalmasına neden olur. Ayrıca depresyon gibi ruhsal bozukluklarda beyindeki alternatif NLRP3 inflamazom yolu olarak bilinen IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri arasında bir ilişki vardır. Bu proinflamatuvar sitokinler beyni korumak için inflamatuvar yanıtları düzenler ve sistemik dolaşımdan beyne göç eder. NLRP3 inflamazomu kronik sitokin

salınımı ve beyin dokusunda sürekli inflamasyona dolayısı ile nöroinflamasyon yol açabilir. Farklı bir çalışmada, NLRP3 inflamazomunun, lipopolisakkaritler (LPS) ile tedavi edilen farelerin beynindeki IL-1 β protein konsantrasyonunu ve LPS grubu farelerin beynindeki IL-1 β haberci ribonükleik asit (mRNA) ifade seviyesini artırarak beyinde aktive olduğu gösterilmiştir. NLRP3 inflamazomunun LPS ile indüklenen farelerin depresif davranışlarında temel rollere sahip olduğu anlaşılmıştır.

Ruhsal bozuklukların bir alt kümesi olan hastaları içeren bazı klinik çalışmalar, beyin omurilik sıvısında (BOS) ve serumda NLRP3 ile aktive edilmiş sitokin konsantrasyonlarının arttığını bulmuştur Bu durum Majör Depresif Bozukluk (MDB) ve bipolar bozuklukta gözlenir. İnterlökin-6 (IL-6) ve Tümör Nekroz Faktörü alfa (TNF- α) gibi otokrin veya parakrin mekanizmalar yoluyla IL-1 β veya IL-18 tarafından uyarılan diğer inflamatuvar sitokinler de MDB'li hastaların serumunda sürekli olarak artmaktadır. Başka bir çalışmada MDB'li hastalarda IL-1 β ve IL-18 konsantrasyon seviyelerinde değişiklik bulunmuş olsa da, bir meta çalışmada sadece periferik IL-6, TNF- α ve IL-10 seviyelerinde artış bulunurken, IL-1 β seviyeleri önemli ölçüde değişmemiştir.

Mikroglia, beyindeki bağışıklık hücreleridir ve normalde "dinlenme" halinde bulunurlar. Ancak, inflamasyon veya diğer patojenlere yanıt olarak NLRP3 inflamazom aktivasyonu sonucunda mikroglia hücrelerinin "aktif" bir duruma gelebilirler. MDB hastalarında mikroglia reaktivitesi ile ilgili in vivo çalışmalar, NLRP3'ün yüksek nöroinflamatuvar durumlarına katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

NLRP3 inflamatuvar fonksiyonunun aşağı veya yukarı akışındaki moleküler yollarda yer alan genlerdeki [genetik](#)

[polimorfizmler](#) de beyin fonksiyonlarını etkiler ve bireyin psikiyatrik ruhsal bozukluklar geliştirmesine yatkınlığı artırır. NLRP3, IL-1 β ve IL-18 tarafından aktive edilen sitokinlere ait genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri depresyon gelişme riskini artırırken, IL-1 β 'daki polimorfizmler de madde bağımlılığı ve [şizofreni](#) riskini artırır. NLRP3 inflamatuvarının ve indoleamin-pirol 2,3-dioksijenaz (IDO) ve ara bağı reseptör iyon kanalı (P2X7 gibi IL-1 β sekresyonunun yukarı akış regülasyonunda yer alan proteinlerdeki polimorfizmler de ruhsal bozukluklar geliştirmeye yatkınlık oluşturur.

Artan kanıtlar, şizofreni (SCZ) gelişiminde nöroinflamasyonun rol oynadığını göstermektedir. İnflamatuvar aktivasyonun moleküler ve fonksiyonel sonuçlarını, SCZ hastalarından ve sağlıklı kontrollerden (CTRL) üretilen indüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC) türevi astrositler kullanarak değerlendirildiği bir çalışmada anormal astrosit fonksiyonları, SCZ'nin etiyolojisi, klinik belirtileri ve nörogelişimsel yönleri ile ilişkilendirilmiştir. NLRP3 inflamazomunun neden olduğu bağışıklık anormallikleri, şizofreni (SCZ) astropatoloji paradigmasını genişletmektedir. İn vitro kültürlerde ve ölüm sonrası beyin örneklerinde gözlemlenen düşük başlangıç NLRP3 ve ASC seviyeleri, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda görüldüğü gibi, astroglia'nın uzun süreli immün uyaranlara karşı aşırı inflamasyonu önlemek için önemli inflamatuvar elementlerin seviyesinin düşürülmesi (aşağı regülasyon) ile telafi edici bir mekanizmayı işaret edebilir.

Doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerinin bir parçası olan periferik bağışıklık sistemi proinflamatuvar sitokinlerin periferik üretimi, bağırsak mikrobiyomundaki değişikliklerle daha da kötüleşebilir. Bağırsak mikrobiyomunun inflamasyon, beyin fonksiyonu ve davranış üzerindeki olası etkileri belirtilmiştir.

Mikrobiyota ve bağırsak mukozası arasındaki etkileşimler, interlökin-8 (IL-8), interlökin-10 (IL-10) ve dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β) gibi çeşitli proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin üretimini düzenler. Mikrobiyal metabolitlerin bağırsak bariyer geçirgenliğini etkileyebileceği ve bu durumun düşük dereceli sistemik inflamasyonu daha da indükleyebileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle, bağırsak bakterileri ve bakteriyel proteinler sistemik dolaşıma girebilir. Sistemik dolaşımda, PRR'ler, özellikle TLR'ler ile etkileşime girer ve bağışıklık yanıtını daha da kötüleştirir.

Yapılan bir çalışmada bipolar bozukluk immünolojik değişiklikler, semptom şiddeti ve bilişsel gerilemeyi tedavi etmek için anti-inflamatuvar ajanların kullanımına dikkat çekildi. Bipolar bozukluk olan hastalarda incelenen anti-inflamatuvar bir ilaç, bir siklooksijenaz-2 inhibitörü olan selekoksib'dir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, selekoksibin hipotalamus, prefrontal korteks ve hipokampüste IL-1 β konsantrasyonunu azaltabileceği gösterilmiştir.

NLRP3 inflamazomu mitokondriyal disfonksiyon ve ROS üretimi ile bağlantılıdır, bu nedenle mitokondriyal fonksiyonun iyileştirilmesi bipolar bozuklukta inflamasyonu azaltabilir. Potansiyel bir tedavi, mitokondriyi hedefleyen ve biriken, mitokondriyal solunumu iyileştiren ve lipopolisakkarit kaynaklı sitokin salınımını engelleyen, iyi bilinen antioksidan ve anti-inflamatuvar ajan ise melatonindir. Bipolar bozukluğa sahip hastalarda melatonin seviyelerinin düşük olması, uyku bozukluklarına neden olabilir. Bu da melatonin, mitokondriyal ROS üretimini ve NLRP3 inflamazom aktivasyonunu azaltarak bipolar bozukluğa sahip hastalarda inflamasyonu hafifletebileceğini düşündürmektedir.

3. SONUÇ

NLRP3'ün psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi üzerine yapılan çoğu araştırma patofizyolojisi üzerinde önemli bilgiler sunar. NLRP3 inflamazomunun farmakolojik yöntemlerle hedeflenmesi, ruhsal bozukluk durumlarında nöroinflamatuvar yanıtları azaltmak, potansiyel terapötik yaklaşımlar ile inflamasyonu ve bağışıklık aktivitesini modüle ederek ruhsal bozuklukların tedavisinde yeni bir yol açabilir. Her ne kadar yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde umut verse de NLRP3'ün karmaşık doğası daha fazla araştırılmasına ihtiyaç duyar. Sonuç olarak, yapılacak ileri çalışmalar, NLRP3 inflamazomunun daha iyi anlaşılmasına ve terapötik hedeflerin geliştirilmesine odaklanılması açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

Jo, E. K., Kim, J. K., Shin, D. M., & Sasakawa, C. (2016). Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cellular & molecular immunology*, 13(2), 148-159.

Broz, P., & Dixit, V. M. (2016). Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nature Reviews Immunology*, 16(7), 407-420.

Zhou, X., Fernando, S. M., Pan, A. Y., Laposa, R., Cullen, K. R., Klimes-Dougan, B., & Andreazza, A. C. (2021). Characterizing the NLRP3 inflammasome in mood disorders: Overview, technical development, and measures of peripheral activation in adolescent patients. *International journal of molecular sciences*, 22(22), 12513.

Franchi, L., Muñoz-Planillo, R., & Núñez, G. (2012). Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes. *Nature immunology*, 13(4), 325-332.

Resik, S., Tejeda, A., Sutter, R. W., Diaz, M., Sarmiento, L., Alemañi, N., ... & Aylward, R. B. (2013). Priming after a fractional dose of inactivated poliovirus vaccine. *New England Journal of Medicine*, 368(5), 416-424.

Perry, V. H., & Holmes, C. (2014). Microglial priming in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, 10(4), 217-224.

Andreeva L, David L, Rawson S, Shen C, Pasricha T, Pelegrin P, et al. Nlrp3 cages revealed by full-length mouse Nlrp3 structure control pathway activation. *Cell* (2021) 184(26):6299–312.e22. doi: 10.1016/j.cell.2021.11.011.

Jo, E. K., Kim, J. K., Shin, D. M., & Sasakawa, C. (2016). Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cellular & molecular immunology*, 13(2), 148-159.

Han, S., Lear, T. B., Jerome, J. A., Rajbhandari, S., Snavely, C. A., Gulick, D. L., ... & Mallampalli, R. K. (2015). Lipopolysaccharide primes the NALP3 inflammasome by inhibiting its ubiquitination and degradation mediated by the SCFFBXL2 E3 ligase. *Journal of Biological Chemistry*, 290(29), 18124-18133.

Lee, G. S., Subramanian, N., Kim, A. I., Aksentijevich, I., Goldbach-Mansky, R., Sacks, D. B., ... & Chae, J. J. (2012). The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca²⁺ and cAMP. *Nature*, 492(7427), 123-127.

Tıbbi Biyolojide İleri Araştırmalar

Andreeva, L., David, L., Rawson, S., Shen, C., Pasricha, T., Pelegriin, P., & Wu, H. (2021). NLRP3 cages revealed by full-length mouse NLRP3 structure control pathway activation. *Cell*, 184(26), 6299-6312.

Lu, A., Magupalli, V. G., Ruan, J., Yin, Q., Atianand, M. K., Vos, M. R., ... & Egelman, E. H. (2014). Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflamazomes. *Cell*, 156(6), 1193-1206.

Wang, L., Manji, G. A., Grenier, J. M., Al-Garawi, A., Merriam, S., Lora, J. M., ... & Bertin, J. (2002). PYPAF7, a novel PYRIN-containing Apaf1-like protein that regulates activation of NF- κ B and caspase-1-dependent cytokine processing. *Journal of Biological Chemistry*, 277(33), 29874-29880.

Petrilli, V., Papin, S., Dostert, C., Mayor, A., Martinon, F., & Tschopp, J. (2007). Activation of the NALP3 inflamazome is triggered by low intracellular potassium concentration. *Cell Death & Differentiation*, 14(9), 1583-1589.

Murakami, T., Ockinger, J., Yu, J., Byles, V., McColl, A., Hofer, A. M., & Horng, T. (2012). Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflamazome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(28), 11282-11287.

Çelik, S., Kayaaltı, A., & Erbaş, O. (2021). NLRP3 inflamazome: a new target in psychiatric disorders. *Journal of Experimental and Basic Medical Sciences*, 2(3), 392-398.

Masters, S. L., Dunne, A., Subramanian, S. L., Hull, R. L., Tannahill, G. M., Sharp, F. A., ... & O'Neill, L. A. (2010). Activation of the NLRP3 inflamazome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes. *Nature immunology*, 11(10), 897-904.

Hornung, V., Bauernfeind, F., Halle, A., Samstad, E. O., Kono, H., Rock, K. L., ... & Latz, E. (2008). Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflamazome through phagosomal destabilization. *Nature immunology*, 9(8), 847-856.

Riteau, N., Baron, L., Villeret, B., Guillou, N., Savigny, F., Ryffel, B., ... & Couillin, I. (2012). ATP release and purinergic signaling: a common pathway for particle-mediated inflamazome activation. *Cell death & disease*, 3(10), e403-e403.

Halle, A., Hornung, V., Petzold, G. C., Stewart, C. R., Monks, B. G., Reinheckel, T., ... & Golenbock, D. T. (2008). The NALP3 inflamazome is involved in the innate immune response to amyloid- β . *Nature immunology*, 9(8), 857-865.

Tıbbi Biyolojide İleri Araştırmalar

Duewell, P., Kono, H., Rayner, K. J., Sirois, C. M., Vladimer, G., Bauernfeind, F. G., ... & Latz, E. (2010). NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, 464(7293), 1357-1361.

Muñoz-Planillo, R., Kuffa, P., Martínez-Colón, G., Smith, B. L., Rajendiran, T. M., & Núñez, G. (2013). K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immunity*, 38(6), 1142-1153.

Nakahira, K., Haspel, J. A., Rathinam, V. A., Lee, S. J., Dolinay, T., Lam, H. C., ... & Choi, A. M. (2011). Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nature immunology*, 12(3), 222-230.

Rühl, S., & Broz, P. (2015). Caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting K⁺ efflux. *European journal of immunology*, 45(10), 2927-2936.

Godbout, J. P., Moreau, M., Lestage, J., Chen, J., Sparkman, N. L., Connor, J. O., ... & Johnson, R. W. (2008). Aging exacerbates depressive-like behavior in mice in response to activation of the peripheral innate immune system. *Neuropsychopharmacology*, 33(10), 2341-2351.

Capuron, L., Gumnick, J. F., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Reemsnyder, A., Nemeroff, C. B., & Miller, A. H. (2002). Neurobehavioral effects of interferon- α in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*, 26(5), 643-652.

Howren, M. B., Lamkin, D. M., & Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*, 71(2), 171-186.

Lanquillon, S., Krieg, J. C., Bening-Abu-Shach, U., & Vedder, H. (2000). Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 22(4), 370-379.

Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*, 49, 206-215.

Tıbbi Biyolojide İleri Araştırmalar

Heneka, M. T., Kummer, M. P., Stutz, A., Delekate, A., Schwartz, S., Vieira-Saecker, A., ... & Golenbock, D. T. (2013). NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature*, 493(7434), 674-678.

Herman, F. J., & Pasinetti, G. M. (2018). Principles of inflammasome priming and inhibition: Implications for psychiatric disorders. *Brain, behavior, and immunity*, 73, 66-84.

Caseley, E. A., Muench, S. P., Roger, S., Mao, H. J., Baldwin, S. A., & Jiang, L. H. (2014). Non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the P2X receptor genes: association with diseases, impact on receptor functions and potential use as diagnosis biomarkers. *International journal of molecular sciences*, 15(8), 13344-13371.

Akkouh, I. A., Hribkova, H., Grabiec, M., Budinska, E., Szabo, A., Kasperek, T., ... & Djurovic, S. (2022). Derivation and molecular characterization of a morphological subpopulation of human iPSC astrocytes reveal a potential role in schizophrenia and clozapine response. *Schizophrenia bulletin*, 48(1), 190-198.

de Oliveira Figueiredo, E. C., Cali, C., Petrelli, F., & Bezzi, P. (2022). Emerging evidence for astrocyte dysfunction in schizophrenia. *Glia*, 70(9), 1585-1604.

Koskivi, M., Lehtonen, Š., Trontti, K., Keuters, M., Wu, Y. C., Koivisto, H., ... & Koistinaho, J. (2022). Contribution of astrocytes to familial risk and clinical manifestation of schizophrenia. *Glia*, 70(4), 650-660.

Wang, Z., Zhang, S., Xiao, Y., Zhang, W., Wu, S., Qin, T., ... & Li, L. (2020). NLRP3 inflammasome and inflammatory diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020(1), 4063562.

Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews neuroscience*, 13(10), 701-712.

Carvalho, F. A., Aitken, J. D., Vijay-Kumar, M., & Gewirtz, A. T. (2012). Toll-like receptor–gut microbiota interactions: perturb at your own risk!. *Annual review of physiology*, 74(1), 177-198.

TIBBİ BİYOLOJİDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com