

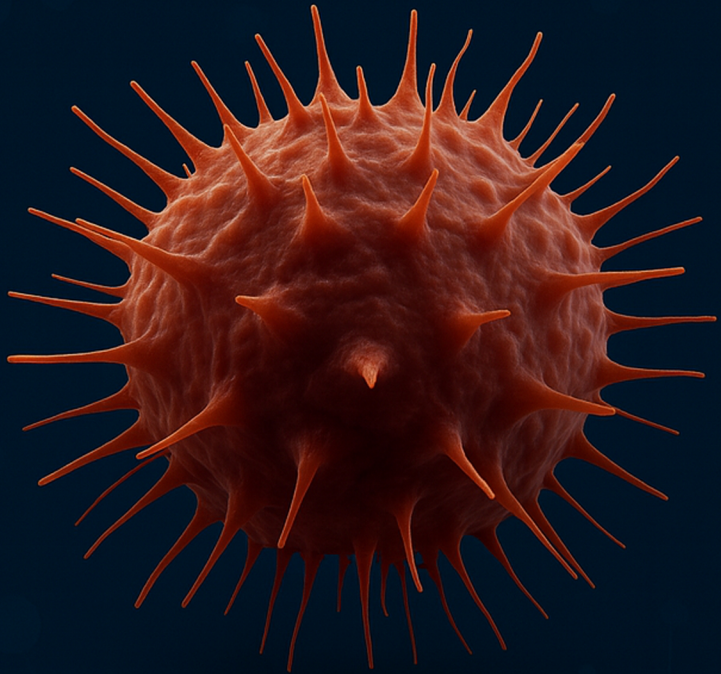
KANSER BİYOLOJİSİNDE YENİ PARADİGMALAR: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE TERAPÖTİK UFUKLAR

Editörler

Prof. Dr. Mehtap KILIÇ EREN

Prof. Dr. Ali ÖZMEN

Dr. Öğr. Üyesi Sevil ÖZCAN



KANSER BİYOLOJİSİNDE YENİ PARADİGMALAR: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE TERAPÖTİK UFUKLAR

Editörler

Prof. Dr. Mehtap KILIÇ EREN¹

Prof. Dr. Ali ÖZMEN²

Dr. Öğr. Üyesi Sevil ÖZCAN³

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-3811-9819

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-4364-4853

³ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Aydın Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve
Teknikler Bölümü Çevre Sağlığı Programı
ORCID:0000-0001-6352-0255



***Kanser Biyolojisinde Yeni Paradigmalar:
Moleküler Mekanizmalar ve Terapötik Ufuklar***
***Editörler: Prof. Dr. Mehtap KILIÇ EREN,
Prof. Dr. Ali ÖZMEN, Dr. Öğr. Üyesi Sevil ÖZCAN***

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek
Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design
Baskı: Temmuz 2025
Yayıncı Sertifika No: 49837
ISBN: 978-625-5885-95-1

© Duvar Yayınları
853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir
Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com
duvarkitabevi@gmail.com

ÖNSÖZ

Bilimsel bilgi üretiminin hızla arttığı günümüzde, kanser biyolojisi, mikrobiyota araştırmaları, moleküler tedavi yaklaşımları ve bağışıklık sistemine dayalı uygulamalar tıp alanında paradigma değişimlerine öncülük etmektedir. Moleküler düzeydeki mekanizmaların anlaşılması; hem hastalıkların patogenezinin derinlemesine kavranmasını hem de hedefe yönelik kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Bu bağlamda, elinizdeki bu kitap; mikroRNA’lardan immünoterapilere, mikrobiyota-beyin ekseninden senolitik ajanlara kadar geniş bir yelpazede biyomedikal yenilikleri, güncel araştırma bulgularını ve klinik entegrasyon süreçlerini ele alan özgün bir kaynak niteliğindedir.

Kitabımızda yer alan bölümler, alanında uzman akademisyenler tarafından bilimsel titizlikle hazırlanmış olup, hem temel tıp bilimlerine hem de klinik uygulamalara yönelik köprü kurmayı amaçlamaktadır. MikroRNA’ların epigenetik regülasyondaki işlevleri, immün sistemin kanserdeki terapötik potansiyeli, tümör hipoksisi ve DNA hasar yanıtı, aflatoksinlerin kanserogenezdaki rolleri, kurkumin gibi doğal bileşiklerin antikanser etkileri ve karaciğerin rejeneratif kapasitesi gibi konular; hücre biyolojisinden klinik pratiğe uzanan translasyonel bir bakış açısıyla ele alınmıştır. Ayrıca, insan sağlığına dair giderek daha fazla önem kazanan bağırsak mikrobiyotası ve mikrobiyota temelli tedavilerin güncel durumu da kitapta ayrı bir bölüm olarak yer bulmuştur.

Bu eserin, tıp fakültesi lisans öğrencileri, uzmanlık asistanları, sağlık bilimleri alanında çalışan araştırmacılar, hekimler ve moleküler onkoloji alanında derinleşmek isteyen tüm okuyucular için yol gösterici olacağına inanıyoruz. Bilimsel doğruluk ve akademik etik çerçevesinde hazırlanan bu kitapta emeği geçen tüm yazarlarımıza ve değerli editörlerimize içten teşekkürlerimizi sunarız.

Bilimsel merakın hiç sönmemesi ve bu bilginin insanlığın hizmetine dönüştürülmesi dileğiyle...

Editörler

Prof. Dr. Mehtap KILIÇ EREN

Prof. Dr. Ali ÖZMEN

Dr. Öğr. Üyesi Sevil ÖZCAN

İÇİNDEKİLER

1. Bölüm.....7

MikroRNA'lar ve Kanser:

Moleküler Mekanizmalar, Klinik Rol ve Terapötik Uygulamalar

Hatice PİLEVNELİ

2. Bölüm.....31

Mikrobiyotanın Güncel Yeni Bir Paradigma Olarak Yükselişi Mikrobiyotanın

Klinik Entegrasyonu:

Modern Tıpta Değişen Paradigmalar

Mürüvvet ABBAK

3. Bölüm.....58

Aflatoksinlerin Kanser Gelişimindeki Rolü

Senem ÖZTÜRK KÖSE

4. Bölüm.....78

Farklı Ülkelerde İmmünoterapi Hizmetlerinin

Sağlık Sistemlerine Entegrasyonu:

NK Hücre Temelli Yaklaşımlar Üzerine Karşılaştırmalı Bir İnceleme

Ayfer KARLITEPE

5. Bölüm.....94

Tümör Hipoksisi ve DNA Hasar Yanıtının Düzenlenmesi

Hatice PİLEVNELİ

6. Bölüm.....113

Kurkumin ve Kanser

Fevziye ÖZDEMİR ŞİMŞEK

7. Bölüm.....139

Karaciğer Histolojisi ve Rejenerasyon Süreci

Şengül ŞENTÜRK

8. Bölüm.....169

Senolitik Bileşiklerin İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Tuğçe OKTAV, Özkan EREN

1. Bölüm

MikroRNA'lar ve Kansere: Moleküler Mekanizmalar, Klinik Rol ve Terapötik Uygulamalar

Hatice PİLEVNELİ^{1,2}

1. Giriş

Hücre içi genetik bilgi akışı yalnızca protein kodlayan genlerle sınırlı değildir. Gen ekspresyonu post-transkripsiyonel düzeyde işlev gören çeşitli RNA molekülleri tarafından da kontrol edilmektedir. Bu moleküller arasında en sıklıkla çalışılanlardan biri yaklaşık 19–25 nükleotid uzunluğunda olan mikroRNA'lardır (miRNA) (Shirzad vd., 2025). miRNA'lar kodlama yapmayan küçük RNA'lar olup, mRNA hedeflerine bağlanarak translasyonel baskı veya mRNA yıkımı yoluyla gen ifadesini düzenlerler (Bartel, 2004; Ha ve Kim, 2014). Son yirmi yılda yapılan çalışmalar, miRNA'ların yalnızca fizyolojik süreçlerde değil, aynı zamanda çeşitli hastalıkların patogenezinde de görev yaptığını göstermiştir. Özellikle kanser gibi genetik ve epigenetik kontrol mekanizmalarının bozulduğu hastalıklarda, miRNA'lar hem tanısal hem de terapötik açıdan dikkat çeken moleküller haline gelmiştir (Anfossi vd., 2021; Hayes vd., 2022; Rupaimoole ve Slack, 2017).

Kanser, hücrel homeostazı sürdüren proliferasyon, apoptoz, hücre döngüsü kontrolü ve immün yanıt gibi temel biyolojik süreçlerin bozulması sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. Hanahan ve Weinberg'in ortaya koyduğu 'hallmarks of cancer' modeli, kanserleşme sürecinde hücrelerin kazandığı biyolojik özellikleri sistematik olarak tanımlar (Hanahan, 2022). Bu patolojik

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilim Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, ORCID:0000-0003-1455-7283

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

yeniden programlama yalnızca somatik mutasyonlar ve epigenetik değişikliklerle değil, aynı zamanda gen ekspresyonunu düzenleyen miRNA'lar aracılığıyla da yönlendirilir. Nitekim birçok miRNA, ya onkogenik etkiler göstererek tümör baskılayıcı mRNA'ları baskılamakta ya da tümör baskılayıcı olarak görev yaparak hücresel proliferasyonu, invazyonu ve metastazı sınırlamaktadır (Esquela-Kerscher ve Slack, 2006; Iorio ve Croce, 2012). Bu özellikleri sayesinde, miRNA'lar çeşitli kanserlerde hem tanısal biyobelirteç hem de potansiyel tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir (Mitchell vd., 2008; Schwarzenbach vd., 2014). Epigenetik kavramı, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ifadesini veya hücrenin fenotipik özelliklerini etkileyen kromatin yapısındaki değişiklikleri tanımlar (Oktav, 2025). Son yıllarda, epigenetik düzenleyiciler ile bağışıklık sisteminin etkileşimi, kanser mikroçevresi açısından önemli bir odak haline gelmiştir. Özellikle kromatin yeniden şekillenmesi ve DNA metilasyonunun immün hücre fonksiyonları üzerindeki etkilerini kapsamlı biçimde ortaya koymaktadır (Şentürk, 2025).

Bu bölümde, öncelikle miRNA'ların yapısı, biyogenezi ve moleküler işlevleri ele alınacak; ardından kanser biyolojisinin temel özellikleri (hallmarks of cancer) çerçevesinde miRNA'ların düzenleyici rollerine odaklanılacaktır. Farklı kanser türlerine özgü miRNA düzensizliklerine ilişkin örnekler sunulacak; bu moleküllerin tanı, prognoz ve tedavi süreçlerindeki potansiyel biyobelirteç ve terapötik hedef rollerine ilişkin bulgular güncel literatür kapsamında değerlendirilecektir.

2. Genel Bilgiler

2.1 miRNA'ların Keşfi ve Genel Özellikleri

MikroRNA'lar ilk kez 1993 yılında *Caenorhabditis elegans* (*C.elegans*) model organizmasında, gelişimsel zamanlamayı düzenleyen *lin-4* geni aracılığıyla tanımlanmıştır (Lee vd., 1993). Bu keşif, miRNA'ların yalnızca basit canlılara özgü olmadığı, aynı zamanda çok hücreli organizmalarda da gen ekspresyonunun evrimsel olarak korunmuş düzenleyicileri olduğunu göstermiştir. Daha sonraki

yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda, insan genomunda 2.600’ün üzerinde olgun miRNA tanımlanmış ve bu moleküllerin gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde kontrol ederek hücresel farklılaşma, proliferasyon, apoptoz ve stres yanıtı gibi temel biyolojik süreçlerde kritik roller üstlendiği ortaya konmuştur (Fromm vd., 2022; Ha ve Kim, 2014).

İnsan genomundaki miRNA genleri, çoğunlukla protein kodlamayan bölgelerde yer alır. Bu genler ya bağımsız promotorlara sahip olarak tek başlarına transkribe edilir ya da bazı durumlarda protein kodlayan genlerin intronları içinde, *mirtron* adı verilen yapılarla bulunurlar (Rodriguez vd., 2004). Olgun miRNA’lar, hedef mRNA’lara bağlanarak translasyonu inhibe eder veya mRNA yıkımını başlatırlar. Tek bir miRNA molek l , yüzlerce farklı mRNA transkriptini hedefleyebilirken, bir mRNA da çok sayıda farklı miRNA’nın hedefi olabilir. Bu karmaşık hedefleme yapısı, miRNA’lara hücresel gen ekspresyonunu hassas biçimde düzenleyen “ince ayar yapan” (fine-tuner) moleküller olarak önemli bir rol kazandırır (Filipowicz vd., 2008; Iorio ve Croce, 2012). Bu yönüyle miRNA’lar; hücresel farklılaşma, proliferasyon, apoptoz, stres yanıtı ve tümör gelişimi gibi pek çok fizyolojik ve patolojik sürecin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar.

2.2 miRNA Biyogenezi ve Gen Ekspresyonunu Düzenleme Mekanizması

Post-transkripsiyonel gen ekspresyonu düzenleme süreci, hücre içinde genlerin transkripsiyon sonrası aşamada nasıl ifade edileceğini kontrol eden çok aşamalı ve özgün bir mekanizmadır (Treiber vd., 2019). Bu süreç, genomdaki miRNA genlerinin RNA polimeraz II tarafından transkripsiyonu ile başlar ve ortaya çıkan uzun öncül transkriptler, primer miRNA (pri-miRNA) olarak adlandırılır. Çekirdek içindeki pri-miRNA’lar, RNaz III ailesinden Drosha enzimi ve kofaktörü DGCR8 aracılığıyla pre-miRNA formlarına dönüştürülür (Denli vd., 2004; Shirzad vd., 2025). Pre-miRNA, Exportin-5 aracılığıyla sitoplazmaya taşınır ve burada ikinci bir RNaz III enzimi olan Dicer tarafından kesilerek yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda çift sarmallı bir olgun miRNA

oluşturulur. Bu çift zincirden biri seçilerek RISC (RNA-induced silencing complex) adlı protein kompleksine yüklenir; olgun miRNA, bu kompleks aracılığıyla hedef mRNA'ların genellikle 3' UTR bölgelerine bağlanarak translasyonu baskılar ya da mRNA'nın yıkımını tetikleyerek gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde düzenler (Shirzad vd., 2025).

Bu mekanizma sayesinde miRNA'lar; hücre döngüsü, apoptoz, farklılaşma ve metabolizma gibi süreçleri yönlendirir. Örneğin miR-21, PTEN ve PDCD4 gibi tümör baskılayıcı genlerin ifadesini baskılayarak hücre proliferasyonunu destekler (Chan vd., 2005; Si vd., 2019). Let-7 ailesi ise RAS onkogenini hedef alarak tümör oluşumunu sınırlandırır; bu miRNA'nın azalması RAS aktivitesinin artmasına neden olabilir (Johnson vd., 2005; Hinger vd., 2018). Ayrıca, miRNA'lar eksozomlar yoluyla hücre dışına salınarak bağışıklık sistemi hücrelerini etkileyebilir; miR-21 ve miR-29a, Toll-like reseptörleri aktive ederek inflamatuvar ve tümör destekleyici yanıtları tetikleyebilir (Fabbri vd., 2012; Kwon vd., 2020). Bu çok yönlü etkileri sayesinde miRNA'lar, gen ekspresyonunu mRNA düzeyinde hedefleyerek kanser hücrelerinde ortaya çıkan yapısal ve işlevsel değişimlerin şekillenmesinde önemli bir rol oynar.

2.3. Kanserde miRNA'ların Rolü: Temel Biyolojik Özellikler

miRNA'lar, hücresel fizyolojiyi yöneten çok sayıda moleküler yolakta yer alan genlerin post-transkripsiyonel düzeyde eş zamanlı düzenlenmesini sağlayarak, tümör hücrelerinin biyolojik özelliklerinin şekillenmesinde merkezi bir rol oynar. Güncel literatür, miRNA'ların aynı zamanda malign dönüşüm sürecinde kazanılan temel fenotipik özelliklerin ortaya çıkışında da belirleyici olduğunu göstermektedir. Özellikle proliferatif sinyallerin artışı, büyüme baskılayıcı sinyallerden kaçış, apoptozun inhibisyonu gibi mekanizmalar, çeşitli onkojenik ve tümör baskılayıcı miRNA'lar aracılığıyla modüle edilmektedir (Tablo 1) (Van Roosbroeck vd., 2022).

Tablo 1. OnkomiR ve Tümör Baskılayıcı miRNA'ların Hedeflediği
Biyolojik Süreçler

Biyolojik Süreç	OnkomiR	Tümör Baskılayıcı miRNA	Kaynak
Proliferasyon	miR-21, miR-155	let-7 ailesi, miR-34a	Rhim ve ark., 2022
Apoptoz	miR-20a	miR-15a/16-1	Olawaju ve ark., 2024
Epitel-Mezenkimal Geçiş (EMT)	miR-10b, miR-21	miR-200 ailesi, miR-34a	Kim ve ark., 2024
Metastaz	miR-10b	miR-200 ailesi	Sun ve ark., 2022
Anjiyogenez	miR-210	miR-126	Zhao ve ark., 2021
İmmün Kaçış	miR-21, miR-29a	miR-34a	Salehi ve ark., 2023
Metabolik Yeniden Programlama	miR-210	miR-143, miR-122	Deng ve ark., 2022

OnkomiR olarak tanımlanan miR-21 ve miR-155, PTEN, TPM1 ve PDCD4 gibi tümör baskılayıcı genlerin translasyonunu baskılayarak hücre döngüsünün ilerlemesini ve hayatta kalma sinyallerinin devamlılığını desteklemektedir (Chan vd., 2005, Bautista-Sánchez vd., 2020; Rhim vd., 2022). Buna karşılık, let-7 ailesi ve miR-34a gibi tümör baskılayıcı miRNA'lar, RAS ve MYC gibi proliferasyonu teşvik eden onkogenlerin ekspresyonunu inhibe ederek hücre bölünmesini sınırlandırmakta ve tümör gelişimini baskılamaktadır (Takamizawa vd., 2004; Bracken vd., 2016; Song vd., 2021; Peng vd., 2022). Apoptoz mekanizmalarında da benzer bir denge dikkat çekmektedir; miR-15a/16-1 kümesi, BCL2 gibi anti-apoptotik genleri hedef alarak programlı hücre ölümünü indüklerken, miR-20a gibi bazı onkomiR'ler bu süreci baskılayarak hücre hayatta kalmayı desteklemektedir (Olawaju vd., 2024). Bu düzenleyici ağlar, miRNA'ların kanser biyolojisinde hücre proliferasyonu ve apoptoz dengesinin sağlanmasındaki kritik rollerini ortaya koymaktadır (Cimmino vd., 2005, Liu vd., 2018).

Ayrıca, miRNA'lar hücrel hareketlilik ve metastatik potansiyeli belirleyen epitel-mezenkimal geçiş (EMT) sürecinde de kritik rol oynar. miR-200 ailesi ve miR-34a, ZEB1/2 ve SNAIL gibi EMT indükleyici transkripsiyon faktörlerini hedef alarak epitel fenotipin korunmasına katkı sunarken; miR-10b gibi onkomiR'ler, hücrenin invazyon yeteneğini artıran genleri aktive ederek metastazi kolaylaştırır (Gregory vd., 2008; Ma vd., 2007, Feng vd., 2022; Sun vd., 2022). Anjiyogenez de miRNA'ların etkilediği bir başka önemli süreçtir. Hipoksiyle indüklenen miR-210, VEGF ekspresyonunu artırarak damar oluşumunu teşvik ederken; miR-126, pro-anjiyogenik sinyallerin aşırı aktivitesini sınırlayarak damar bütünlüğünü korur (Fasanaro vd., 2008; Fish vd., 2008, Feng vd., 2022, Annese vd., 2020; Zhao vd., 2021).

İmmün denetimden kaçış, kanser hücrelerinin tümör progresyonunu sürdürebilmesinde temel biyolojik süreçlerden biridir. miR-34a, PD-L1 mRNA'sını hedef alarak tümör hücrelerinin T hücrelerinden kaçışını engellerken; miR-21 ve miR-29a gibi tümör kaynaklı miRNA'lar, eksozomlar aracılığıyla immün hücrelerde Toll-like reseptörleri aktive ederek tümör destekleyici inflamatuvar yanıtların oluşmasına katkıda bulunabilir (Fabbri vd., 2012; Cortez vd., 2010, Qiang vd., 2020; Salehi vd., 2023). Bununla birlikte, metabolik yeniden programlama gibi tümör mikroçevresini ve hücrel adaptasyonu destekleyen süreçler de miRNA aracılı gen regülasyonu ile yakından ilişkilidir. miR-143, glikolizis enzimlerinden olan HK2'yi baskılayarak glikolitik döngüyü sınırlar; miR-122 ise lipid metabolizmasının dengesinde rol oynar (Fang vd., 2012; Chen vd., 2007; Vacante vd., 2019). Hipoksik koşullarda artan miR-210, mitokondriyal solunumu baskılayarak tümör hücrelerini daha verimli enerji üretimine yönlendirir (Schwarzenbach, 2024; Lian vd., 2023; Deng vd., 2022).

Tüm bu örnekler, miRNA'ların sadece gen düzeyinde değil, kanser biyolojisinin hemen her yönünü şekillendiren geniş kapsamlı düzenleyiciler olduğunu ortaya koymaktadır. Hem tümör baskılayıcı hem de onkogenik etkileri olabilen bu moleküller, kanserin tanısı, prognozu ve tedavisi açısından da önemli bir potansiyel taşımaktadır. Ancak miRNA'ların bu geniş kapsamlı düzenleyici

rolleri, tümörlerin köken aldığı doku tipine ve mikroçevresel özelliklerine bağlı olarak farklılık gösterebilmekte, dolayısıyla kanser türlerine özgü miRNA düzensizliklerinin anlaşılması, miRNA'ların klinik uygulamalara entegrasyonu açısından özel bir önem taşımaktadır (Moradi vd., 2025).

2.4. Kanser Türlerine Özgü OnkomiR ve Tümör Baskılayıcı miRNA'lar

Kanser biyolojisinde mikroRNA'ların (miRNA) işlevsel çeşitliliği giderek daha fazla önem kazanmakta olup, bazı miRNA'lar onkogenik (onkomiR) etkiler gösterirken bazıları tümör baskılayıcı roller üstlenmektedir. Her tümör tipi kendine özgü bir miRNA ekspresyon profili sergilemektedir. Bu profiller tanı ve prognozda olduğu kadar, tümörün biyolojik davranışlarında da etkili olabilir (Alhassan ve Rezvani, 2024). Aşağıdaki tabloda çeşitli kanser türleri ile ilişkilendirilmiş miRNA'ların değişimleri özetlenmiştir. Onkogenik etki gösteren (aşırı eksprese olan) miRNA'lar ve tümör baskılayıcı olup düzeyi azalan miRNA'lar yan yana verilmiştir (Tablo 2).

OnkomiR miR-21 neredeyse tüm solid tümörlerde (akciğer, meme, kolorektal, pankreas, karaciğer, prostat) artmış düzeyde ifade edilir ve PTEN, PDCD4 gibi tümör baskılayıcı genleri baskılayarak hücre proliferasyonu, invazyon ve kemoterapi direncini destekler (Rhim vd., 2022; Chi vd., 2022; Raniolo vd., 2021; Yanaihara vd., 2006; Markou vd., 2008). miR-155, immün yanıtın düzenlenmesinde rol alan bir miRNA olmakla birlikte, özellikle meme, akciğer ve lenfoid malignitelerde artış gösterir ve SHIP1 gibi negatif düzenleyicileri hedef alarak tümör gelişimini kolaylaştırır (Guo vd., 2022). miR-221/222 ise başta karaciğer (Wu vd., 2025) ve prostat kanserleri (Xie vd., 2024) olmak üzere pek çok tümörde aşırı eksprese edilmekte, p27, PTEN ve PUMA gibi genleri baskılayarak hücre döngüsünü hızlandırmakta ve metastatik potansiyeli artırmaktadır (Pei vd., 2023).

Buna karşılık, let-7 ailesi ve miR-34a, birçok tümör tipinde düşük ekspresyon gösteren tümör baskılayıcı miRNA'lar arasında yer alır (Singh vd., 2024). let-7 ailesi, RAS, MYC ve HMGA2 gibi güçlü onkogenleri baskılayarak

proliferasyonu sınırlar. miR-34a, p53 yolu üzerinden aktive olur ve c-Met, BCL2 gibi hedefleri aracılığıyla apoptoz ve hücre döngüsü duraklamasını sağlar (Singh vd., 2024; Takamizawa vd., 2004; He vd., 2007). Kolorektal kanserde baskılanmış olan miR-143/145 kümesi, KRAS ve ERK yolları üzerinden tümör baskılayıcı etkiler gösterir (Fu vd., 2023; Toiyama vd., 2013; Michael vd., 2003). miR-16, özellikle prostat kanserinde hücre döngüsünü G1 fazında durdurur (Rezaei ve diğ. 2024; Spahn vd., 2010). Karaciğere özgü miR-122, hepatoselüler karsinomda kaybolduğunda tümör gelişimi hızlanmakta ve sistemik tedavilere karşı direnç artmaktadır (Abbasifarid vd., 2025; Tsai vd., 2012; Pineau vd., 2010). Ayrıca miR-10b, meme ve pankreas kanserinde metastatik fenotipi artırırken, miR-200 ailesi ve miR-200c, epitel-mezenkimal geçişi (EMT) baskılayarak hücre farklılaşmasını ve invazyonu sınırlandırmaktadır (Peng vd., 2025; Ma vd., 2007; Gregory vd., 2008). Gastrik kanserde artan miR-223, inflamasyonu ve tümör progresyonunu desteklerken, tümör baskılayıcı miR-148a, hücre büyümesini ve metastazı önleyici etkiler sunar (Lucarini vd., 2023).

Tablo 2. Çeşitli kanser türlerinde karakteristik mikroRNA değişimleri ve rolleri

Kanser Türü	Onkogenik (Artmış) miRNA'lar	Tümör Baskılayıcı (Azalmış) miRNA'lar
Akciğer Kanseri	miR-21, miR-155, miR-221/222 (birçok akciğerde artmış) (Sweef vd., 2023)	let-7 ailesi, miR-34a (RAS ve diğer onkogenleri baskılar) (Sweef vd., 2023)
Meme Kanseri	miR-21, miR-155, miR-10b (invazyon ve metastazı artırır) (Raval vd., 2022; Peng vd., 2025)	miR-200 ailesi, miR-34a (EMT'yi ve kök hücre özelliğini baskılar) (Peng vd., 2025)
Kolorektal Kanser	miR-21, miR-17-92 kümesi (hücre büyümesini ve ANG'yi artırır) (Michas vd., 2023)	miR-143/145 kümesi, miR-34a (APC/yolak ve hücre döngüsünü kontrol eder) (Michas vd., 2023)

Kanser Türü Onkogenik (Artmış) miRNA'lar		Tümör Baskılayıcı (Azalmış) miRNA'lar
Prostat Kanseri	miR-21, miR-221/222 (PTEN ve p27 baskılanır, büyüme artar) (Luo ve Wen, 2024)	let-7 ailesi, miR-16 (RAS/Myc kontrolü ve hücre döngüsü duraklaması) (Luo ve Wen, 2024)
Karaciğer Kanseri	miR-221/222, miR-21 (HCC gelişiminde artmış; p27 ve PTEN baskısı) (Morishita vd., 2021)	miR-122, let-7 (Karaciğer spesifik enerji metabolizması ve RAS kontrolü) (Morishita vd., 2021)
Mide Kanseri	miR-21, miR-223 (artmış; proliferasyon ve metastazı destekler) (Lucarini vd., 2023)	miR-148a, miR-34a (azalmış; metastaz ve büyümeyi engelleyici) (Lucarini vd., 2023)
Pankreas Kanseri	miR-21, miR-155 (artmış; KRAS yolunu ve inflamasyonu sürdürür) (Chen vd., 2024)	miR-200c, miR-34a (azalmış; EMT ve metastazı baskılar) (Chen vd., 2024)

Bu bulgular, her malignitenin kendine özgü bir miRNA düzenleme profiline sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu profillerin ayrıntılı şekilde ortaya konması, söz konusu tümörün moleküler patogenezi anlamaya yardımcı olmanın yanı sıra, yeni tanısal ve prognostik biyobelirteçlerin geliştirilmesine de katkı sağlamaktadır. Nitekim günümüzde, özellikle kan ve idrar gibi non-invaziv örneklerde bu tür kanserle ilişkili miRNA'ların saptanmasına yönelik yoğun araştırmalar yürütülmektedir.

2.5. miRNA'ların Klinik Tanı ve Prognoz Belirteci Olarak Kullanım

miRNA kanserdeki anormal ekspresyonları, bu moleküllerin klinik tanı, prognoz ve tedavi takibinde biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Eksozomlar ve diğer veziküller aracılığıyla kana, idrara, tükürüğe salınabilmeleri ve RNaz enzimlerine karşı dirençli olmaları sayesinde, miRNA'lar dolaşımda kararlı biçimde bulunur ve non-invaziv likit biyopsi yaklaşımları için cazip adaylar haline gelmiştir (Ko vd., 2024; Parashar vd., 2024; Mitchell vd., 2008). Özofagus kanserinde kanda artan miR-192 ve miR-194, bronşiyal epitelde düşük bulunan miR-223 ve miR-146a gibi örnekler,

miRNA'ların erken tanıda klasik biyopsiye alternatif olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Huang vd., 2016; Mathe vd., 2009; Lebanony vd., 2009). Ayrıca, farklı tümör tiplerinin birbirinden ayrımında da miRNA panelleri önemli bir araç haline gelmiştir; örneğin lenfoma ile karsinom arasında yapılan analizlerde ayırt edici bir ifade profili elde edilebilmektedir (Hue vd., 2023). Bu yaklaşım, sadece tümör tiplerini ayırt etmekle kalmayıp, klasik biyopsiyle saptanması güç olan erken evre lezyonların tanımlanmasında da etkili olmuştur. Nitekim son yıllarda yapılan çalışmalar, kandaki çok sayıda miRNA'nın çoklu analiz edilmesiyle solid tümörlerin erken evrede yüksek doğrulukla tespit edilebildiğini ortaya koymaktadır. Bu süreci daha hassas ve uygulanabilir hale getiren en önemli gelişmelerden biri ise, yapay zekâ destekli analiz yöntemlerinin miRNA verilerini yüksek doğrulukla sınıflandırma kapasitesidir (Zhang vd., 2022).

miRNA düzeyleri aynı zamanda prognoz ve tedaviye yanıt açısından da bilgi verir; örneğin meme kanserinde miR-200b yüksekliği kötü prognozla, osteosarkomda miR-221/222 artışı metastaz riskiyle, kolorektal kanserde miR-21 düzeyi ise kemoterapi yanıtının düşüklüğüyle ilişkilendirilmiştir (Hao vd., 2023; Cittelly vd., 2010; Ragvegnini vd., 2019; Schee vd., 2013). Ayrıca miRNA'lar tedavi sürecinin izlenmesinde de rol oynar; örneğin miR-155 seviyesindeki değişim, tedaviye yanıtı yansıtılabilir (Anwar vd., 2020; Iorio vd., 2005). Belirli miRNA'lar kemoterapi direnciyle de bağlantılıdır: miR-125b meme kanserinde doksorubisin direnciyle, miR-21 ve miR-214 over kanserinde platin direnciyle, miR-150-5p ise kolorektal kanserde 5-FU direnciyle ilişkilidir (Huang vd., 2021; Zhou vd., 2010; Yang vd., 2008). Bu bulgular, kişiye özel tedavi stratejilerinin belirlenmesinde miRNA profilinin yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir. Bu doğrultuda bazı ticari ve akademik girişimlerle miRNA paneline dayalı tanı testleri geliştirilmiştir; örneğin GLISTEN testi, yedi miRNA'nın analiziyle erken evre hepatoselüler karsinomu yüksek doğrulukla saptayabilmektedir (Sayed vd., 2024; Borel vd., 2012). Bununla birlikte, örnekleme protokollerinin standardize edilememesi, veri normalizasyonundaki farklılıklar ve biyolojik heterojenite gibi teknik sınırlılıklar miRNA tabanlı analizlerin klinik uygulamaya entegrasyonunu

şu aşamada kısıtlamaktadır. Ancak bu zorluklara rağmen, mevcut literatür miRNA profillemesinin yakın gelecekte onkolojik tanı, prognoz belirleme ve tedavi stratejilerinin yönlendirilmesinde rutin bir klinik araç haline gelme potansiyelini güçlü biçimde desteklemektedir (Agarwal vd., 2015).

2.6. miRNA Temelli Terapötik Yaklaşımlar

miRNA kanser hücrelerinin gen ekspresyonunu ve fenotipini belirgin şekilde etkilemesi, bu moleküllerin terapötik hedef olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Temel olarak iki strateji geliştirilmiştir: onkomiRNA'ların baskılanması ve tümör baskılayıcı miRNA'ların etkinliğini geri kazandırılması. Her iki yaklaşım da preklinik ve klinik düzeyde aktif olarak araştırılmaktadır (Martino vd., 2025; Rupaimoole ve Slack, 2017).

2.6.1 OnkomiR İnhibisyonu (AntagomiR ve Anti-miR'lar):

OnkomiRNA'ların aşırı ekspresyonu, birçok kanser türünde tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına neden olarak malign hücre davranışlarını destekler. Bu nedenle, bu tür miRNA'ların fonksiyonlarını inhibe etmeye yönelik tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Anti-miR olarak adlandırılan sentetik oligonükleotidler, hedef miRNA ile komplementer baz eşleşmesi yaparak miRNA-mRNA etkileşimini bloke eder. Bu moleküllerin kimyasal olarak stabilize edilmiş versiyonları ise antagomiR olarak tanımlanır (Martino vd., 2025). Örneğin, miR-21'in anti-miR-21 ile inhibe edilmesi, PTEN ve PDCD4 gibi tümör baskılayıcı genlerin yeniden ekspresyonunu mümkün kılarak hücre proliferasyonunu azaltabilmektedir (Rhim vd., 2022; Trang vd., 2010).

Anti-miR temelli yaklaşımların avantajı, tek bir molekül aracılığıyla birden fazla onkogenik yolun aynı anda baskılanabilmesidir. Ancak bu geniş etki profili, aynı zamanda normal hücrelerde istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına da neden olabilir (Singh vd., 2021). Anti-miR moleküllerinin terapötik etkinliğini artırmak ve sistemik yan etkileri azaltmak amacıyla, hedef dokuya seçici dağılım sağlayan lipid nanopartiküller, antikör-konjugatlar ve tümöre özgü ligandlarla yönlendirilmiş taşıyıcı sistemler geliştirilmektedir (Agarwal vd., 2015).

2.6.2 Tumor Baskılayıcı miRNA Replasmanı (Mimetikler): Tumor baskılayıcı miRNA'ların azaldığı veya tamamen kaybolduğu kanserlerde, bu moleküllerin yerine sentetik miRNA'lar verilerek hücrel işlevler yeniden düzenlenebilir. "miRNA mimetikleri" olarak adlandırılan bu moleküller, doğal miRNA'larla aynı diziyi taşıy ve RISC kompleksine entegre olarak işlev görür. Yeni nesil miRNA terapileri, daha güvenli taşıyıcılar ve modifiye dizilerle desteklenmektedir. miR-29 mimetikleri (MRG-201), miR-16/34 kombinasyonları ve metabolik hedefli miR-143 gibi moleküller çeşitli prelinik ve klinik çalışmalarda test edilmektedir (Wiggins vd., 2020). miRNA'ların çok sayıda hedefi aynı anda düzenleyebilmesi, onları klasik monospesifik hedefli ajanlara kıyasla daha geniş etki profiline sahip birer aday haline getirmektedir. Ancak bu durum aynı zamanda istenmeyen etkilerin riskini artırmaktadır. Bu nedenle hedef özgüllüğünün artırılması ve doz optimizasyonu klinik başarı için kritik önemdedir (Martino vd., 2025).

Özetle, miRNA temelli tedavi yaklaşımları halen erken araştırma aşamasındadır. İlk klinik denemelerde karşılaşılan immün yanıt, dağılım spesifikliğı ve toksisite gibi sorunlar, bu stratejilerin uygulanabilirliğı açısından önemli sınırlılıklar oluşturmaktadır. Ancak bu zorluklar, uygun hedef seçimi, gelişmiş taşıyıcı sistemler ve moleküler modifikasyonlarla aşılabılır niteliktedir (Rupaimoole ve Slack, 2017). miRNA'ların küçük boyutlu yapıları, kimyasal olarak sentezlenebilir olmaları ve birçok onkogenik yolak üzerinde eşzamanlı düzenleyici etki gösterebilmeleri, onları gelecekte çoklu hedefli tedavi stratejileri için değerli adaylar haline getirmektedir. Bu bağlamda, güvenlik profili optimize edilmiş anti-miR molekülleri ve miRNA mimetiklerinin hem monoterapi olarak hem de immünoterapi veya kemoterapi ile kombine biçimde kullanımı, ileri faz klinik çalışmalarda değerlendirilmeye devam etmektedir (Rupaimoole ve Slack, 2017; Wiggins vd., 2020; Chakraborty vd., 2021).

3. Sonuç

MikroRNA'lar, kanserin moleküler patogeneğinde gen ekspresyonunun kontrolünü sağlayan temel dzenleyici moleküller olarak tanımlanmaktadır (Martino ve diğ., 2025) Bu k      RNA'lar, onkogenlerin aktivasyonu ve t    r baskılayıcıların susturulması gibi s     leri etkileyerek h   re proliferasyonu, apoptoz, metastaz, anjiyogenez ve immün yanıtta sorumlu yollara müdahale edebilir. Mevcut literatür, miRNA'ların hem kanserin olu  şumunda hem de ilerlemesinde merkezi bir rol üstlendiğini ve bu nedenle tanisal, prognostik ve terapötik yaklaşımlar için g     l   adaylar olduğunu göstermektedir.

Klinik ve transkripsiyonel araştırmalarda, miRNA profillerinin kan, plazma gibi sıvı biyopsi örneklerinden tespit edilebilir olması, non-invaziv tanı ve izleme stratejilerinde miRNA'ları ön plana çıkarmaktadır. Ayrıca, onkogenik miRNA'ların baskılanması ve t    r baskılayıcı miRNA'ların yerine konmasına dayalı tedavi stratejileri, umut verici preklinik sonuçların ardından erken faz klinik denemelere geçmiştir (Ma vd., 2025). Bu giri  şimler, miRNA tabanlı terapilerin teorik olarak uygulanabilir olduğunu ortaya koymuştur. Ancak klinik başarı için, bu moleküllerin hedef dokulara özgü şekilde taşınması, bağışıklık sisteminde istenmeyen yanıtlar olu  şturmaması ve vücutta uygun dağılım ve kararlılık göstermesi gerekmektedir (Rupaimoole ve Slack, 2017; Chakraborty vd., 2020). Dolayısıyla, bu teknik engellerin a  ılması, miRNA terapilerinin rutin klinik kullanıma geçebilmesi açısından kritik önemdedir.

Gelecekte, miRNA temelli stratejilerin; yapay zekâ destekli hedef analizleri, tek h   re düzeyinde ekspresyon profillemesi, mekansal dağılım haritalaması ve gen düzenleme teknolojileriyle entegre edilerek ki  şiselle  tirilmi   tedavi yaklaşımlarına dönüşmesi beklenmektedir. 2024 Nobel Tıp   d    'n  n mikroRNA'ların gen düzenlemesindeki temel rollerine ithafen verilmiş olması, bu moleküllerin biyomedikal araştırmalar ve klinik uygulamalardaki stratejik önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Sonuç olarak, mikroRNA'lar kanserin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlayan ve aynı zamanda tanı, prognoz ve tedavi alanlarında hedeflenebilir biyomoleküller olarak önemli bir potansiyel sunmaktadır.

Kaynakça

- Abbasifarid, A., Dorostkar, R., & Ghalavand, M. (2025). miR-122 shows potential as a biomarker and therapeutic target in NSCLC by inhibiting WNT/ β -catenin and PI3K/AKT pathways and key transcription factors linked to EMT and metastasis. *Heliyon*, 11(6).
- Agarwal V, Bell GW, Nam JW, Bartel DP. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs. *Elife*. 2015 Aug 12;4:e05005. doi: 10.7554/eLife.05005.
- Al-hassan, A., & Rezvani, Z. (2024). miRNAs: Potential as biomarkers and therapeutic targets for cancer. *Journal of Biomedicine and Biochemistry*, 3(3), 1-8.
- Annese, T., Tamma, R., De Giorgis, M., & Ribatti, D. (2020). microRNAs biogenesis, functions and role in tumor angiogenesis. *Frontiers in oncology*, 10, 581007.
- Anwar, S. L., Tanjung, D. S., Fitria, M. S., Kartika, A. I., Sari, D. N. I., Rakhmina, D., ... & Aryandono, T. (2020). Dynamic changes of circulating Mir-155 expression and the potential application as a non-invasive biomarker in breast cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 21(2), 491.
- Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2), 281–297.
- Bautista-Sánchez, D., Arriaga-Canon, C., Pedroza-Torres, A., De La Rosa-Velázquez, I. A., González-Barrios, R., Contreras-Espinosa, L., ... & Herrera, L. A. (2020). The promising role of miR-21 as a cancer biomarker and its importance in RNA-based therapeutics. *Molecular therapy Nucleic acids*, 20, 409-420.
- Borel, F., Konstantinova, P., & Jansen, P. L. (2012). Diagnostic and therapeutic potential of miRNA signatures in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*, 56(6), 1371-1383.

- Bracken, C. P., Scott, H. S., & Goodall, G. J. (2016). A network-biology perspective of microRNA function and dysfunction in cancer. *Nature Reviews Genetics*, 17(12), 719-732.
- Chakraborty, C., Sharma, A. R., Sharma, G., & Lee, S. S. (2021). Therapeutic advances of miRNAs: A preclinical and clinical update. *Journal of advanced research*, 28, 127-138.
- Chan, J. A., Krichevsky, A. M., & Kosik, K. S. (2005). MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Research*, 65(14), 6029–6033.
- Chen Y, Stallings RL. Differential patterns of microRNA expression in neuroblastoma are correlated with prognosis, differentiation, and apoptosis. *Cancer Res*. 2007 Feb 1;67(3):976-83.
- Chen, C., Demirkhanyan, L., & Gondi, C. S. (2024). The multifaceted role of miR-21 in pancreatic cancers. *Cells*, 13(11), 948.
- Chi, L. H., Cross, R. S., Redvers, R. P., Davis, M., Hediye-Zadeh, S., Mathivanan, S., ... & Anderson, R. L. (2022). MicroRNA-21 is immunosuppressive and pro-metastatic via separate mechanisms. *Oncogenesis*, 11(1), 38.
- Cimmino, A., Calin, G. A., Fabbri, M., Iorio, M. V., Ferracin, M., Shimizu, M., ... & Croce, C. M. (2005). miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(39), 13944–13949.
- Cittelly DM, Das PM, Salvo VA, Fonseca JP, Burow ME, Jones FE. Oncogenic HER2Δ16 16 suppresses miR-15a/16 and deregulates BCL-2 to promote endocrine resistance of breast tumors. *Carcinogenesis*. 2010 Dec;31(12):2049-57. doi: 10.1093/carcin/bgq192. Epub 2010 Sep 27.
- Cortez MA, Ivan C, Zhou P, Wu X, Ivan M, Calin GA. microRNAs in cancer: from bench to bedside. *Adv Cancer Res*. 2010;108:113-57. doi: 10.1016/B978-0-12-380888-2.00004-2.

- Denli, A. M., Tops, B. B., Plasterk, R. H., Ketting, R. F., & Hannon, G. J. (2004). Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature*, 432(7014), 231–235.
- Esquela-Kerscher, A., & Slack, F. J. (2006). Oncomirs—microRNAs with a role in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 6(4), 259–269. <https://doi.org/10.1038/nrc1840>
- Fabbri, M., Paone, A., Calore, F., Galli, R., Gaudio, E., Santhanam, R., ... & Croce, C. M. (2012). MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(31), E2110–E2116.
- Fang, R., Xiao, T., Fang, Z., Sun, Y., Li, F., Gao, Y., ... & Ji, H. (2012). MicroRNA-143 (miR-143) regulates cancer glycolysis via targeting hexokinase 2 gene. *Journal of Biological Chemistry*, 287(27), 23227–23235.
- Fasanaro, P., D'Alessandra, Y., Di Stefano, V., Melchionna, R., Romani, S., Pompilio, G., ... & Martelli, F. (2008). MicroRNA-210 modulates endothelial cell response to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand Ephrin-A3. *Journal of Biological Chemistry*, 283(23), 15878–15883.
- Feng, J., Hu, S., Liu, K., Sun, G., & Zhang, Y. (2022). The role of MicroRNA in the regulation of tumor epithelial–mesenchymal transition. *Cells*, 11(13), 1981.
- Filipowicz, W., Bhattacharyya, S. N., & Sonenberg, N. (2008). Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: Are the answers in sight? *Nature Reviews Genetics*, 9(2), 102–114.
- Fish, J. E., Santoro, M. M., Morton, S. U., Yu, S., Yeh, R. F., Wythe, J. D., ... & Srivastava, D. (2008). miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Developmental Cell* 15(2), 272–284.
- Fromm B, Høye E, Domanska D, Zhong X, Aparicio-Puerta E, Ovchinnikov V, Umu SU, Chabot PJ, Kang W, Aslanzadeh M, Tarbier M, Mármol-Sánchez

- E, Urgese G, Johansen M, Hovig E, Hackenberg M, Friedländer MR, Peterson KJ.(2022) MirGeneDB 2.1: toward a complete sampling of all major animal phyla. *Nucleic Acids Res*, 7;50(D1):D204-D210.
- Fu, J., Imani, S., Wu, M. Y., & Wu, R. C. (2023). MicroRNA-34 Family in Cancers: Role, Mechanism, and Therapeutic Potential. *Cancers*, 15(19), 4723.
- Gregory, P. A., Bert, A. G., Paterson, E. L., Barry, S. C., Tsykin, A., Farshid, G., ... & Goodall, G. J. (2008). The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nature Cell Biology*, 10(5), 593–601.
- Guo, J., Zhong, L., & Momeni, M. R. (2024). MicroRNA-155 and its exosomal form: Small pieces in the gastrointestinal cancers puzzle. *Cell Biology and Toxicology*, 40(1), 77.
- Ha, M., & Kim, V. N. (2014). Regulation of microRNA biogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(8), 509–524. <https://doi.org/10.1038/nrm3838>
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46.
- Hao, Y. J., Yang, C. Y., Chen, M. H., Chang, L. W., Lin, C. P., Lo, L. C., ... & Tseng, F. G. (2022). Potential values of circulating microRNA-21 to predict early recurrence in patients with colorectal cancer after treatments. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 2400.
- He, L., He, X., Lowe, S. W., & Hannon, G. J. (2007). microRNAs join the p53 network—another piece in the tumour-suppression puzzle. *Nature Reviews Cancer*, 7(11), 819-822.
- Hinger, S. A., Cha, D. J., Franklin, J. L., Higginbotham, J. N., Dou, Y., Ping, J., ... & Patton, J. G. (2018). Diverse long RNAs are differentially sorted into extracellular vesicles secreted by colorectal cancer cells. *Cell reports*, 25(3), 715-725.

- Huang, L., Li, F., Deng, P., & Hu, C. (2016). MicroRNA-223 promotes tumor progression in lung cancer A549 cells via activation of the NF- κ B signaling pathway. *Oncology research*, 24(6), 405.
- Hue, S. S. S., Jin, Y., Cheng, H., Bin Masroni, M. S., Tang, L. W. T., Ho, Y. H., ... & Tan, S. Y. (2023). Tissue-specific microRNA expression profiling to derive novel biomarkers for the diagnosis and subtyping of small b-cell lymphomas. *Cancers*, 15(2), 453.
- Iorio, M. V., & Croce, C. M. (2012). MicroRNA involvement in human cancer. *Carcinogenesis*, 33(6), 1126–1133. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs140>
- Iorio, M. V., Ferracin, M., Liu, C. G., Veronese, A., Spizzo, R., Sabbioni, S., ... & Croce, C. M. (2005). MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer research*, 65(16), 7065-7070.
- Johnson, S. M., Grosshans, H., Shingara, J., Byrom, M., Jarvis, R., Cheng, A., ... & Slack, F. J. (2005). RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell*, 120(5), 635-647.
- Kim, K., Jung, K. O., Oh, S., Kim, Y. H., Lee, S. Y., Hong, S., ... & Youn, H. (2024). Radiation-induced exosomal miR-21 enhances tumor proliferation and invasiveness in breast cancer: implications for poor prognosis in radiotherapy patients. *Experimental hematology & oncology*, 13(1), 120.
- Ko, S. Y., Lee, W., & Naora, H. (2024). Harnessing microRNA-enriched extracellular vesicles for liquid biopsy. *Frontiers in molecular biosciences*, 11, 1356780.
- Kwon, Y., Kim, M., Kim, Y., Jung, H. S., & Jeoung, D. (2020). Exosomal microRNAs as mediators of cellular interactions between cancer cells and macrophages. *Frontiers in immunology*, 11, 1167.
- Lebanony, D., Benjamin, H., Gilad, S., Ezagouri, M., Dov, A., Ashkenazi, K., ... & Mansukhani, M. (2009). Diagnostic assay based on hsa-miR-205 expression distinguishes squamous from nonsquamous non-small-cell lung carcinoma. *Journal of clinical oncology*, 27(12), 2030-2037.

- Lee, R. C., Feinbaum, R. L., & Ambros, V. (1993). The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 75(5), 843–854.
- Li, J., Tan, S., Kooger, R., Zhang, C., & Zhang, Y. (2014). MicroRNAs as novel biological targets for detection and regulation. *Chemical Society Reviews*, 43(2), 506-517.
- Lian, M., Mortoglou, M., & Uysal-Onganer, P. (2023). Impact of hypoxia-induced miR-210 on pancreatic cancer. *Current Issues in Molecular Biology*, 45(12), 9778-9792.
- Liu, T., Xu, Z., Ou, D., Liu, J., & Zhang, J. (2019). The miR-15a/16 gene cluster in human cancer: A systematic review. *Journal of cellular physiology*, 234(5), 5496-5506.
- Lucarini, V., Nardozi, D., Angiolini, V., Benvenuto, M., Focaccetti, C., Carrano, R., ... & Masuelli, L. (2023). Tumor Microenvironment Remodeling in Gastrointestinal Cancer: Role of miRNAs as Biomarkers of Tumor Invasion. *Biomedicines*, 11(6), 1761.
- Luo, X., & Wen, W. (2024). MicroRNA in prostate cancer: from biogenesis to applicative potential. *BMC urology*, 24(1), 244.
- Ma, L., Guo, H., Zhao, Y., Liu, Z., Wang, C., Bu, J., ... & Wei, J. (2024). Liquid biopsy in cancer: current status, challenges and future prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 336.
- Ma, L., Teruya-Feldstein, J., & Weinberg, R. A. (2007). Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature*, 449(7163), 682–688.
- Markou, A., Tsaroucha, E. G., Kaklamanis, L., Fotinou, M., Georgoulas, V., & Lianidou, E. S. (2007). Prognostic value of mature microRNA-21 and microRNA-205 overexpression in non-small cell lung cancer by quantitative real-time RT-PCR. *Clinical Chemistry*, 54(10), 1696–1704.
- Martino, M. T. D., Tagliaferri, P., & Tassone, P. (2025). MicroRNA in cancer therapy: breakthroughs and challenges in early clinical

- applications. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 44(1), 126.
- Mathe, E. A., Nguyen, G. H., Bowman, E. D., Zhao, Y., Budhu, A., Schetter, A. J., ... & Harris, C. C. (2009). MicroRNA expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus: Associations with survival. *Clinical Cancer Research*, 15(19), 6192–6200.
- Michael, M. Z., O'Connor, S. M., van Holst Pellekaan, N. G., Young, G. P., & James, R. J. (2003). Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Molecular Cancer Research*, 1(12), 882–891.
- Michas, A., Michas, V., Anagnostou, E., Galanopoulos, M., Tolia, M., & Tsoukalas, N. (2023). The clinical significance of MicroRNAs in Colorectal Cancer Signaling pathways: a review. *Global Medical Genetics*, 10(04), 315–323.
- Mitchell, P. S., Parkin, R. K., Kroh, E. M., Fritz, B. R., Wyman, S. K., Pogosova-Agadjanyan, E. L., ... & Tewari, M. (2008). Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(30), 10513–10518.
- Morishita, A., Oura, K., Tadokoro, T., Fujita, K., Tani, J., & Masaki, T. (2021). MicroRNAs in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma: a review. *Cancers*, 13(3), 514.
- Olarewaju, O., Hu, Y., Tsay, H. C., Yuan, Q., Eimterbäumer, S., Xie, Y., ... & Balakrishnan, A. (2024). MicroRNA miR-20a-5p targets CYCS to inhibit apoptosis in hepatocellular carcinoma. *Cell Death & Disease*, 15(6), 456.
- Parashar, D., Mukherjee, T., Gupta, S., Kumar, U., & Das, K. (2024). MicroRNAs in extracellular vesicles: a potential role in cancer progression. *Cellular Signalling*, 121, 111263.
- Pedroza-Torres, A., Romero-Córdoba, S. L., Justo-Garrido, M., Salido-Guadarrama, I., Rodríguez-Bautista, R., Montaña, S., ... & Herrera, L. A. (2019). MicroRNAs in tumor cell metabolism: roles and therapeutic opportunities. *Frontiers in oncology*, 9, 1404.

- Pei, H. Z., Peng, Z., Zhuang, X., Wang, X., Lu, B., Guo, Y., ... & Chen, Y. (2023). miR-221/222 induce instability of p53 By downregulating deubiquitinase YOD1 in acute myeloid leukemia. *Cell Death Discovery*, 9(1), 249.
- Peng, J., Liu, W., Tian, J., Shu, Y., Zhao, R., & Wang, Y. (2025). Non-coding RNAs as key regulators of epithelial-mesenchymal transition in breast cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 13, 1544310.
- Pineau, P., Volinia, S., McJunkin, K., Marchio, A., Battiston, C., Terris, B., ... & Croce, C. M. (2010). miR-221 overexpression contributes to liver tumorigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(1), 264–269.
- Qiang, J., Zhu, X. W., He, J., Tao, Y. F., Bao, J. W., Zhu, J. H., & Xu, P. (2020). miR-34a regulates the activity of HIF-1a and P53 signaling pathways by promoting GLUT1 in genetically improved farmed tilapia (GIFT, *Oreochromis niloticus*) under hypoxia stress. *Frontiers in Physiology*, 11, 670.
- Raniolo, S., Unida, V., Vindigni, G., Stolfi, C., Iacovelli, F., Desideri, A., & Biocca, S. (2021). Combined and selective miR-21 silencing and doxorubicin delivery in cancer cells using tailored DNA nanostructures. *Cell Death & Disease*, 12(1), 7.
- Raval, A., Joshi, J., & Shah, F. (2022). Significance of metastamiR-10b in breast cancer therapeutics. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 34(1), 19.
- Ravegnini, G., Cargnin, S., Sammarini, G., Zanotti, F., Bermejo, J. L., Hrelia, P., ... & Angelini, S. (2019). Prognostic role of miR-221 and miR-222 expression in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancers*, 11(7), 970.
- Rezaei, S., Abadi, M. H. J. N., Bazyari, M. J., Jalili, A., Oskuee, R. K., & Aghae-Bakhtiari, S. H. (2024). Dysregulated microRNAs in prostate cancer: In silico prediction and in vitro validation. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 27(5), 611.

- Rhim, J., Baek, W., Seo, Y., & Kim, J. H. (2022). From molecular mechanisms to therapeutics: understanding MicroRNA-21 in cancer. *Cells*, *11*(18), 2791.
- Rodriguez, A., Griffiths-Jones, S., Ashurst, J. L., & Bradley, A. (2004). Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Research*, *14*(10a), 1902–1910. <https://doi.org/10.1101/gr.2722704>
- Rui, X., Zhao, H., Xiao, X., Wang, L., Mo, L., & Yao, Y. (2018). MicroRNA-34a suppresses breast cancer cell proliferation and invasion by targeting Notch1. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *16*(6), 4387–4392.
- Rupaimoole, R., & Slack, F. J. (2017). MicroRNA therapeutics: Towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, *16*(3), 203–222. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.246>
- Schee, K., Lorenz, S., Worren, M. M., Günther, C. C., Holden, M., Hovig, E., ... & Flatmark, K. (2013). Deep sequencing the microRNA transcriptome in colorectal cancer. *PLoS ONE*, *7*(6), e40623.
- Schwarzenbach, H. (2024). Clinical Implementation of MicroRNAs in Cancer Immunology. *International Journal of Translational Medicine*, *4*(1), 53–71.
- Schwarzenbach, H., Nishida, N., Calin, G. A., & Pantel, K. (2014). Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, *11*(3), 145–156.
- Shirzad, S., Eterafi, M., Karimi, Z., & Barazesh, M. (2025). MicroRNAs involved in colorectal cancer, a rapid mini-systematic review. *BMC cancer*, *25*(1), 1–15.
- Si, W., Shen, J., Zheng, H., & Fan, W. (2019). The role and mechanisms of action of microRNAs in cancer drug resistance. *Clinical epigenetics*, *11*, 1–24.
- Singh, S., Saxena, S., Sharma, H., Paudel, K. R., Chakraborty, A., MacLoughlin, R., ... & Dua, K. (2024). Emerging role of tumor suppressing microRNAs

- as therapeutics in managing non-small cell lung cancer. *Pathology-Research and Practice*, 256, 155222.
- Spahn, M., Kneitz, B., Scholz, C. J., Stenger, N., Rudiger, T., Strobel, P., ... & Kneitz, S. (2010). Expression of microRNA-221 is progressively reduced in aggressive prostate cancer and metastasis and predicts clinical recurrence. *International Journal of Cancer*, 127(2), 394–403.
- Szafranska, A. E., Doleshal, M., Edmunds, H. S., Gordon, S., Luttes, J., Munding, J. B., ... & Real-time RT-PCR. (2008). Analysis of microRNAs in pancreatic fine-needle aspirates can classify benign and malignant tissues. *Clinical Cancer Research*, 13(11), 3607–3614.
- Şentürk, Ş. (2025). *DNA Paketlenmesi: Histonlar, Protaminler*. Sağlıkta İnovasyon ve Bilimsel Yaklaşımlar. Dunar Yayınları. ISBN: 978-625-5551-60-3
- Takamizawa, J., Konishi, H., Yanagisawa, K., Tomida, S., Osada, H., Endoh, H., ... & Takahashi, T. (2004). Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Research*, 64(11), 3753–3756.
- Toiyama, Y., Hur, K., Tanaka, K., Inoue, Y., Kusunoki, M., Boland, C. R., & Goel, A. (2013). Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(12), 849–859.
- Trang, P., Medina, P. P., Wiggins, J. F., Ruffino, L., Kelnar, K., Omotola, M., ... & Weidhaas, J. B. (2010). Regression of murine lung tumors by the let-7 microRNA. *Oncogene*, 29(11), 1580–1587.
- Treiber, T., Treiber, N., & Meister, G. (2019). Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nature reviews Molecular cell biology*, 20(1), 5-20.
- Tsai, W. C., Hsu, P. W. C., Lai, T. C., Chau, G. Y., Lin, C. W., Chen, C. M., ... & Tsou, A. P. (2009). MicroRNA-122, a tumor suppressor microRNA that

- regulates intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 49(5), 1571-1582.
- Vacante, F., Denby, L., Sluimer, J. C., & Baker, A. H. (2019). The function of miR-143, miR-145 and the MiR-143 host gene in cardiovascular development and disease. *Vascular Pharmacology*, 112, 24-30.
- Van Roosbroeck, K., & Calin, G. A. (2017). Cancer hallmarks and MicroRNAs: the therapeutic connection. *Advances in cancer research*, 135, 119-149.
- Wiggins, J. F., Ruffino, L., Kelnar, K., Omotola, M., Patrawala, L., Brown, D., & Bader, A. G. (2010). Development of a lung cancer therapeutic based on the tumor suppressor microRNA-34. *Cancer research*, 70(14), 5923-5930.
- Wu, Y., Ji, Y., Mu, R., Pan, J., Fan, R., Zhao, Y., & Liang, S. (2025). The Biological Role of the Signal Transducer and Activator of Transcription 1 (STAT1)-miR-221/222-3p-p21 Activated Kinase 1 (PAK1) Axis in Experimental Periodontitis: activation of the STAT1/STAT1-miR-221/222-3p-PAK1 axis in periodontitis. *Inflammation*, 1-16.
- Xie, B., Cheng, B., He, L., Liu, Y., & He, N. (2024). HO-1 attenuates testicular ischaemia/reperfusion injury by activating the phosphorylated C-jun-miR-221/222-TOX pathway. *Heliyon*, 10(3).
- Yang, H., Kong, W., He, L., Zhao, J. J., O'Donnell, J. D., Wang, J., ... & Huang, S. (2008). MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN. *Cancer Research*, 68(2), 425-433.
- Yang, L., Yang, S., Ren, C., Liu, S., Zhang, X., & Sui, A. (2022). Deciphering the roles of miR-16-5p in malignant solid tumors. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 148, 112703.

2. Bölüm

Mikrobiyotanın Güncel Yeni Bir Paradigma Olarak Yükselişi Mikrobiyotanın Klinik Entegrasyonu: Modern Tıpta Değişen Paradigmalar

Mürüvvet ABBAK^{1,2}

1. Giriş

Son yıllarda insan sağlığına dair yaklaşımlar, mikrobiyotanın fizyolojik süreçlerdeki merkezi rolünün keşfiyle birlikte köklü bir değişim geçirmektedir. Özellikle gastrointestinal sistem başta olmak üzere, vücudun çeşitli bölgelerinde yaşayan trilyonlarca mikroorganizma; konakçı organizma ile simbiyotik bir denge içerisinde varlığını sürdürmektedir. Bu homeostatik denge bozulduğunda ise pek çok kronik hastalık, otoimmün bozukluk ve nöropsikiyatrik rahatsızlığın temelinde yer alan disbiyotik durumlar ortaya çıkabilmektedir (Flores-Treviño vd., 2025). Uygunsuz antibiyotik kullanımı, uzun süreli hastanede kalışlar ve çevresel faktörlerdeki değişiklikler gibi unsurlar disbiyozu tetikleyerek *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Clostridioides difficile* gibi fırsatçı patojenlerin baskın hale gelmesine neden olabilmektedir (Sandu vd., 2025).

Bu bilimsel veriler ışığında, mikrobiyota temelli tedavilerin klinik uygulamalara entegrasyonu giderek daha fazla gündeme gelmiştir. Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), canlı biyoterapötik ürünler (LBP), prebiyotikler, probiyotikler, sinbiyotik kombinasyonlar ve mikrobiyota-beyin eksenine odaklanan psikobiyotik yaklaşımlar gibi müdahaleler, modern tedavi

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Koçarlı Meslek Yüksekokulu,
ORCID:0000-0001-7743-6265

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilim Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi

stratejilerine entegre edilmeye başlanmıştır (Beltrán-Velasco & Clemente-Suárez, 2025; Davoutis & Gkiafi, 2024; Yadav vd., 2022 ;Markowiak & Śliżewska 2017).

Mikrobiyota odaklı müdahalelerin yalnızca gastrointestinal hastalıklarla sınırlı kalmayıp; nörolojik bozukluklar, psikiyatrik durumlar ve onkolojik tedavi süreçlerinde destekleyici olarak kullanılabileceği çeşitli çalışmalarla ortaya konulmaktadır. Özellikle erken yaşta müdahale edilen çocukluk çağı psikiyatrik bozukluklarında, mikrobiyota-gut-beyin eksenini hedeflenerek geliştirilen terapötik yaklaşımlar dikkat çekmektedir (Cui vd., 2025).

Bununla birlikte, mikrobiyota bazlı tedavilerin klinik uygulamalara entegrasyonunda hâlen aşılması gereken önemli bilimsel, etik ve regülasyonel zorluklar mevcuttur. Avrupa Farmakopesi gibi düzenleyici otoriteler tarafından tanımlanan "mikrobiyota bazlı ürünler (MBP)" ve yapay zekâ destekli klinik veri analizleri, bu alandaki standardizasyon çabalarına katkı sunmaktadır (Manrique & Montero, 2024). Öte yandan, bireyselleştirilmiş tıp yaklaşımları çerçevesinde gerçekleştirilen mikrobiyom analizleri ile hasta profillemesi yapılabilmesi, mikrobiyota temelli tedavilerin daha etkili ve hedefe yönelik bir şekilde uygulanmasına imkân tanımaktadır (Filippou vd., 2024).

2. Genel Bilgiler

2.1. Mikrobiyota Kompozisyonu ve Dinamikleri

İnsan mikrobiyotası, özellikle gastrointestinal sistemde yoğunlaşmış yaklaşık 100 trilyon mikroorganizmayı barındıran, karmaşık ve dinamik bir ekosistemdır. Bu mikrobiyal topluluk; bakteriler, arkealar, mantarlar, virüsler ve protistalardan oluşur. Kalın bağırsak en yoğun mikrobiyal yükü taşıyan bölgeyken; ağız boşluğu, cilt, vajina ve akciğer gibi mukozal yüzeyler de zengin mikrobiyal habitatlardır.

Mikrobiyota kompozisyonu; doğum şekli, beslenme tarzı, antibiyotik kullanımı, çevresel maruziyetler ve genetik yapı gibi çok sayıda faktörün etkileşimiyle şekillenmektedir (Manrique & Montero, 2024). Örneğin sezaryen

doğumla dünyaya gelen bebeklerde mikrobiyal kolonizasyon gecikebilmekte ve bu durum bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını olumsuz etkileyebilmektedir. Yaşamın erken dönemlerinde şekillenen mikrobiyota, bağışıklık sisteminin eğitilmesinde kilit rol oynar ve ilerleyen yaşlarda ortaya çıkabilecek hastalıklara karşı bireyin yatkınlığını belirleyebilir (Flores-Treviño vd., 2025).

Mikrobiyota, durağan bir yapı olmayıp; antibiyotik kullanımı, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, enfeksiyonlar ve psikososyal stres gibi faktörlere bağlı olarak sürekli bir dönüşüm geçirir. Bu faktörlerin etkisiyle bozulan mikrobiyal çeşitlilik ve stabilite, disbiyoz adı verilen bir duruma neden olur. Disbiyoz; inflamatuvar yanıtları tetikleyerek konakçı sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir ve hastalık süreçlerinin başlamasında rol oynayabilir (Davoutis & Gkiafi, 2024).

Bağırsak mikrobiyotası (BM), sağlık hizmetlerinde potansiyel bir biyobelirteç, tanı, prognostik ve terapötik araç olarak değerlendirilmektedir. Her ne kadar disbiyoz çok sayıda hastalıkla ilişkilendirilmiş olsa da, mikrobiyomun tanısal amaçlarla kullanımı mikrobiyal bileşimin bireyler arasında değişkenlik göstermesi ve tanımlama tekniklerinin karmaşıklığı nedeniyle zorluklar barındırmaktadır. Bununla birlikte, BM'nin prognostik bir belirteç olarak kullanılması, bireyin genel sağlık durumu ve hastalık riski hakkında değerli öngörüler sağlayarak tedavi süreçlerine katkı sunmaktadır. Prebiyotikler, probiyotikler ve fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi müdahaleler ise, terapötik anlamda umut vaat eden stratejiler olarak öne çıkmaktadır.

Mikrobiyota kompozisyonu, yaşla birlikte konak genetiği, diyet değişiklikleri, antibiyotik kullanımı ve stres gibi faktörlerin etkisiyle kademeli olarak değişime uğrar. Bu süreç genel olarak "disbiyoz" olarak tanımlanır (Ames vd., 2017). Disbiyoz; inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) (Quaglio vd., 2022), nörolojik bozukluklar (Wang vd., 2023), meme kanseri (Laborda-Illanes vd., 2020) ve kolorektal kanser (CRC) (Gao vd., 2017) gibi çok sayıda patolojik durumla ilişkilendirilmiştir.

2.2. Mikrobiyota–Bağışıklık Sistemi Etkileşimi

İnsan mikrobiyotası, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemleriyle karşılıklı etkileşim içinde çalışan, oldukça dinamik bir ekosistemdir. Bu etkileşim, bağışıklık sisteminin gelişimi, regülasyonu ve tolerans mekanizmalarının şekillenmesinde temel bir rol oynamaktadır. Özellikle yaşamın erken dönemlerinde mikrobiyal çeşitlilik, bağışıklık hücrelerinin farklılaşmasını ve mukozal immün yanıtların kalibrasyonunu yönlendirmekte; bu durum ileriki yaşlarda gelişebilecek immün temelli hastalıklara karşı bireyin yatkınlığını belirlemektedir (Filippou vd., 2024).

Bağırsak epitel hücreleri, mikrobiyal içerikle sürekli temas hâlinde olup, bu temas mukozal bariyerin bütünlüğü açısından kritik önemdedir. Epitel yüzeyindeki pattern recognition receptor'lar (PRR), özellikle Toll-like reseptörler (TLR), mikrobiyal ürünleri tanıyarak sitokin salınımını tetikler ve bağışıklık sistemini uyarır. Bu süreç, patojenlere karşı etkin yanıt üretimini sağlarken, aynı zamanda konak için zararsız mikroorganizmalarla aşırı bağışıklık tepkisini engelleyerek immün toleransın gelişimine katkıda bulunur (Filippou vd., 2024).

Mikrobiyota aynı zamanda T lenfosit alt gruplarının farklılaşmasını düzenlemede de belirleyicidir. Özellikle regülatör T hücrelerinin (Treg) gelişimi, bağırsak mikrobiyotasıyla doğrudan ilişkilidir. Bu süreçte bakteriyel metabolitlerden biri olan kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), anti-inflamatuvar bağışıklık tepkilerini destekleyerek epitel bariyer bütünlüğünü korur ve sistemik inflamasyonun baskılanmasına katkı sağlar (Beltrán-Velasco & Clemente-Suárez, 2025). Nitekim SCFA'ların inflamasyon, hücre proliferasyonu ve bağışıklık aktivitesi gibi pankreas kanseri gelişimiyle ilişkili birçok biyolojik süreci modüle edebildiği gösterilmiştir (Al-Qadami vd., 2022).

Mikrobiyota tarafından sentezlenen proteinler ve metabolitler yalnızca bağışıklık gelişimine değil; enerji dengesi, besin Emilimi ve homeostaz süreçlerine de katkı sağlar. Bununla birlikte, çeşitli eksojen (antibiyotik, diyet, stres) ve endojen (konak genetiği, hormonlar) faktörler, mikrobiyota bileşimini

önemli ölçüde değiştirebilir. Bu dengenin bozulması disbiyoz olarak tanımlanır ve otoimmün hastalıklar, alerjik reaksiyonlar, kronik inflamatuvar hastalıklar ve hatta neoplastik süreçlerle ilişkilidir.

Disbiyotik durumlarda bağışıklık sistemi anormal ya da aşırı tepkiler verebilir. Örneğin inflamatuvar bağırsak hastalıklarında (IBD), bağışıklık sistemi normalde zararsız olan bağırsak bakterilerine karşı patolojik düzeyde tepki geliştirebilir. Bu durum sadece gastrointestinal düzeyde inflamasyonla sınırlı kalmayıp sistemik immün dengesizliklere de yol açabilir.

Bağırsak mikrobiyotası (BM), yalnızca bir bağışıklık düzenleyicisi değil; aynı zamanda tanısal ve prognostik bir araç olarak da değerlendirilmektedir. Belirli bakteri taksonları ve bunlara ait metabolitler, hastalık patogeneğinde aktif rol oynamakta ve dolayısıyla tanı süreçlerinde potansiyel biyobelirteçler olarak önem kazanmaktadır. BM'nin bileşimi; tedaviye verilen yanıtı, özellikle kanser gibi immün modülasyon gerektiren hastalıklarda ilaç biyoyararlanımını etkileyerek değiştirebilir. Bu özelliğiyle BM, kişiselleştirilmiş tıpta yeni ufuklar açabilecek nitelikte bir biyolojik parametre olarak görülmektedir.

Mikrobiyotanın kapsamlı bir şekilde anlaşılması, probiyotikler, prebiyotikler ve fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi terapötik uygulamaların geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Nitekim BM'nin tanısal gücü yalnızca mevcut hastalıkları değil, gelecekte gelişebilecek patolojileri de öngörme potansiyeline sahiptir. Örneğin, organ nakli prosedürlerinde, hem donörün hem de alıcının mikrobiyota bileşimi, immün yanıtları etkileyerek nakil başarısını ve prognozu belirleyebilmektedir (Xiao vd., 2018). Ayrıca, BM profili, hastalığın şiddetini öngörmede ve bağışıklık sisteminin vereceği yanıtın tahmin edilmesinde kullanılabilecek bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (Yeoh vd., 2021).

Sonuç olarak, sağlıklı ve dengeli bir mikrobiyota, bağışıklık sisteminin optimal düzeyde çalışması için vazgeçilmezdir. Mikrobiyal dengeyi destekleyen ve bağışıklık sistemini modüle eden stratejiler, bağışıklık temelli hastalıkların yönetiminde yeni terapötik fırsatlar sunmaktadır. Bu nedenle, mikrobiyota

araştırmalarının daha tutarlı, sistematik ve multidisipliner yaklaşımlarla derinleştirilmesi büyük önem arz etmektedir.

2.3. Mikrobiyota–Beyin Eksenini ve Sistemik Etkiler

Son yıllarda yapılan araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının yalnızca lokal yani gastrointestinal sistem üzerinde değil, aynı zamanda sistemik fizyolojik süreçler üzerinde de derin etkiler oluşturduğunu ortaya koymuştur. Bu etkilerin en dikkat çekici olanı, merkezi sinir sistemiyle kurduğu çift yönlü iletişim ağı olan mikrobiyota–bağırsak–beyin eksenini (gut–brain axis)  zerinden gerçekleşmektedir. Bu eksen; sinirsel ( zellikle vagus siniri aracılığıyla), hormonal (kortizol, serotonin vb.), immünolojik ve mikrobiyal metabolitlerin aracılık ettiği bir iletişim sistemidir (Cui vd., 2025; Wang vd., 2023).

Bu iletişim mekanizmasında mikrobiyotanın rolü, özellikle nörotransmitter üretimi, nöroinflamasyonun düzenlenmesi ve bağışıklık sistemiyle etkileşimini üzerinden gerçekleşmektedir. Bazı bağırsak bakterileri; gamma-aminob terik asit (GABA), serotonin ve dopamin gibi nöroaktif bileşiklerin sentezini doğrudan etkileyebilmektedir. Öyle ki, insan vücudundaki serotonin üretiminin %90’ından fazlası bağırsakta gerçekleşmekte olup, bu üretim mikrobiyal çeşitlilikle yakından ilişkilidir (Clemente-Su rez & Redondo-Fl rez, 2024).

Mikrobiyal çeşitlilikteki bozulmalar, yani disbiyoz, merkezi sinir sistemine ulaşan sinyalleri değiştirerek stres yanıtı, anksiyete, depresyon ve bilişsel işlevler üzerinde önemli değişikliklere neden olabilir. Disbiyotik bireylerde, anksiyete ve depresyon skorlarının anlamlı biçimde artış gösterdiği ve bu durumun mikrobiyota çeşitliliğindeki azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Davoutis & Gkiai, 2024). Bu bulgular, mikrobiyotanın ruh sağlığı ile doğrudan bağlantılı olabileceğini göstermekte ve bu alanda mikrobiyota hedefli tedavilerin potansiyelini gündeme getirmektedir.

Mikrobiyota–beyin eksenini kapsamındaki etkileşimler; sinir sinyalleri, hormonal mesajlaşma, bağışıklık yanıtları ve vagus siniri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Özellikle vagus siniri, bağırsak ve beyin arasında doğrudan

sinirsel iletimi sağlayan bir kanal gibi görev yaparak, mikrobiyal sinyallerin beyne iletilmesinde önemli bir aracı olarak işlev görmektedir (Kuijer vd., 2023). Bunun yanında, mikrobiyota kaynaklı kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) gibi metabolitler, hem merkezi sinir sistemini hem de periferik dokuların homeostatik dengesini modüle etmektedir.

Literatürde, mikrobiyotanın davranış, ruh hali ve bilişsel işlevler üzerinde etkili olduğu; bu etkilerin vagus siniri üzerinden nörotransmitter ve hormonların düzenlenmesiyle meydana geldiği bildirilmektedir (Li vd., 2022; Liu vd., 2022). Bu bağlamda mikrobiyota, sadece bağışıklık ve metabolik süreçleri değil, aynı zamanda nöropsikiyatrik işlevleri de etkileyen bütüncül bir düzenleyici olarak değerlendirilmelidir.

Öte yandan mikrobiyota, sistemik inflamasyonun modülasyonunda da görev alarak metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve çeşitli immün bozuklukların patogenezinde dolaylı yoldan katkı sunmaktadır. Mikrobiyal çeşitlilikteki dengesizlik, inflamatuvar sinyallerin artmasına ve sistemik düzeyde immün disreglasyonlara yol açabilmektedir. Bu mekanizma, mikrobiyotanın yalnızca beyinle değil, aynı zamanda diğer organ sistemleriyle olan ilişkisini de göstermektedir.

Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotası; sinir sistemi, endokrin sistem ve bağışıklık sistemi arasında çok boyutlu bir köprü görevi görmekte, vücut sistemleri üzerinde geniş kapsamlı etkiler yaratmaktadır. Bu çok yönlü etkileşim, mikrobiyota bazlı terapötik müdahalelerin yalnızca gastrointestinal hastalıklarla sınırlı kalmayıp, nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların tedavisinde de kullanılabileceğine işaret etmektedir (Yang vd., 2017; Wang vd., 2023).

2.4. Mikrobiyota Temelli Müdahalelerin Sistemik Hastalıklardaki Rolü

Mikrobiyota kompozisyonu sadece gastrointestinal sistemdeki etkilerle sınırlı kalmayıp, sistemik hastalıkların patogenezinde ve tedavi yanıtlarında da kritik bir rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, tip 2 diyabet, non-alkolik yağlı karaciğer

hastalığı (NAFLD) ve otoimmün bozukluklar gibi yaygın hastalık tablolarında mikrobiyotanın bozulmuş dengesinin (disbiyoz) etkilerini ortaya koymuştur (Davoutis & Gkiafi, 2024; Manrique & Montero, 2024).

Mikrobiyotadaki düzensizlik, sistemik düzeyde inflamatuvar yanıtları tetikleyerek metabolik hücre sinyallemede bozulmalara yol açar. Bu durum, glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde ve insülin direncinin gelişmesinde etkili olur. Tip 2 diyabet hastalarında SCFA üreten bakterilerin azaldığı, proinflamatuvar türlerin ise artış gösterdiği bildirilmektedir (Flores-Treviño & Bocanegra-Ibarias, 2025). Aynı zamanda NAFLD gibi hastalıklarda portal dolaşım aracılığıyla karaciğere taşınan endotoksinlerin, hepatik inflamasyonu tetikleyerek hastalığın ilerlemesine neden olduğu gösterilmiştir.

Obezite ile mikrobiyota arasındaki ilişkide ise Firmicutes/Bacteroidetes oranının artması, enerji verimliliğini artırarak kilo alımını desteklediği ileri sürülmektedir. Prebiyotik ve probiyotik takviyelerle bu oranın düzenlenmesi, inflamatuvar belirtiçelerin azalması ve metabolik parametrelerde iyileşme sağlanması amacıyla çalışmalar yürütülmektedir (Clemente-Suárez & Redondo-Flórez, 2024).

Ayrıca mikrobiyota, hipertansiyon gelişiminde de rol oynamaktadır. Trimetilamin-N-oksit (TMAO) gibi mikrobiyal metabolitlerin vasküler fonksiyonlar üzerindeki etkileri, kardiyovasküler risk faktörlerini artırabilir. Bu nedenle mikrobiyotanın modülasyonu, antihipertansif tedavilerle entegre edilebilecek potansiyel bir hedef olarak görülmektedir (Qadami vd., 2022).

Son olarak, polikistik over sendromu (PCOS) gibi endokrin bozukluklarda da mikrobiyotadaki dengesizlikler yaygın olarak gözlemlenmekte, artmış intestinal geçirgenlik ve sistemik inflamasyon hormonal dengesizliklerle ilişkilendirilmektedir. Bu hastalıklarda, mikrobiyota temelli diyet stratejileri ve prebiyotik uygulamalar semptomatik düzenleme için önemli bir destek sağlayabilmektedir (Clemente-Suárez & Redondo-Flórez, 2024).

Bütün bu veriler, mikrobiyotanın sistemik hastalıklar üzerindeki etkisinin yalnızca bir birliktelikten öte, patogenez ve terapötik hedeflemede aktif bir

bileşen olduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle, mikrobiyota modülasyonuna dayalı müdahaleler bireyselleştirilmiş tıp yaklaşımları için umut verici stratejiler sunmaktadır.

2.5. Mikrobiyota Temelli Tedavi Yöntemleri

2.5.1. Probiyotikler, Prebiyotikler, Postbiyotikler ve Sinbiyotikler

Popüler bilimsel gelişmeler, insan vücudunda ve üzerinde yaşayan karmaşık mikroorganizma topluluğu olan mikrobiyomun; sağlığın korunmasında, hastalık gelişiminin önlenmesinde ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde merkezi bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, mikrobiyomu biyoteknoloji ve farmasötik inovasyon alanlarında verimli bir araştırma zemini hâline getirmiştir (Beltrán-Velasco & Clemente-Suárez, 2025).

Mikrobiyotanın modülasyonuna yönelik geliştirilen tedavi yaklaşımları arasında, klinik pratiğe en erken entegre edilen ve en yaygın kullanılan yöntemler; probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler ve sinbiyotik formülasyonlardır. Mikrobiyom bazlı ürünler, gıda takviyeleri, özel tıbbi amaçlı besinler, kozmetik ürünler ve tıbbi cihazlar gibi çok çeşitli kategorilerde yer almakta olup; bu ürünler, mikrobiyota dengesini hedefleyerek lokal ve sistemik düzeyde sağlık faydaları sunmayı amaçlamaktadır.

Probiyotikler, yeterli miktarda alındığında konak sağlığı üzerinde olumlu etkiler sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Klinik uygulamalarda en yaygın kullanılan probiyotik türler arasında *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Saccharomyces* cinsleri öne çıkmaktadır. Bu mikroorganizmalar; patojen kolonizasyonunu engelleme, epitel bariyer fonksiyonunu güçlendirme, bağışıklık sistemini modüle etme ve kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) üretimi gibi çeşitli biyolojik mekanizmalar yoluyla terapötik etki gösterebilmektedir (Manrique & Montero, 2024).

Prebiyotikler ise insan sindirim enzimleri tarafından sindirilemeyen, ancak bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilebilen karbonhidrat türevi bileşiklerdir. Fruktooligosakkaritler (FOS), galaktooligosakkaritler (GOS) ve

inülin, prebiyotik etkileri bilimsel olarak doğrulanmış başlıca bileşenler arasında yer alır. Bu moleküller, faydalı mikrobiyal türlerin büyümesini destekleyerek mikrobiyota kompozisyonunu olumlu yönde değiştirir; SCFA üretimini artırır ve bağırsak ortamının pH'ını düşürerek patojen bakterilerin çoğalmasını önler.

Postbiyotikler, canlı mikroorganizma içermeyen, ancak probiyotik mikroorganizmaların metabolik ürünleri veya hücre duvarı bileşenleri gibi biyoaktif maddeleri içeren ajanlardır. Bu yapılar, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, bağırsak bariyer bütünlüğünün korunması ve inflamatuvar süreçlerin modülasyonu gibi etkiler gösterebilir. Özellikle bağışıklık sistemi zayıf bireylerde canlı mikroorganizma kullanımına alternatif bir yaklaşım sunmaktadır.

Sinbiyotikler ise probiyotik ve prebiyotik bileşenlerin birlikte uygulandığı, sinerjik etki sağlamayı hedefleyen kombinasyon ürünleridir. Bu stratejiyle amaçlanan; probiyotik mikroorganizmaların gastrointestinal sistemdeki hayatta kalma süresini ve biyolojik etkinliğini artırmak, aynı zamanda fonksiyonel yararlarını güçlendirmektir. Literatürde, sinbiyotik kullanımı ile özellikle antibiyotikle ilişkili diyare, irritabl bağırsak sendromu (IBS) ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH) gibi klinik durumlarda semptomların hafifletilmesi arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiştir (Flores-Treviño & Bocanegra-Ibarias, 2025).

Bununla birlikte, bu ürünlerin klinik etkinlikleri; kullanılan mikrobiyal suşların türüne, dozajına, uygulama süresine ve bireyin özgün mikrobiyota profiline göre değişkenlik gösterebilmektedir. Ayrıca, ticari olarak sunulan birçok probiyotik ve sinbiyotik ürünün içerik standardizasyonu, bileşen güvenilirliği ve klinik etkinliğine ilişkin bilimsel tartışmalar halen devam etmektedir.

2.5.2. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT)

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT), sağlıklı bir bireyden elde edilen dışkı örneğinin mikrobiyal içeriği korunarak, başka bir bireyin gastrointestinal

sistemine transfer edilmesi esasına dayanan bir tedavi yöntemidir. Bu müdahale, özellikle antibiyotik tedavisine dirençli tekrarlayan *Clostridioides difficile* enfeksiyonları (rCDI) için yüksek başarı oranı ve uzun süreli remisyon sağlaması nedeniyle günümüzde etkili bir klinik uygulama olarak kabul edilmektedir (Stallhofer vd., 2024).

FMT'nin terapötik etkisi, disbiyotik bağırsak florasının yeniden mikrobiyal dengeye kavuşturulmasına dayanır. Aktarılan mikrobiyota, patojen kolonizasyonunu engelleyerek bağırsağın metabolik ve bağışıklıkla ilişkili fonksiyonlarını destekler, inflamatuvar yanıtları modüle eder ve epitel bariyer bütünlüğünü güçlendirir. rCDI hastalarında bildirilen başarı oranı %85–90 civarında olup, klasik antibiyotik tedavilerine göre daha kalıcı ve dirençli remisyon sağlamaktadır (Flores-Treviño & Bocanegra-Ibarias, 2025).

Son yıllarda FMT, yalnızca rCDI olgularında değil; inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH), irritabl bağırsak sendromu (IBS), obezite, tip 2 diyabet, Parkinson hastalığı ve bazı otoimmün bozukluklarda da deneysel olarak uygulanmaktadır. Bununla birlikte, bu endikasyonlara yönelik kanıt düzeyi sınırlıdır ve müdahalenin etkinliğini değerlendirmek amacıyla geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Filippou vd., 2024).

FMT'nin sistemik etkileri yalnızca gastrointestinal sistemle sınırlı değildir. Mikrobiyota tarafından sentezlenen serotonin gibi nörotransmitterlerin merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki etkileri, bağırsağın sinirsel ve hormonal düzenleme kapasitesini ortaya koymaktadır (Chen vd., 2021). Bu durum, bağırsak mikrobiyotasının sindirim işlevlerinin ötesinde, sistemik homeostaz ve nörolojik süreçlerde de rol oynadığını göstermektedir (Uceda vd., 2023; Gao vd., 2020).

FMT uygulamaları çeşitli yollarla gerçekleştirilebilir: kolonoskopi, rektal lavman, nazogastrik/nazoduodenal tüpler ve oral dışkı kapsülleri. Özellikle son yıllarda geliştirilen dondurulmuş dışkı kapsülleri, FMT'nin güvenliğini ve uygulanabilirliğini artırmış; enfeksiyon riski, uygulama zorluğu ve hasta uyumuna dair sorunları azaltmıştır. Ayrıca canlı biyoterapötik ürünler (Live

Biotherapeutic Products – LBP) yoluyla FMT’ye eşdeğer terapötik etki sağlanması, bu yöntemin klinik entegrasyonunu kolaylaştıran bir strateji olarak öne çıkmaktadır (Stallhofer vd., 2024).

Bununla birlikte, FMT’nin taşıdığı bazı riskler bulunmaktadır. Aktarılan dışkı materyalinde potansiyel patojen varlığı, bağışıklık sistemini tetikleyebilecek antijenik bileşenlerin transferi, uzun vadeli etkilerin belirsizliği ve donör seçimi ile ilgili standardizasyon eksiklikleri, dikkatle değerlendirilmesi gereken unsurlar arasında yer almaktadır. Bu nedenlerle FMT uygulamalarında kapsamlı etik onam süreci ve sıkı regülasyonel denetim çerçeveleri büyük önem taşımaktadır.

2.5.3. Canlı Biyoterapötik Ürünler (Live Biotherapeutic Products, LBPs)

Canlı Biyoterapötik Ürünler (LBPs), belirli hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere bilimsel olarak tanımlanmış, güvenliği ve etkinliği regülasyonlarla kontrol altına alınmış, tek veya çoklu suşlardan oluşan canlı mikrobiyal ajanlardır. Geleneksel probiyotiklerden farklı olarak, LBPs farmasötik düzeyde üretilir ve belirli mikrobiyal fonksiyonları yerine getirmek üzere geliştirilmiştir (Manrique & Montero, 2024).

FMT’ye kıyasla daha kontrollü, güvenilir ve tekrarlanabilir bir yapı sunan LBPs, klinik açıdan daha öngörülebilir sonuçlar sağlamayı hedeflemektedir. Örneğin, *Clostridioides difficile* enfeksiyonunun tedavisinde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan RBX2660 ve SER-109, dışkı kaynaklı heterojen mikrobiyal içerikler yerine, tanımlı bakteri suşlarının stabilize edilmiş farmakolojik preparatlarını içermektedir (Stallhofer vd., 2024).

LBP’ler yalnızca antibiyotik sonrası disbiyozu düzeltmekle kalmaz; aynı zamanda bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, inflamasyonun baskılanması, metabolik dengenin sağlanması ve epitel bariyer bütünlüğünün güçlendirilmesi gibi çok boyutlu faydalar sunar. Gelecekte LBP’lerin; tip 2 diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, atopik hastalıklar, nörolojik ve nörodejeneratif bozukluklar gibi pek çok alanda terapötik potansiyel taşıdığı öngörülmektedir (Clemente-Suárez & Redondo-Flórez, 2024).

Ancak bu ürünlerin geliştirilmesi ve ticarileştirilmesi; ileri düzey mikrobiyom analizi, preklinik validasyon, üretim proseslerinin standardizasyonu ve uzun vadeli güvenlik profillerinin oluşturulmasını gerektirmektedir. Avrupa Farmakopesi, bu kapsamda mikrobiyota bazlı ürünleri (Microbiota-Based Products – MBPs) ayrı bir kategoride değerlendirmeye başlamış ve kalite parametreleri ile yasal düzenlemelerin oluşturulmasına yönelik öncü adımlar atmıştır (Manrique & Montero, 2024).

Bu bağlamda LBPs, fekal transplantasyonun taşıdığı etik ve biyogüvenlik risklerini minimize ederek mikrobiyota temelli tedavilerin klinik pratiğe entegrasyonunda stratejik bir köprü işlevi görmektedir.

2.5.4. Psikobiyotikler ve Nörolojik Yaklaşımlar

Psikobiyotikler, bağırsak–beyin eksenini aracılığıyla psikiyatrik ve nörolojik süreçlerde terapötik etki gösteren canlı mikroorganizmalar veya bu organizmalara ait metabolitleri içeren ajanlardır. 2013 yılında tanımlanan bu kavram, zamanla depresyon, anksiyete, stres yanıtı ve bilişsel işlev bozukluklarının yönetiminde kullanılan mikrobiyota temelli uygulamaları da kapsayacak şekilde genişletilmiştir (Cui vd., 2025).

Psikobiyotiklerin etki mekanizmaları; serotonin, GABA ve dopamin gibi nörotransmitterlerin sentezine katkıda bulunmak, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksını düzenlemek, inflamasyonu baskılamak ve vagus siniri aracılığıyla sinirsel sinyalleme modüle etmek gibi çok yönlü biyolojik süreçleri içerir. Özellikle *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* ve *Lactobacillus helveticus* türlerinin anksiyolitik ve antidepresan benzeri etkileri deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (Clemente-Suárez & Redondo-Flórez, 2024).

Klinik veriler, psikobiyotik desteği alan bireylerde stres düzeylerinde azalma, kortizol salınımında düşüş, uyku kalitesinde artış ve bilişsel işlevlerde iyileşme gibi olumlu sonuçlar elde edildiğini göstermektedir. Özellikle depresyon ve anksiyete bozukluklarında, psikobiyotiklerin geleneksel farmakoterapiye

destekleyici unsur olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (Davoutis & Gkiafi, 2024).

Bununla birlikte, psikobiyotiklerin henüz farmasötik düzeyde tam olarak standardize edilmemiş olması, bireyler arası mikrobiyom farklılıkları ve dozaj-hazırlama değişkenlikleri, kişisel etkililik düzeylerinde farklılıklara yol açmaktadır. Bu durum, mikrobiyota temelli psikiyatri uygulamalarında kişiselleştirilmiş tedavi modellerinin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Ayrıca, mikrobiyota ile bağırsak epiteli arasındaki dinamik etkileşimler; bağırsak bariyer bütünlüğünün korunması, bakteriyel translokasyonun önlenmesi ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi gibi süreçlerle, yaşam kalitesini etkileyen sağlık uygulamalarının iyileştirilmesinde rol oynamaktadır (Manrique vd., 2024).

Güncel literatür, psikobiyotiklerin gelecekte yalnızca anksiyete ve depresyon değil; otizm spektrum bozuklukları, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, tip 2 diyabet, obezite, kolorektal kanser ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) gibi nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik patolojilerde de tamamlayıcı bir tedavi yaklaşımı olarak daha yaygın kullanılacağını öngörmektedir (Ruigrok vd., 2023).

2.6. Klinik Uygulama Alanları

Bağırsak mikrobiyotası, yalnızca gastrointestinal sistemin değil; aynı zamanda metabolik, endokrin, kardiyovasküler ve nöropsikiyatrik sistemlerin işleyişinde de temel bir düzenleyici olarak görev yapmaktadır. Mikrobiyal çeşitlilik ve denge, enerji homeostazı, glikoz metabolizması, insülin yanıtı, inflamasyon süreçleri ve nörotransmitter üretimi gibi temel fizyolojik mekanizmalar üzerinde belirleyici rol oynar. Bu kapsamda, mikrobiyotanın modülasyonu pek çok klinik durumda tedavi edici ya da tamamlayıcı bir strateji olarak ele alınmakta; özellikle disbiyozun hastalıkların etiyolojisinde etkili bir faktör olduğu yönündeki bulgular, mikrobiyota temelli müdahalelere olan ilgiyi artırmaktadır.

Mikrobiyota temelli tedavi uygulamalarının klinik entegrasyonu, son yıllarda önemli bir ivme kazanmış; başta fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), probiyotikler, sinbiyotikler ve canlı biyoterapötik ürünler (LBP) olmak üzere çeşitli müdahalelerin etkinliği belirli endikasyonlarda bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Bu kapsamda en fazla veri birikimi ve klinik başarı, gastrointestinal sistem hastalıklarında elde edilmiş; bunu metabolik bozukluklar, nöropsikiyatrik hastalıklar ve sistemik komorbiditelere yönelik uygulamalar takip etmiştir. Bu bölümde, mikrobiyota temelli müdahalelerin klinik kullanımı söz konusu alanlar özelinde güncel literatür verileri eşliğinde değerlendirilecektir.

2.6.1. Mikrobiyota Temelli Tedavilerin Gastrointestinal Sistem Hastalıklarındaki Klinik Kullanımı

2.6.1.1. Gastrointestinal Hastalıklar

Mikrobiyota temelli tedavi yaklaşımlarının en güçlü klinik dayanağa sahip olduğu alanların başında gastrointestinal hastalıklar gelmektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki denge bozukluğu olan disbiyoz, pek çok sindirim sistemi hastalığında hem etiyolojik faktör hem de hastalığın progresyonunu etkileyen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle mikrobiyotanın modülasyonu, gastrointestinal sistem patolojilerinde hem önleyici hem de terapötik strateji olarak önem kazanmıştır.

Gastrointestinal hastalıklar arasında en güçlü kanıt, *Clostridioides difficile* enfeksiyonu (rCDI) tedavisinde ortaya konmuştur; burada fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), antibiyotik tedavisine dirençli olgularda %85'in üzerinde başarı oranıyla remisyon sağlamış; bu etkisi, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı ile de belgelenerek klinik uygulamada yer bulmuştur (Stallhofer et al., 2024). Aynı şekilde, irritabl bağırsak sendromu (IBS) vakalarında gözlenen mikrobiyal çeşitlilikteki azalma ve belirli bakteriyel türlerdeki dengesizlik, probiyotik ve sinbiyotik yaklaşımların yanı sıra seçilmiş durumlarda FMT gibi uygulamaların semptom kontrolünde kısmi fayda sağladığını göstermiştir; ancak

alt tipler arası yanıt heterojenitesi nedeniyle bu alanda standardizasyon sağlanamamış, kanıt düzeyi sınırlı kalmıştır (Flores-Treviño & Bocanegra-Ibarras, 2025). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH), özellikle Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi klinik tablolar, pro-inflamatuvar mikrobiyal türlerin artışı ve immün regülasyonda görev alan bakterilerin azalması ile karakterize edilmektedir; bu bağlamda FMT uygulamaları, bazı çalışmalarda remisyon oranlarını artırmış olmakla birlikte, henüz deneysel fazda kabul edilmekte ve geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmaların sonuçları beklenmektedir (Filippou vd., 2024). Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) ise, antibiyotik tedavisinin yetersiz kaldığı ve nüks oranlarının yüksek olduğu bir diğer durum olup; prebiyotik ve probiyotik kombinasyonlarının mikrobiyota dengesini yeniden tesis ederek semptomatik iyileşmeyi

- **Clostridioides difficile enfeksiyonu (rCDI):** Mikrobiyota temelli tedavilerin klinik olarak en belirgin başarı sağladığı ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay aldığı ilk alan, tekrarlayan *Clostridioides difficile* enfeksiyonudur. Uzun süreli veya tekrarlayan antibiyotik kullanımı sonrasında bağırsak mikrobiyotasının baskılanması, *C. difficile* gibi fırsatçı patojenlerin aşırı çoğalmasına zemin hazırlar. Bu tabloda, fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), %85'in üzerinde başarı oranı ile geleneksel antibiyotik tedavilerine kıyasla daha yüksek ve uzun süreli remisyon sağlamaktadır (Stallhofer et al., 2024).
- **İrritabl Bağırsak Sendromu (IBS):** IBS, fonksiyonel bir bağırsak bozukluğu olup, hastalarda mikrobiyal çeşitlilikte azalma ve belirli bakteriyel gruplarda dengesizlik saptanmıştır. Probiyotik ve sinbiyotik takviyeler, bu hastalarda gaz, karın ağrısı, ishal veya kabızlık gibi semptomları hafifletmede fayda sağlamış; bazı seçilmiş olgularda FMT uygulamaları da değerlendirilmiştir. Ancak literatürdeki veriler heterojen olup, tedavi yanıtı IBS alt tiplerine (örneğin, ishal-dominant, kabızlık-dominant) göre değişkenlik göstermektedir (Flores-Treviño & Bocanegra-Ibarras, 2025).

- **İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (IBH):** Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, bağırsak mikrobiyotasında pro-inflamatuvar türlerin artışı ve faydalı, anti-inflamatuvar bakterilerin azalması dikkat çekicidir. Bu disbiyotik durum, mukozal inflamasyonu şiddetlendirerek hastalık seyrini olumsuz yönde etkiler. FMT, bazı klinik çalışmalarda özellikle ülseratif kolit hastalarında remisyon oranlarını artırmış; mikrobiyal çeşitliliğin restorasyonunun bağışıklık düzenleyici etkiler yarattığı bildirilmiştir. Ancak bu alandaki uygulamalar hâlâ deneysel düzeyde olup, terapötik etkinliğin ve güvenliğin netleştirilmesi için büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Filippou et al., 2024).
- **Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO):** SIBO, ince bağırsakta normalden fazla bakteri birikimiyle karakterize olup, malabsorpsiyon, şişkinlik, gaz ve abdominal rahatsızlık gibi semptomlarla seyretmektedir. Antibiyotik tedavisi genellikle ilk basamak tedavi olarak kullanılsa da, nüks oranları oldukça yüksektir. Bu bağlamda, prebiyotik ve probiyotik kombinasyonlarının kullanılmasıyla mikrobiyota dengesinin yeniden kurulması hedeflenmekte ve tedavinin sürdürülebilirliğine katkı sağlanmaktadır.
- Gastrointestinal sistem hastalıkları mikrobiyota temelli tedavi yaklaşımlarının en hızlı klinik pratiğe entegre olduğu alanlardır. Bununla birlikte, bireysel mikrobiyota farklılıkları, tedavi protokollerinde standardizasyon eksikliği ve uzun vadeli etkilerin henüz tam olarak ortaya konulamamış olması, bu yaklaşımların dikkatli ve kişiselleştirilmiş biçimde uygulanmasını zorunlu kılmaktadır.

2.6.1.2. Mikrobiyota Temelli Müdahalelerin Metabolik, Sistemik ve Nöropsikiyatrik Hastalıklardaki Klinik Kullanımı

Mikrobiyotanın enerji dengesini sağlama, glikoz metabolizmasını düzenleme ve insülin duyarlılığını etkileme kapasitesi, özellikle obezite ve tip 2 diyabet gibi

metabolik hastalıkların yönetiminde önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Obezite, tip 2 diyabet ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gibi durumlarda, mikrobiyal çeşitliliğin azalması ve patojenik türlerin artışı sistemik inflamasyonu tetiklemektedir.

- **Obezite ve Mikrobiyota:** Obez bireylerde Firmicutes/Bacteroidetes oranının artması, bağırsak mikrobiyotasının enerji verimliliğini artırarak kilo alımına neden olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca SCFA (kısa zincirli yağ asitleri) üretiminde dengesizlik, yağ hücrelerinde birikimi artırmakta ve iştah regülasyonunu etkilemektedir (Manrique & Montero, 2024). Probiyotik ve sinbiyotik takviyelerin bazı çalışmalarda vücut ağırlığında azalma, bel çevresinde daralma ve inflamatuvar belirteçlerde düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etkiler çoğunlukla kısa süreli ve bireyler arası farklılık göstermektedir. Mikrobiyotaya özel diyet stratejileri, bu alanda öne çıkan bireyselleştirilmiş yaklaşımlardandır.
- **Tip 2 Diyabet:** Mikrobiyota, glikoz metabolizması ve insülin sinyalizasyonu üzerinde etkili olup, tip 2 diyabetin hem gelişiminde hem de yönetiminde rol oynar. Diyabetli bireylerde proinflamatuvar bakterilerin artışı ve SCFA üreten türlerin azalması yaygındır. FMT uygulamaları ile erken dönem çalışmalarda insülin duyarlılığında geçici iyileşmeler gözlenmiştir. Ayrıca sinbiyotiklerin HbA1c düzeylerini düşürmede destekleyici rolü olabileceği bildirilmiştir (Flores-Treviño & Bocanegra-Ibarias, 2025).
- **NAFLD ve Metabolik Sendrom:** Bağırsak mikrobiyotası, portal dolaşım üzerinden karaciğerle doğrudan etkileşim içindedir. Disbiyotik durumlar, endotoksinlerin karaciğere ulaşmasını kolaylaştırarak inflamasyonu ve hastalık progresyonunu artırabilir. Mikrobiyota modülasyonunun bu süreci yavaşlattığı ve NAFLD'nin ilerlemesini önlemeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir.
- **Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Risk:** Bağırsak mikrobiyotası, kan basıncını etkileyebilecek çeşitli metabolitler üretir. TMAO (trimetilamin-

N-oksit) gibi mikrobiyal ürünlerin kardiyovasküler riskleri artırdığı; buna karşın SCFA'ların damar endoteli fonksiyonu ve vasküler tonus üzerinde dengeleyici etkiler gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle mikrobiyotanın düzenlenmesi, antihipertansif stratejilere entegre edilebilecek tamamlayıcı bir yaklaşım olarak görülmektedir (Davoutis & Gkiafi, 2024).

- **Polikistik Over Sendromu (PCOS):** PCOS'lu bireylerde artan bağırsak geçirgenliği ve inflamasyon, hormonal dengeyi bozarak hastalığın şiddetlenmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca, mikrobiyotanın androjen metabolizmasında da düzenleyici bir rol oynadığına dair bulgular mevcuttur. Prebiyotik takviyeler ve mikrobiyotaya dayalı beslenme yaklaşımları, PCOS'un semptomatik kontrolünde destekleyici unsur olarak değerlendirilmektedir (Clemente-Suárez & Redondo-Flórez, 2024).

Sonuç olarak, metabolik hastalıklarda mikrobiyota temelli tedavi yaklaşımları giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Ancak, bu müdahalelerin etkinliğini belirleyen faktörler arasında bireysel mikrobiyota profili, çevresel etkiler ve yaşam tarzı alışkanlıkları yer almaktadır. Bu nedenle standardize edilmiş tedavi protokollerine ulaşmak için daha fazla klinik çalışma gereklidir.

2.6.1.3. Mikrobiyota Destekli Sistemik Tedavi Stratejileri

Mikrobiyota, yalnızca patojenlerin eliminasyonu veya bağırsak sağlığının düzenlenmesi ile sınırlı olmayan, daha geniş bir terapötik potansiyele sahip biyolojik bir sistem olarak değerlendirilmektedir. Bu bağlamda, özellikle immünoterapi, kemoterapi, radyoterapi, organ transplantasyonu ve immünomodülatör tedaviler gibi sistemik yaklaşımlar ile mikrobiyota arasındaki etkileşim, yeni nesil bütüncül tedavi stratejilerinin temelini oluşturmaktadır.

Mikrobiyotanın tedavi yanıtı üzerindeki etkisi, bağışıklık sistemiyle kurduğu çift yönlü iletişim aracılığıyla şekillenmektedir. Özellikle bağışıklık hücrelerinin eğitimi, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi ve mikrobiyota kaynaklı kısa

zincirli yağ asitleri (SCFA) gibi metabolitlerin etkisi, sistemik tedavi rejimlerinin başarısında belirleyici olabilmektedir (Qadami vd., 2022).

Hücreler arası iletişim (çoğunluk algılaması), mikrobiyal ekolojik adaptasyon ve mikrobiyotaya ait biyoaktif metabolitlerin üretim mekanizmaları, biyosensörlerin, hedefli tedavilerin ve biyoyapay sistemlerin geliştirilmesinde model olarak kullanılmaktadır (Hu vd., 2023; McDougald vd., 2007). Mikrobiyota müdahalesi alanındaki teknolojik ilerlemeler, konak biyolojisini moleküler düzeyde düzenleyen mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını zorunlu kılmaktadır. Bu mekanizmaların detaylı biçimde aydınlatılması, kişiselleştirilmiş mikrobiyota temelli terapötik stratejilerin geliştirilmesi açısından kritik önemdedir.

Cryan vd., (2019), mikrobiyotanın biyomimetik yaklaşımlar için ilham kaynağı olan temel biyolojik mekanizmalarını; Gomaa (2020), probiyotik bazlı terapilerden sinbiyotik ürünlere ve biyoyapay sistemlere kadar uzanan teknolojik yenilikleri; Manrique vd., (2024) ise bu prensiplerin klinik uygulamaya entegrasyonundaki mevcut engelleri ve fırsatları değerlendirmiştir. Bu bütüncül çerçeve, sağlık sistemlerinde mikrobiyotaya dayalı biyomimetik yaklaşımın dönüştürücü potansiyelini ortaya koymaktadır.

Öte yandan, antibiyotik kullanımına bağlı olarak mikrobiyotada meydana gelen dengesizlikler, özellikle hastane enfeksiyonları (HAİ) açısından yüksek risk oluşturmaktadır. *C. difficile* gibi patojenlerin kolonizasyonu, mikrobiyota bariyerinin bozulmasıyla kolaylaşmakta; bu nedenle HAİ'lerin önlenmesinde FMT ve probiyotik uygulamaları destekleyici stratejiler olarak kullanılmaktadır (Bien vd., 2013; Piccioni vd., 2022; Patangia vd., 2022; Woelfel vd., 2024; Pettigrew vd., 2016).

Günümüzde mikrobiyota temelli tıp, yalnızca hastalık tedavisine değil; bireyin genel sağlığını merkeze alan, bütünsel bir koruyucu tıp paradigmasına işaret etmektedir. Bu yaklaşımın başarılı biçimde uygulanabilmesi için bilimsel bilginin klinik pratiğe, klinik uygulamaların ise toplum sağlığına entegre edilmesi gereklidir.

3. Sonuç

Mikrobiyota biyomimetizinin geleceği, yalnızca klinik uygulamaların ötesine geçerek küresel sağlık ve çevre sorunlarına yenilikçi çözümler sunabilme kapasitesiyle şekillenmektedir. Mikrobiyal ekosistemlerin prensiplerinden ilham alan araştırmalar, hem insan sağlığını hem de çevresel dengeyi destekleyen uyarlanabilir, verimli ve sürdürülebilir teknolojiler üretme potansiyeline sahiptir. Bu doğrultuda, mikrobiyota biyomimetizinin dönüştürücü potansiyelinden tam anlamıyla yararlanmak için araştırma altyapısına, düzenleyici çerçeveye ve eğitime sürekli yatırımlar yapılması gerekmektedir. Bilimsel inovasyonun etik sorumlulukla birleşmesi, mikrobiyota biyomimetizinin tıp alanında devrimsel etki yaratmasını ve sürdürülebilir sağlık hizmetlerinin sınırlarını yeniden tanımlamasını mümkün kılacaktır.

Mikrobiyom araştırmalarındaki teknolojik ilerlemeler, sağlık ve hastalıkla ilişkili mikrobiyal imzaların tanımlanmasına olanak sağlamış; böylece mikrobiyotanın konak homeostazı üzerindeki kritik rolü açıkça ortaya konmuştur. Günümüzde, konak sağlığını desteklemek amacıyla mikrobiyota kompozisyonunun düzenlenmesi çeşitli terapötik yollarla gerçekleştirilebilmektedir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasına dayalı tedavi protokollerinin geliştirilmesi hızla yaygınlaşmaktadır.

Mikrobiyota temelli tedavi stratejileri, yalnızca gastrointestinal sistem hastalıklarında değil; aynı zamanda metabolik, nöropsikiyatrik ve sistemik bozuklukların yönetiminde de umut vaat eden bütüncül biyoterapötik yaklaşımlar sunmaktadır. Probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler, postbiyotikler, fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) ve canlı biyoterapötik ürünler (LBP'ler) klinik uygulamalarda yer bulmaya başlamıştır (Flores-Treviño & Bocanegra-Ibarias, 2025; Stallhofer vd., 2024).

Özellikle tekrarlayan *Clostridioides difficile* enfeksiyonlarında %85'in üzerindeki başarı oranları ile FMT'nin standart tedavi yaklaşımı olarak benimsenmiş olması dikkat çekicidir (AGA, 2024; Edelstein vd., 2015). Ancak, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, tip 2 diyabet ve nöropsikiyatrik bozukluklar

gibi alanlarda etkinlik bireyler arasında değişkenlik göstermekte; bu durum, bireyselleştirilmiş mikrobiyom profillemeye temelli tedavi algoritmalarının önemini ortaya koymaktadır (Filippou vd., 2024; Clemente-Suárez & Redondo-Flórez, 2024).

Bu çerçevede, aşağıdaki stratejik öneriler gündeme gelmektedir:

- Donör seçimi ve mikrobiyal içerik standardizasyonu, FMT ve LBP uygulamalarında temel belirleyici faktörlerdir. Çok merkezli randomize kontrollü çalışmaların artırılması bu alanın gelişimi açısından elzemdir (Gupta vd., 2020; Rodriguez vd., 2025).
- Regülasyonel boşluklar, birçok ülkede bu tedavilerin yaygınlaşmasını sınırlamaktadır. Avrupa Farmakopesi ve FDA'nın geliştirdiğı MBP (Microbiota-Based Products) çerçeveleri küresel ölçekte referans alınabilir (Khoruts vd., 2019; Waheed vd., 2024).
- Psikobiyotiklerin standardizasyonu, bireyler arası mikrobiyom varyasyonlarını dikkate alan yeni nesil nöroterapötik protokollerin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Cui vd., 2025).
- Toplum sağlığına entegrasyon yalnızca klinik uygulamalarla sınırlı kalmamalı; diyet, hijyen ve antibiyotik farkındalığı gibi halk sağlığı temelli müdahalelerle desteklenmelidir (Pettigrew vd., 2016; Patangia vd., 2022).

Sonuç olarak, mikrobiyota araştırmaları klinik bilim, biyoteknoloji ve halk sağlığı arasında güçlü ve dinamik bir köprü oluşturmaktadır. Bu bağlamda, multidisipliner iş birlikleri ve bütüncül sağlık yaklaşımları, kişiselleştirilmiş ve biyomimetik temelli tıbbın gelişiminde itici güç olacaktır.

Kaynakça

- Al-Qadami, G.H., Secombe, K.R., Subramaniam, C.B., Wardill, H.R., & Bowen, J.M. (2022). Gut microbiota-derived short-chain fatty acids: impact on cancer treatment response and toxicities. *Microorganisms*, 10(10), 2048.
- Ames, N.J., Ranucci, A., Moriyama, B., & Wallen, G.R. (2017). The human microbiome and understanding the 16S rRNA gene in translational nursing science. *Nursing Research*, 66(3), 184–197. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000212>
- Bäumler, A.J., & Sperandio, V. (2016). Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*, 535(7610), 85-93.
- Beltrán-Velasco, A.I., & Clemente-Suárez, V.J. (2025). Harnessing Gut Microbiota for Biomimetic Innovations in Health and Biotechnology. *Biomimetics*, 10(2), 73. <https://doi.org/10.3390/biomimetics10020073>
- Bien, J., Palagani, V., & Bozko, P. (2013). The intestinal microbiota dysbiosis and *Clostridium difficile* infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease?. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 6(1), 53-68.
- Chen, Y., Xu, J., & Chen, Y. (2021). Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients*, 13(6), 2099. <https://doi.org/10.3390/nu13062099>
- Clemente-Suárez, V.J., & Redondo-Flórez, L. (2024). Microbiota implications in endocrine-related diseases: From development to novel therapeutic approaches. *Biomedicines*, 12(1), 221. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010221>
- Cryan, J.F., O'Riordan, K.J., Cowan, C.S., Sandhu, K.V., Bastiaanssen, T.F., Boehme, M., ... & Dinan, T.G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological reviews*.
- Cui, S., Aronno, M., Wong, A. K., & Snodgrass, L. (2025). The overlooked role of microbiota-gut-brain communication in child psychiatry: a call for

- integration in early intervention strategies. *Communicative & Integrative Biology*, 18(1), 2446332.
- Davoutis, E., & Gkifi, Z. (2024). Bringing gut microbiota into the spotlight of clinical research and medical practice. *World Journal of Clinical Cases*, 12(14), 2293–2300. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i14.2293>
- Edelstein, C.A., Kassam, Z., Daw, J., Smith, M.B., & Kelly, C.R. (2015). The regulation of fecal microbiota for transplantation: an international perspective for policy and public health. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, 32(3), 99-107.
- Filippou, C., Themistocleous, S.C., Marangos, G., Panayiotou, Y., Fyrrilla, M., Kousparou, C. A., ... & Yiallouris, A. (2024). Microbial therapy and breast cancer management: Exploring mechanisms, clinical efficacy, and integration within the one health approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 1110.
- Flores-Treviño, S., Bocanegra-Ibarias, P., Salas-Treviño, D., Ramírez-Elizondo, M. T., Pérez-Alba, E., & Camacho-Ortiz, A. (2025). Microbiota transplantation and administration of live biotherapeutic products for the treatment of dysbiosis-associated diseases. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 1-14.
- Flury, B.B., Andrey, D., & Kohler, P. (2024). Antibiotics' collateral effects on the gut microbiota in the selection of ESKAPE pathogens. *CMI Communications*, 1(2), 100012. <https://doi.org/10.1016/j.cmicom.2024.100012>
- Gao, K., Mu, C.L., Farzi, A., & Zhu, W.Y. (2020). Tryptophan metabolism: a link between the gut microbiota and brain. *Advances in nutrition*, 11(3), 709-723.
- Gao, R., Gao, Z., Huang, L., & Qin, H. (2017). Gut microbiota and colorectal cancer. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 36, 757–769. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2881-8>

- Gomaa, E.Z. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 113(12), 2019-2040.
- Gupta, A., Allen-Vercoe, E., & Petrof, E.O. (2020). Fecal microbiota transplantation: In perspective. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 13, 1756284820971206. <https://doi.org/10.1177/1756284820971206>
- Hu, H., Hua, S.Y., Lin, X., Lu, F., Zhang, W., Zhou, L., ... & Zhou, M. (2023). Hybrid biomimetic membrane coated particles-mediated bacterial ferroptosis for acute MRSA pneumonia. *ACS nano*, 17(12), 11692-11712.
- Khoruts, A., Hoffmann, D.E., & Palumbo, F.B. (2019). The impact of regulatory policies on the future of fecal microbiota transplantation. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 47(4), 482-504.
- Kuijter, E.J., & Steenbergen, L. (2023). The microbiota-gut-brain axis in hippocampus-dependent learning and memory: current state and future challenges. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 152, 105296.
- Li, Z., Lai, J., Zhang, P., Ding, J., Jiang, J., Liu, C., ... & Hu, S. (2022). Multi-omics analyses of serum metabolome, gut microbiome and brain function reveal dysregulated microbiota-gut-brain axis in bipolar depression. *Molecular psychiatry*, 27(10), 4123-4135.
- Liu, L., Huh, J. R., & Shah, K. (2022). Microbiota and the gut-brain-axis: Implications for new therapeutic design in the CNS. *EBioMedicine*, 77.
- Manrique, P., Montero, I., Fernandez-Gosende, M., Martinez, N., Cantabrana, C. H., & Rios-Covian, D. (2024). Past, present, and future of microbiome-based therapies. *Microbiome Research Reports*, 3(2), 23.
- Markowiak, P., & Śliżewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), 1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
- McDougald, D., Rice, S.A., & Kjelleberg, S. (2007). Bacterial quorum sensing and interference by naturally occurring biomimics. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 387, 445-453.

- Patangia, D.V., Anthony Ryan, C., Dempsey, E., Paul Ross, R., & Stanton, C. (2022). Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen*, 11(1), e1260.
- Peery, A.F., Kelly, C.R., Kao, D., Vaughn, B.P., Lebwohl, B., Singh, S., ... & AGA Clinical Guidelines Committee. (2024). AGA clinical practice guideline on fecal microbiota-based therapies for select gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*, 166(3), 409-434.
- Pettigrew, M.M., Johnson, J.K., & Harris, A.D. (2016). The human microbiota: novel targets for hospital-acquired infections and antibiotic resistance. *Annals of epidemiology*, 26(5), 342-347.
- Piccioni, A., Rosa, F., Manca, F., Pignataro, G., Zanza, C., Savioli, G., ... & Candelli, M. (2022). Gut microbiota and clostridium difficile: what we know and the new frontiers. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13323.
- Quaglio, A.E.V., Grillo, T.G., De Oliveira, E.C.S., Di Stasi, L.C., & Sassaki, L.Y. (2022). Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*, 28(30), 4053.
- Rodriguez, J., Cordaillat-Simmons, M., Pot, B., & Druart, C. (2025). The regulatory framework for microbiome-based therapies: insights into European regulatory developments. *npj Biofilms and Microbiomes*, 11(1), 53.
- Ruigrok, R. A., Weersma, R. K., & Vich Vila, A. (2023). The emerging role of the small intestinal microbiota in human health and disease. *Gut microbes*, 15(1), 2201155.
- Sandu, A.M., Chifiriuc, M.C., Vrancianu, C.O., Cristian, R.E., Alistar, C.F., Constantin, M., ... & Tantu, M.M. (2025). Healthcare-Associated Infections: The Role of Microbial and Environmental Factors in Infection Control—A Narrative Review. *Infectious Diseases and Therapy*, 1-39.
- Stallhofer, J., Steube, A., Katzer, K., & Stallmach, A. (2024). Microbiota-based therapeutics as new standard-of-care treatment for recurrent *Clostridioides*

difficile infection. *Visceral Medicine*, 40(2), 82–91.
<https://doi.org/10.1159/000533447>

- Suganya, K., & Koo, B. S. (2020). Gut–brain axis: role of gut microbiota on neurological disorders and how probiotics/prebiotics beneficially modulate microbial and immune pathways to improve brain functions. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7551.
- Waheed, R., Farooq, A. Z., & Asma, L. (2024). Regulatory considerations for microbiome-based therapeutics. In *Clinical Microbiome* (pp. 421–439). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-41619-4_17
- Wang, Q., Yang, Q., & Liu, X. (2023). The microbiota–gut–brain axis and neurodevelopmental disorders. *Protein & Cell*, 14(10), 762–775.
- Woelfel, S., Silva, M. S., & Stecher, B. (2024). Intestinal colonization resistance in the context of environmental, host, and microbial determinants. *Cell host & microbe*, 32(6), 820–836.
- Xiao, J., Peng, Z., Liao, Y., Sun, H., Chen, W., Chen, X., ... & Yang, W. (2018). Organ transplantation and gut microbiota: current reviews and future challenges. *American journal of translational research*, 10(11), 3330.
- Yadav, M. K., Kumari, I., Singh, B., Sharma, K. K., & Tiwari, S. K. (2022). Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Applied microbiology and biotechnology*, 106(2), 505–521.
- Yeoh, Y. K., Zuo, T., Lui, G. C. Y., Zhang, F., Liu, Q., Li, A. Y., ... & Ng, S. C. (2021). Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with *COVID-19*. *Gut*, 70(4), 698–706.

3. Bölüm

Aflatoksinlerin Kansere Gelişimindeki Rolü

Senem ÖZTÜRK KÖSE^{1,2}

1. Giriş

Aflatoksinler, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* gibi filamentöz küf türleri tarafından sentezlenen, gıda güvenliği açısından ciddi tehdit oluşturan toksik bileşiklerdir. Özellikle mısır, yer fıstığı, incir, fındık ve diğer kuruyemişlerde, sıcak ve nemli koşullarda depolandıklarında aflatoksin kontaminasyonu kolaylıkla gelişebilir (Wild ve Gong, 2010). Bu toksinler başta hepatotoksik ve immüno-supresif etkileriyle bilinmekle birlikte, karsinojenik potansiyelleri nedeniyle halk sağlığı açısından büyük önem taşır. Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı (IARC), aflatoksin B1'i (AFB1) insanlar için Grup 1 karsinojen olarak sınıflandırmıştır (IARC, 2012). AFB1, özellikle hepatoselüler karsinom (HCC) gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmakta; karaciğerde metabolize edilerek reaktif epoksit ara ürünlerine dönüşmekte ve bu yapılar DNA'ya bağlanarak mutasyonlara yol açmaktadır (Kensler ve diğerleri, 2011). En yaygın ve kritik mutasyonlardan biri, *TP53* geninin 249. kodonunda G>T transversiyonu şeklinde gerçekleşen ve HCC ile güçlü biçimde ilişkilendirilen mutasyondur (Hussain ve diğerleri, 2007). Bu bölümde, aflatoksinlerin biyokimyasal özellikleri, insan vücudundaki metabolik yolları, DNA hasar mekanizmaları ve kansere neden olma süreçleri güncel literatür ışığında değerlendirilecektir.

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilim Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, 0000-0002-5656-6711

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

2. Genel Bilgiler

2.1. Aflatoksinlerin Biyolojik Kaynağı ve Kimyasal Yapısı

Aflatoksinler, *Aspergillaceae* familyasına ait bazı küf türleri tarafından sekonder metabolit olarak üretilen yüksek toksisiteye sahip mikotoksinlerdir (Javanmardi ve diğerleri, 2020). Aflatoksin üretimi ilk kez *Aspergillus flavus* türünde tespit edilmiş olup, 1960 yılında İngiltere’de yaşanan ve birçok çiftlik hayvanının ölümüne yol açan "aflatoksikozis" olayı sırasında tanımlanmıştır. “Aflatoksin” ismi, bu toksinin üreticisi olan *Aspergillus* cinsi (A) ve *flavus* türü (fla) esas alınarak türetilmiştir (Bhat ve diğerleri, 2010).

Aflatoksin sentezlediği bilinen başlıca türler arasında *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* ve *Aspergillus nomius* yer alırken, *Aspergillus bombycis*, *Aspergillus ochraceoroseus* ve *Aspergillus pseudotamarii* gibi türlerin de aflatoksin üretme kapasitesine sahip olduğu bildirilmiştir (Prettl ve diğerleri, 2017). *A. flavus* türü sıklıkla aflatoksin üretimiyle ilişkilendirilse de, araştırmalar bu türün sadece %40-50’sinin aflatoksin sentezleyebildiğini; buna karşılık, *A. parasiticus* suşlarının yaklaşık %90’ının bu toksinleri üretebildiğini göstermektedir.

Bu küflerin gelişimi için ideal sıcaklık aralığı 30–35°C iken, aflatoksin üretimi için en uygun sıcaklıklar 24–30°C arasında değişmektedir. Dolayısıyla, tarımsal ürünlerin depolama ve taşıma koşullarında sıcaklık kontrolü, aflatoksin oluşumunu önlemek adına büyük önem taşır (Yogendrarajah ve diğerleri, 2015).

Aflatoksinlerin kimyasal yapısı ilk kez 1971 yılında Ayres ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Yapısal olarak, aflatoksin molekülleri iki temel bileşen içerir: toksik etkiyi sağlayan difuran halkası ve buna bağlanmış kumarin iskeleti. Bu iki yapının birlikte bulunması, aflatoksinin toksik etkisini artırmaktadır (Wang ve diğerleri, 2020).

Bugüne kadar yaklaşık 20 farklı aflatoksin türü tanımlanmıştır. Bunlar arasında doğrudan küfler tarafından sentezlenen dört ana grup aflatoksin (B1, B2, G1 ve G2) yer alır. Hayvansal metabolizma sonucunda oluşan aflatoksinler arasında ise B1 ve B2’nin hidroksilatlı formları olan M1 ve M2 bulunur. Diğer

türevler arasında P1, Q1, G2a, B2a, GM1, GM2, GM2a, B3, M2a ve aflatoksikol sayılabilir; bu bileşikler genellikle hayvansal metabolizma ya da mikrobiyal bozunma süreçlerinde oluşur (Afshar ve diğerleri, 2020).

Kimyasal yapılarına göre aflatoksinler iki gruba ayrılır: difurokoumarosiklopentenon yapısına sahip olanlar (B1, B2, B2a, M1, M2, Q1 ve aflatoksikol) ile difurokumarolakton iskeletini taşıyanlar (G1, G2 ve G2a) (Loi ve diğerleri, 2017). Aflatoksin B1 (AFB1), bu gruplar arasında en yüksek toksisiteye sahip olanıdır. *Aspergillus* cinsinin Flavi bölümündeki türler hem B hem de G grubu aflatoksinleri üretebilirken; *Ochraceorosei* bölümünde yer alanlar yalnızca B1 ve B2'yi, *Nidulantes* bölümündekiler ise sadece B1'i sentezleyebilir (Benkerroum, 2020).

Aflatoksinlerin sınıflandırılmasında UV ışık altında verdikleri floresans özelliklerinden faydalanılır. Mavi floresans verenler B1 ve B2 olarak; yeşil floresans gösterenler ise G1 ve G2 olarak tanımlanır (Peng ve diğerleri, 2018).

Aflatoksin B1, Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından Grup 1 karsinojen olarak tanımlanmıştır. Yapılan toksikolojik değerlendirmeler, aflatoksinlerin kanserojenlik sırasını $AFB1 > AFB2 > AFG1 > AFG2$ şeklinde göstermektedir. M grubu (M1 ve M2) aflatoksinler, yapısal farklılıkları nedeniyle daha düşük düzeyde toksisiteye sahiptir. Özellikle M grubu aflatoksinlerin G grubundaki altı üyeli lakton halkasına karşılık, B grubundaki siklopentenon yapısının daha fazla sterik engel ve rezonans kararlılığı oluşturmaması, toksisitelerinin farklılık göstermesinde belirleyici rol oynamaktadır (Adebo ve diğerleri, 2015).

2.2. Aflatoksinlerin Moleküler Mekanizmaları

Aflatoksin kaynaklı kanserojenlik, özellikle yüksek maruziyet seviyelerine sahip gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Aflatoksinlere maruziyet başlangıçta genetik hasara neden olur. Bu, kontamine gıdaların tüketilmesiyle meydana gelebilir ve DNA adukt oluşumuna ve ardından kritik genlerde mutasyonlara yol açabilir. Büyüme avantajları olan mutasyona uğramış

hücreler normal hücrelerden daha hızlı çoğalır. Zamanla, ek mutasyonlar birikir ve hücreler daha fazla genetik ve epigenetik değişikliğe uğrar. Bu, hepatosellüler karsinom (HCC) gibi kötü huylu tümörlerin gelişmesine yol açar (Mahmoud ve diğerleri, 2025).

2.2.1. DNA Adükt (Adduct) Oluşumu

DNA adüktü, bir kimyasal maddenin DNA molekülüne kovalent olarak bağlanması sonucu oluşan yapısal modifikasyondur. Bu kovalent bağlanma genellikle dış kaynaklı (ekzojen) toksik bileşiklerin veya metabolitlerinin DNA bazları ile etkileşmesi sonucu meydana gelir ve genetik materyalde mutasyonlara yol açabilir. Özellikle elektrofilik özellik gösteren reaktif metabolitler, DNA'daki nükleofilik bölgelerle etkileşime girerek adükt oluşturur. DNA adüktlerinin birikimi, eğer onarılmazsa hücre döngüsünün bozulmasına, apoptoza ya da kansere yol açabilecek kalıcı genetik hasara neden olabilir (Groopman ve Kensler, 2005).

Aflatoksin B₁ (AFB₁), karaciğerde metabolize edilerek başlıca genotoksik metabolit olan AFB₁-8,9-epoksit'e dönüştürülür. Bu reaktif ara madde, DNA'ya bağlanarak AFB₁-DNA adüktlerinin oluşmasına neden olur. Oluşan bu adüktler, DNA replikasyonu ve transkripsiyonu gibi temel hücresel süreçlere müdahale etme potansiyeline sahiptir. Sonuç olarak, çift sarmallı DNA'da lezyonlar meydana gelir. AFB₁'e uzun süreli maruz kalma durumunda, bu DNA hasarlarının birikimi artar ve kalıcı mutasyonlar gelişerek kanser oluşumuna neden olur (Moreno-León ve diğerleri, 2025).

AFB₁ yutulduğunda DNA ile doğrudan kovalent adüktler oluşturmaz. Bunun yerine, karaciğerde yüksek oranda ifade edilen CYP1A2 ve CYP3A alt ailesinin üyeleri (örneğin CYP3A4) dahil olmak üzere belirli insan sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla reaktif bir ara ürün olan AFB₁-8,9-ekzo-epoksit (AFBO)'e dönüştürülür. Bu yüksek reaktiviteye sahip elektrofilik metabolit, DNA'daki guanin bazının N7 pozisyonuna kovalent bağlanarak primer DNA adüktü olan AFB₁-N7-Gua'yı oluşturur AFB₁-N7-Gua, kararsız bir yapı gösterir ve zamanla

depurinasyon yoluyla apürinik (AP) bölgeler oluşturabilir ya da imidazol halkasının açılmasıyla daha stabil bir türev olan AFB1–formamidopirimidin-guanin (AFB1–FAPyGua) yapısına dönüşebilir (Jaruga ve diğerleri, 2025).

AFB1-DNA adüktlerinin oluşumu ve yok edilmesine yönelik kinetik çalışmalar, başlangıçta oluşan yüksek oranda kararlı olmayan AFB1-N7-dG lezyonlarının yaklaşık %20'sinin, tek doz AFB1 maruziyetinden sonraki 24 saat içinde halka açılmış form olan trans-8,9-dihidro-8-(2,6-diamino-4-okso-3,4-dihidropirimid-5-il-formamido)-9-hidroksi AFB1 (AFB1-Fapy-dG) adüktüne dönüştüğünü göstermiştir. Geriye kalan N7 adüktleri ise spontan depurinasyon yoluyla DNA omurgasından ayrılmıştır. Bu süreç sonucunda, AFB1 maruziyetinden 72 saat sonra hücresel DNA'da en baskın DNA lezyonu olarak AFB1-Fapy-dG adüktleri tespit edilmiştir ve bu adüktler toplam AFB1 kaynaklı hasarın %80'ine kadarını oluşturmaktadır (McCullough ve Lloyd, 2019).

Escherichia coli modeli üzerinde yapılan çalışmalar, AFB1–N7-Gua'nın genellikle guanin yerine timin geçişine (G→T transversiyonu) yol açtığını, ancak bu etkinin yalnızca düşük bir oranda (%4) gerçekleştiğini göstermiştir. Ayrıca mutasyonların önemli bir kısmının, adüktün bağlandığı bölgenin 5' ucuna yakın konumlandığı belirlenmiştir. NMR spektroskopisi verileri, bu mutasyonel asimetrinin AFB1 molekülünün DNA üzerindeki bağlanma pozisyonuyla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Smela ve diğerleri, 2001).

Bununla birlikte, adüktlerin mutajenik etkisi yalnızca varlıklarıyla değil, genetik materyalin hangi bölgesinde bulunduklarıyla da ilişkilidir. Özellikle AP bölgeleri ve FAPy lezyonları, p53 gibi tümör baskılayıcı genlerde birikirse kanser gelişimini tetikleyebilir. AFB1–FAPy adüktü, yapısal olarak N7-Gua adüktüne benzese de, DNA yapısını farklı biçimde değiştirdiği gösterilmiştir. Bu farklılıklar, adüktlerin mutajenitesi, öldürücülüğü ve DNA onarım süreçleri üzerinde belirgin etkiler yaratabilir. Bölgeye özgü mutasyon deneyleri, N7-AFB1-Gua'nın insan olmayan primat hücrelerinde %45, AFB1-FAPy'nin ise %97 oranında mutasyon oluşturduğunu göstermiştir. Her iki adükt için de baskın mutasyon tipi G:C → T:A dönüşümüdür (Lin ve diğerleri, 2014). Bu, AFB1'in

özellikle karaciğer kanseriyle ilişkilendirilmesinde kritik bir moleküler mekanizmadır.

Bu adüktler oluştuğunda, nükleotid eksizyon onarım (NER) mekanizması, DNA'daki büyük helikal bozulmalara yanıt vererek hasarlı bölgeyi tanır ve çıkarır (Sancar ve Reardon, 2005). Aflatoksin kaynaklı adüktler özellikle global genom NER (GG-NER) tarafından tanınabilir; bu mekanizma, genom boyunca hasar taraması yaparak transkripsiyona bağlı olmayan bölgelerde de etkinlik gösterir. Buna ek olarak, baz eksizyon onarımı (BER) yolu da, daha küçük helikal bozulmalar içeren adüktleri hedef alır. Özellikle DNA glikozilazlardan NEIL1 enzimi, AFB1 kaynaklı oksidatif baz lezyonlarını tanıyarak BER yolunu başlatabilir. NEIL1'in bu lezyonları tanıma kapasitesi, özellikle AFB1–FAPyGua gibi stabil adüktlerin uzaklaştırılmasında kritik bir rol oynar (Tomar ve diğerleri, 2021).

Eğer bu DNA hasarları, hücre replikasyonundan önce onarılamazsa, AFB1–FAPyGua ve AFB1–N7-Gua adüktleri yüksek mutajenite gösterir. Bu yapılar, özellikle G → T transversiyon mutasyonlarına neden olur ve bu mutasyonlar sıklıkla tümör baskılayıcı genlerde (örn. TP53) gözlemlenir (Groopman ve diğerleri, 2008).

2.2.2. p53 Genindeki Mutasyonların Aflatoksin B1 Kaynaklı Moleküler Mekanizmaları

p53, hücre döngüsünü düzenleyen, DNA hasarına yanıt olarak hücre döngüsünü durduran, apoptozu başlatan ve genom kararlılığını koruyan temel bir tümör baskılayıcı gendir. İnsan tümörlerinin yaklaşık %50'sinde p53 geninde mutasyonlara rastlanmaktadır (Vousden ve Lane, 2007; Levine, 1997). Bu mutasyonlar genellikle rastgele dağılmaz; DNA bağlanma bölgesinde yer alan 175, 245, 248, 249, 273 ve 282 numaralı kodonlar "sıcak noktalar" olarak öne çıkar (Olivier ve diğerleri, 2002).

Bazı p53 mutasyonları yalnızca tümör baskılayıcı işlevin kaybına değil, aynı zamanda hücre proliferasyonunu destekleyen kazanılmış fonksiyonlara da neden

olabilir (gain-of-function). Bu durum, p53 mutasyonlarının kanserlerde neden bu kadar yaygın olduğuna dair önemli bir açıklama sunmaktadır. Mutant p53'ün kazanılmış işlevleri (gain-of-function, GOF), kanser biyolojisinde giderek daha fazla önem kazanan bir kavramdır. TP53 geninde meydana gelen yanlış anlamlı (missens) mutasyonlar, birçok insan tümöründe yaygın olarak görülmekte ve bu mutasyonlar sonucunda yüksek düzeyde mutant p53 proteini birikimi gözlemlenmektedir. Bu mutasyonlar yalnızca vahşi tip p53'ün tümör baskılayıcı işlevlerini ortadan kaldırmakla kalmaz; aynı zamanda mutant proteine, tümör hücrelerinin proliferasyonu, invazyonu, metastatik kapasitesi ve antikanser tedavilere direnci gibi tümör ilerlemesini destekleyen yeni biyolojik işlevler kazandırır. Bu tür mutasyonların oluşturduğu işlevsel kazanımlar, p53 mutasyonlarının kanserlerde neden bu denli sık görüldüğünü açıklayan önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Bu bağlamda, mutant p53'ün kazanılmış işlevleri, yalnızca pasif bir tümör baskılayıcı kaybı değil, aynı zamanda aktif bir onkojenik süreç olarak ele alınmaktadır (Liu ve diğerleri, 2014).

Mutasyonların oluşumunda çevresel kanserojenlerin DNA üzerindeki hedefleme tercihleri belirleyicidir. Örneğin, UV ışığına bağlı cilt kanserlerinde pirimidin dimerlerinin biriktiği bölgelerde G:C→A:T geçişleri yaygındır (Brash, 1997). Benzo[α]piren gibi tütün dumanı kaynaklı karsinojenler ise p53 geninin 157, 248 ve 273. kodonlarında mutasyonlara neden olmaktadır (Denissenko ve diğerleri, 1996). AFB₁'ye yüksek düzeyde maruz kalan bölgelerde, HCC vakalarının yaklaşık %50'sinde p53 mutasyonları gözlenirken, düşük maruziyetli bölgelerde bu oran %1'e kadar düşmektedir (Wild ve Gong, 2010).

AFB₁ maruziyetine bağlı hepatoselüler karsinomlarda (HCC), TP53 geninin 249. kodonunda meydana gelen G→T transversiyonu (AGG→AGT), mutagenез açısından karakteristik bir moleküler imza olarak kabul edilmektedir. Bu mutasyon, p53 proteininin DNA'ya bağlanma bölgesindeki kritik bir arginin kalıntısının serine dönüşümüne (R249S) yol açar ve AFB₁ ile ilişkili HCC olgularında TP53 mutasyonlarının %90'ına kadarını oluşturabilir. R249S

mutasyonu yalnızca p53'ün tümör baskılayıcı işlevlerini ortadan kaldırmakla kalmaz, aynı zamanda hücrel proliferasyonu teşvik eden, apoptotik sinyallere direnç geliştiren ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artıran onkojenik kazanılmış işlevler de ortaya çıkarabilir. Özellikle IGF-II ve TNF- α gibi sinyallere duyarsızlık ve transkripsiyon faktörü etkileşimlerinin değişmesi bu mekanizmalar arasında yer alır. Bu işlevler, kronik inflamasyon gibi yüksek riskli çevresel koşullar altında, mutasyonu taşıyan hücrelere seçici büyüme avantajı sağlayarak tümör gelişimine katkıda bulunur. Böylece, AFB₁'nin TP53 kodon 249'u hedeflemesi, bu çevresel karsinojenin karaciğer kanserindeki rolünü doğrudan ortaya koyan moleküler bir bağlantı sunar. (Han ve diğerleri, 2020). Ayrıca, p53 genindeki CpG adalarının metillenmiş sitozin kalıntıları içerdiği ve bu bölgelerin bazı karsinojenler tarafından hedef alındığı öne sürülmektedir; ancak bu ilişkinin mekanizması hâlâ tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (Pfeifer, 2006; Shibutani ve diğerleri, 1991).

2.3. Genetik Yatkınlık ve Detoksifikasyon Enzimleri İlişkisi

Aflatoksin B₁'in hepatoselüler karsinoma neden olmasında biyolojik faktörler etkilidir. Ancak bu biyolojik etkinin derecesi, bireylerin genetik yapılarına bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bu farklılıkların çoğu, aflatoksin metabolizmasından sorumlu olan detoksifikasyon enzimlerinin genetik polimorfizmlerinden kaynaklanmaktadır.

Aflatoksinin detoksifikasyonunda görevli enzimler FazI ve FazII enzimleri olarak incelenir.

Sitokrom P450 (CYP450) enzimleri, faz I metabolizmasında görev alan ve çoğunlukla endoplazmik retikulum ve mitokondride bulunan hem içeren proteinlerdir. İlk olarak 1960'lı yıllarda tanımlanan bu enzim ailesi, insanlarda toplam 57 izoform ile temsil edilmektedir (Guengerich, 2008). CYP450 enzimleri, farmakolojik ilaçlar ve çevresel xenobiyotiklerin yaklaşık %92-96'sının yanı sıra endojen steroidlerin biyotransformasyonunda önemli rol oynar (Zanger ve Schwab, 2013). Ancak bu enzimler yalnızca detoksifikasyonla sınırlı

değildir; bazı durumlarda biyolojik olarak inert bileşikler reaktif, elektrofilik ara ürünlere dönüştürerek sitotoksositeye, DNA hasarına ve karsinogeneze neden olabilmektedir (Nebert ve Dalton, 2006).

İnsan karaciğerinde yüksek doz AFB1 maruziyeti altında, AFBO üretiminin yaklaşık %79-95'i CYP3A4'e, %4-15'i CYP3A5'e, %5-7'si CYP3A7'ye ve %1-5'i CYP1A2'ye atfedilmiştir (Kamdem ve diğerleri, 2006). Ancak düşük doz (örneğin 0,133 μ M) AFB1 maruziyeti koşullarında, DNA adükt oluşumunun %95'inin CYP1A2 kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Bu fark, CYP izoenzimlerinin farklı kinetik özelliklerinden kaynaklanabilir; CYP3A4 Hill kinetiğine uyarak AFB1 metabolize ederken, CYP1A2 klasik Michaelis-Menten kinetiğini izler (Deng ve diğerleri, 2018). Bu durum, düşük doz maruziyetin daha yaygın olduğu popülasyonlarda CYP1A2'nin AFBO oluşumundaki baskın rolünü desteklemektedir.

Bunun yanı sıra, CYP1A2, CYP2A13, CYP2B7 ve CYP3A3 gibi diğer izoformların da DNA bağlama deneyleri ve Ames testleri ile AFB1'in mutajenik aktivasyonunda yer aldığı doğrulanmıştır (Shimada ve diğerleri, 1994).

Glutasyon S-transferazlar (GST'ler), faz II detoksifikasyon enzimleri arasında yer almakta olup, elektrofilik toksik bileşiklerin glutasyon (GSH) ile konjugasyonunu katalize ederek bu maddelerin suda çözünebilen, hücreden kolayca atılabilen metabolitlere dönüştürülmesini sağlar. GST enzimleri üç ana süper aileye ayrılır: sitozolik GST'ler, mitokondriyal GST'ler ve zarla ilişkili mikrozomal GST'ler (Hayes ve diğerleri, 2005; Board ve Menon, 2013).

İnsanlarda sitozolik GST izoenzimleri alfa (GSTA), mu (GSTM), pi (GSTP), teta (GSTT), sigma (GSTS), zeta (GSTZ) ve omega (GSTO) sınıflarına ayrılmaktadır (Mazari ve diğerleri, 2023). Mitokondriyal GST'ler kappa (GSTK) olarak adlandırılır (Raza, 2011).

GST'lerin temel biyokimyasal işlevi, genellikle faz I metabolizması sonucu ortaya çıkan polar olmayan, elektrofilik karbon, azot veya kükürt içeren bileşiklerin GSH ile konjugasyonunu gerçekleştirmektir. Bu süreç, söz konusu bileşiklerin detoksifikasyonunda kritik rol oynar (Townsend ve Tew, 2003).

Özellikle aflatoksin B1 gibi güçlü karaciğer karsinojenlerinin metabolitleri, GST aracılığıyla GSH ile bağlanarak AFB1–epoksit türevlerinin zararsız formata dönüştürülmesini sağlar (Guengerich ve diğerleri, 1998). Bu enzimatik konjugasyon, genetik polimorfizmler nedeniyle bireyler arasında farklılık gösterebilir ve bu durum, aflatoksinlere karşı duyarlılık düzeylerini etkileyebilir.

Aflatoksin metabolizmasından sorumlu olan detoksifikasyon enzimlerinin genetik polimorfizmleri aşağıda açıklanmıştır.

1. Glutasyon S-transferaz (GST) Gen Polimorfizmleri Glutasyon S-transferazlar (GST'ler), AFB1–epoksitin glutasyon ile konjugasyonunu sağlayarak toksik etkiyi azaltan Faz II detoksifikasyon enzimleridir. Özellikle *GSTM1* ve *GSTT1* genlerindeki null (silinmiş) alellerin varlığı, bu enzimlerin sentezini engeller. Bu durumda AFB1'in toksik metaboliti olan AFBO etkisiz hale getirilemez ve DNA adüktleri oluşturma riski artar. Çalışmalar, *GSTM1* veya *GSTT1* null genotipine sahip bireylerde hepatoselüler karsinom (HCC) riskinin anlamlı derecede yükseldiğini ortaya koymuştur (Kirk ve diğerleri, 2005).

2. Mikrozomal Epoksit Hidrolaz (EPHX1) Gen Varyasyonları EPHX1 enzimi, AFBO gibi epoksitleri daha az toksik dioller haline dönüştürerek biyolojik zararlılığını azaltan bir Faz I detoksifikasyon bileşenidir. *EPHX1* genindeki His113Tyr ve Arg139His gibi yaygın polimorfizmler enzimin aktivitesini belirgin derecede etkileyebilir. Yüksek ya da düşük aktiviteye sahip varyantlar, bireyin AFB1 toksisitesine olan hassasiyetini artırabilir ya da azaltabilir (McGlynn ve diğerleri, 2005).

3. Sitokrom P450 Enzimleri (CYP1A2 ve CYP3A4) AFB1'in epoksite bioaktivasyonu CYP1A2 ve CYP3A4 enzimleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu enzimleri kodlayan genlerdeki varyasyonlar, enzim aktivitesini etkileyerek AFBO'nun oluşma miktarını değiştirir. Bazı bireylerde bu enzimler daha aktif çalışmakta ve bu da daha fazla DNA adüktü oluşmasına neden olabilmektedir (Deng ve diğerleri, 2018).

4. Gen-Çevre Etkileşimi: Aflatoksin + Hepatit B Virüsü (HBV) Genetik yatkınlık, çevresel maruziyetlerle birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı hale

gelir. Örneğin, HBV enfeksiyonu ile AFB1 maruziyeti bir arada olduğunda, p53 geninde 249. kodonda G→T transversiyonu gibi karakteristik mutasyonlar daha sık görülmektedir. Genetik olarak detoksifikasyon kapasitesi düşük bireylerde bu sinerjik etki daha yüksek tümör riski yaratmaktadır (Jin ve diğerleri, 2023).

Aflatoksin B1'in genotoksik etkilerine olan duyarlılık bireyden bireye farklılık göstermektedir ve bu farklılık esas olarak detoksifikasyon enzimlerini kodlayan genlerdeki kalıtsal varyasyonlardan kaynaklanmaktadır. Genetik polimorfizmler, AFB1 maruziyeti ile ilişkili karaciğer kanseri gelişme riskinin belirlenmesinde önemli biyobelirteçlerdir. Bu nedenle, aflatoksinle ilgili halk sağlığı stratejileri geliştirilirken genetik yatkınlığın da dikkate alınması hayati öneme sahiptir.

2.4.Epidemiyolojik Bulgular: Aflatoksin Maruziyeti ile Hepatoselüler Karsinom(HCC)

Kronik aflatoksin maruziyeti ile hepatoselüler karsinom (HCC) arasındaki ilişki, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarla ayrıntılı biçimde belgelenmiştir. Aflatoksin B1 *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* tarafından üretilen güçlü bir hepatokarsinojen olup, kötü saklanmış tahıl ve kuru yemiş gibi gıdalarda yaygın olarak bulunur (Groopman ve diğerleri, 2008).

Epidemiyolojik veriler, aflatoksin maruziyeti ile HBV enfeksiyonunun sinerjik etkisini net biçimde ortaya koymaktadır. Wild ve Gong (2010), HBV taşıyıcısı bireylerde AFB1 maruziyeti ile birlikte karaciğer kanseri riskinin 30 kata kadar arttığını belirtmiştir. Ezekiel ve arkadaşları (2018), Nijerya'daki yarı kentsel ve kırsal nüfuslar arasında aflatoksin maruziyeti bakımından belirgin farklar olduğunu, kırsal bölgelerde daha yüksek düzeyde maruziyetin görüldüğünü bildirmiştir. Turner ve arkadaşları (2000), Gambia'daki çocuklarda %30'in üzerinde aflatoksin-albümin (AF-alb) adüktü tespit ettiklerini rapor etmiştir. Benzer şekilde, Kenya'da yapılan bir çalışmada 597 serum örneğinin %78'inde AF-alb saptanmıştır (Gong ve diğerleri, 2002). Uganda'da yapılan

epidemiyolojik çalışmalar, 192 bireyden alınan 196 örneğin %98’inde aflatoksin biyobelirteçlerinin mevcut olduğunu ortaya koymuştur (Kaaya ve Warren, 2005).

Asya kıtasında da aflatoksin maruziyeti yaygın bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Örneğin, Bangladeş ve Nepal’de yapılan çalışmalarda, gebe kadınların ve doğan bebeklerin tamamına yakınında AFB₁-lizin adüktlerinin saptanması, kuşaklar arası aflatoksin maruziyetini gözler önüne sermektedir (Shirima ve diğerleri, 2015; Gong ve diğerleri, 2016). Bu maruziyet, çocuklarda büyüme geriliği, bağışıklık sisteminde zayıflama ve ilerleyen yaşlarda HCC gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.

Aflatoksin kaynaklı HCC gelişimi, sosyoekonomik koşullar, gıda güvenliği uygulamaları ve sağlık hizmetlerine erişim gibi çok sayıda çevresel ve yapısal faktörden etkilenmektedir. Gelişmiş ülkelerde aflatoksin maruziyeti oldukça düşüktür. Örneğin, ABD’de 1999–2000 NHANES çalışmasında, bireylerin yalnızca %1’inde AFB₁-lizin düzeyleri tespit edilebilir seviyededir (Schleicher ve diğerleri, 2013).

Bu bulgular, aflatoksin maruziyetinin önlenebilir bir halk sağlığı sorunu olduğunu ve özellikle yoksul ve kırsal nüfuslarda HCC gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Etkili tarımsal uygulamalar, gıda denetimleri, HBV aşılması ve kamu sağlığı bilgilendirme kampanyaları ile bu riskin azaltılması mümkündür.

3. Sonuç

Aflatoksin B1’in karaciğerde biyotransformasyona uğrayarak DNA adüktleri oluşturması, özellikle *TP53* geninde mutasyonlara yol açarak hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimini tetiklemesi, bu mikotoksini güçlü bir çevresel karsinojen haline getirmektedir. Gerek moleküler gerekse epidemiyolojik düzeyde elde edilen bulgular, AFB1’in insan sağlığı üzerindeki etkilerinin yalnızca genotoksisite ile sınırlı kalmadığını, epigenetik değişiklikler, bağışıklık sistemi baskılanması ve sinerjistik viral enfeksiyonlarla (zellikle HBV ve HCV) birlikte kanser riskini katlanarak artırdığını göstermektedir. DNA adüktlerinin

mutajenik potansiyelleri ve onarım süreçlerinin etkinliği, bireyler arası genetik varyasyonlara ve detoksifikasyon enzim düzeylerine göre değişkenlik göstermektedir. Bu bağlamda, toplum düzeyinde aflatoksin maruziyetini en aza indirecek gıda güvenliği önlemleri, HBV aşılması ve biyobelirteç temelli erken tarama sistemleri hayati önem taşımaktadır. Gelecekte, glutatyon-S-transferaz gibi detoksifikasyon enzimlerini hedef alan genetik ve farmakolojik müdahaleler, aflatoksin kaynaklı karsinogenez sürecine karşı koruyucu stratejiler geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Ayrıca, yeni nesil toksin giderme teknolojileri (örneğin soğuk plazma, enzimatik detoksifikasyon) üzerine yapılacak çok disiplinli çalışmalar, bu alandaki önemli araştırma boşluklarını dolduracaktır. Aflatoksinler karşısında etkili politikaların geliştirilmesi, yalnızca bireysel sağlık değil, küresel gıda güvenliği ve toplum sağlığı açısından da stratejik bir gerekliliktir

Kaynakça

- Adebo, O.A., Njobeh, P.B., Gbashi, S., Nwinyi, O.C., Mavumengwana, V., (2015). Review on microbial degradation of aflatoxins. *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr* (in press).
- Afshar, P., Shokrzadeh, M., Raeisi, S.N., Ghorbani-HasanSaraei, A., Nasiraii, L.R. (2020) Aflatoxins biotransformation strategies based on probiotic bacteria. *Toxicon* 178, 50–58.
- Benkerroum, N. (2020). Aflatoxins: Producing-molds, structure, health issues and incidence in Southeast Asian and Sub-Saharan African countries. *International journal of environmental research and public health*, 17(4), 1215.
- Bhat, R., Rai, R. V., & Karim, A. A. (2010). Mycotoxins in food and feed: present status and future concerns. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 9(1), 57-81.
- Brash, D. E. (1997). Sunlight and the onset of skin cancer. *Trends in Genetics*, 13(10), 410–414. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(97\)01125-1](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(97)01125-1)
- Deng, J., Zhao, L., Zhang, N. Y., Karrow, N. A., Krumm, C. S., Qi, D. S., & Sun, L. H. (2018). Aflatoxin B1 metabolism: Regulation by phase I and II metabolizing enzymes and chemoprotective agents. *Mutation research/reviews in mutation research*, 778, 79-89.
- Denissenko, M. F., Pao, A., Tang, M., & Pfeifer, G. P. (1996). Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science*, 274(5286), 430–432. <https://doi.org/10.1126/science.274.5286.430>
- Ezekiel, C. N., Oyeyemi, O. T., Oyedele, O. A., Ayeni, K. I., Oyeyemi, I. T., Nabofa, W., ... & Dada, A. (2018). Urinary aflatoxin exposure monitoring in rural and semi-urban populations in Ogun state, Nigeria. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 35(8), 1565-1572.

- Gong, Y. Y., Cardwell, K. F., Hounsa, A., Eggelston, K. W., & Turner, P. C. (2002). Dietary aflatoxin exposure and impaired growth in young children from Benin and Togo: Cross sectional study. *BMJ*, 325(7354), 20–21.
- Gong, Y. Y., Watson, S., & Routledge, M. N. (2016). Aflatoxin exposure and associated human health effects, a review of epidemiological studies. *Food safety*, 4(1), 14-27.
- Groopman, J. D., & Kensler, T. W. (2005). Role of metabolism and viruses in aflatoxin-induced liver cancer. *Toxicology and applied pharmacology*, 206(2), 131-137.
- Groopman, J. D., Kensler, T. W., & Wild, C. P. (2008). Protective interventions to prevent aflatoxin-induced carcinogenesis in developing countries. *Annual Review of Public Health*, 29, 187–203. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090859>
- Guengerich, F. P. (2008). Cytochrome P450 and chemical toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 21(1), 70–83. <https://doi.org/10.1021/tx700079z>
- Guengerich, F. P., Johnson, W. W., Shimada, T., Ueng, Y. F., Yamazaki, H., & Langouët, S. (1998). Activation and detoxication of aflatoxin B1. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 402(1-2), 121-128.
- Han, C., Yu, T., Qin, W., Liao, X., Huang, J., Liu, Z., Peng, T. (2020). Genome-wide association study of the TP53 R249S mutation in hepatocellular carcinoma with aflatoxin B1 exposure and infection with hepatitis B virus. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 11(6), 1333.
- Hayes, J. D., Flanagan, J. U., & Jowsey, I. R. (2005). Glutathione transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45, 51–88. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857>
- Hussain, S. P., Schwank, J., Staib, F., Wang, X. W., & Harris, C. C. (2007). TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene*, 26(15), 2166–2176. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210279>

- IARC (International Agency for Research on Cancer). (2012). Aflatoxins. In IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (Vol. 100F). <https://publications.iarc.fr>
- Jaruga, P., Vartanian, V. L., Minko, I. G., Dizdaroglu, M., & Lloyd, R. S. (2025). Aflatoxin B1-induced DNA adduct formation in murine kidney and liver. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 104647.
- Javanmardi, F., Khodaei, D., Sheidaei, Z., Bashiry, M., Nayebzadeh, K., Vasseghian, Y., & Mousavi Khaneghah, A. (2020). Decontamination of aflatoxins in edible oils: A comprehensive review. *Food Reviews International*, 38(7), 1410-1426.
- Jin, J., Kouznetsova, V. L., Kesari, S., & Tsigelny, I. F. (2023). Synergism in actions of HBV with aflatoxin in cancer development. *Toxicology*, 499, 153652.
- Johnson, N. M., Kaaya, A. N., & Warren, H. L. (2005). A review of past and present research on aflatoxin in Uganda. *African Journal of Food Agriculture Nutrition and Development*, 5(1), 1–18.
- Kamdem, L. K., Meineke, I., Gödtel-Armbrust, U., Brockmöller, J., & Wojnowski, L. (2006). Dominant contribution of P450 3A4 to aflatoxin B1 metabolism in human liver. *Molecular Nutrition & Food Research*, 50(11), 1071–1076. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600081>
- Kensler, T. W., Roebuck, B. D., Wogan, G. N., & Groopman, J. D. (2011). Aflatoxin: a 50-year odyssey of mechanistic and translational toxicology. *Toxicological Sciences*, 120(S1), S28–S48. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq283>
- Kirk, G. D., Lesi, O. A., Mendy, M. Ve ark. (2005) The Gambia liver cancer study: infection with hepatitis B and C and the risk of hepatocellular carcinoma in West Africa. *Hepatology*, 41(2), 332-339.
- Levine, A. J. (1997). P53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*, 88(3), 323–331. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81871-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81871-1)

- Lin, Y. C., Li, L., Makarova, A. V., Burgers, P. M., Stone, M. P., & Lloyd, R. S. (2014). Error-prone replication bypass of the primary aflatoxin B1 DNA adduct, AFB1-N7-Gua. *Journal of Biological Chemistry*, 289(26), 18497-18506.
- Liu, J., Zhang, C., & Feng, Z. (2014). Tumor suppressor p53 and its gain-of-function mutants in cancer. *Acta Biochim Biophys Sin*, 46(3), 170-179.
- Loi, M., Fanelli, F., Liuzzi, V., Logrieco, A., & Mulè, G. (2017). Mycotoxin Biotransformation by Native and Commercial Enzymes: Present and Future Perspectives. *Toxins*, 9(4), 111. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/toxins9040111>.
- Mahmoud, Y. A. G., Elkaliny, N. E., Darwish, O. A., Ashraf, Y., Ebrahim, R. A., Das, S. P., & Yahya, G. (2025). Comprehensive review for aflatoxin detoxification with special attention to cold plasma treatment. *Mycotoxin Research*, 1-24.
- Mazari, A. M., Zhang, L., Ye, Z. W., Zhang, J., Tew, K. D., & Townsend, D. M. (2023). The multifaceted role of glutathione S-transferases in health and disease. *Biomolecules*, 13(4), 688.
- McCullough, A. K., & Lloyd, R. S. (2019). Mechanisms underlying aflatoxin-associated mutagenesis—implications in carcinogenesis. *DNA repair*, 77, 76-86.
- McGlynn, K. A., Rosvold, E. A., Lustbader, E. D., Hu, Y., Clapper, M. L., Zhou, T., ... & London, W. T. (2005). Susceptibility to aflatoxin B1-related primary hepatocellular carcinoma is associated with polymorphisms in microsomal epoxide hydrolase. *Carcinogenesis*, 26(5), 1034-1039.
- Moreno-León, C., & Aguayo, F. (2025). Cooperation Between Aflatoxin-Induced p53 Aberrations and Hepatitis B Virus in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Xenobiotics*, 15(4), 96.
- National Institutes of Health (NIH). (t.y.). *TP53 gene - Genetics Home Reference*. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TP53>

- Nebert, D. W., & Dalton, T. P. (2006). The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 6(12), 947–960. <https://doi.org/10.1038/nrc2015>
- Olivier, M., Hollstein, M., & Hainaut, P. (2002). TP53 mutations in human cancers: Origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2(1), a001008. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001008>
- Peng, Z., Chen, L., Zhu, Y., Huang, Y., Hu, X., Wu, Q., Yang, W. (2018). Current major degradation methods for aflatoxins: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 80, 155-166.
- Pfeifer, G. P. (2006). Mutagenesis at methylated CpG sequences. *DNA methylation: basic mechanisms*, 259-281.
- Prettl, Z., Dési, E., Lepossa, A., Kriszt, B., Kukolya, J., & Nagy, E. (2017). Biological degradation of aflatoxin B 1 by a *Rhodococcus pyridinivorans* strain in by-product of bioethanol. *Animal Feed Science and Technology*, 224, 104-114.
- Raza, H. (2011). Dual localization of glutathione S-transferase in the cytosol and mitochondria: Implications in oxidative stress, toxicity and disease. *FEBS Journal*, 278(22), 4243–4251. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08363.x>
- Sancar, A., & Reardon, J. T. (2004). Nucleotide excision repair in *E. coli* and man. *Advances in protein chemistry*, 69, 43-71.
- Schleicher, R. L., McCoy, L. F., Powers, C. D., Sternberg, M. R., & Pfeiffer, C. M. (2013). Serum concentrations of an aflatoxin-albumin adduct in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2000. *Clinica Chimica Acta*, 423, 46-50.
- Shibutani, S., Takeshita, M., & Grollman, A. P. (1991). Insertion of specific bases during DNA synthesis past the oxidation-damaged base 8-oxodG. *Nature*, 349(6308), 431–434. <https://doi.org/10.1038/349431a0>

- Shimada, T., Yamazaki, H., Mimura, M., Inui, Y., & Guengerich, F. P. (1994). Interindividual variations in human liver cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: Studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 270(1), 414–423.
- Shirima, C. P., Kimanya, M. E., Routledge, M. N., Srey, C., Kinabo, J. L., Humpf, H. U., ... & Gong, Y. Y. (2015). A prospective study of growth and biomarkers of exposure to aflatoxin and fumonisin during early childhood in Tanzania. *Environmental health perspectives*, 123(2), 173-178.
- Smela, M. E., Currier, S. S., Bailey, E. A., & Essigmann, J. M. (2001). The chemistry and biology of aflatoxin B1: from mutational spectrometry to carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 22(4), 535-545.
- Tomar, R., Minko, I. G., Kellum Jr, A. H., Voehler, M. W., Stone, M. P., McCullough, A. K., & Lloyd, R. S. (2021). DNA sequence modulates the efficiency of NEIL1-catalyzed excision of the aflatoxin B1-induced formamidopyrimidine guanine adduct. *Chemical research in toxicology*, 34(3), 901-911.
- Townsend, D. M., & Tew, K. D. (2003). The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene*, 22(47), 7369–7375. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206940>
- Turner, P. C., Mendy, M., Whittle, H., Fortuin, M., Hall, A. J., & Wild, C. P. (2000). Hepatitis B infection and aflatoxin biomarker levels in Gambian children. *Tropical Medicine & International Health*, 5(12), 837-841.
- Vousden, K. H., & Lane, D. P. (2007). P53 in health and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(4), 275–283. <https://doi.org/10.1038/nrm2147>
- Wang, J., & Xie, Y. (2020). Review on microbial degradation of zearalenone and aflatoxins. *Grain & Oil Science and Technology*, 3(3), 117-125.
- Wild, C. P., & Gong, Y. Y. (2010). Mycotoxins and human disease: a largely ignored global health issue. *Carcinogenesis*, 31(1), 71–82. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp264>

- Yogendrarajah, P., Devlieghere, F., Ediage, E. N., Jacxsens, L., De Meulenaer, B., & De Saeger, S. (2015). Toxigenic potentiality of *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus* strains isolated from black pepper assessed by an LC-MS/MS based multi-mycotoxin method. *Food microbiology*, 52, 185-196.
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>

4. Bölüm

Farklı Ülkelerde İmmünoterapi Hizmetlerinin Sağlık Sistemlerine Entegrasyonu: NK Hücre Temelli Yaklaşımlar Üzerine Karşılaştırmalı Bir İnceleme

Ayfer KARLITEPE^{1,2}

1. Giriş

Günümüzde kanser tedavisinde immünoterapi, özellikle doğal öldürücü (NK) hücre temelli yaklaşımlar, umut vadeden biyoteknolojik yenilikler arasında yer almaktadır. Ancak bu yenilikçi tedavi yöntemlerinin yalnızca biyolojik etkinliği değil, sağlık sistemlerine entegrasyon süreci de önemli bir inceleme alanıdır. Doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri), doğal bağışıklık sisteminin sitotoksik aktiviteye sahip lenfosit alt grubu olarak, virüsle enfekte hücrelerin ve malign hücrelerin tanınması ve yok edilmesinde kritik rol oynar. NK hücreleri, hedef hücreleri aktive edici ve inhibe edici reseptörlerin dengeli sinyalleri aracılığıyla tanınır; bu sinyaller hedef hücrelerin lizisini, apoptotik mekanizmaların tetiklenmesini ve güçlü immün yanıtların oluşmasını sağlar. Son yıllarda NK hücrelerinin farklı kaynaklardan izolasyonu, genetik modifikasyonu ve kimerik antijen reseptörleri (CAR) ile donatılması gibi teknolojik gelişmeler, bu hücrelerin antitümör potansiyelini artırmış ve immünoterapi alanında önemli gelişmelere kapı açmıştır. Bu kapsamda NK hücrelerinin biyolojisinin, hücresel sitotoksik mekanizmalarının ve immünolojik fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması, etkin kanser tedavisi yaklaşımlarının geliştirilmesinde büyük önem

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD Aydın/Türkiye,
ORCID: 0000-0002-0507-5891

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

taşımaktadır. Bu derleme, NK hücrelerinin biyolojik özellikleri, aktivasyon mekanizmaları, genetik modifikasyon yöntemleri ve kanser immünoterapisindeki uygulamalarına ilişkin güncel literatürü kapsamaktadır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Doğal Öldürücü Hücreler (Natural Killer: NK)

2.1.1. NK Hücre Biyolojisi

Doğal bağışıklığın tanımlanmış ilk hücre alt grubu olan NK hücreleri, virüsle enfekte olmuş ya da transforme olmuş hücelere karşı etkili yanıtlar oluştururlar. Bu hücreler büyük oranda dolaşımda bulunur ve periferik kan mononükleer hücrelerinin (PBMC'ler) yaklaşık %5-10'luk kısmını oluşturur; aynı zamanda kemik iliği ve dalak gibi lenfoid dokularda da yer alırlar (Cherrier ve diğerleri, 2018). Gelişim sürecinde immünoresptör tirozin inhibitör motifleri (ITIM'ler) eksprese eden NK hücrelerinin, majör histo-uyumluluk kompleksi-I (MHC-I) ile olan etkileşimleri sayesinde sağlıklı hücelere saldırımları engellenir. Tümör hücreleri ise, CD8+ T hücresi aracılı sitotoksiteden kaçmak amacıyla MHC-II'i düşük seviyede eksprese eder, ancak bu durum NK hücrelerinin aktive edilmesine olanak sağlar (Chiossone ve diğerleri, 2018).

NK hücrelerinin en iyi karakterize edilmiş iki alt grubu, CD56brightCD16+ ve CD56dimCD16+ hücre popülasyonlarıdır. CD56bright NK hücreleri periferik kanda düşük oranda bulunur (kandaki NK hücrelerinin yaklaşık %90'ı CD56dim tipindedir); buna karşın doku yerleşimli NK hücrelerinin çoğunluğunu CD56bright NK hücreleri oluşturur. CD56bright NK hücreleri güçlü sitokin üretimi yapmalarına rağmen, IL-15 gibi pro-inflamatuar sitokinler ile uyarılmadıkları sürece düşük sitotoksik aktivite gösterirler. Buna karşılık CD56dim NK hücreleri, enfekte ya da malign hücreleri öldürme işlemini granüllerinde bulunan granzim B ve perforin gibi moleküllerin ekzositoz yoluyla salınımı sonucunda gerçekleştirirler ve hedef hücrede apoptoz başlatırlar (Myers ve Miller, 2021).

2.1.2. NK Hücre Aktivatör ve İnhibitör Reseptörleri

B hücreleri ve T hücrelerinin aksine, NK hücreleri somatik olarak düzenlenmiş antijen reseptörleri yerine, rastlantısal kombinasyonlarda aktive edici ve inhibe edici reseptörleri eksprese eder. Bu reseptörlerden alınan aktivasyon ve inhibisyon sinyallerinin net dengesi, hedef hücreye karşı yanıt oluşturma veya tolerans gösterme kararını belirler. NK hücrelerinde bulunan en güçlü aktive edici reseptör CD16, diğer adıyla düşük afiniteli IgG Fc reseptörü III'tür (FcγRIII). IgG antikorlarıyla opsonize edilmiş hücrelerin Fc bölgelerinin CD16 molekülüne bağlanması sonucunda antikora bağlı hücre aracılı sitotoksiste (ADCC) mekanizması üzerinden NK hücre aktivasyonu gerçekleşir (Barrow ve diğerleri, 2019).

NK hücrelerinde aktivasyon sinyallerini ileten diğer reseptörler, NKp30, NKp40, NKp44 ve NKp46 gibi doğal sitotoksiste reseptör ailesi üyeleridir. Bu reseptörler, viral, bakteriyel ya da tümör ilişkili ligandlara doğrudan bağlanarak hücre ölümü ve sitokin üretimini tetikler (Barrow ve diğerleri, 2019). NKG2D reseptörü ise translasyonel çalışmalar açısından önem taşıyan bir diğer aktive edici reseptördür ve tümör veya virüsle enfekte hücreler üzerinde yer alan MHC-I ilişkili polipeptit dizileri A (MICA), MICB ve ULBP ailesi proteinlerine bağlanan homodimerik C-tipi lektin reseptörüdür (Zingoni ve diğerleri, 2018).

Bir başka aktivasyon reseptörü DNAX aksesuar molekülü-1 (DNAM-1)'dir ve NK hücrelerinin yanı sıra CD8+ T hücreleri ve miyeloid hücrelerde de eksprese edilir. DNAM-1 reseptörü, tümör ve virüsle enfekte olmuş hücreler üzerinde eksprese edilen CD155 (poliovirüs reseptörü) ve CD112 (nektin yapışma molekülü) ligandlarını tanır (Wu ve diğerleri, 2021).

NK hücreleri aynı zamanda immünolojik öz-toleransı sağlayan ve aktive edici reseptörlerden kaynaklanan sinyalleri frenleyen çeşitli inhibitör reseptörleri de eksprese eder. NK hücre inhibitör reseptörlerinin ligandları genellikle sınıf I HLA molekülüdür (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E ve HLA-G). Bu inhibitör reseptörlerin büyük kısmı, aktive edici sinyalleri baskılayan membran proksimal fosfatazları bağlayan ITIM'leri hücre içi bölgelerinde taşır.

İmmünoglobulin benzeri reseptör (KIR) ailesi toplamda 14 polimorfik reseptörden oluşur: Altı tanesi aktive edici (2DS1-2DS5 ve 3DS1), yedi tanesi inhibe edici (2DL1-2DL3, 2DL5 ve 3DL1-3DL3) ve biri (2DL4) her iki fonksiyona da sahiptir. KIR reseptörleri genellikle HLA-C moleküllerini tanırken, NKG2A reseptörü klasik olmayan HLA-E molekülünü tanır (Kumar, 2018).

Tablo: NK hücre aktivatör, inhibitör ve ko-reseptörleri

Aktivatör Reseptörler	İnhibitör Reseptörler	Ko-reseptörler
NKp30	NKG2A/KLRD1	CD59
NKp44	KIR2DL1	CD352
NKp46	KIR2DL2/3	NKp80
NKG2C	KIR2DL5	DNAM-1
NKG2D	KIR3DL1	2B4
CD16	KIR3DL2	
KIR2DS1	LAG-3	
KIR2DS2/3	PD-1	
KIR2DL4	Tactile	
KIR2DS4	TIGIT	
KIR2DS5	TIM-3	

2.1.3. NK Hücre Aracılı Hücresel Sitotoksisite

NK hücreleri sitoplazmalarında, tümör hücreleri gibi belirli hedef hücreleri öldürmek üzere kullanılan çeşitli sitotoksik granülleri üretir ve depolar. Bu granüller, çeşitli sitolitik efektör molekülleri ve bu moleküllerin granüller içerisinde korunmasını, hedef hücreye girişlerini ve aktivasyonlarını destekleyen proteinleri içerir. Bu sitolitik moleküller hedef hücreye salındığında, kaspazlar dâhil çeşitli proteinleri parçalayarak hücrenin ölümüne yol açan farklı proteolitik enzimleri (granzimler) içerirler. NK hücreleri tarafından depolanan sitolitik granüllerde beş çeşit granzim bulunur. Bunlardan granzim A ve granzim B (GrzA ve GrzB) en iyi çalışılmış olanlardır ve tümör hücrelerinin ölümünde önemli rol

oynarlar. Diğer granzimler olan granzim K, granzim M ve granzim H (GrzK, GrzM, GrzH) ise GrzA ve GrzB'nin aktivitesini destekleyici görevler üstlenirler (Prager ve Watzl, 2019). Granzim B, hedef hücreye girdikten sonra, apoptozu başlatıcı kaspaz-8'in yanında kaspaz-3'ü de aktive ederek kaspaz bağımlı apoptozu neden olur. Ayrıca granzim B, pro-apoptotik protein Bid'in proteolitik kesimi ile mitokondriden sitokrom C'nin salınmasına yol açarak kaspazdan bağımsız biçimde de apoptoz başlatabilir (Abel ve diğerleri, 2018).

Sitolitik granüller aynı zamanda perforin proteinlerini içerir. Perforinler, ökaryotik veya prokaryotik hücrelerde porlar oluşturabilen Membran Atak Kompleksi/Perforin/Kolesterol Bağımlı Sitolizin (MACPF/CDC) ailesine ait proteinlerdir ve kompleman faktörleri ile farklı bakteriyel toksinleri de içerir. Özellikle ökaryotik hücrelerin kolesterol bakımından zengin membranlarına bağlanan perforinler, etkilerini bakteri hücrelerinden çok virüsle enfekte olmuş hücreler ve tümör hücrelerinde gösterirler (Cantoni ve diğerleri, 2020). Hedef hücrenin tanınmasını takiben oluşan immünolojik sinapsta, sitotoksik granüller birleşir ve içeriklerini sinaptik boşluğa bırakırlar. Salınan perforinler hedef hücre yüzey membranına bağlanır, polimerize olur ve granüllerden serbest bırakılan granzimlerin ve diğer moleküllerin hücre içine girişini sağlayan porları oluşturur (Law ve diğerleri, 2010).

Diğer bir mekanizma ise, hedef hücre yüzeyinde bulunan ve ekstrinsik apoptotik sinyal yolunu aktive eden ölüm reseptörlerinin aktivasyonudur. Bu reseptörler, TNF ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand reseptörü (TRAIL-R) ve Fas reseptörüdür (CD95). Bu ölüm reseptörleri, NK hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen Fas ligand (FasL, CD95L) ve TRAIL gibi ligandlar tarafından aktive edilirler. Ölüm reseptörlerinin aktive olması, NK hücrelerinde IFN- γ üretimini artırarak pro-apoptotik sinyal yollarının başlatılmasına yol açar (Abel ve diğerleri, 2018).

2.1.4. NK Hücrelerinde Efektör İmmün Yanıt

Aktive edilmiş NK hücreleri IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, IL-10, IL-5 ve IL-13 gibi çok sayıda sitokin ile MIP-1 α , MIP-1 β , IL-8 ve CCL5 gibi çeşitli kemokinleri salgılar. NK hücrelerinden salınan sitokinlerden IFN- γ , antiviral, antibakteriyel ve antitümör aktivitelerde büyük rol oynayan en etkili efektör sitokinlerden biridir. IFN- γ , kaspazlar, Fas ligand (FasL) ve TRAIL ekspresyonlarını düzenleyerek antitümör immün yanıtları aktive eder. IL-12, dendritik hücreler, makrofajlar ve nötrofiller tarafından salgılanır ve NK hücrelerinde IFN- γ üretimini uyarır; bu uyarım IL-18, IL-1 ve TNF- α tarafından daha da güçlendirilebilir. Öte yandan, TGF- β ise NK hücrelerinde IFN- γ , GM-CSF ve TNF- α salınımını baskılar. IL-10 sitokini IL-18 ile beraber, NK hücrelerinin proliferasyonu, sitotoksik aktivitesi ve IFN- γ üretimini güçlü bir şekilde indükler. Ayrıca IL-12'nin tümör metastazını NKG2D ve perforin aracılığıyla inhibe ettiği bilinmektedir. IL-21'in, renal hücreli karsinom ve melanom gibi tümörlerde NK hücresi aktivasyonunu tetiklediği ve murin tümör modellerinde NKG2D bağımlı tümör reddini sağladığı gösterilmiştir. IL-15'in NK hücrelerinin aktivasyonunu arttırdığı ve tümör büyümesini baskıladığı bilinmektedir. NK hücre homeostazı ve in vivo kalıcılığı için IL-2/IL-15 reseptörü üzerinden gelen sinyaller kritik öneme sahiptir. Buna ek olarak IL-2/15 sinyalini baskılayan SOCS1, SOCS3 ve CISH gibi negatif düzenleyiciler de tanımlanmıştır. Bu bulgular, NK hücrelerinin sitotoksik fonksiyonlarına ek olarak salgıladıkları sitokinlerin de antitümör bağışıklıkta önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, tümör mikroçevresinde bulunan bağışıklık hücreleri ve stromal hücreler tarafından salgılanan sitokinler de NK hücrelerinin antitümör işlevlerini olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Paul ve Lal, 2017).

2.1.5. NK Hücre Kaynakları

Terapötik amaçla kullanılan NK hücreleri, göbek kordon kanı (UKK), periferik kan (PK), embriyonik kök hücreleri (EKH'ler), indüklenmiş pluripotent

kök hücreleri (iPKH'ler) gibi çeşitli kaynaklardan ve NK-92 gibi NK hücre hatlarından elde edilebilir. Günümüze kadar gerçekleştirilen NK hücre klinik çalışmaları çoğunlukla UKK-NK, PK-NK ve lenfoma kaynaklı NK-92 hücre hatlarını kapsamıştır (Heipertz ve diğerleri, 2021).

Göbek kordonu, kanser hücrelerine karşı yüksek litik potansiyele sahip CD56+CD16+ NK hücrelerinin bol miktarda bulunduğu bir kaynaktır. UKK-NK hücreleri, doğum sonrası göbek kordonundan venöz ponksiyon yoluyla alınarak yoğunluk gradiyenti santrifüjü ile saflaştırılır ve kordon kanından izole edilir. Alternatif olarak, CD34 pozitif hematopoetik kök hücreler de göbek kordonundan elde edilip NK hücrelerine farklılaştırılabilir. UKK-NK hücreleri, sağlıklı bir donörden elde edilebilir, çoklu doz üretimi mümkündür ve kolaylıkla bulunabilir. Ayrıca, UKK-NK hücreleri PK-NK hücrelerine kıyasla daha gençtir ve daha proliferatif bir fenotip gösterir (Berrien-Elliott ve diğerleri, 2023; Kundu ve diğerleri, 2021).

PK-NK hücreleri, CD3/CD19 pozitif hücrelerin uzaklaştırılması (%50 CD56+CD3-) ya da CD3 pozitif hücrelerin uzaklaştırılıp CD56 pozitif hücrelerin seçilmesi (%90 CD56+CD3-) yöntemleri ile zenginleştirilir. PK-NK hücrelerinin dezavantajları arasında donörler arası değişkenlik ve tek bir aferez ile elde edilebilen sınırlı sayıda NK hücresi bulunmaktadır. Ancak PK-NK hücrelerinin çoğaltılması için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir (Berrien-Elliott ve diğerleri, 2023). PK-NK hücreleri ex vivo ortamda çeşitli sitokinlerle uyarılarak ve otolog ya da allojenik besleyici hücrelerle birlikte kültüre edilerek çoğaltılabilir. Ayrıca antitümör aktivitelerini arttırmak üzere, farklı tümör antijenlerine yönelik kimerik antijen reseptörleri (CAR) ile genetik olarak modifiye edilebilirler (Granzin ve diğerleri, 2017).

Pluripotent kök hücreler (iPKH veya EKH), terapötik amaçlı NK hücre üretiminde sınırsız bir kaynak oluşturur. iPKH veya EKH hücrelerinden NK hücreleri üretimi, stromal besleyici tabakalar üzerinde IL-3, IL-7, IL-5, kök hücre faktörü (SCF) ve FLT3 ligandı (FLT3L) kullanılarak yapılır. Bu yöntemle elde edilen NK hücreleri homojen olup CD56, KIR, CD16, NKp44, NKp46 eksprese

eder ve tümör hücrelerini öldürme potansiyeline sahiptir. EKH hücreleri, CD34+CD45+ hücrelerin seçilimi sonrasında IL-3, IL-5, IL-7, FLT3L ve SCF ile uyarılarak NK hücrelerine farklılaştırılabilir (Berrien-Elliott ve diğerleri, 2023; Zhu ve Kaufman, 2019).

Mevcut NK kanseri hücre hatları arasında, yalnızca NK-92 hücre hattı farklı tümör türlerine karşı antitümör aktivite göstermiş ve prelinik çalışmalarda başarılı sonuçlar ortaya koymuştur. Buna ek olarak, NK-92 hücre hattı klinik faz çalışmaları için FDA onayına sahiptir. NK-92 hücre hattı detaylı olarak karakterize edilmiş olup, cGMP standartlarında üretim için güvenilir klinik protokollere sahiptir. Bu hücreler %4 ile %95 arasında değişen verimlilikte genetik olarak modifiye edilebilirler. NK-92 hücreleri, KIR reseptörleri eksprese etmez; bu nedenle inhibisyona uğrama olasılıkları daha düşüktür ve bu özellikleri onları hücresel tedavi yaklaşımları için cazip hâle getirir. Bununla birlikte NK-92 hücrelerinin dezavantajı, CD16 reseptör ekspresyonlarının olmaması nedeniyle ADCC aracılı sitotoksikite mekanizmasını kullanamamalarıdır. Ayrıca NK-92 hücreleri lenfoma kökenli oldukları için klinik kullanımdan önce işnlama gerektirir, bu durum da in vivo koşullarda hücrelerin kalıcılığının azalmasına yol açar (Williams ve diğerleri, 2017).

2.1.6. NK Hücrelerinde Genetik Modifikasyon ve Kanser İmmünoterapisinde Kullanımı

NK hücreleri graft-versus-host hastalığı (GvHD) ya da sitokin salınım sendromu (CRS) gibi ciddi toksik reaksiyonlara yol açmaz ve HLA eşleşmesi gerektirmezler. Ancak NK hücrelerinin solid tümörlerde gösterdikleri etkinlik sınırlıdır. Bu durum, NK hücrelerinin tümör dokularına infiltrasyonundaki zorluklardan, in vivo koşullarda kısa süre kalmalarından, NK hücre aktivitesinin bozulmasından ve immünosupresif tümör mikroçevresinden (TME) kaynaklanmaktadır. Bu sınırlamaları aşmak için NK hücrelerine genetik modifikasyon uygulamaya yönelik çalışmalar yapılmıştır (Mantesso ve diğerleri, 2020).

Kimerik antijen reseptörleri (CAR'lar), hücre dışındaki antijen tanıma bölgeleri ile hücre içindeki aktivasyonu sağlayan sinyalizasyon alanlarını içeren sentetik füzyon proteinleridir. Başlangıçta T hücreleri için tasarlanmış olan CAR'lar (CD3 ve T hücre ko-stimülatör molekülüleri içeren yapılar), CAR-NK hücrelerinin oluşturulmasında da kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Schmidts ve diğerleri, 2019). Genetik ve epigenetik olarak farklılaşan heterojen tümör hücreleri, aktive edici reseptörleri baskılayarak NK hücrelerinin sitotoksitesinden kaçabilmektedir. Bununla birlikte CAR-NK hücreleri, nüks oranlarını düşürmeyi ve tam remisyona hedefleyen yeni ve etkili terapötik seçenekler olarak kabul edilmiştir. Kloess ve arkadaşlarının yaptığı prelinik bir çalışmada, akut miyeloid lösemi (AML) tedavisi için kullanılan CD123-CAR-NK-92 hücrelerinin, donör kaynaklı CD123-CAR-NK hücrelerine kıyasla daha yüksek granzim ve interlökin seviyeleri ürettiği ve daha güçlü sitotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Kloess ve diğerleri, 2019).

Otolog ve allojenik kaynaklı PK-NK hücreleri ve CAR ile modifiye edilmiş PK-NK hücreleri, özellikle akut lösemi tedavisinde etkili olurken solid tümörlere karşı nispeten daha düşük aktivite göstermektedir. Quintarelli ve arkadaşlarının yaptığı prelinik çalışmada, CD19-CAR ile transdüklenmiş PK-NK hücrelerinin, B hücre kökenli akut lenfoblastik lösemiye (Bcp-ALL) karşı güçlü sitotoksik aktivite gösterdiği ve genetik modifikasyondan sonra doğal NK koreseptör fonksiyonlarını korudukları gösterilmiştir (Quintarelli ve diğerleri, 2020).

Hematolojik maligniteler dışında CAR-NK hücreleri meme kanseri, yumurtalık kanseri, pankreas kanseri, kolon kanseri, glioblastoma, hepatoselüler karsinom ve baş-boyun skuamöz hücreli karsinom (HNSCC) gibi birçok solid tümör tipinde prelinik olarak test edilmiş ve terapötik olarak etkili oldukları gösterilmiştir (Zhang ve diğerleri, 2022).

Tümör hücrelerinin NK hücreleri tarafından tanınması ve lizisi, NK hücrelerindeki aktive edici reseptörlerden NKG2D ve DNAM-1 ile tümör hücrelerinde bulunan ligandların ekspresyonlarıyla doğrudan ilişkilidir. DNAM-1 reseptörünün ligandları olan PVR/CD155 ve Nectin-2/CD112, normal

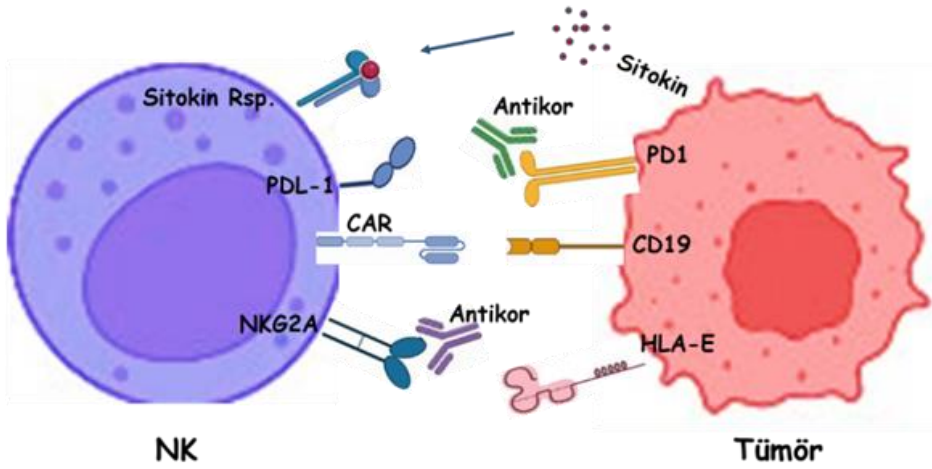
dokularda düşük, solid tümör hücrelerinde ise yüksek oranda eksprese edilir. Yapılan bir çalışmada, PB NK hücreleri CD3 zeta zinciri, 2B4 ve ko-stimülatör molekül içeren DNAM-1 tabanlı kimerik reseptörle modifiye edilmiştir. Aynı çalışmada, insan nöroblastom hücre hatları LA-N-5 ve SMS-KCNR hücrelerinde, p53 fonksiyonunu geri kazandırabilen immünomodülatör etkili Nutlin-3a ile tedavinin, DNAM1-NK hücrelerine karşı duyarlılığı önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur (Focaccetti ve diğerleri, 2022). DNAM-1 ligandları olan CD112 ve CD155 moleküllerinin yüksek düzeylerde eksprese edildiği sarkoma hücre hatları ve sarkoma eksplantları kullanılarak yapılan bir çalışmada, DNAM-1 ve NKG2D reseptörleri ile genetik olarak modifiye edilmiş NK-92 hücrelerinin etkileri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar DNAM-1 ve NKG2D reseptörlerinin aşırı ekspresyonunun, sarkom ve diğer tümör hücrelerinde sırasıyla CD112, CD155 veya MICA/B ve ULBP1-5 gibi yaygın ligandlarla etkileşimleri artırdığını ve bu durumun in vitro olarak güçlü anti-sarkom yanıtlarına neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu şekilde NK hücrelerinin genetik modifikasyonlarla donatılması, normalde NK hücrelerinin etkisiz kalabileceği tümör hedeflerine karşı etkin hale gelmesini sağlayarak klinik olarak kolayca uygulanabilecek yeni ve umut verici bir hücresel immünoterapi stratejisi ortaya koymuştur. Bu stratejinin sarkom tedavisini önemli ölçüde geliştirme potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir (Sayitoglu ve diğerleri, 2020).

Yang ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, NK-92 hücre hattı, TGF- β tip II reseptörünün (DNT β RII) mutant formunu ifade edecek şekilde genetik olarak modifiye edilmiş ve bu şekilde TGF- β 'nın immünosupresif etkilerine dirençli hale getirilmiştir. Bu TGF- β dirençli NK-92 hücrelerinin, akciğer kanseri oluşturulmuş farelere adoptif transferi sonrasında, infüze edilen hücrelerden IFN- γ üretim seviyelerinin yükseldiği gözlenmiş ve bu durum, wild-type NK-92 hücreleri ile infüze edilen farelerle kıyaslandığında, sağkalım oranlarında anlamlı bir artışla sonuçlanmıştır (Yang ve diğerleri, 2013).

NK hücrelerinin etkinliğini artırmaya yönelik olarak tanımlanmış önemli bir hedef olan CISH molekülünün, NK hücrelerinin malign hücreleri öldürme

kapasitesini azaltmak ve JAK-STAT sinyal yolağını aşağı regüle etmek suretiyle baskılayıcı rol oynadığı bilinmektedir. CRISPR/Cas9 yöntemi ile iPKH'lerde CISH geni nakavt edilerek farklılaştırılan NK hücrelerinin, in vivo koşullarda uzun süre kalıcılık gösterdiği ve akut miyeloid lösemiye karşı geliştirilmiş antitümör aktivite sergilediği gösterilmiştir (Daher ve diğerleri, 2021).

NK hücrelerinin inhibitör reseptörlerinden biri olan NKG2A'nın bloke edilmesi de NK hücrelerinin efektör fonksiyonlarını artırmaktadır. Berrien-Elliott ve arkadaşları, NK hücrelerinde NKG2A'yı CRISPR/Cas9 gen düzenleme yöntemi ile silmişlerdir. Kontrol NK hücreleri ile karşılaştırıldığında, NKG2A nakavt edilmiş (NKG2A-KO) NK hücrelerinin, HLA-E+K562 lösemi hücrelerine karşı daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Berrien-Elliott ve diğerleri, 2019).



Şekil: NK Hücrelerinde Genetik Modifikasyonlar

3. Sonuç

Sonuç olarak, NK hücreleri sahip oldukları güçlü sitotoksik aktivite, geniş reseptör çeşitliliği ve esnek fonksiyonları ile kanser immünoterapisi alanında kritik bir rol oynamaktadırlar. Çeşitli kaynaklardan elde edilen NK hücrelerinin, genetik modifikasyonlar aracılığıyla tümör mikroçevresindeki immün baskılayıcı faktörlere direnç kazandırılarak etkinliklerinin artırılacağı gösterilmiştir.

Özellikle CAR-NK hücreleri, hematolojik malignitelerde klinik açıdan etkili bulunurken, solid tümörlere yönelik tedavilerdeki potansiyelleri preklinik çalışmalarla ortaya konmuştur. NK hücrelerinin aktivasyon ve inhibisyon sinyallerinin dengelenmesine yönelik stratejiler, tümörlere karşı etkili ve güvenli immünoterapötik yaklaşımların geliştirilmesine imkân sağlamaktadır. Bu bulgular ışığında, NK hücre temelli immünoterapilerin klinik uygulamalara aktarılması, kanser tedavisinde önemli bir gelişme sağlayacak ve gelecekteki tedavi protokollerinde daha yaygın olarak kullanılacaktır.

Kaynakça

- Abel, A.M., Yang, C., Thakar, M.S., & Malarkannan, S. (2018). Natural killer cells: Development, maturation, and clinical utilization. *Frontiers in Immunology*, 9, 1869. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01869>
- Barrow, A. D., Martin, C.J., & Colonna, M. (2019). The natural cytotoxicity receptors in health and disease. *Frontiers in Immunology*, 10, 909. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00909>
- Berrien-Elliott, M.M., Jacobs, M.T., & Fehniger, T.A. (2023). Allogeneic natural killer cell therapy. *Blood*, 141(8), 856–868. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016200>
- Cantoni, C., Wurzer, H., Thomas, C., & Vitale, M. (2020). Escape of tumor cells from the NK cell cytotoxic activity. *Journal of Leukocyte Biology*, 108(4), 1339–1360. <https://doi.org/10.1002/JLB.2MR0820-652R>
- Chiossone, L., Dumas, P.Y., Vienne, M., & Vivier, E. (2018). Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nature Reviews Immunology*, 18(11), 671–688. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0061-z>
- Daher, M., Basar, R., Gokdemir, E., Baran, N., Uprety, N., Nunez Cortes, A. K., ... Rezvani, K. (2021). Targeting a cytokine checkpoint enhances the fitness of armored cord blood CAR-NK cells. *Blood*, 137(5), 624–636. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007748>
- Focaccetti, C., Benvenuto, M., Pighi, C., Vitelli, A., Napolitano, F., Cotugno, N., ... Cifaldi, L. (2022). DNAM-1-chimeric receptor-engineered NK cells, combined with Nutlin-3a, more effectively fight neuroblastoma cells in vitro: A proof-of-concept study. *Frontiers in Immunology*, 13, 886319. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.886319>
- Granzin, M., Wagner, J., Kohl, U., Cerwenka, A., Huppert, V., & Ullrich, E. (2017). Shaping of natural killer cell antitumor activity by ex vivo cultivation. *Frontiers in Immunology*, 8, 458. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00458>
- Heipertz, E.L., Zynda, E.R., Stav-Noraas, T.E., Hungler, A.D., Boucher, S.E., Kaur, N., & Vemuri, M. C. (2021). Current perspectives on "off-the-shelf"

- allogeneic NK and CAR-NK cell therapies. *Frontiers in Immunology*, 12, 732135. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.732135>
- Kloess, S., Oberschmidt, O., Dahlke, J., Vu, X. K., Neudoerfl, C., Kloos, A., ... Morgan, M. A. (2019). Preclinical assessment of suitable natural killer cell sources for chimeric antigen receptor natural killer-based "off-the-shelf" acute myeloid leukemia immunotherapies. *Human Gene Therapy*, 30(4), 381–401. <https://doi.org/10.1089/hum.2018.247>
- Kumar, S. (2018). Natural killer cell cytotoxicity and its regulation by inhibitory receptors. *Immunology*, 154(3), 383–393. <https://doi.org/10.1111/imm.12921>
- Kundu, S., Gurney, M., & O'Dwyer, M. (2021). Generating natural killer cells for adoptive transfer: *Expanding horizons*. *Cytotherapy*, 23(7), 559–566. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.12.002>
- Mantesso, S., Geerts, D., Spanholtz, J., & Kucerova, L. (2020). Genetic engineering of natural killer cells for enhanced antitumor function. *Frontiers in Immunology*, 11, 607131. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.607131>
- Myers, J. A., & Miller, J. S. (2021). Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 18(2), 85–100. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0426-7>
- Paul, S., & Lal, G. (2017). The molecular mechanism of natural killer cells function and its importance in cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 8, 1124. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01124>
- Prager, I., & Watzl, C. (2019). Mechanisms of natural killer cell-mediated cellular cytotoxicity. *Journal of Leukocyte Biology*, 105(6), 1319–1329. <https://doi.org/10.1002/JLB.MR0718-269R>
- Quintarelli, C., Sivori, S., Caruso, S., Carlomagno, S., Falco, M., Boffa, I., ... Locatelli, F. (2020). Efficacy of third-party chimeric antigen receptor modified peripheral blood natural killer cells for adoptive cell therapy of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 34(4), 1102–1115. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0613-7>

- Regis, S., Dondero, A., Caliendo, F., Bottino, C., & Castriconi, R. (2020). NK cell function regulation by TGF-beta-induced epigenetic mechanisms. *Frontiers in Immunology*, 11, 311. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00311>
- Sayitoglu, E.C., Georgoudaki, A.M., Chrobok, M., Ozkazanc, D., Josey, B.J., Arif, M., ... Duru, A.D. (2020). Boosting natural killer cell-mediated targeting of sarcoma through DNAM-1 and NKG2D. *Frontiers in Immunology*, 11, 40. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00040>
- Schmidts, A., Ormhoj, M., Choi, B.D., Taylor, A.O., Bouffard, A.A., Scarfo, I., ... Maus, M. V. (2019). Rational design of a trimeric APRIL-based CAR-binding domain enables efficient targeting of multiple myeloma. *Blood Advances*, 3(21), 3248–3260. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000703>
- Shabrish, S., Gupta, M., & Madkaikar, M. (2016). A modified NK cell degranulation assay applicable for routine evaluation of NK cell function. *Journal of Immunology Research*, 2016, 3769590. <https://doi.org/10.1155/2016/3769590>
- Triki, H., Charfi, S., Bouzidi, L., Ben Kridis, W., Daoud, J., Chaabane, K., ... Cherif, B. (2019). CD155 expression in human breast cancer: Clinical significance and relevance to natural killer cell infiltration. *Life Sciences*, 231, 116543. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116543>
- Williams, B.A., Law, A.D., Routy, B., denHollander, N., Gupta, V., Wang, X.H., ... Keating, A. (2017). A phase I trial of NK-92 cells for refractory hematological malignancies relapsing after autologous hematopoietic cell transplantation shows safety and evidence of efficacy. *Oncotarget*, 8(51), 89256–89268. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19204>
- Zhang, L., Meng, Y., Feng, X., & Han, Z. (2022). CAR-NK cells for cancer immunotherapy: From bench to bedside. *Biomarker Research*, 10(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00364-6>

- Zhu, H., & Kaufman, D. S. (2019). An improved method to produce clinical-scale natural killer cells from human pluripotent stem cells. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 2048, pp. 107–119). *Humana Press*.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9728-2_12
- Zingoni, A., Molfetta, R., Fionda, C., Soriani, A., Paolini, R., Cippitelli, M., ... Santoni, A. (2018). NKG2D and its ligands: "One for all, all for one". *Frontiers in Immunology*, 9, 476. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00476>

5. Bölüm

Tümör Hipoksisi ve DNA Hasar Yanıtının Düzenlenmesi

Hatice PİLEVNELİ^{1,2}

1. Giriş

Tümör mikroçevresi, oksijen düzeyi açısından heterojen bir yapıya sahiptir ve bu ortamda hücreler normoksi (~5–21 % O₂), hipoksi (<1–2 % O₂) veya anoksi (yaklaşık 0 % O₂) gibi farklı oksijenlenme durumlarına maruz kalabilir (Wicks & Semenza, 2022; Tang ve diğ., 2021). Özellikle hipoksik bölgelerdeki düşük oksijen düzeyi, hücrelerin genomik kararlılığını tehdit eden biyolojik stresler oluşturur. Bu durum, DNA hasarına karşı geliştirilen savunma mekanizması olan DNA hasar yanıtı (DDR) süreçlerini sekteye uğratarak tümör progresyonunu destekleyici bir ortam yaratabilir. DDR; hasarın algılanması, sinyal iletimi ve onarım basamaklarını içeren çok aşamalı bir sistem olup, normalde genom bütünlüğünün korunmasında kritik rol oynar (Brandsma ve diğ., 2017; O'Connor, 2015). Ancak kanser hücrelerinde bu yollarda meydana gelen bozulmalar hem genomik instabilitenin artmasına hem de belirli tedavilere karşı duyarlılık oluşmasına neden olabilir (Qian ve diğ., 2024).

Bu süreçlerin önemli bir düzenleyicisi olan PPM1D (protein fosfataz, Mg²⁺/Mn²⁺ bağımlı 1D) geni, Wip1 (Wild-type p53-induced phosphatase 1) adlı serin/treonin fosfatazi kodlar; bu protein, başta p53 olmak üzere ATM, CHK1 ve CHK2 gibi DNA hasar yanıtı (DDR) yollarının anahtar bileşenlerini negatif yönde düzenleyerek DNA hasarı sonrasında hücre döngüsünün yeniden dengeye gelmesini sağlar (Zhang ve diğ., 2022). Fizyolojik koşullarda bu işlevi ile

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilim Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi,
ORCID:0000-0003-1455-7283

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

homeostazın korunmasına katkı sunan Wip1, kanser hücrelerinde ise sıklıkla gen amplifikasyonu veya aşırı ekspresyon sonucu anormal şekilde aktif hale gelir. Bu durum, DNA onarım sinyallerinin baskılanmasına ve hasarlı hücrelerin hayatta kalmasına olanak tanıyarak tümör progresyonuna zemin hazırlar (Deng ve diğ., 2020).

Bu bölümde, hipoksinin tümör mikroçevresinde neden olduğu biyolojik değişimlerin DNA hasar yanıtı (DDR) üzerindeki etkileri ele alınacaktır. Hipoksiye bağlı replikasyon stresi, genomik kararsızlık ve tümör progresyonuna katkı sağlayan mekanizmalar genel hatlarıyla değerlendirilecektir. Ayrıca DDR'nin negatif düzenleyicilerinden biri olan Wip1 fosfatının yapısı, fonksiyonu ve kanser biyolojisindeki rolü açıklanacak; Wip1'in hedeflenmesine yönelik geliştirilen inhibitörlerin terapötik potansiyeli ve klinik araştırmalardaki güncel durumu tartışılacaktır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Tümör Hipoksisi ve Moleküler Mekanizmalar

Hipoksi, solid tümörlerin yaklaşık %90'ında gözlenen, yetersiz oksijen tedarikinden kaynaklanan bir durumdur. Tümörler hızla büyüyüp metabolik olarak aktif hale geldikçe, mevcut damar yapısı ihtiyacını karşılamada yetersiz kalır; anormal ve düzensiz yeni damar oluşumu ise tümör içi oksijen dağılımını bozar (Chen ve diğ., 2023). Sonuç olarak tümör dokusunda kronik hipoksi ve akut hipoksi bölgeleri oluşur (Sørensen ve diğ., 2020). Hipoksi, HIF-1 α ve HIF-2 α gibi hipoksi ile indüklenen faktör transkripsiyon faktörlerini stabilize ederek genomda geniş çaplı bir adaptif yanıt başlatır (Kaelin ve diğ., 2022; Semenza, 2019). Normoksik koşullarda HIF- α proteinleri oksijen bağımlı prolin hidroksilasyonu ile hızla parçalanırken, düşük oksijen altında bu yıkımdan kaçarak HIF-1 β ile heterodimer oluşturur ve hedef genlerin ekspresyonunu tetikler (Sørensen ve diğ., 2020). HIF aracılı bu yanıt sayesinde kanser hücreleri daha fazla anjiyogenez, glikoliz, invazyon ve metastaz yeteneği kazanır; ayrıca hücre ölümüne direnç artar (Muz ve diğ., 2015; Zhang ve diğ., 2020). Nitekim

intratümör hipoksisi yüksek olan hastalarda hastalığın daha agresif seyrettiği ve tedaviye daha kötü yanıt alındığı gözlenmiştir (Bhandari ve diğ., 2020; Tang ve diğ., 2021).

Hipoksinin moleküler etkileri çeşitlidir. Kronik hipoksi bölgelerinde hücreler daha yavaş bölünmeye ve metabolik yeniden programlamaya giderken, akut hipoksi atakları sırasında oluşan yeniden oksijenlenme, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırarak DNA hasarına yol açabilir (Chen ve diğ. 2023). Hipoksi, aynı zamanda hücre içi pH dengesini, redoks durumunu ve protein katlanma ortamını etkileyerek katlanmamış protein yanıtını (UPR) tetikler. Özellikle şiddetli hipoksilerde ($<0,1\text{ O}_2$), UPR yoluyla genel protein sentezi baskılanırken hayatta kalmaya yönelik adaptif yollar devreye girer (Sørensen ve Horsman, 2020). Bu koşullar altında hücreler, otofaji gibi süreçlerle enerji tasarrufuna ve hasarlı komponentlerin uzaklaştırılmasına çalışırlar. Özetle, hipoksi hücrelerin gen ekspresyon programını ve sinyal yolaklarını kapsamlı biçimde yeniden düzenleyerek kanser hücrelerine avantaj sağlayan ancak aynı zamanda genomik bütünlüğü tehdit eden bir stres faktörüdür (Begg ve Tavassoli, 2020; Tang ve diğ., 2021).

2.2. DNA Hasar Yanıtı (DDR) ve Genomik Kararlılık

Hücreler, çeşitli iç ve dış kaynaklı DNA hasarlarını onarmak ve genomik bütünlüğü korumak üzere evrimleşmiş karmaşık DNA hasar yanıtı (DDR) sistemlerine sahiptir. DDR, hasarın algılanmasından hücre döngüsünün durdurulmasına, DNA onarımına ve gerekirse apoptotik yolların aktivasyonuna kadar uzanan çok basamaklı bir süreçtir (Nickoloff ve diğ., 2017). DNA'daki tek sarmal kırıkları (SSB) ve çift sarmal kırıkları (DSB) tamir etmek için bir dizi özel yolak kullanılır: Baz çıkarım onarımı (BER) ve nükleotid çıkarım onarımı (NER) özellikle tek sarmalda oluşan hasarların tamirinde rol oynarken, eşleşme hatası onarımı (MMR) replike olmuş DNA'daki hataları düzeltir. En ciddi hasarlardan olan çift sarmal kırıklar ise iki ana mekanizma ile onarılır: Homolog rekombinasyon (HR) ve homolog olmayan uç birleştirme

(NHEJ) (Qian ve diğ., 2024). HR yolu, hasarlı DNA'nın kardeş kromatit kullanarak yüksek doğrulukla tamirini sağladığı için hücre döngüsünün S/G2 fazında aktiftir; NHEJ ise her hücre döngüsü evresinde çalışabilen, kırık uçlarını doğrudan birleştiren daha hata toleranslı bir onarım yoludur (Brandsma ve diğ., 2017).

DNA hasarı oluştuğunda ilk olarak sensör proteinler hasarı algılar ve sinyal iletimi başlar. Örneğin ATM kinazı DNA çift zincir kırıklarında, ATR kinazı ise replikasyon stresi ve tek zincirli DNA varlığında aktive olur (Chen ve diğ., 2023). Bu “master” kinazlar ilgili hasar tipine uygun sinyal kaskadlarını başlatarak sinyal iletilen proteinleri fosforile eder: ATM, başta CHK2 ve p53 olmak üzere hedefleri fosforile ederken; ATR, CHK1 ve çeşitli replikasyon proteinlerini düzenler. Neticede bu sinyaller hücre döngüsünün duraklatılması, DNA onarım proteinlerinin hasar bölgesine toplanması ve uygun onarım yolunun devreye sokulmasını sağlar. Eğer hasar onarılamayacak düzeydeyse, DDR yolları hücreyi programlı ölüme (apoptoz) ya da kalıcı büyüme durmasına (senesens) yönlendirebilir (Qian ve diğ., 2024; Chen ve diğ., 2023).

Kanser hücrelerinde DDR mekanizmaları sıklıkla bozulmuş durumdadır (Li ve diğ., 2024). Bu bozulmaların en yaygın örneklerinden biri, pek çok tümör tipinde gözlenen TP53 tümör baskılayıcı genindeki mutasyonlardır (Chen ve diğ., 2022). p53'ün işlev kaybı, hücrelerin DNA hasarına rağmen apoptotik mekanizmaları etkinleştirememesine ve hasarlı genomla proliferasyona devam etmesine yol açar (Mantovani ve diğ., 2019). Benzer şekilde, BRCA1/2 genlerinde görülen germline mutasyonlar, homolog rekombinasyon (HR) gibi yüksek doğruluklu onarım yollarını sekteye uğratarak genomik kararsızlığa neden olur (Chen ve diğ., 2022; Lord & Ashworth, 2017).

DDR yollarında meydana gelen genetik bozulmalar, kanser hücrelerinde bir yandan genomik instabiliteyi artırarak tümör progresyonunu desteklerken, diğer yandan hücrel stres toleransını azaltarak bu hücreleri belirli tedavi yaklaşımlarına karşı duyarlı hale getirebilir (Li ve diğ., 2024). Bu çift yönlü biyolojik durum, literatürde sentetik letalite olarak tanımlanan terapötik

konseptin temelini oluşturmaktadır (Hopkins ve diğ., 2022). Sentetik letalite, bir hücrede mevcut olan bir genetik kusurun, ikinci bir genin farmakolojik inhibisyonu aracılığıyla hücre ölümüyle sonuçlanması durumudur (Wang ve diğ., 2020). Örneğin, homolog rekombinasyon (HR) yetersizliği taşıyan BRCA1/2 mutasyonlu tümörlerde, PARP enzimlerinin inhibisyonu sonucu tamir kapasitesi tamamen ortadan kalkmakta ve apoptoz indüklenmektedir (Lord & Ashworth, 2017; O'Connor, 2015; Qian ve diğ., 2024). Bu yaklaşıma dayalı olarak geliştirilen olaparib, BRCA1/2 mutasyonu taşıyan kanser hastalarında klinik başarı göstermiş ve FDA onayı almıştır (Brown ve diğ., 2016).

Son yıllarda, DDR ağının diğer bileşenlerine yönelik de yeni nesil inhibitörler geliştirilmiştir. Özellikle ATM, ATR, DNA-PKcs, CHK1/2 ve WEE1 gibi temel regülatör kinazlara karşı geliştirilen deneysel ajanlar, DDR kusuru taşıyan tümör hücrelerinde seçici toksisite oluşturarak normal hücreleri görece koruma potansiyeli taşımaktadır (Curtin ve diğ., 2023). Bu moleküller, hassas onkolojik alt tipleri hedefleyen kişiselleştirilmiş tedaviler kapsamında güncel translasyonel araştırmaların odak noktalarından biridir (Tablo1) (Minchom ve diğ., 2018; Zheng ve diğ., 2024; Qian ve diğ., 2024).

Tablo 1. Seçilmiş DNA Hasar Yanıtı (DDR) Hedefli Tedaviler ve Klinik Durumları (Tablo şeklinde ekle)

Hedef Yolak	İlaç/İnhibitör	Klinik Durum	Aşama / Örnek Endikasyonlar
PARP (BER)	Olaparib, Rucaparib, Niraparib, Talazoparib	Pazar onayı (FDA) / Faz III	BRCA1/2 mut. meme ve over kanseri (PARP inhibisyonu ile sentetik letalite) (Qian ve diğ., 2024).
ATR (Replication stress)	Ceralasertib (AZD6738)	Faz II-III (deneysel)	ATM kayıplı tümörler (ATR inhibisyonu ile sentetik letalite) (Höfer ve diğ., 2025).

Hedef Yolak	İlaç/İnhibitör	Klinik Durum	Aşama / Örnek Endikasyonlar
WEE1 (G2 kontrol noktası)	Adavosertib (AZD1775)	Faz II (deneysel)	p53 mutasyonlu kanserler (WEE1 inhibisyonu ile hücre döngüsü kontrolsüzlüğü) (Zhang ve diğ., 2022).
ATM (DSB onarımı)	AZD0156	Faz I-II (erken çalışma)	DDR yetersizliği olan solid tümörler (ATM inhibisyonu ile radyosensitizasyon) (Riches ve diğ., 2020).
DNA-PKcs (NHEJ)	Peposertib (M3814)	Faz I-II	Lösemi, Glioblastom (DNA-PK inhibisyonu ile DSB onarımının engellenmesi) (Qian ve diğ., 2024).

2.3. Hipoksinin DNA Hasar Yanıtına Etkileri

Hipoksik tümör mikroçevresi, DDR üzerinde derin değişiklikler yaratır ve bu, kanser hücrelerinin genomik kararlılığını azaltırken tedavilere direnç kazanmalarına yol açar (Jing ve diğ., 2019). Hipoksi altında hücrelerde replikasyon stresi artar: Oksijen, DNA replikasyonu için kritik bir enzim olan ribonükleotid redüktazın tam aktivitesi için gereklidir; düşük oksijen koşullarında hücreler RNR'ın daha yavaş çalışan bir alt birimine (RRM2 yerine RRM2B) geçiş yapar, bu da dNTP üretimini kısıtlayarak replikasyon çatallarının yavaşlamasına veya durmasına neden olur (Tang ve diğ., 2021). Sonuçta ATR kinazı hipoksiye bağlı replikasyon stresinde aktifleşir ve yaygın γ -H2AX odakları oluşur; bu durum hipoksinin dolaylı olarak DNA kırıklarına yol açtığını gösterir (Ahuja ve diğ., 2025; Tang ve diğ., 2021).

ATM kinazının, şiddetli hipoksik koşullarda hücrel stres yanıtında düzenleyici bir rol üstlendiği gösterilmiştir. Hipoksi altında ATM düzeyinin düşürülmesi, DNA hasarında artışa ve replikasyon çatallarının ilerleme hızında azalmaya neden olmuştur (Tang ve diğ., 2021). Hipoksik hücrelerde ATM seviyesinin düşürülmesi, DNA hasarında artışa ve replikasyon çatal hızının daha

da düşmesine yol açmıştır (Tang ve diğ., 2021). Bu bulgu, ATM'nin hipoksi altında replikasyon çatallarının çökmesini engelleyerek hasarı sınırladığına işaret etmektedir (Ahuja ve diğ., 2025). Öte yandan, hipoksi DNA onarım genlerinin ekspresyonunu da geniş ölçüde yeniden düzenler. Özellikle yüksek doğruluklu onarım yolları baskılanır: Örneğin uzun süreli ~%1 O₂ koşullarında HR yolu için kritik olan RAD51, BRCA1/2 proteinlerinin düzeyi azalır; buna karşın hata eğilimli NHEJ yolu görece baskıdan kaçabilir veya hücre tipine göre değişken tepkiler verebilir. Benzer şekilde, hipoksi altında mismatch onarım (MMR) genlerinden *MLH1* ve *MSH2*'nin baskılandığı rapor edilmiştir (Chen ve diğ. 2023). HIF-1α'nın kendisi de bazı DNA onarım faktörlerini azaltabilir; örneğin HIF-1α, çift zincir kırığı sensörü olan NBS1 proteinini düşürerek hipoksik hücrelerde DNA hasar odaklarının (53BP1, γH2AX) birikmesine yol açar. Tüm MRN kompleksinin (MRE11-RAD50-NBS1) ciddi hipoksilerde baskılandığı ve bunun hipoksik hücreleri bazı tedavilere daha duyarlı hale getirebildiği de gözlenmiştir (Begg ve Tavassoli, 2020). Özetle, hipoksik mikroçevre, DNA hasar yanıtı (DDR) ağının hem hasar algılama ve sinyal iletimi (örn. ATM/ATR aktivasyonu) aşamalarında hem de onarımın efektör basamaklarında kapsamlı bir yeniden düzenlenmeye yol açmaktadır (Ahuja ve diğ., 2025). Her ne kadar hipoksi altında bazı sensör proteinlerinin aktivitesi korunabilse de, homolog rekombinasyon ve nükleotid eksizyon onarımı gibi yüksek doğruluklu onarım yollarına ait kilit proteinlerin ekspresyon düzeylerinde meydana gelen azalma nedeniyle DNA hasarlarının etkin bir şekilde giderilmesi engellenmektedir (Begg & Tavassoli, 2020).

Hipoksik koşullar altında hücre metabolizması ve gen ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler, iki önemli sonuca yol açar:

(1) Genomik kararsızlık: Hipoksi altında yetersiz onarım, hücre bölünmeleri boyunca biriken mutasyonlar, delesyonlar ve kromozomal anormalliklerle sonuçlanır. Bu durum, daha agresif alt klonların seçilimini kolaylaştırarak tümör evrimini hızlandırır (Hassan Venkatesh ve diğ., 2020). Nitekim hipoksik

tümörlerde mutasyon yükünün ve özellikle tümör baskılayıcı gen kayıplarının daha yüksek olduğu geniş çaplı genom analizleriyle gösterilmiştir (Bhandari ve diğ., 2020).

(2) Tedavi Direnci: Hipoksi, klasik tedavilere direnç kazandırır. Özellikle iyonizan radyasyon etkisi, oksijen yokluğunda zayıflar; bu “oksijen etkisi” 1950’lerden beri bilinmektedir ve oksijenin, radyasyonun DNA’da yarattığı serbest radikal hasarlarını “fiksleyen” bir ajan olduğu gösterilmiştir. Hipoksik hücreler, iyi oksijenlenmiş hücrelere kıyasla radyoterapiye ~3 kat daha az duyarlı olabilir (Zhang ve diğ., 2024). Ayrıca hipoksi, yukarıda değinilen DDR değişimleri nedeniyle radyasyon veya kemoterapi sonrası oluşan DNA hasarlarının etkili ölümü tetiklemesini engelleyebilir. Örneğin HIF-1, radyasyonla oluşan DSB’lerin onarımında rol alan DNA-PKcs’i ve NHEJ aktivitesini artırarak hücreleri radyasyona karşı koruyabilir. Yine hipoksik hücrelerin salgıladığı bazı faktörler (örn. SPINK1), komşu hücrelerde anti-oksidan yanıtı uyararak radyasyon hasarını azaltabilir ve böylece radyodirenç gelişir (Suwa ve diğ., 2021).

Bununla birlikte, hipoksiye bağlı DDR değişimlerinin tedavi direncine katkısı halen araştırılmaktadır. Örneğin, hipoksi HR tamirini baskıladığı için bazı hipoksik kanser hücreleri PARP inhibitörlerine veya platin ajanlara karşı beklenenden daha hassas hale gelebilir. Bu nedenle, hipoksik tümörlerde bir yandan radyo/kemoprotektif etkiler, diğer yandan yeni terapötik hedefler ya da duyarlılık alanları birlikte ortaya çıkabilir; bu dengenin yönü ise kanser türüne ve hipoksinin şiddet/düzenine göre değişebilir (Begg ve Tavassoli, 2020). Hipoksinin akut veya kronik, hafif veya şiddetli oluşu, hücrelerin gen ekspresyonunda farklı profiller oluşturur; dolayısıyla tümör tipine göre hipoksi-DDR etkileşim desenleri farklılık gösterebilir (Begg ve Tavassoli, 2020).

2.4. Wip1 (PPM1D) Fosfatazının Rolü ve Kanserdeki Mekanizmaları

Wip1 fosfataz (Wild-type p53-Induced Phosphatase 1), DNA hasar yanıtının önemli bir negatif düzenleyicisidir ve PPM1D geni tarafından kodlanır. Wip1,

p53 tarafından transkripsiyonu uyarılan bir hedef gen olarak ilk kez tanımlanmıştır; DNA hasarı sonrasında p53'ün aktive olmasıyla *PPM1D* gen ifadesi artar ve sentezlenen Wip1 proteini, DDR sinyallerini sona erdirmeye yardımcı olur (Abuetaab ve diğ., 2022). Bunu, çeşitli DDR proteinlerini defosforile ederek yapar: p53'ün Ser-15 bölgesini defosforile ederek p53'ün transkripsiyonel aktivitesini azaltır; ATM kinazının otofosforile aktif formunu (Ser-1981) defosforile ederek ATM sinyalini kapatır; aynı şekilde γ -H2AX (DNA kırığı işaretleyici histon) ve CHK2 gibi kritik düğümler Wip1'in substratları arasındadır (Lu ve diğ., 2008; Chaudhuri ve diğ., 2016; Abuetaab ve diğ., 2022). Örneğin bir çalışma, Wip1'in p53 ve H2AX'i defosforile eden bilinen bir fosfataz olduğunu açıkça göstermiştir. Bu negatif geri besleme döngüsü, normal hücrelerde DNA onarımı tamamlandığında gereksiz sinyali sonlandırarak hücrenin yeniden bölünme döngüsüne dönmesini sağlar. Dolayısıyla Wip1, fizyolojik olarak DDR'nin "fren" mekanizmalarından biridir (Palii ve diğ. 2022).

Kanserde ise *PPM1D* geni sıklıkla anormal şekilde aktiftir veya mutasyona uğramıştır (Stoyanov ve diğ., 2024). Birçok kanserde *PPM1D* gen amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu bildirilmiştir. Bu durumda Wip1 fazlalığı, hücrelerin DNA hasarına rağmen siklusa devam etmesine yol açarak hem genomik kararsızlığa hem de tedavi direncine katkıda bulunur (Zhang ve diğ., 2022). Örneğin *PPM1D* amplifiye ve p53'ü wild-tip olan kanser hücreleri, DNA hasarı sonrası normal hücrelere kıyasla daha çabuk toparlanıp büyümeye devam edebilir; Wip1'in aşırı aktivitesi hasar sinyalini erken sonlandırmıştır (Deng ve diğ., 2020). Ayrıca *PPM1D* geninde gözlenen fonksiyon kazandıran trunkasyon mutasyonlarında C terminalindeki negatif düzenleyici bölgesi kaldırıldığı için Wip1'i sürekli aktif ve stabil hale getirir. Bu tür mutasyonlar özellikle bazı tedaviye bağlı lösemilerde ve çocukluk çağı beyin tümörlerinde (örn. diffüz pontin gliomlarda) ortaya çıkar. Bu tip tümör hücrelerinin DNA hasarına toleransının arttığı gösterilmiştir (Kleiblova ve diğ., 2013; Zhang ve diğ., 2022).

Wip1'in rol oynadığı yollar, p53 ile sınırlı değildir. Wip1 aynı zamanda p38 MAPK yolunu da inhibe eder; strese aracılık eden bir kinaz olan p38'in

aktivitesini düşürerek hem p53'ün apoptoz yönlendirici fosforilasyonlarını engeller hem de hücredeki diğer stres yanıtlarını azaltır (Deng ve diğ., 2020; Zhang ve diğ., 2022). Wip1'in AKT ve MDM22 gibi onkojenik sinyallerle dolaylı etkileşimleri de rapor edilmiştir (Gilmartin ve diğ., 2014). Sonuç olarak, Wip1 fosfataz, hücrenin stres ve hasar karşısındaki “kontrol noktası” sinyallerini kapatan bir anahtar gibidir. Kanser hücreleri bu anahtarın sürekli açık kalmasını sağlayarak, DNA hasarına rağmen büyümeyi sürdürür ve tedavilerden kurtulur (Uyanik ve diğ., 2021).

Wip1 fosfatazın anormal aktivasyonu, birçok kanser türünde saptanmış olup bu durum genellikle tümör progresyonu, tedavi direnci ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir (Abuetabh ve diğ. 2022). Luminal tip meme kanserlerinin önemli bir kısmında PPM1D gen amplifikasyonu bildirilmiş; Wip1 ekspresyonunun özellikle TP53'ü wild-type olan hastalarda artmış olması, tedaviye direnç ve kötü prognozla bağlantılı bulunmuştur (Deng ve diğ., 2020). Hematolojik malignitelerde, kemoterapi gören bazı hastalarda klonal hematopoez sürecinde edinilmiş PPM1D mutasyonlarının ortaya çıktığı ve bu mutasyonların tedaviye bağlı lösemi gelişme riskini artırabileceği belirtilmiştir. Bu mutasyonlar, kemik iliği hücrelerine DNA hasarından kaçınmada seçici avantaj sağlayabilir (Burocchio ve diğ., 2023). Sinir sistemi tümörlerinde, özellikle Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) olgularının yaklaşık %11'inde PPM1D trunkasyon mutasyonları tespit edilmiştir; bu mutasyonlar, Wip1'i sürekli aktif hale getirerek radyoterapiye karşı direnç gelişiminde etkili olmaktadır (Khadka ve diğ., 2022). Ayrıca kolon, over, akciğer ve pankreas gibi çeşitli solid tümörlerde de Wip1 yüksek düzeyde eksprese edilmiştir. Kolon kanserinde Wip1'in APC ya da TP53 durumuna bağlı olarak tümör ilerlemesini kolaylaştırabildiği, over kanserlerinde ise metastaz potansiyelini artırdığı gösterilmiştir (Deng ve diğ., 2020). Wip1'in kanser biyolojisinde çok sayıda sinyal yolunu eşzamanlı olarak etkileyen bu geniş kapsamlı rolü, son yıllarda Wip1'i hedefleyen tedavi stratejilerine yönelik araştırmaların hız kazanmasına neden olmuştur.

2.5. Klinik Uygulamalar ve Terapi Hedefleri: Wip1 Fosfatazın Hedeflenmesi

Wip1, DNA hasar yanıtı (DDR) üzerindeki baskılayıcı etkisi ve tümör oluşumuna olan doğrudan katkısı nedeniyle terapötik açıdan dikkat çeken bir hedef olarak öne çıkmaktadır. Spesifik bir serin/treonin fosfataz olması, Wip1'in küçük moleküllü inhibitörlerle klasik kinaz hedeflerine benzer şekilde seçici biçimde baskılanabilmesini mümkün kılmakta ve bu durum, ilaç geliştirme çalışmalarında önemli bir avantaj sunmaktadır (Shaw ve diğ., 2025). Son yıllarda birkaç Wip1 inhibitörü geliştirilmiştir:

Wip1 (PPM1D) fosfatazını hedef alan küçük moleküllü inhibitörler, özellikle TP53 wild-type ve PPM1D amplifiye kanserlerde tümör baskılayıcı yolları yeniden etkinleştirme potansiyelleri nedeniyle yoğun biçimde araştırılmaktadır (Shaw ve diğ., 2025). Bu alandaki en dikkat çekici bileşiklerden biri GSK2830371 olup, biyokimyasal ve biyofiziksel taramalarda yüksek seçicilikle tanımlanmıştır. GSK2830371'in in vitro IC₅₀ değeri 6 nM olup, PPM1D'yi güçlü şekilde inhibe ettiği, ayrıca p53'ün hedef genlerini (ör. p21, PUMA) aktive ederek hücre siklusunu durdurduğu gösterilmiştir (Esposito ve diğ., 2014; Xue ve diğ., 2017). Bu inhibitör, yalnızca PPM1D'nin amplifiye olduğu hücre hatlarında etkili olup, CRISPR ile PPM1D silinen modellerde etkisiz kalmasıyla spesifikliğini kanıtlamıştır. Ancak GSK2830371'in plazma kararlılığının zayıf olması, oral biyoyararlanımının düşüklüğü gibi farmakokinetik sınırlamaları, klinik kullanıma geçişini zorlaştırmaktadır. Daha önce geliştirilen CCT007093, Wip1'i hedefleyen ilk inhibitörlerden biri olsa da, Michael alıcısı içeren reaktif yapısı nedeniyle düşük özgüllük sergilemekte, ayrıca p53 fosforilasyonu gibi Wip1 substratları üzerindeki etkileri zayıf kalmaktadır (Vernon ve diğ., 2011; Deng ve diğ., 2020). Bu nedenle yeni nesil inhibitörlerin geliştirilmesine yönelinmiştir. SPI-001 ve SL-176 gibi deneysel molekül, özellikle DNA hasar ajanları ile kombinasyon terapilerinde p53 yanıtını artırarak hücre ölümünü tetikleyebilmiş; ancak bu bileşiklerin de in vivo etkinliği sınırlı kalmıştır (Esfandiari ve diğ., 2016). Daha yakın dönemde tanımlanan Compound-23 (C23)

adlı bileşik ise GSK2830371'den kimyasal olarak farklı bir yapıya sahip olup, prelinik modellerde benzer şekilde seçici Wip1 inhibisyonu sağlamıştır (Deng ve diğ., 2020). C23'ün suda çözünürlüğü ve biyoyararlanımı halen geliştirme aşamasında olmakla birlikte, Wip1 hedefli tedavi stratejileri açısından önemli bir prototip olarak değerlendirilmektedir (Kojima ve diğ., 2016). Genel olarak bu bulgular, Wip1'in terapötik hedef olarak taşıdığı potansiyeli ortaya koymakta, ancak bu alandaki ilerlemelerin klinik başarıya dönüşebilmesi için farmasötik özellikleri optimize edilmiş, güvenli ve etkili Wip1 inhibitörlerine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Wip1 inhibitörlerinin klinik uygulamaya geçebilmesi için doğru hasta grubunun seçimi de kritiktir. Araştırmalar, *PPM1D* geninin amplifiye olması sonucu Wip1'in aşırı ifade edildiği ve TP53 wild-type durumdaki tümörlerde Wip1 inhibisyonunun etkili olacağını öngörmektedir. Gelecekte *PPM1D* ve *TP53* gen durumunu birlikte inceleyen prediktif testler, Wip1 inhibitörlerinin hangi hastalara verileceğini belirlemede kullanılabilir. Nitekim prelinik çalışmalarda *PPM1D* amplifiye/p53 WT meme kanseri ve nöroblastoma modellerinde GSK2830371 ile tümör büyümesinin durdurulabildiği gösterilmiştir (Zhang ve diğ., 2014).

Wip1 hedeflemenin bir diğer potansiyel avantajı, diğer tedavilerle sinerji yaratabilmesidir. Örneğin, Wip1 inhibisyonu kemoterapi ilaçlarına duyarlılığı artırabilir. Yaptığımız bir çalışmada hipoksik şartlar altında büyüyen meme kanseri hücrelerinde Wip1 inhibe edildiğinde, doksorubisin kemoterapisine hassasiyet belirgin şekilde artmıştır. Wip1 baskılandığında p53-p21 ekseni daha aktif hale gelmiş ve hipoksinin yarattığı kemoterapi direnci kırılmıştır (Pilevneli ve Kılıç-Eren, 2021). Bu bulgu, hipoksik tümörlerde Wip1 inhibitörlerinin, kemoterapi ve radyoterapi gibi standart yöntemlerin etkinliğini yükseltebileceğini düşündürmektedir. Özellikle oksijen düzeyinin düşük olduğu, p53'ü hâlâ sağlam tümör alt gruplarında Wip1'i geçici olarak baskılamak, tedavi başarısını artırabilir.

3. Sonuç

Tümör hipoksisi ve DNA hasar yanıtı, kanser hücrelerinin hayatta kalma ve çoğalma stratejilerinde merkezi öneme sahip, birbiriyle bağlantılı unsurlardır. Hipoksik tümör mikroçevresi, kanser hücrelerine stres koşullarında adaptasyon kabiliyeti kazandırırken, genomik kararlılığı bozarak heterojenlik ve tedavi direnci yaratır (Miller ve diğ., 2022). DNA hasar yanıtı mekanizmaları ise normalde genomu korurken, kanserdeki değişimleri hem tümör gelişimine zemin hazırlar hem de akıllı tedavilere fırsat tanır (Qian ve diğ., 2024). Wip1 fosfataz ise bu denklemin kritik bir parçası olarak, hücrede stres sinyallerini kapatıp açabilen bir “anahtar” işlevi görür; kanserde bu anahtarın sürekli açık kalması, hasarlı hücrelerin ölmeden yoluna devam etmesine izin verir.

Güncel bilimsel araştırmalar, tümör hipoksisi ve DNA hasar yanıtı arasındaki etkileşimleri daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Hipoksi altında DDR’nin nasıl yeniden programlandığı, hangi onarım yollarının baskılandığı detaylarıyla ortaya konmuş; hipoksik ortamın getirdiği DNA tamir zaaflarının belirli ilaçlarla nasıl hedeflenebileceği tartışılmaya başlamıştır (Tang ve diğ., 2021). Özellikle DNA hasar yanıtının önemli bileşenlerinden olan Wip1’in kanserlerdeki yaygın mutasyon ve amplifikasyonları tanımlanmış, Wip1’i susturmanın kanser hücrelerini daha hassas hale getirdiği ispatlanmıştır (Deng ve diğ., 2020; Pilevneli ve Kılıç-Eren, 2021). Bunun yanı sıra DDR inhibitörleri de halihazırda klinik denemelerde olup, yakın gelecekte onay alması beklenen ajanlar arasındadır. Bu inhibitörler, özellikle tedaviye dirençli genomik profilleri hedef alma şansı sunacaktır (Esfandiari ve diğ., 2016). Wip1 inhibitörleri için de klinik yol haritası çizilmeye başlanmıştır; yan etki profili ve etkinlik dengesi sağlanabilirse, Wip1 baskılanması belirli hasta alt gruplarında tedaviye gidişatı değiştirebileceği beklenmektedir. (Miller ve diğ., 2022).

Sonuç olarak, tümör hipoksisiyle mücadele, DNA hasar yanıtı mekanizmalarındaki işlevsel bozulmaların hedeflenmesi ve Wip1 gibi regülatör proteinlerin inhibisyonu, gelecekte geliştirilecek kombine kanser tedavi stratejilerinin temel bileşenleri arasında yer almaktadır (Shaw ve diğ., 2025).

Önümüzdeki dönemde, hipoksi–DDR–Wip1 eksenine odaklanan multidisipliner ve biyobelirteç temelli yaklaşımlarla, daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi modellerinin geliştirilmesi beklenmektedir. Bu sayede, özellikle tedaviye dirençli ve nüks eden tümör alt tiplerinde hasta prognozunun anlamlı şekilde iyileştirilmesi hedeflenmektedir.

Kaynakça

- Abuetaab, Y., Wu, H. H., Chai, C., Al Yousef, H., Persad, S., Sergi, C. M., & Leng, R. (2022). DNA damage response revisited: the p53 family and its regulators provide endless cancer therapy opportunities. *Experimental & Molecular Medicine*, 54(10), 1658–1669.
- Ahuja, S., Gupta, P., Ajay, G., & Ghorai, A. (2025). Hypoxia-Induced DNA Damage Response and Genomic Instability Dictate Cancer Treatment Response. In *Hypoxia and Tumor Microenvironment: Implications for Cancer Therapy* (pp. 47–76). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Begg, K., & Tavassoli, M. (2020). Inside the hypoxic tumour: reprogramming of the DDR and radioresistance. *Cell Death Discovery*, 6(1), 77.
- Bhandari, V., Hoey, C., Liu, L. Y., Lalonde, E., Ray, J., Livingstone, J., ... & Bristow, R. G. (2019). Molecular landmarks of tumor hypoxia across cancer types. *Nature Genetics*, 51(2), 308–318.
- Bhandari, V., Li, C. H., Bristow, R. G., & Boutros, P. C. (2020). Divergent mutational processes distinguish hypoxic and normoxic tumours. *Nature Communications*, 11(1), 737.
- Brandsma, I., Fleuren, E. D., Williamson, C. T., & Lord, C. J. (2017). Directing the use of DDR kinase inhibitors in cancer treatment. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 26(12), 1341–1355.
- Brown, J. S., Kaye, S. B., & Yap, T. A. (2016). PARP inhibitors: the race is on. *British Journal of Cancer*, 114(7), 713–715.
- Burocziova, M., Danek, P., Oravetzova, A., Chalupova, Z., Alberich-Jorda, M., & Macurek, L. (2023). Ppm1d truncating mutations promote the development of genotoxic stress-induced AML. *Leukemia*, 37(11), 2209–2220.
- Chen, X., Zhang, T., Su, W., Dou, Z., Zhao, D., Jin, X., ... & Di, C. (2022). Mutant p53 in cancer: from molecular mechanism to therapeutic modulation. *Cell Death & Disease*, 13(11), 974.

- Chen, Z., Han, F., Du, Y., Shi, H., & Zhou, W. (2023). Hypoxic microenvironment in cancer: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 70.
- Curtin, N. J. (2023). Targeting the DNA damage response for cancer therapy. *Biochemical Society Transactions*, 51(1), 207–221.
- Deng, W., Li, J., Dorrah, K., Jimenez-Tapia, D., Arriaga, B., Hao, Q., ... & Wu, Y. (2020). The role of PPM1D in cancer and advances in studies of its inhibitors. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 125, 109956.
- Hassan Venkatesh, G., Bravo, P., Shaaban Moustafa Elsayed, W., Amirtharaj, F., Wojtas, B., Abou Khouzam, R., ... & Chouaib, S. (2020). Hypoxia increases mutational load of breast cancer cells through frameshift mutations. *Oncoimmunology*, 9(1), 1750750.
- Höfer, S., Frasc, L., Brajkovic, S., Putzker, K., Lewis, J., Schürmann, H., ... & Kuster, B. (2025). Gemcitabine and ATR inhibitors synergize to kill PDAC cells by blocking DNA damage response. *Molecular Systems Biology*, 21(3), 231–253.
- Jing, X., Yang, F., Shao, C., Wei, K., Xie, M., Shen, H., & Shu, Y. (2019). Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Molecular Cancer*, 18(1), 157.
- Kaelin Jr, W. G. (2022). The von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Gene: Insights into Oxygen Sensing and Cancer. *The Nobel Prizes 2019*, 238.
- Khadka, P., Reitman, Z. J., Lu, S., Buchan, G., Gionet, G., Dubois, F., ... & Bandopadhyay, P. (2022). PPM1D mutations are oncogenic drivers of de novo diffuse midline glioma formation. *Nature Communications*, 13(1), 604.
- Kojima, K., Maeda, A., Yoshimura, M., Nishida, Y., & Kimura, S. (2016). The pathophysiological significance of PPM1D and therapeutic targeting of PPM1D-mediated signaling by GSK2830371 in mantle cell lymphoma. *Oncotarget*, 7(43), 69625.

- Li, J., Jia, Z., Dong, L., Cao, H., Huang, Y., Xu, H., ... & Liu, J. (2024). DNA damage response in breast cancer and its significant role in guiding novel precise therapies. *Biomarker Research*, 12(1), 111.
- Lord, C. J., & Ashworth, A. (2017). PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*, 355(6330), 1152–1158.
- Mantovani, F., Collavin, L., & Del Sal, G. (2019). Mutant p53 as a guardian of the cancer cell. *Cell Death & Differentiation*, 26(2), 199–212.
- Miller, P. G., Sathappa, M., Moroco, J. A., Jiang, W., Qian, Y., Iqbal, S., ... & Ebert, B. L. (2022). Allosteric inhibition of PPM1D serine/threonine phosphatase via an altered conformational state. *Nature Communications*, 13(1), 3778.
- Minchom, A., Aversa, C., & Lopez, J. (2018). Dancing with the DNA damage response: next-generation anti-cancer therapeutic strategies. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 10, 1758835918786658.
- Muz, B., De La Puente, P., Azab, F., & Kareem Azab, A. (2015). The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia*, 83–92.
- Nickoloff, J. A., Boss, M. K., Allen, C. P., & LaRue, S. M. (2017). Translational research in radiation-induced DNA damage signaling and repair. *Translational Cancer Research*, 6(Suppl 5), S875.
- O'Connor, M. J. (2015). Targeting the DNA damage response in cancer. *Molecular Cell*, 60(4), 547–560.
- Palii, S. S., Iorio, C., Aliper, A. M., Deev, R. V., & Zhavoronkov, A. (2022). Substrate spectrum of PPM1D in the cellular response to DNA double-strand breaks. *iScience*, 25(11), 105373.
- Pilevneli, H., & Kılıç-Eren, M. (2021). Targeting oncogenic WIP1 phosphatase sensitizes hypoxic breast cancer cells to doxorubicin-induced apoptosis via activation of p53-p21 axis. *Gene Reports*, 23, 101121.

- Qian, J., Liao, G., Chen, M., Peng, R. W., Yan, X., Du, J., ... & Yang, Z. (2024). Advancing cancer therapy: new frontiers in targeting DNA damage response. *Frontiers in Pharmacology*, *15*, 1474337.
- Riches, L. C., Trinidad, A. G., Hughes, G., Jones, G. N., Hughes, A. M., Thomason, A. G., ... & Cadogan, E. B. (2020). Pharmacology of the ATM inhibitor AZD0156: potentiation of irradiation and olaparib responses preclinically. *Molecular Cancer Therapeutics*, *19*(1), 13–25.
- Shaw, S., Jiang, W., Rush, J., Dumont, N., Kim, J., Singh, R., ... & Miller, P. G. (2025). Identification of small molecule inhibitors of PPM1D using an integrated drug discovery platform. *iScience*, *28*(3).
- Sørensen, B. S., & Horsman, M. R. (2020). Tumor hypoxia: impact on radiation therapy and molecular pathways. *Frontiers in Oncology*, *10*, 562.
- Stoyanov, M., Martiníková, A. S., Matějková, K., Horáčková, K., Zemánková, P., Burdová, K., ... & Macurek, L. (2024). PPM1D activity promotes cellular transformation by preventing senescence and cell death. *Oncogene*, *43*(42), 3081–3093.
- Suwa, T., Kobayashi, M., Shirai, Y., Nam, J. M., Tabuchi, Y., Takeda, N., ... & Harada, H. (2021). SPINK1 as a plasma marker for tumor hypoxia and a therapeutic target for radiosensitization. *JCI Insight*, *6*(21), e148135.
- Tang, M., Bolderson, E., O’Byrne, K. J., & Richard, D. J. (2021). Tumor hypoxia drives genomic instability. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *9*, 626229.
- Uyanik, B., Goloudina, A. R., Akbarali, A., Grigorash, B. B., Petukhov, A. V., Singhal, S., ... & Demidov, O. N. (2021). Inhibition of the DNA damage response phosphatase PPM1D reprograms neutrophils to enhance anti-tumor immune responses. *Nature Communications*, *12*(1), 3622.
- Wang, Z., Hausmann, S., Lyu, R., Li, T. M., Lofgren, S. M., Flores, N. M., ... & Mazur, P. K. (2020). SETD5-coordinated chromatin reprogramming regulates adaptive resistance to targeted pancreatic cancer therapy. *Cancer Cell*, *37*(6), 834–849.

- Wicks, E. E., & Semenza, G. L. (2022). Hypoxia-inducible factors: cancer progression and clinical translation. *The Journal of Clinical Investigation*, 132(11).
- Zhang, J. G., Zhou, H. M., Zhang, X., Mu, W., Hu, J. N., Liu, G. L., & Li, Q. (2020). Hypoxic induction of vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma: role of HIF-1 α , RhoA/ROCK and Rac1/PAK signaling. *BMC Cancer*, 20(1), 32.
- Zhang, L., Hsu, J. I., & Goodell, M. A. (2022). PPM1D in solid and hematologic malignancies: friend and foe?. *Molecular Cancer Research*, 20(9), 1365–1378.
- Zheng, B., Huang, Z., Liu, W., Zhao, D., Xu, X., Xiao, S., ... & Wang, W. (2024). A real-world evaluation of tislelizumab in patients with head and neck cancer. *Translational Cancer Research*, 13(2), 808.

6. Bölüm

Kurkumin ve Kanser

Fevziye ÖZDEMİR ŞİMŞEK¹

1. Giriş

Kurkumin, zerdeçal bitkisinin (*Curcuma longa*) bitkisinden elde edilen polifenolik bir bileşiktir ve yüzyıllardır geleneksel tıpta kullanılmaktadır. Son yıllarda kurkuminin kanserde güçlü terapötik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. Birçok prelinik çalışma, kurkuminin çeşitli kanser türlerinde tümör oluşumunu ve ilerlemesini baskılayabildiğini ortaya koymuştur (Hamzehzadeh vd., 2018; Giordano ve Tommonaro 2019). Kurkumin, hücre sinyal yolları üzerinde çok yönlü etkilere sahiptir; kanser hücrelerinde proliferasyonu (çoğalmayı) engeller, apoptozu indükler ve tümör büyümesi ile metastazı destekleyen süreçleri bozmaktadır (Hamzehzadeh vd., 2018). Bu antikanser etkilerin altında yatan mekanizmalar, kurkuminin çeşitli transkripsiyon faktörlerini, büyüme faktörlerini, inflamatuvar sitokinleri, protein kinazları ve onkogenik molekülleri hedef alarak inhibe etmesiyle ilişkilidir. Kurkumin; NF-κB, STAT3, AP-1 gibi kanser gelişiminde kilit rol oynayan transkripsiyon faktörlerini baskılayarak ve PI3K/Akt gibi sinyal yollarını modüle ederek kanser hücrelerinin hayatta kalma yeteneğini zayıflatır (Hahn vd., 2018; Zoi vd., 2024). Bunun sonucunda hücre döngüsünü durdurabilir, programlı hücre ölümü (apoptoz) tetiklenebilir ve tümör büyümesi engellenebilir. Kurkuminin antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri de tümör mikro çevresindeki kronik inflamasyonu azaltarak dolaylı antikanser etkilere katkıda bulunmaktadır (Fuloria vd., 2022).

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Bilim Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi
ORCID 0000-0003-0461-2306

Her ne kadar kurkuminin laboratuvar ve hayvan modellerinde umut vadeden antikanser etkileri gösterilmiş olsa da, klinik uygulamada bazı zorluklar söz konusudur. Özellikle farmakokinetik açıdan, kurkuminin suda çözünürlüğünün düşük olması, gastrointestinal emiliminin zayıf olması ve hızla metabolize edilip vücuttan atılması, etkin plazma düzeylerine ulaşmasını zorlaştırmaktadır (Liu vd., 2019) Kurkuminin biyoyararlanım sorununu aşmak için çeşitli yeni formülasyonlar (örn. nano-partiküller, lipozomlar, fosfolipid kompleksleri) geliştirilmekte ve klinik çalışmalarda test edilmektedir genellikle güvenli bulunmuş ve yüksek dozlarda dahi ciddi toksisite göstermemiştir (Purpura vd., 2018). Bu güvenilirlik profili kurkuminin kanser tedavisinde destekleyici veya kombine bir ajan olarak potansiyelini canlı tutmaktadır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Kurkuminin antikanser etkileri

Bitkisel tıp ve baharatların epigenetik mekanizmalar üzerindeki düzenleyici etkileri, kişiye özel tedavi yaklaşımlarının oluşturulmasında önemli bir potansiyel taşımaktadır (Oktav, 2025). Kurkumin, çok yönlü etki mekanizmaları sayesinde farklı kanser türlerinde antitümör aktivite göstermektedir. Preklinik çalışmalarda kurkuminin meme, akciğer, kolorektal, baş-boyun, prostat ve pankreas gibi pek çok kanserde antiproliferatif ve tümör baskılayıcı etkileri rapor edilmiştir (Mansouri vd., 2020; Farghadani ve Naidu 2021). Kurkumin, kanser hücrelerinin büyümesini durdururken sağlıklı hücrelere görece daha az toksik etki gösterme avantajına sahiptir(Giordano ve Tommonaro 2019). Antiproliferatif etkisi büyük ölçüde hücre döngüsünün belirli evrelerde durdurulmasından ve onkojenik sinyallerin baskılanmasından kaynaklanır. Kurkumin uygulanan kanser hücrelerinde çoğalma hızı düşmekte ve hücre döngüsü G2/M gibi kritik kontrol noktalarında durmaktadır (Berrak vd., 2016; Hu vd., 2017). Bu durum, kurkuminin siklin bağımlı kinazlar ve siklinler gibi hücre döngüsü düzenleyicilerini hedef alması ve bunların aktivitesini azaltmasıyla ilişkilidir.

Kurkumin aynı zamanda programlı hücre ölümünü (apoptozu) indükleyerek kanser hücrelerini ortadan kaldırır. Birincil antikanser mekanizmalardan biri, kurkuminin kanser hücrelerinde apoptozu tetiklemesidir (Hamzehzadeh ve ark. 2018). Bu süreçte kurkumin, mitokondriyal hasar ve kaspaz aktivasyonunu başlatarak hücre ölümüne yol açmaktadır (Cheng vd., 2016). Kurkumin verilen çeşitli kanser hücre hatlarında, pro-apoptotik proteinlerin (örn. Bax, Bak, PUMA) düzeylerinde artış, anti-apoptotik Bcl-2 ailesi proteinlerinde ise azalma gözlenmektedir (Laubach vd., 2019; Zhu vd., 2016). Sonuç olarak hücre içi apoptotik denge, hücre ölümü lehine değişmekte; sitokrom c'nin mitokondriden salınması ve kaspaz-9 ile kaspaz-3 gibi yürütücü kaspazların aktive olmasıyla apoptotik ölüm gerçekleşmektedir (Cheng vd., 2016; Laubach vd., 2019).

Kurkuminin antikanser etkileri sadece tümör hücrelerine doğrudan etkiyle sınırlı değildir. Tümör mikroçevresinde de önemli değişikliklere yol açmaktadır. Özellikle inflamatuvar yanıtın azaltılması, anjiyogenez (yeni damar oluşumu) ve metastatik yayılımın engellenmesi kurkuminin dikkat çeken diğer antikanser özelliklerindendir (Wang ve Chen 2019). Bunlar aşağıdaki bölümlerde ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bunun yanı sıra kurkumin, kemoterapi ve radyoterapi gibi konvansiyonel tedavilerin etkinliğini artırabilen ve ilaç direncini azaltabilen bir modülatör olarak da incelenmektedir (Shaikh ve ark. 2021). Genel olarak, prelinik bulgular kurkuminin kanserin birden fazla “hücre belirti”ne (hallmark) aynı anda etki edebildiğini, bu sayede hem tek başına hem de kombinasyon tedavilerinde yararlı olabileceğini göstermektedir (Fuloria vd., 2022; Farghadani ve Naidu 2021).

2.1.1. Hücre döngüsü kontrolü (p53/p21)

Kurkuminin antikanser etkilerinin önemli bir boyutu, hücre döngüsü üzerindeki düzenleyici etkileridir. Özellikle tümör baskılayıcı p53 yolu ve onun kritik hedeflerinden CDK inhibitörü p21, kurkuminin hücre döngüsünü kontrol etmesinde merkezi rollere sahiptir. Çeşitli kanser hücrelerinde kurkumin uygulaması, hücre döngüsünü G1 veya G2/M evrelerinde durdurarak hücre

çoğalmasını engellemektedir (Hu vd., 2017; Li vd., 2022). Baş-boyun yassı hücreli kanser modelinde kurkumin, ATM/Chk2/p53 yolunu aktifleştirerek hücreleri G2/M fazında arrest etmektedir. Artan p53 aktivitesi ile birlikte, p21^{WAF1/CIP1} gen ekspresyonunun yükseldiği ve bu sayede siklin bağımlı kinazların inhibe edilerek hücre döngüsünün ilerleyemediği gösterilmektedir. p21'in artışı, hücre döngüsünün özellikle G1/S geçiş noktasında durmasına yol açarak kanser hücrelerinin çoğalmasını yavaşlatır veya durdurur. Nitekim bazı çalışmalarda kurkuminin, p53'ü aktive edip p21 seviyelerini yükselttiği ve bunun sonucu olarak kanser hücrelerinde duraklama ve yaşlanma benzeri yanıtlar oluşturduğu bildirilmektedir (Farghadani ve Naidu 2021).

Kurkumin p53 mutasyonu veya eksikliği olan hücrelerde dahi hücre döngüsünü baskılayıcı etkiler göstermektedir. Smad4 ve p53 mutasyonları taşıyan kolorektal kanser hücrelerinde, kurkuminin reaktif oksijen türleri (ROS) üreterek p53'ten bağımsız bir mekanizma ile hücreleri durdurabildiği ve apoptoza sürükleyebildiği saptanmaktadır (Agarwal vd., 2018). Bu bulgu, kurkuminin p53 yoluna ek olarak alternatif yollarla da antiproliferatif etki gösterebildiğini ortaya koymaktadır. ROS artışı, DNA hasarına ve diğer stres yanıtlarına yol açarak hücre döngüsü kontrol noktalarını tetiklemektedir (Agarwal vd., 2018). Ayrıca kurkuminin, onkojenik sinyalleme yollarından biri olan Rb/E2F aksını da düzenleyebildiği, böylece hücrelerin S fazına geçişini engellediği de raporlanmıştır (Li vd., 2022). Bütün bu mekanizmalar bir araya geldiğinde, kurkuminin hem p53-bağımlı hem de p53-bağımsız yollarla hücre döngüsünü kontrol ederek kanser hücrelerinin çoğalmasını baskıladığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak, kurkumin uygulanan hücrelerde DNA sentezi durur, proliferasyon hızı düşer ve hücreler apoptotik veya hücre döngüsü arresti ile sonuçlanan yola girmektedir (Hu vd., 2017; Berrak vd., 2016).

2.1.2 Apoptozun indüklenmesi (kaspaz kaskadı)

Kurkumin, kanser hücrelerinde apoptozu tetikleyerek onların programlı hücre ölümüne uğramasını sağlar. Hem mitokondriyal hem de ölüm reseptörleri aracılı

apoptotik yolların kurkumin tarafından aktive edildiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Laubach vd., 2019; Kuttikrishnan vd., 2025). Kurkumin uygulamasıyla, hücre içi apoptotik sinyallerin kilit adımları olan kaspaz enzimlerinin aktivasyonu gerçekleşir. İnsan glioma hücrelerinde kurkuminin mitokondriyel yolla apoptozu tetiklediği; sitokrom c'nin mitokondriden sitoplazmaya salınarak kaspaz-9'u ve ardından yürütücü kaspaz-3'ü etkinleştirdiği gösterilmiştir (Cheng vd., 2016; Sultana ve Novotny 2025). Benzer şekilde, monositik lösemi hücrelerinde kurkumin uygulaması, p38 MAPK sinyalinin ve matris metaloproteinaz (MMP) yollarının düzenlenmesiyle birlikte apoptozu indüklemiş, istilacı kapasiteyi de düşürmüştür (Zhu vd., 2016). Bu bulgular, kurkuminin apoptozu tetiklerken aynı zamanda metastatik davranışları da baskıladığını ortaya koymaktadır.

Moleküler düzeyde kurkumin, apoptotik protein dengesini kanser hücrelerinin aleyhine çevirmektedir. Pro-apoptotik Bcl-2 ailesi proteinleri (Bax, Bak, Bid, Puma vb.) kurkumin etkisiyle artarken, antiapoptotik proteinler (Bcl-2, Bcl-xL, XIAP, survivin gibi) baskılanır (Yang vd., 2022; Iksen vd., 2024; Abbasi vd., 2024).

Kurkumin tedavisi, meme kanseri hücrelerinde Bax/Bcl-2 oranını önemli ölçüde yükseltmiş ve bu değişim hücrelerin apoptosisine yol açmıştır (Laubach vd., 2019). Artan Bax düzeyleri mitokondri zar geçirgenliğini artırarak sitokrom c salınımını tetiklerken, azalan Bcl-2 ise bu sürece engel olamaz; böylece kaspaz kaskadı başlar (Kuttikrishnan vd., 2025). Sitokrom c, apoptozom kompleksi oluşumunu sağlayarak kaspaz-9'u, o da kaspaz-3 ve -7'yi aktive eder. Kurkumin verilen hücrelerde kaspaz-3 aktivitesinin ve PARP parçalanmasının arttığı, bunun da DNA parçalanması ve hücre ölümüne yol açtığı gözlenmiştir (Shenoy ve Abdul Salam 2024; Chimento vd., 2023)

Kurkuminin ölüm reseptörleir aracılığıyla gerçekleşen apoptozis indüksiyonunda da etkili olduğu saptanmıştır. Kurkumin, hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerinin (örn. TRAIL-R1/DR4, TRAIL-R2/DR5) ekspresyonunu artırarak apoptozu kolaylaştırmaktadır (Amaroli vd., 2024; Qiao vd., 2025). Bu

sayede bağışıklık sisteminin salgıladığı TRAIL gibi ölüm ligandlarına duyarlılık artar ve kanser hücreleri dışsal sinyallerle de intihara sürüklenir. Nitekim bazı çalışmalar kurkuminin TRAIL ile kombine uygulandığında kaspaz-8 ve kaspaz-3 aktivitesini sinerjik olarak yükselttiğini ve kemoresistan hücrelerde bile apoptozu tetiklediğini göstermiştir (Hahn vd., 2018).

Kurkumin kaynaklı apoptozun önemli bir özelliği de seçici olabilmesidir. Kurkumin, sağlıklı hücrelerde minimal etki yaparken, kanser hücrelerinde stres ve hasar birikimine yol açarak onları ölüme daha hassas hale getirir (Fuloria vd., 2022). Normal fibroblastlarda kaspaz aktivitesinde belirgin bir artış gözlenmezken, aynı koşullarda kurkumin uygulanan kanser hücrelerinde yüksek oranda kaspaz aktivasyonu ve apoptotik morfolojik değişiklikler raporlanmıştır (Hu vd., 2023). Bu seçicilik, kurkuminin antioksidan/pro-oksidan dengesini hücre ortamına göre ayarlayabilmesi ve sadece malign hücrelerde ölüm eşiğini aşan sinyaller oluşturmaları ile açıklanmaktadır (Agarwal vd., 2018). Sonuç olarak, kurkumin tedavisi kanser hücrelerini hem içsel mitokondriyal yol üzerinden hem de dışsal ölüm reseptörü aracılığıyla apoptozis indüksiyonu yoluyla çift yönlü baskılayarak, tümör hücre popülasyonunda programlı hücre ölümünü yaygınlaştırır (Cheng vd., 2016).

2.1.3 Anjiyogenez ve metastazın baskılanması

Tümörlerin ilerlemesi ve yayılımında anjiyogenez ve metastaz kritik adımlardır. Kurkumin, bu süreçleri hedef alan çok sayıda etkisiyle anti-metastatik ve anti-anjiyogenik özellikler sergiler. Tümör hücreleri ve tümör mikro çevresindeki destekleyici hücreler, büyümek ve uzak dokulara yayılmak için yeni kan damarlarına ihtiyaç duyar; ayrıca komşu dokulara invaze olabilmek için ekstrasellüler matriksi parçalayan enzimler salgılar. Kurkumin, bu iki temel süreci birden baskılayarak kanserin ilerlemesini engeller (Ameer vd., 2024; Wahnou vd., 2025).

Anjiyogenezin inhibisyonu: Kurkumin, tümör kaynaklı pro-anjiyogenik faktörlerin üretimini azaltarak ve endotel hücre fonksiyonlarını bozarak yeni damar oluşumunu engeller. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) anjiyogeneizde başlıca rol oynayan bir faktördür; kurkumin tedavisi ile çeşitli tümör modellerinde VEGF ekspresyonunun ve salınımının anlamlı derecede düştüğü gösterilmiştir (Zahedi vd., 2023; Fu vd., 2015; Lu vd., 2025). Deneysel çalışmalarda, kurkumin uygulaması hipoksi altındaki tümör hücrelerinde HIF-1 α ve VEGF seviyelerini azaltarak damarlanmayı baskılamıştır. Benzer şekilde, fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi diğer pro-anjiyogenik medyatörlerin de kurkumin tarafından down regüle edildiği rapor edilmiştir (Ding vd., 2024; Sharifi-Rad vd., 2020). Kurkumin ayrıca endotel hücrelerinin çoğalmasını, migrasyonunu ve tüp formasyonu yapma kapasitelerini doğrudan engelleyerek yeni kılcal damar ağlarının gelişimini durdurur (Sharifi-Rad vd., 2020). Bu etkiler sonucunda, kurkumin verilen tümörlü hayvan modellerinde tümör dokusunun damarlanmasında azalma ve nekrotik alanlarda artış gözlenmiştir (Ghasemi vd., 2019). Özetle, kurkuminin anti-anjiyogenik etkisi, tümörlerin oksijen ve besin tedarikini kesintiye uğratarak büyüme ve metastaz potansiyelini düşürmektedir.

Metastazın ve invazyonun engellenmesi: Kurkumin, kanser hücrelerinin primer tümörden ayrılarak çevre doku ve uzak organlara yayılma kabiliyetini çok yönlü mekanizmalarla azaltır. Bunların başında, Matriks Metalloproteinazlar (MMP) olarak adlandırılan ve ekstrasellüler matriksi parçalayıp hücrelere invazyon yolu açan enzimlerin inhibisyonu gelir. Özellikle MMP-2 ve MMP-9 en sık metastazla ilişkilendirilen metalloproteinazlardır; kurkumin tedavisinin çeşitli kanser hücrelerinde MMP-2 ve MMP-9 gen ve protein düzeylerini baskıladığı gösterilmiştir (Rahmawati vd., 2025; Davoodvandi vd., 2021; Ibáñez Gaspar ve McMorro 2023).

İnsan akciğer kanseri hücrelerinde kurkumin, MMP-2/MMP-9 ekspresyonunu azaltıp aynı zamanda VEGF üretimini de düşürerek bu hücrelerin migrasyon ve invazyon kapasitesini kayda değer ölçüde düşürmüştür.

Kurkumin aynı zamanda epitel-mezenkimal geçiş (EMT) olarak bilinen ve metastazda önemli bir süreç olan hücresel değişimleri de engellemektedir. EMT sırasında kanser hücreleri invaziv özellik kazanır; kurkuminin ise E-kaderin gibi hücre yapışma moleküllerini artırdığı, buna karşılık invazyonu kolaylaştıran N-kaderin ve Snail, Twist gibi EMT belirteçlerini azalttığı bazı çalışmalarda raporlanmıştır. Serviks kanseri hücrelerinde kurkumin uygulaması, Wnt/ β -katenin yolunu inhibe etmiş ve bunun sonucunda EMT'nin baskılandığı, hücre invazyonunun azaldığı gözlenmiştir (Ghasemi vd., 2019).

Dolaşıma karışan tümör hücrelerinin uzak organlara tutunup ikincil tümör odakları oluşturmaları da kurkumin tarafından zorlaştırılır. Hayvan modellerinde kurkumin takviyesinin, kan yoluyla yayılım gösteren meme kanseri hücrelerinin akciğere metastaz yapma oranını düşürdüğü bildirilmektedir. Bu etki muhtemelen kurkuminin dolaşımdaki tümör hücrelerinin enerji üretimini ve hayatta kalmasını olumsuz etkilemesi ile ilişkilidir. Kurkuminin kanser hücrelerinde mitokondriyal ATP-sentaz enzimini inhibe ederek fatal bir enerji yoksunluğuna yol açtığı, bu nedenle dolaşan kanser hücrelerinin yaşam süresini kısalttığı gösterilmiştir (Bianchi vd., 2018; Pouliquen vd., 2023). Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda kurkuminin yalnızca antikanser etkinliği değil, aynı zamanda hücresel düzeyde toksik etkileşimleri de değerlendirilmektedir. Örneğin Şentürk ve Sandıkçı (2022), sıçan modellerinde uygulanan sisplatin ve kurkumin kombinasyonunun spermatogenez sürecinde apoptozu artırdığını ve DNA paketlenme proteinlerinde (TP1) olumsuz değişikliklere yol açtığını göstermiştir. Bu bulgular, kurkuminin bazı doku tiplerinde terapötik potansiyeline karşın dikkatli kullanılmasının önemini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, kurkumin farklı kademelerde metastatik süreçte müdahale etmektedir: Primer tümörden çıkış, matriks invazyonu, damar içi hayatta kalma, hedef organa göç ve yerleşme basamaklarının her birinde kurkuminin engelleyici etkileri vardır. Anti-anjiyogenik ve anti-metastatik bu özellikleri sayesinde kurkumin, deneysel kanser modellerinde tümör yayılımını ve sıçramasını belirgin şekilde azaltmıştır (Gu vd., 2019). Bu bulgular, kurkuminin özellikle metastatik

hastalığın kontrol altına alınmasında yardımcı bir ajan olarak değerlendirilebileceğine işaret etmektedir.

2.1.4 NF- κ B ve STAT3 gibi inflamatuvar sinyal yollarının inhibisyonu

Kronik inflamasyon ve bunun aracılık ettiği sinyal yolları, kanser gelişimi ve ilerlemesinde kritik rol oynar. Kurkumin, güçlü antienflamatuvar etkisinin bir parçası olarak inflamasyonla ilişkili önemli sinyal yollarını inhibe eder; bunların başında NF- κ B (nükleer faktör kappa B) ve STAT3 (Signal Transducer ve Activator of Transcription 3) gelmektedir. Bu iki transkripsiyon faktörü, bir yandan inflamatuvar genleri kontrol ederken diğer yandan da tümör hücrelerinin hayatta kalma, proliferasyon, anjiyogenez ve metastaz kabiliyetlerini artıran birçok geni düzenler. Kurkumin, hem NF- κ B'yi hem de STAT3'ü baskılayarak kanser hücrelerini bu kritik sinyallerden mahrum bırakır (Hahn vd., 2018).

NF- κ B inhibisyonu: Normalde NF- κ B inaktif formda sitoplazmada bulunur ve I κ B adlı inhibitöre bağlıdır. Kanserde ve kronik inflamasyonda, NF- κ B sürekli aktif hale gelerek nükleusta hedef genlerin transkripsiyonunu sürdürür; bunlar arasında IL-6, TNF- α gibi sitokinler, COX-2 gibi enzimler, Bcl-2, cyclin D1, MMP-9 ve VEGF gibi tümör progresyonunu destekleyen proteinler vardır (Yao vd., 2020).

Kurkumin, I κ B kinaz (IKK) kompleksini inhibe ederek I κ B α 'nın fosforilasyonunu ve yıkımını engeller, böylece NF- κ B'nin serbest kalıp nükleusa geçişini durdurur. Sonuç olarak NF- κ B'nin DNA'ya bağlanması ve yukarıda belirtilen pro-tümör genlerin ifade edilmesi azalır. Kurkumin verilen kanser hücrelerinde, NF- κ B aracılığıyla kontrol edilen Bcl-2, XIAP, MMP-9, Cox-2 gibi proteinlerin düzeylerinde belirgin düşüş saptanmıştır (Giordano ve Tommonaro 2019; Ghasemi ve ark. 2019). Meme kanseri hücrelerinde yapılan bir çalışmada da kurkuminin p65 (NF- κ B'nin aktif alt birimi) nükleer birikimini engellediği ve NF- κ B hedef genlerinden c-Myc ile cIAP-1'in ekspresyonunu düşürdüğü rapor edilmiştir. NF- κ B aktivitesinin baskılanmasıyla birlikte, kanser hücrelerinde kontrolsüz proliferasyon yavaşlamakta, kemoresistans azalmakta ve apoptoza

yatkınlık artmaktadır(Hahn ve ark. 2018). Ayrıca inflamatuvar tümör mikroçevresinin sürdürülmesi de zorlaşır çünkü kurkumin, NF- κ B yoluyla salgılanan IL-6, IL-8 gibi sitokinleri ve adezyon moleküllerini de azaltır (Ganesan vd., 2021).

STAT3 inhibisyonu: STAT3, birçok kanserde sürekli aktif halde bulunan bir transkripsiyon faktörüdür ve tümör hücrelerinde büyüme, farklılaşma, metastaz ve immün kaçış mekanizmalarını destekler. Kurkumin, STAT3 sinyalini çeşitli düzeylerde hedef alır. Birincisi, Janus kinazlar (JAK1/2) gibi STAT3'ü aktive eden yukarı akış kinazların aktivitesini azaltır; ikincisi, STAT3'ün tirozin fosforilasyonunu ve dimerleşmesini engeller; üçüncüsü, STAT3'ün nükleusa geçişini ve DNA'ya bağlanmasını önler(Hahn ve ark. 2018; Fernández-García ve ark. 2022; Reis-Mendes ve ark. 2021). Yapılan bir çalışmada, H-Ras onkogeninin aktive olduğu meme epitel hücrelerinde kurkuminin anormal STAT3 aktivasyonunu bastırdığı ve STAT3'ün fonksiyonu için kritik olan 259. amino asitindeki sistein kalıntısına doğrudan bağlanarak STAT3'ü inaktive ettiği gösterilmiştir (Barzaman vd., 2020).

Bu etki sonucunda STAT3'ün düzenlediği survivin, c-Myc ve Mcl-1 gibi hayatta kalma genlerinin ifadesi azalmış ve hücreler apoptoza sürüklemiştir. Kurkumin tedavisinin çeşitli kanser tiplerinde STAT3'ün fosforilasyon seviyesini düşürdüğü ve STAT3 üzerinden ilerleyen kemoresistans mekanizmalarını kırdığı bildirilmiştir (Ham vd., 2022; Vega vd., 2022). Mide kanseri hücrelerinde kanser-ilişkili fibroblastlar, JAK/STAT3 yolunu aktive ederek kemoterapi direnci oluşturur; kurkumin bu etkiyi tersine çevirerek 5-FU kemoterapisine duyarlılığı artırmıştır. Bu, kurkuminin STAT3'ü inhibe ederek tümör stromasının destekleyici sinyallerini de kesebildiğini göstermektedir.

NF- κ B ve STAT3 yollarının eşzamanlı inhibisyonu, kurkuminin hem tümör hücrelerini doğrudan öldürücü etki göstermesine hem de tümör mikroçevresindeki inflamatuvar ve besleyici girdileri azaltmasına yol açar. Multipl miyelom hücrelerinde kurkumin uygulaması, hem NF- κ B hem STAT3 aktivitesini baskılayarak bu hücrelerin büyümesini durdurmuş ve kemoterapiye

hassasiyetini artırmıştır (Wagner ve Wagner 2023; Taleb vd., 2021; Minucci ve Venditti 2022). Bu nedenle kurkumin, “inflamasyon-ilişkili onkogenezi” olarak tanımlanan süreçte merkezi rol oynayan bu faktörlerin inhibisyonu yoluyla anti-kanser etkiler göstermektedir. Sonuç olarak, kurkumin tedavisiyle kanserde sıkça gözlenen kronik inflamasyon döngüsü kırılmakta; hem tümör hücrelerinin kendilerini koruma ve yayılma mekanizmaları zayıflamakta, hem de bağışıklık sisteminin tümöre karşı daha etkin olması için uygun bir ortam oluşmaktadır (Zhang vd., 2023; Bandaru vd., 2022).

2.1.5 Çoklu ilaç direnci ve kemoterapiye duyarlılık

Kanser tedavisinde en büyük zorluklardan biri, tümör hücrelerinin çoklu ilaç direnci (Multi-Drug Resistance, MDR) geliştirmesidir. MDR gelişen hücreler, farklı yapı ve etki mekanizmasına sahip pek çok kemoterapötik ilaca karşı direnç kazanır ve tedavinin etkinliği ciddi şekilde azalır. Kurkumin, bu direnç mekanizmalarını hedef alarak kanser hücrelerini yeniden ilaçlara duyarlı hale getirebilen bir ajan olarak incelenmektedir (Morera-Díaz vd., 2023; Shi vd., 2022).

Kurkuminin MDR üzerindeki etkileri, hem kanser hücrelerinin ilaçları pompalarla dışarı atma kapasitelerini engellemesi, hem de kemorezistansa yol açan sinyal yollarını modüle etmesi sayesinde ortaya çıkmaktadır (Krysenko vd., 2022).

İlaç atılım pompalarının inhibisyonu: MDR gelişiminde en yaygın mekanizmalardan biri, kanser hücrelerinin kemoterapi ilaçlarını dışarı atan ATP bağlayan kaset (ABC) taşıyıcı pompaları (ör. P-glikoprotein, MRP1) aşırı üretmesidir. Kurkuminin, bu tip ilaç pompa sistemlerinin fonksiyonunu inhibe edebildiği gösterilmiştir (Fathy Abd-Elatef ve ark. 2020). Triple negatif meme kanseri hücrelerinde yapılan bir çalışmada, P-glikoprotein aracılı doxorubicin direncinin, kurkumin yüklü nanoporöz partiküller kullanılarak tersine çevrilebildiği bildirilmektedir. Kurkumin, P-glikoproteinin ATPaz aktivitesini baskılayarak ilacın hücre dışına atılmasını zorlaştırmış ve böylece kanser

hücresinde daha yüksek konsantrasyonda kemoterapi ajanı birikmesini sağlamıştır (Zhang vd., 2020). Çalışmalar da kurkuminin MDR1 geninin ekspresyonunu düşürebildiğini veya P-gp protein düzeylerini azaltabildiğini ortaya koymuştur (Shaikh vd., 2021). Lösemi hücrelerinde kurkumin, MDR1 geninin down regüle olmasını sağlayarak bu hücrelerin eskiden dirençli oldukları ilaçlara yeniden hassasiyet kazanmasına yol açmıştır (Cai vd., 2022). Kurkuminin MDR’de rol oynayan pompa sistemlerini hedef alarak kemoterapötik ajanların hücre içinde kalma süresini ve etkisini artırabileceğini göstermektedir.

Hayatta kalma sinyallerinin modülasyonu: MDR fenotipinin gelişmesinde, NF- κ B, STAT3, PI3K/Akt ve MAPK yolları gibi hücre hayatta kalma ve onarım mekanizmalarını yöneten sinyallerin aşırı aktivasyonu da önemli yer tutar. Kurkumin, daha önce belirtildiği gibi NF- κ B ve STAT3’ü inhibe ederek kanser hücrelerinin kemoterapi karşısındaki savunma bariyerlerini zayıflatır. Kronik miyeloid lösemi hücrelerinde kurkumin, NF- κ B aracılığıyla ifade edilen antiapoptotik proteinleri azaltarak imatinib gibi ilaçların etkisini güçlendirmiştir (Postnikov vd., 2022). Kurkumin, Akt yolunu baskılayarak DNA hasar tamir mekanizmalarını ve hücre hayatta kalma sinyallerini de engeller. JAK/STAT3 yolunun inhibisyonu yoluyla da, stromal hücrelerin veya inflamatuvar ortamın kanser hücrelerine sağladığı direnç teşvik edici sinyalleri keser. Mide kanseri modelinde, kurkuminin tümör stromasından kaynaklanan IL-6 gibi faktörlerin etkinleştirdiği JAK/STAT3 sinyalini durdurması sonucu, daha önce dirençli hale gelmiş kanser hücrelerinin 5-FU kemoterapisine tekrar duyarlı hale geldiği görülmüştür (Ham vd., 2022). Benzer biçimde, kurkumin farklı kanser türlerinde cisplatin, doxorubicin, gemcitabin gibi ilaçlarla kombine edildiğinde sinerjik etki göstermiş; ilaca dirençli hücrelerde apoptosis oranını yükseltip tümör yükünü konvansiyonel tedavilere kıyasla daha fazla azaltmıştır (Postnikov vd., 2022).

Kombinasyon tedavileri ve kurkumin: Klinik olarak, kurkuminin tek başına bir kemoterapötik olarak kullanımı henüz rutin değildir; ancak mevcut kemoterapi rejimlerine eklenerek onlara duyarlılığı artırma potansiyeli taşıdığı yönünde veriler bulunmaktadır. Metastatik meme kanseri hastalarında docetaxel

kemoterapisiyle birlikte kurkumin verilmesini değerlendiren Faz I çalışmada, kurkuminin 6g/gün dozuna kadar güvenle verilebildiği ve tedaviyle kısmi cevap oranlarında ümit verici artışlar gözlemlendiği bildirilmiştir.

Bayet-Robert vd., (2010), kurkumin+docetaxel alan hastaların serumlarında VEGF düzeylerinin kemoterapiyle tek başına elde edilene kıyasla anlamlı oranda düştüğü, bu durumun tümör progresyonunu yavaşlatmış olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca kurkumin alan grupta yaşam kalitesi parametrelerinde iyileşmeler ve kemoterapinin bazı yan etkilerinde azalmalar rapor edilmiştir (Mansouri vd., 2020). Benzer şekilde, kolorektal kanser hastalarında yapılan küçük ölçekli bir çalışmada, standard kemoterapiye kurkumin eklendiğinde tedavinin etkinliğinde artış eğilimi ve tedaviye bağlı toksisitelerde hafif azalmalar. Bu bulgular, kurkuminin kombinasyon tedavilerinde hem tümör yanıtını güçlendirebileceğini hem de sağlıklı dokuları koruyucu etkileri sayesinde tedavi toleransını artırabileceğini düşündürmektedir.

Özetle, kurkumin çoklu ilaç direncini farklı düzlemlerde hedef alarak kırmaya yardımcı olur: İlaç atımını sağlayan pompaları inhibe eder, dirençle ilişkili onkoproteinlerin (ör. Bcl-2, survivin) seviyelerini düşürür, DNA tamir ve stres yanıt yollarını baskılar ve böylece kanser hücrelerini kemoterapi ilaçlarının etkisine daha açık hale getirir. Kurkumin ve türevleri günümüzde MDR'nin engellenmesi amacıyla yeni adjuvan tedavi stratejilerinde araştırılmaktadır. Özellikle nanoteknoloji tabanlı ilaç taşıyıcı sistemler ile kurkuminin birlikte kullanımı, ilaca dirençli tümör hücrelerine hem kemoterapötik ajanı hem kurkuminin duyarlılaştırıcı etkisini aynı anda ulaştırarak direnç bariyerini aşmada ümit vadetmektedir.

2.1.6. Klinik çalışmalar ve farmakokinetik zorluklar

Preklinik düzeyde elde edilen kapsamlı veriler doğrultusunda, kurkuminin kanser tedavisindeki potansiyelini değerlendirmek üzere çeşitli klinik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların önemli bir kısmı, kurkuminin tek başına veya kemoterapi/radyoterapi ile kombinasyon halinde güvenliği ve etkinliğini

inceleyen Faz I/II düzeyindeki denemelerdir. Genel olarak, klinik çalışmalar kurkuminin güvenli bir bileşik olduğunu teyit etmiştir. Doz-yükseltme çalışmaları, oral yoldan günde 8–12 grama kadar saf kurkumin verilmesinin ciddi bir toksisite yaratmadığını göstermiştir (Hewlings ve Kalman 2017; Liu vd., 2019). Sağlıklı gönüllülerde 12 g/gün’e kadar kurkumin alımında sadece minör gastrointestinal rahatsızlıklar bildirilmiş, klinik ve biyokimyasal toksisite saptanmamıştır. Kurkuminin “genel olarak güvenli” (GRAS) bir ajan olduğuna işaret eder ve onkoloji alanında destekleyici tedavi olarak kullanılabilmesi için önemli bir avantajdır.

Bununla birlikte, klinik çalışmalarda karşılaşılan en büyük engel kurkuminin farmakokinetik kısıtlılıkları olmuştur. Ağızdan alınan kurkuminin emilim sonrası plazma konsantrasyonları çok düşük düzeylerde kalmakta, emilen kısmı da karaciğerde hızla metabolize olarak suda çözünür glukuronid ve sülfat konjugatlarına dönüştürülmektedir. 8 g’lık yüksek dozlardan sonra bile kurkuminin dolaşımdaki serbest formunun mikromolar düzeylerin altına zar zor ulaştığı rapor edilmiştir (Liu ve ark. 2019). Bu nedenle, klinik çalışmalarda kurkuminin etkin doku konsantrasyonlarına erişememesi, antitümör etkinin sınırlı kalmasına yol açmaktadır. Nitekim bugüne dek yapılan randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri, kurkuminin tek başına kullanımının malign hastalıkların tedavisinde belirgin bir iyileştirici etki sağladığına dair tutarlı kanıt ortaya koyamamıştır (Mansouri vd., 2020). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü de mevcut kanıtların kurkuminin standart kanser tedavilerine rutin bir ek olarak önerilmesi için yetersiz olduğunu belirtmektedir. Araştırmacıları kurkuminin biyoyararlanımını artıracak çözümler geliştirmeye yöneltmiştir. Bu bağlamda, çeşitli yeni farmasötik formülasyonlar ve taşıyıcı sistemler tasarlanmıştır.

Nanoteknolojik taşıyıcılar (nano-kurkumin): Kurkuminin polimerik nano-parçacıklar, lipözomlar, miseller veya solid lipid nanopartiküller içinde enkapsüle edilmesiyle, emilim ve dağılım özelliklerinin dramatik biçimde iyileştirilebildiği gösterilmiştir (Purpura vd., 2018). Bir çalışmada

kurkuminfosfolipid kompleksinin oral alım sonrası serbest kurkumin formuna kıyasla insan plazmasında ~45 kat daha yüksek konsantrasyon sağladığı rapor edilmiştir (Purpura vd., 2018). Benzer şekilde, bir başka nano-kurkumin formülasyonunun (polimerik mikrokapsüller) sağlıklı gönüllülerde standart kurkumin tozuna göre biyoyararlanımı ~30 kat artırdığı saptanmıştır. Bu tür gelişmeler, klinik çalışmalarda kurkuminin etkin dozlarda hedef dokuya ulaştırılabilmesi için umut vericidir. Nitekim yakın zamanda yapılan bir faz II çalışmada, pankreas kanseri hastalarına nanokurkumin verilmesinin, standart kemoterapi rejimine kıyasla bazı hastalarda tümör boyutunda daha fazla küçülmeye ve daha uzun progresyonsuz sağkalıma katkı sunduğu bildirilmiştir.

3. Sonuç

Kurkumin, kapsamlı araştırmalar sonucunda çok yönlü antikanser etkilere sahip bir molekül olarak tanımlanmıştır. Hücre kültürü ve hayvan modeli çalışmalarında kurkumin; kanser hücrelerinin çoğalmasını engellemiş, tümör baskılayıcı p53/p21 yolunu güçlendirerek hücre döngüsünü durdurmuş, intrinsik ve ekstrinsik yollarla apoptozu tetiklemiş, tümör anjiyogenezini ve metastazını inhibe etmiş, inflamatuvar onkojenik sinyalleri (NF- κ B, STAT3 vb.) baskılamış ve ilaç direnç mekanizmalarını tersine çevirmiştir. Bu etkileyici preklinik bulguların ışığında, kurkumin kanser tedavisinde destekleyici bir ajan adayı olarak klinikte de incelenmiştir. Kurkuminin yalnızca tümör baskılayıcı etkileri değil, aynı zamanda yaşlanma ile ilişkili hücresel süreçlerde de düzenleyici etkiler gösterdiği bildirilmektedir. Nitekim bitkisel kaynaklı senolitik bileşikler üzerine yapılan çalışmalar, yaşlanma sürecini geciktirme ve yaşa bağlı hastalıkları önleme potansiyeli nedeniyle hızla artmaktadır (Oktav, 2025). Erken dönem klinik çalışmalarda kurkuminin yüksek dozlara kadar güvenli olduğu, bazı kombinasyon tedavilerinde tümör yanıtlarını iyileştirebileceği ve özellikle yaşam kalitesi ile tedavi toleransına olumlu katkılar sağlayabileceği gösterilmiştir (Mansouri vd., 2020; Ham vd., 2022). Bununla birlikte, kurkuminin tek başına standart bir antikanser tedavi haline gelmesi, biyoyararlanım sorunları ve klinik

etkililik konularında henüz tam olarak aşılmamış engeller içermektedir. Günümüzde araştırmacılar, kurkuminin farmakokinetik dezavantajlarını gidermek için nanoteknoloji tabanlı yenilikçi ilaç taşıyıcıları ve daha etkili yapısal analoglar geliştirmeye yoğunlaşmıştır (Purpura vd., 2018). Bu sayede kurkuminin vücuttaki dolaşım süresi uzatılmakta ve tümör dokusuna yeterli düzeyde ulaşması hedeflenmektedir. İlerleyen yıllarda, bu gelişmelerin ışığında yapılacak geniş ölçekli randomize klinik araştırmalar kurkuminin kanser tedavisindeki yerini daha net belirleyecektir.

Özetle, kurkumin moleküler düzeyde birden fazla hedefe saldırarak “çoklu silah” tarzında hareket eden doğal bir antikanser ajandır. Tek başına veya konvansiyonel tedavilerle kombine edildiğinde antiproliferatif, proapoptotik, antimetastatik ve anti-inflamatuvar etkiler gösterebilir. Kurkuminin bu benzersiz profili, onu kanserde hem önleyici hem tedavi edici stratejilerde cazip bir aday haline getirmektedir. Mevcut kanıtlara dayanarak, kurkuminin özellikle kemoterapiye dirençli veya ileri evre kanserlerde destekleyici bir ajan olarak fayda sağlama potansiyeli bulunduğu sonucuna varılabilir (Amaroli vd., 2024). Optimal etkinin sağlanabilmesi için uygun dozaj formlarının geliştirilmesi ve klinik etkinliğinin kanıtlanması gerekmektedir. Gelecekte kurkumin veya daha biyoyararlı türevlerinin, kanser tedavisine yardımcı standart bir bileşen haline gelmesi olasıdır. Devam eden araştırmalar bu “altın baharat”ın modern onkolojideki yerini netleştirecektir.

Kaynakça

- Abbasi, Hourie, Fatemeh Hosseinkhani, Bahareh Imani Fouladi, Siroos Tarighi, Majid Sadeghizadeh, and Maryam Montazeri. (2024). 'Dendrosomal Curcumin Showed Cytotoxic Effects on Breast Cancer Cell Line by Inducing Mitochondrial Apoptosis Pathway and Cell Division Arrest', *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 23: e151714.
- Agarwal, Ayushi, Akiladdevi Kasinathan, Ramamoorthi Ganesan, Akhila Balasubramanian, Jahnvi Bhaskaran, Samyuktha Suresh, Revanth Srinivasan, KB Aravind, and Nageswaran Sivalingam. (2018). 'Curcumin induces apoptosis and cell cycle arrest via the activation of reactive oxygen species-independent mitochondrial apoptotic pathway in Smad4 and p53 mutated colon adenocarcinoma HT29 cells', *Nutrition Research*, 51: 67-81.
- Amaroli, Andrea, Isabella Panfoli, Matteo Bozzo, Sara Ferrando, Simona Candiani, and Silvia Ravera. (2024). 'The bright side of curcumin: a narrative review of its therapeutic potential in cancer management', *Cancers*, 16: 2580.
- Ameer, Shadiya Fawzul, Muna Yusuf Mohamed, Qubaa Ahmed Elzubair, Elham Abdullatif M Sharif, and Wisam Nabeel Ibrahim. (2024). 'Curcumin as a novel therapeutic candidate for cancer: can this natural compound revolutionize cancer treatment?', *Frontiers in oncology*, 14: 1438040.
- Bandaru, Sai Samyuktha, Rajendra Boyilla, Neha Merchant, Ganji Purnachandra Nagaraju, and Bassel F El-Rayes. (2022). 'Targeting T regulatory cells: Their role in colorectal carcinoma progression and current clinical trials', *Pharmacological research*, 178: 106197.
- Barzaman, Khadijeh, Jafar Karami, Zeinab Zarei, Aysooda Hosseinzadeh, Mohammad Hossein Kazemi, Shima Moradi-Kalbolandi, Elahe Safari, and Leila Farahmand. (2020). 'Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments', *International immunopharmacology*, 84: 106535.

- Bayet-Robert, Mathilde, Fabrice Kwiatowski, Marianne Leheurteur, Françoise Gachon, Eloïse Planchat, Catherine Abrial, Marie-Ange Mouret-Reynier, Xavier Durando, Chantal Barthomeuf, and Philippe Chollet. (2010). 'Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer', *Cancer biology & therapy*, 9: 8-14.
- Berrak, Özge, Yunus Akkoç, Elif Damla Arisan, Ajda Çoker-Gürkan, Pınar Obakan-Yerlikaya, and Narçin Palavan-Ünsal. (2016). 'The inhibition of PI3K and NFκB promoted curcumin-induced cell cycle arrest at G2/M via altering polyamine metabolism in Bcl-2 overexpressing MCF-7 breast cancer cells', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 77: 150-60.
- Bianchi, Giovanna, Silvia Ravera, Chiara Traverso, Adriana Amaro, Francesca Piaggio, Laura Emionite, Tiziana Bachetti, Ulrich Pfeffer, and Lizzia Raffaghello. (2018). 'Curcumin induces a fatal energetic impairment in tumor cells in vitro and in vivo by inhibiting ATP-synthase activity', *Carcinogenesis*, 39: 1141-50.
- Cai, Xin, Jie Gao, Chengcheng Shi, Wen zhi Guo, Danfeng Guo, and Shuijun Zhang. (2022). 'The role of NCAPG in various of tumors', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 155: 113635.
- Cheng, Chao, Jian-Tong Jiao, Yu Qian, Xiao-Yi Guo, Jin Huang, Min-Chao Dai, Lei Zhang, Xiao-Peng Ding, Da Zong, and Jun-Fei Shao. (2016). 'Curcumin induces G2/M arrest and triggers apoptosis via FoxO1 signaling in U87 human glioma cells', *Molecular Medicine Reports*, 13: 3763-70.
- Chimento, Adele, Arianna De Luca, Maria D'Amico, Francesca De Amicis, and Vincenzo Pezzi. (2023). 'The involvement of natural polyphenols in molecular mechanisms inducing apoptosis in tumor cells: A promising adjuvant in cancer therapy', *International journal of molecular sciences*, 24: 1680.
- Davoodvandi, Amirhossein, Marjan Farshadi, Noushid Zare, Seyed Amirreza Akhlagh, Esmail Alipour Nosrani, Maryam Mahjoubin-Tehran, Parisa Kangari, Seyedeh Maryam Sharafi, Haroon Khan, and Michael Aschner.

- (2021). 'Antimetastatic effects of curcumin in oral and gastrointestinal cancers', *Frontiers in Pharmacology*, 12: 668567.
- Ding, Ming-jian, Xin-ya Dai, Xiao-jun Liu, Liang Zhang, Guo-zhong Cui, and Cui-zhi Geng. (2024). 'Curcumin Improves Chemotherapy Resistance in Breast Cancer Cells via Inhibiting the Secretion of FGF2/FGFR2 from Cancer-Associated Fibroblasts', *Journal Of Biological Regulators And Homeostatic Agents*, 38: 1545-54.
- Farghadani, Reyhaneh, and Rakesh Naidu. (2021). 'Curcumin: modulator of key molecular signaling pathways in hormone-independent breast cancer', *Cancers*, 13: 3427.
- Fathy Abd-Ellatef, Gamal-Eldein, Elena Gazzano, Daniela Chirio, Ahmed Ragab Hamed, Dimas Carolina Belisario, Carlo Zuddas, Elena Peira, Barbara Rolando, Joanna Kopecka, and Mohamed Assem Said Marie. (2020). 'Curcumin-loaded solid lipid nanoparticles bypass p-glycoprotein mediated doxorubicin resistance in triple negative breast cancer cells', *Pharmaceutics*, 12: 96.
- Fernández-García, Victoria, Silvia González-Ramos, Paloma Martín-Sanz, Antonio Castrillo, and Lisardo Boscá. (2022). 'Unraveling the interplay between iron homeostasis, ferroptosis and extramedullary hematopoiesis', *Pharmacological research*, 183: 106386.
- Fu, Zhongping, Xiao Chen, Shengwen Guan, Yanju Yan, Huan Lin, and Zi-Chun Hua. (2015). 'Curcumin inhibits angiogenesis and improves defective hematopoiesis induced by tumor-derived VEGF in tumor model through modulating VEGF-VEGFR2 signaling pathway', *Oncotarget*, 6: 19469.
- Fuloria, Shivkanya, Jyoti Mehta, Aditi Chandel, Mahendran Sekar, Nur Najihah Izzati Mat Rani, M Yasmin Begum, Vetriselvan Subramaniyan, Kumarappan Chidambaram, Lakshmi Thangavelu, and Rusli Nordin. (2022). 'A comprehensive review on the therapeutic potential of *Curcuma longa* Linn. in relation to its major active constituent curcumin', *Frontiers in Pharmacology*, 13: 820806.

- Ganesan, M, G Kanimozhi, B Pradhapsingh, Haseeb A Khan, Abdullah S Alhomida, Aishah Ekhzaimy, GR Brindha, and N Rajendra Prasad. (2021). 'Phytochemicals reverse P-glycoprotein mediated multidrug resistance via signal transduction pathways', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139: 111632.
- Ghasemi, Faezeh, Mojtaba Shafiee, Zarrin Banikazemi, Mohammad Hossein Pourhanifeh, Hashem Khanbabaei, Amir Shamshirian, Shirin Amiri Moghadam, Reza ArefNezhad, Amirhossein Sahebkar, and Amir Avan. 2019. 'Curcumin inhibits NF- κ B and Wnt/ β -catenin pathways in cervical cancer cells', *Pathology-Research and Practice*, 215: 152556.
- Giordano, Antonio, and Giuseppina Tommonaro. (2019). 'Curcumin and cancer', *Nutrients*, 11: 2376.
- Gu, Xixi, Qiqi Zhang, Wei Zhang, and Liang Zhu. (2019). 'Curcumin inhibits liver metastasis of gastric cancer through reducing circulating tumor cells', *Aging (Albany NY)*, 11: 1501.
- Hahn, Young-Il, Su-Jung Kim, Bu-Young Choi, Kyung-Cho Cho, Raju Bandu, Kwang Pyo Kim, Do-Hee Kim, Wonki Kim, Joon Sung Park, and Byung Woo Han. (2018). 'Curcumin interacts directly with the Cysteine 259 residue of STAT3 and induces apoptosis in H-Ras transformed human mammary epithelial cells', *Scientific reports*, 8: 6409.
- Ham, In-Hye, Lei Wang, Dageong Lee, Jongsu Woo, Tae Hoon Kim, Hye Young Jeong, Hye Jeong Oh, Kyeong Sook Choi, Tae-Min Kim, and Hoon Hur. (2022). 'Curcumin inhibits the cancer-associated fibroblast-derived chemoresistance of gastric cancer through the suppression of the JAK/STAT3 signaling pathway', *International journal of oncology*, 61: 85.
- Hamzehzadeh, Leila, Stephen L Atkin, Muhammed Majeed, Alexandra E Butler, and Amirhossein Sahebkar. (2018). 'The versatile role of curcumin in cancer prevention and treatment: A focus on PI3K/AKT pathway', *Journal of cellular physiology*, 233: 6530-37.

- Hewlings, Susan J, and Douglas S Kalman. (2017). 'Curcumin: A review of its effects on human health', *Foods*, 6: 92.
- Hu, An, Jing-Juan Huang, Jing-Fei Zhang, Wei-Jun Dai, Rui-Lin Li, Zhao-Yang Lu, Jun-Li Duan, Ji-Ping Li, Xiao-Ping Chen, and Jing-Ping Fan. (2017). 'Curcumin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis of head and neck squamous cell carcinoma in vitro and in vivo through ATM/Chk2/p53-dependent pathway', *Oncotarget*, 8: 50747.
- Hu, Ye, Lei Cheng, Shuguang Du, Kesi Wang, and Shuangping Liu. (2023). 'Antioxidant curcumin induces oxidative stress to kill tumor cells', *Oncology Letters*, 27: 67.
- Ibáñez Gaspar, Verónica, and Tara McMorrow. (2023). 'The curcuminoid ef24 in combination with trail reduces human renal cancer cell migration by decreasing mmp-2/mmp-9 activity through a reduction in h2o2', *International journal of molecular sciences*, 24: 1043.
- Iksen, Wasita Witayateeraporn, Besse Hardianti, and Varisa Pongrakhananon. (2024). 'Comprehensive review of Bcl-2 family proteins in cancer apoptosis: Therapeutic strategies and promising updates of natural bioactive compounds and small molecules', *Phytotherapy Research*, 38: 2249-75.
- Krysenko, Sergii, Nicole Okoniewski, Merle Nentwich, Arne Matthews, Moritz Bäuerle, Alina Zinser, Tobias Busche, Andreas Kulik, Stephanie Gursch, and Annika Kemeny. (2022). 'A second gamma-Glutamylpolyamine synthetase, GlnA2, is involved in polyamine catabolism in Streptomyces coelicolor', *International journal of molecular sciences*, 23: 3752.
- Kuttikrishnan, Shilpa, Muhammad Suleman, Fareed Ahmad, Zahwa Mariyam, Ummu Habeeba, Kirti S Prabhu, Joerg Buddenkotte, Martin Steinhoff, and Shahab Uddin. (2025). 'Curcumin induces apoptosis via downregulation of SKP2 and induction of GADD45A/CDKN1A expression through generation of ROS in cutaneous T-cell lymphoma cells', *Toxicology and applied pharmacology*: 117403.

- Laubach, Vesselina, Roland Kaufmann, August Bernd, Stefan Kippenberger, and Nadja Zöller. (2019). 'Extrinsic or intrinsic apoptosis by curcumin and light: still a mystery', *International journal of molecular sciences*, 20: 905.
- Li, Peihua, Shiming Pu, Chao Lin, Liu He, Hongxia Zhao, Cheng Yang, Ziqi Guo, Shisan Xu, and Zuping Zhou. (2022). 'Curcumin selectively induces colon cancer cell apoptosis and S cell cycle arrest by regulates Rb/E2F/p53 pathway', *Journal of Molecular Structure*, 1263: 133180.
- Liu, Juan, Cen Zhang, Wenwei Hu, and Zhaohui Feng. (2019). 'Tumor suppressor p53 and metabolism', *Journal of molecular cell biology*, 11: 284-92.
- Lu, Xiaohua, Lara Johanna Friedrich, and Thomas Efferth. (2025). 'Natural products targeting tumour angiogenesis', *British journal of pharmacology*, 182: 2094-136.
- Mansouri, Kamran, Shna Rasoulpoor, Alireza Daneshkhah, Soroush Abolfathi, Nader Salari, Masoud Mohammadi, Shabnam Rasoulpoor, and Shervin Shabani. (2020). 'Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review', *BMC cancer*, 20: 791.
- Minucci, Sergio, and Massimo Venditti. (2022). 'New insight on the in vitro effects of melatonin in preserving human sperm quality', *International journal of molecular sciences*, 23: 5128.
- Morera-Díaz, Y, C Canaán-Haden, J Sánchez-Ramírez, M Bequet-Romero, I Gonzalez-Moya, R Martínez, V Falcón, D Palenzuela, M Ayala-Ávila, and JV Gavilondo. (2023). 'Active immunization with a structurally aggregated PD-L1 antigen breaks T and B immune tolerance in non-human primates and exhibits in vivo anti-tumoral effects in immunocompetent mouse tumor models', *Cancer letters*, 561: 216156.
- Postnikov, Eugene B, Mariola Bartoszek, Justyna Polak, and Mirosław Chorażewski. (2022). 'Combination of Machine Learning and Analytical Correlations for Establishing Quantitative Compliance between the Trolox Equivalent Antioxidant Capacity Values Obtained via Electron

- Paramagnetic Resonance and Ultraviolet–Visible Spectroscopies', *International journal of molecular sciences*, 23: 11743.
- Pouliquen, Daniel L, Koraljka Gall Trošelj, and Ruby John Anto. (2023). 'Curcuminoids as anticancer drugs: pleiotropic effects, potential for metabolic reprogramming and prospects for the future', *Pharmaceutics*, 15: 1612.
- Purpura, Martin, Ryan P Lowery, Jacob M Wilson, Haider Mannan, Gerald Münch, and Valentina Razmovski-Naumovski. (2018). 'Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects', *European journal of nutrition*, 57: 929-38.
- Qiao, Xuan, Shuang Guo, Zhiyun Meng, Hui Gan, Zhuona Wu, Yunbo Sun, Shuchen Liu, Guifang Dou, and Ruolan Gu. (2025). 'Advances in the study of death receptor 5', *Frontiers in Pharmacology*, 16: 1549808.
- Oktav, T. ve Kılıç Eren, M. (2025). *Fitokimyasalların Epigenetik Düzenleyici Rollerini. Sağlık Sistemlerine Disiplinler Arası Bir Bakış*. Duvar Yayınları. ISBN: 978-625-5885-xx-x
- Oktav, T. ve Eren, Ö. (2025). *Bitkisel Kaynaklı Senolitik Bileşikler ve Keşif Yöntemleri. Sağlık Sistemlerine Disiplinler Arası Bir Bakış*. Duvar Yayınları. ISBN: 978-625-5885-xx-x
- Rahmawati, Desty Restia, Edy Meiyanto, Riris Istighfari Jenie, and Arief Nurrochmad. (2025). 'Curcumin enhances antimigration of pentagamavunon-1 by suppressing MMP-2 and MMP-9 expression in triple-negative (4T1) and luminal A (T47D) breast cancer cells', *The Indonesian Biomedical Journal*, 17: 34-42.
- Reis-Mendes, Ana, José Luís Soares-Sousa, Ana Isabel Padrão, Margarida Duarte-Araújo, José Alberto Duarte, Vítor Seabra, Salomé Gonçalves-Monteiro, Fernando Remião, Félix Carvalho, and Emília Sousa. (2021). 'Inflammation as a possible trigger for mitoxantrone-induced

- cardiotoxicity: an in vivo study in adult and infant mice', *Pharmaceuticals*, 14: 510.
- Shaikh, Siraj, Javed Shaikh, Yusufi Sadia Naba, Kailas Doke, Khursheed Ahmed, and Mujahid Yusufi. (2021). 'Curcumin: Reclaiming the lost ground against cancer resistance', *Cancer Drug Resistance*, 4: 298.
- Sharifi-Rad, Javad, Youssef El Rayess, Alain Abi Rizk, Carmen Sadaka, Raviella Zgheib, Wissam Zam, Simona Sestito, Simona Rapposelli, Katarzyna Neffe-Skocińska, and Dorota Zielińska. (2020). 'Turmeric and its major compound curcumin on health: bioactive effects and safety profiles for food, pharmaceutical, biotechnological and medicinal applications', *Frontiers in Pharmacology*, 11: 550909.
- Shenoy, Thiripthi Nagesh, and Abdul Ajees Abdul Salam. (2024). 'Therapeutic potential of dietary bioactive compounds against anti-apoptotic Bcl-2 proteins in breast cancer', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*: 1-26.
- Shi, Zhenfeng, Jifang Liu, Lei Tian, Jingyi Li, Yue Gao, Yue Xing, Wenjing Yan, Chenyu Hua, Xiaolin Xie, and Chang Liu. (2022). 'Insights into stimuli-responsive diselenide bonds utilized in drug delivery systems for cancer therapy', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 155: 113707.
- Sultana, Pinky, and Jiri Novotny. (2025). 'Curcumin-Induced Apoptotic Cell Death in Human Glioma Cells Is Enhanced by Clusterin Deficiency', *Pharmaceutics*, 17: 679.
- Şentürk, Ş., ve Sandıkçı, M. (2022). Effects of curcumin on changes in spermatogenic cells of rats treated with cisplatin. *Medical Laboratory Technology Journal*, 8(2), 177-199.
- Taleb, Abdoh, Wen Lin, Xiang Xu, Gang Zhang, Qi-Gang Zhou, Muhammad Naveed, Fan Meng, Kohji Fukunaga, and Feng Han. (2021). 'Emerging mechanisms of valproic acid-induced neurotoxic events in autism and its implications for pharmacological treatment', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137: 111322.

- Vega, Paige N, Avlant Nilsson, Manu P Kumar, Hiroaki Niitsu, Alan J Simmons, James Ro, Jiawei Wang, Zhengyi Chen, Brian A Joughin, and Wei Li. (2022). 'Cancer-associated fibroblasts and squamous epithelial cells constitute a unique microenvironment in a mouse model of inflammation-induced colon cancer', *Frontiers in oncology*, 12: 878920.
- Wagner, Nicole, and Kay-Dietrich Wagner. (2023). 'Pharmacological utility of PPAR modulation for angiogenesis in cardiovascular disease', *International journal of molecular sciences*, 24: 2345.
- Wahnou, Hicham, Riad El Kebbaj, Bertrand Liagre, Vincent Sol, Youness Limami, and Raphaël Emmanuel Duval. (2025). 'Curcumin-based nanoparticles: advancements and challenges in tumor therapy', *Pharmaceutics*, 17: 114.
- Wang, Ting-ye, and Jia-xu Chen. (2019). 'Effects of curcumin on vessel formation insight into the pro-and antiangiogenesis of curcumin', *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019: 1390795.
- Yang, Zhi-Jun, Si-Yu Huang, Dan-Dan Zhou, Ruo-Gu Xiong, Cai-Ning Zhao, Ai-Ping Fang, Yun-Jian Zhang, Hua-Bin Li, and Hui-Lian Zhu. (2022). 'Effects and mechanisms of curcumin for the prevention and management of cancers: An updated review', *Antioxidants*, 11: 1481.
- Yao, Xinghong, Linshen Xie, and Ye Zeng. (2020). 'MiR-9 promotes angiogenesis via targeting on sphingosine-1-phosphate receptor 1', *Frontiers in cell and developmental biology*, 8: 755.
- Zahedi, Mohammad, Hanieh Salmani Izadi, Faezeh Arghidash, Eric Gumpricht, Maciej Banach, and Amirhossein Sahebkar. (2023). 'The effect of curcumin on hypoxia in the tumour microenvironment as a regulatory factor in cancer', *Archives of Medical Science: AMS*, 19: 1616.
- Zhang, Long, Boyao Yu, Zhichao Liu, Jinzhi Wei, Jie Pan, Chao Jiang, and Zhigang Li. (2023). 'Analysis of the Clinicopathological Characteristics, Prognosis, and Lymphocyte Infiltration of Esophageal Neuroendocrine

Neoplasms: A Surgery-Based Cohort and Propensity-Score Matching Study', *Cancers*, 15: 1732.

Zhang, Weiwei, Rongjun Man, Xiaoyu Yu, Huiming Yang, Qianqian Yang, and Jianfeng Li. (2020). 'Hydroxytyrosol enhances cisplatin-induced ototoxicity: Possible relation to the alteration in the activity of JNK and AIF pathways', *European Journal of Pharmacology*, 887: 173338.

Zhu, Guo-Hua, Hai-Ping Dai, Qun Shen, Ou Ji, Qi Zhang, and Yun-Liang Zhai. (2016). 'Curcumin induces apoptosis and suppresses invasion through MAPK and MMP signaling in human monocytic leukemia SHI-1 cells', *Pharmaceutical biology*, 54: 1303-11.

Zoi, Vasiliki, Athanassios P Kyritsis, Vasiliki Galani, Diamanto Lazari, Chrissa Sioka, Spyridon Voulgaris, and Georgios A Alexiou. (2024). 'The role of curcumin in cancer: a focus on the PI3K/Akt pathway', *Cancers*, 16: 1554.

7. Bölüm

Karaciğer Histolojisi ve Rejenerasyon Süreci

Şengül ŞENTÜRK¹

1. Giriş

Karaciğer, metabolik işlevlerinin yanı sıra detoksifikasyon, sentez ve rejenerasyon gibi birçok yaşamsal süreci yöneten kompleks bir organdır. Vücudun en büyük iç organı ve bez dokusu olarak, yapısal organizasyonu Glisson kapsülüyle başlamakta ve loblara, ardından lobçuklara ayrılarak mikroskobik düzeydeki birimleri ile devam etmektedir. Bu morfolojik düzen; hepatositler, Kupffer hücreleri, Ito hücreleri ve sinüzoidal endotel hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerinin uyumlu işlevleri sayesinde karaciğerin fizyolojik bütünlüğünü desteklemektedir.

Bu bölümde, karaciğerin histolojik yapısı, damar ve safra yolları organizasyonu ile temel hücre tiplerinin görevleri açıklanmıştır. Ayrıca karaciğerin rejeneratif kapasitesini belirleyen hücresel ve moleküler mekanizmalar; hepatositlerin proliferasyonu, progenitör hücrelerin aktivasyonu ve kemik iliği kökenli hücrelerin katkısı üzerinden ele alınmıştır. Rejenerasyon sürecinde trombositlerin rolü; hepatositler, endotel ve Kupffer hücreleriyle olan etkileşimleri çerçevesinde değerlendirilmiş, safra asitleri ve mikroRNA'ların düzenleyici etkileriyle birlikte incelenmiştir. Ito hücrelerinin fibrozis ve rejenerasyon süreçlerindeki dönüşümü ve trombosit kaynaklı faktörler aracılığıyla modülasyonu da ele alınarak, karaciğerin onarım potansiyeline dair bütüncül bir bakış sunulmuştur.

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Aydın Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
ORCID:0000-0003-4330-0700

2. Genel Bilgiler

2.1. Karaciğer Histolojisi

Karaciğer, insan vücudundaki en büyük iç organ olmasının yanı sıra en büyük bez dokusudur. Karaciğer, ağır metaller ve iz elementlerin vücuttan uzaklaştırılmasında temel detoksifikasyon organı olarak görev yapmaktadır (Oktav, 2025). Yetişkin bir bireyde, vücut ağırlığının yaklaşık %2,5'ini oluşturur. Karın boşluğunun sağ üst bölgesinde yer alır ve bir kısmı sol üst bölgeye kadar uzanır. Kaburga kafesi tarafından korunmaktadır. Karaciğer, Glisson kapsülü olarak adlandırılan fibröz bir bağ dokusu ile çevrilidir. Bu kapsülden köken alan ince bağ dokusu uzantıları, organı loblara ve daha küçük birimlere, yani lobçuklara ayırır. Anatomik olarak, karaciğer derin oluklarla iki büyük loba (sağ ve sol) ve iki küçük loba (kuyruk ve kare loblar) ayrılır. Kan damarları, sinirler ve safra kanalları bu bağ dokusu yapıları içerisinde ilerler (Ross, 2014).

2.1.1. Karaciğerin Kan Dolaşımı

Karaciğere kan, iki temel damar aracılığıyla ulaşır:

- **Portal ven:** Karaciğere gelen kanın yaklaşık %75-80'ini taşır. Bu damar, sindirim sistemi organları, dalak ve pankreastan gelen besin açısından zengin, ancak oksijen açısından daha fakir olan kanı karaciğere iletir.
- **Hepatik arter:** Karaciğere gelen oksijen açısından zengin kanın yaklaşık %20-25'ini taşır. Bu damar, kanı portal alana ulaşmadan önce loblararası (interlobar) ve lobçuklararası (interlobüler) arterler yoluyla karaciğere iletir.

Portal ven ve hepatic arterden gelen kan, karaciğer lobçukları içindeki sinüzoid adı verilen özel damar yapılarında birleşir. Sinüzoidlere gelen kan, lobçukların merkezinde bulunan merkezi venüllere akar. Merkezi venüller birleşerek sublobüler venleri oluşturur. Bu damarlar, sırasıyla toplayıcı venler ve hepatic venler aracılığıyla kanı alt ana toplardamara (vena cava inferior) taşır ve böylece karaciğerdeki dolaşım tamamlanmış olur (Kierszenbaum, 2006).

2.1.2. Safra Kanalları

Karaciğerden çıkan sağ ve sol hepatik safra kanalları birleşerek hepatik kanalı oluşturur. Bu kanal, ortak safra kanalı (ductus choledochus) olarak devam eder ve daha sonra safra kesesine bağlanan ince bir tüp olan kistik kanal (ductus cysticus) ile birleşir (Kierszenbaum, 2006).

2.1.3. Karaciğerin Yapısal ve İşlevsel Birimleri

Karaciğerin temel yapısal ve işlevsel birimleri, karaciğer lobçuklarıdır (lobuli hepatis) (Ovalle ve Nahirney, 2009). İşlevsel açıdan, üç farklı karaciğer lobçuğu tipi tanımlanmıştır (Şekil 1):

- **Klasik Karaciğer Lobçuğu**

Klasik karaciğer lobçuğu altıgen bir yapıya sahiptir. Altıgen biçimindeki lobçuğun merkezinde santral ven (merkezî toplardamar) bulunurken, çevresi portal alanlarla çevrilidir. Bu portal alanlar; portal ven, hepatik arter ve safra kanalından oluşan portal triadı içerir. Lobül içerisindeki hücresel organizasyon, hepatosit kordonları ve bu kordonlar arasında bulunan sinüzoidal kapillerler şeklindedir. Ayrıca, lobçuğun çevresindeki hepatositlerle bağ dokusu arasında yer alan dar aralık “Mall aralığı” olarak adlandırılır. İnsan karaciğerinde, bağ dokusunun çok ince olması nedeniyle klasik karaciğer lobçuklarının sınırları genellikle belirgin değildir (Şekil 3). Buna karşın, bazı hayvan türlerinde bu sınırlar açıkça tanımlanabilir (Şekil 2).

- **Portal Lobçuk**

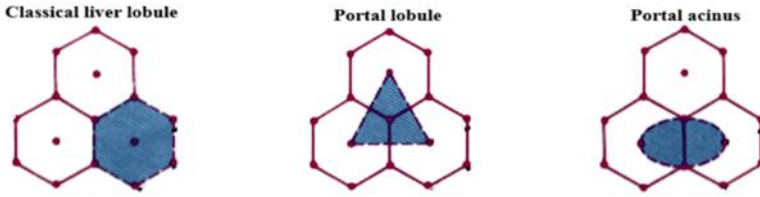
Karaciğerin yapısal modellerinden biri olan portal lob, üçgen şeklindedir. Bu yapının merkezinde portal triadı içeren bir portal alan yer alır. Hepatositlerde üretilen safra portal lobçuğun merkezine doğru akar.

- **Karaciğer Asinüsü**

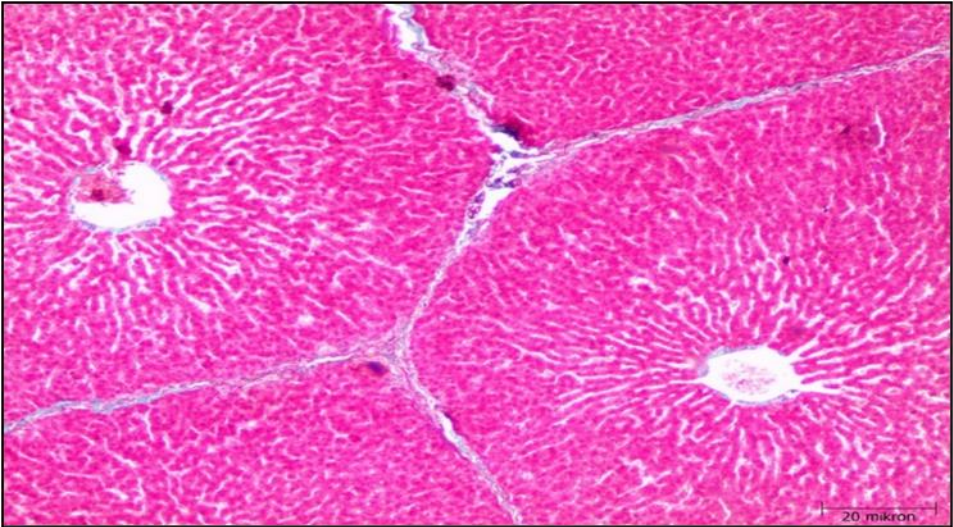
Karaciğer asinüsü, elmas (rombik) biçiminde tanımlanan fonksiyonel bir birimdir. Bu yapı, portal alan ile santral ven arasında uzanan bir eksen boyunca üç zona ayrılır. 1. zon, portal alana en yakın konumda yer alır ve besin maddeleri ile toksinlere ilk maruz kalan hücreleri içerir. 2. zon, geçiş bölgesi olarak kabul edilir ve

hem portal alandan hem de santral venden belirli derecede etkilenir. 3. zon ise santral vene en yakın olan bölgedir ve oksijen yetersizliğine karşı en duyarlı bölge olarak bilinir. Bu organizasyon, hücrelerin besin maddelerine erişimini ve toksik maddelere maruz kalma derecesini etkiler. Bu bölgesel ayırım, karaciğerdeki metabolik ve toksik yanıtların anlaşılmasında önemli bir temel oluşturur (Şekil 4).

Klasik karaciğer lobçuk modeli, genellikle karaciğerde meydana gelen patolojik değişimlerin tanımlanmasında kullanılmaktadır. Buna karşılık, karaciğer asinüs modeli; metabolik aktivitelerin anlaşılması, rejeneratif süreçlerin değerlendirilmesi ve sirozun patogenezinin incelenmesi açısından daha işlevsel ve uygun bir yapısal organizasyon sunmaktadır.

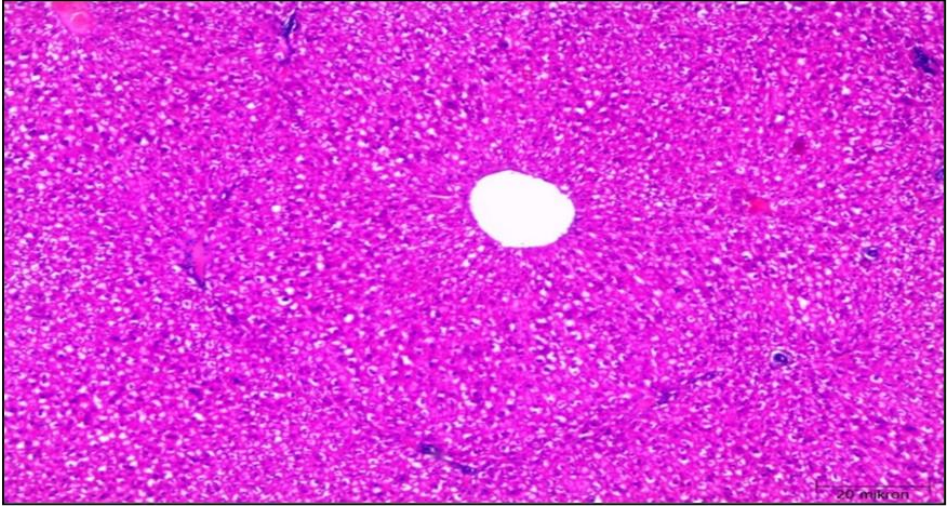


Şekil 1: İşlevsel olarak tanımlanmış karaciğer lobçuk modelleri.

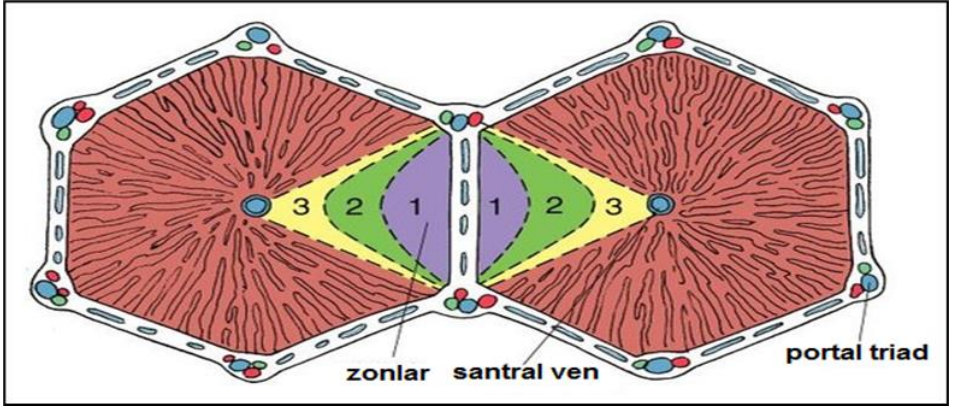


Şekil 2: Klasik karaciğer lobülü; Domuz, Masson Trichrome; x4.

(Fotoğraf yazar tarafından çekilmiştir.)



Şekil 3: Karaciğer lobülü; İnsan, Hematoksilen ve Eosin (H&E); x4.
(Fotoğraf yazar tarafından çekilmiştir.)



Şekil 4: Karaciğer Asinüsü

2.2. Karaciğer Hücreleri

2.2.1. Hepatositler

Hepatositler, karaciğerin temel parankimal hücreleridir ve merkezi venden karaciğerin periferine doğru radyal olarak uzanan, çokgen şekilli hücre kordları şeklinde organize olmuşlardır. Bu hücreler, karaciğerin toplam hücre popülasyonunun yaklaşık %80'ini oluşturur. Her bir hepatositin ortasında yer

alan büyük ve küresel bir çekirdeği bulunur. Erişkin karaciğerinde pek çok hepatosit binükleusludur ve önemli bir kısmı 4d DNA içeren tetraploid yapıdadır. Nükleoplazma içinde heterokromatin, genellikle kümeler hâlinde veya nükleer zarfın hemen altında bantlar şeklinde düzenlenmiştir. Her bir çekirdekte genellikle iki veya daha fazla belirgin çekirdekçik (nükleolus) bulunur (Mescher, 2016).

Hepatositler, sentez, sekresyon ve detoksifikasyon süreçlerinde görev alan metabolik olarak son derece aktif hücrelerdir. Bu nedenle organel bakımından oldukça zengindirler (Eşrefoğlu M., 2009; Arias ve ark., 2020) (Şekil 5). Sitoplazmaları ağırlıklı olarak asidofilik özellik gösterir ve rutin ya da özel boyama teknikleriyle belirlenebilen özgün yapılar sergiler.

- **Granüllü Endoplazmik Retikulum (GER) ve Serbest Ribozomlar:** Bu organeller bazofilik alanlar oluşturur ve aktif protein sentezinin gerçekleştiği bölgeleri gösterir.
- **Düz Endoplazmik Retikulum (DER):** DER dinamik bir yapıdır ve hücrenin metabolik ihtiyaçlarına göre genişler. Toksinlerin ve ilaçların yıkımı ile konjugasyonunda görevli enzimleri içerir; ayrıca kolesterol ve lipoproteinlerin lipid bileşenlerinin sentezinde de rol oynar. İlaçlara, toksinlere veya metabolik uyarıcılara maruz kalındığında DER genellikle baskın organel hâline gelir.
- **Mitokondriler:** Hepatositler tipik olarak hücre başına 800–1000 mitokondri içerir ve bu organeller enerji metabolizması için gereklidir. Mitokondriler, enzim histokimyası veya canlı boyama yöntemleri ile görüntülenebilir.
- **Golgi Kompleksleri:** Safra kanalcıkları yakınında bulunan çok sayıda küçük Golgi kompleksi, safra salgısında önemli bir rol oynar.
- **VLDL ve Lipid Ön Maddeleri:** GER, DER ve Golgi komplekslerinde, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ile diğer lipid öncüllerini içerdiği düşünülen yoğun granüllere rastlanabilir. Hepatositler, trigliseridleri taşıyan VLDL ve kolesterol esterlerini taşıyan düşük

yoğunluklu lipoproteinleri (LDL) sentezler. Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) de hepatositlerde sentezlenir ve periferik dokulardan karaciğere kolesterol taşır; böylece serum kolesterol düzeylerini düşürerek kardiyovasküler hastalık riskini azaltır.

- **Glikojen:** Hepatositler glikojen depolar; bu madde PAS (Periyodik Asit-Schiff) boyası ile belirgin şekilde boyanır ve Hematoksilin&Eosin (H&E) boyalı preparatlarda köpüksü bir görünüm sergiler.
- **Lipid Damlacıkları:** Bu damlacıklar farklı büyüklüklerde olabilir ve Sudan ya da toluidin mavisi boya ile görüntülenebilir. Rutin histolojik kesitlerde ise lipitler preparat hazırlanırken çözündüğünden vakuol şeklinde görünürler.
- **Lipofuskin Pigmenti:** Yaşlanma ve aşınma pigmenti olarak bilinen lipofuskinin kahverengi granülleri H&E veya PAS boyası ile gözlemlenebilir.
- **Peroksizomlar:** Mitokondrilere benzer bu organeller, hidrojen peroksiti suya ve oksijene dönüştürmek için oksijen kullanarak detoksifikasyon yapar. Peroksizomlar ayrıca yağ asitlerinin β -oksidasyonunda, glukoneogeneze ve pürin metabolizmasında görev alır.

Hepatositler, basitlik açısından genellikle altıgen hücreler olarak tasvir edilir. Tipik bir küboidal hepatositin yüzeyleri şu özellikleri gösterir:

- **Perisinüzoidal Boşluk:** İki yüzey, diğer epitel hücrelerinin bazal yüzeylerine benzer şekilde işlev gören perisinüzoidal boşluğa bakar.
- **Safra Kanalcıkları ve Komşu Hücreler:** İki yüzey, komşu hücrelere ve safra kanalcıklarına yöneliktir; bu yüzeyler lateral (yanal) ve apikal yüzeylere karşılık gelir.
- **Komşu Hücrelere Bakan Yüzeyler:** Geriye kalan iki yüzey, bitişik hepatositlere bakar.

Bu çok yönlü yapısal organizasyon, hepatositlerin çeşitli metabolik, sentezleyici ve detoksifikasyon işlevlerini verimli bir şekilde yerine getirmesini sağlar.

Hepatositler, sindirim sistemiyle ilişkili hücreler arasında uzun ömürlü hücrelerdir ve ortalama yaşam süreleri yaklaşık beş aydır. Karaciğer hastalıkları, cerrahi müdahaleler veya toksik hasar gibi durumlara yanıt olarak hepatositler yüksek bir yenilenme kapasitesi gösterirler (Ross, 2014).

2.2.2. Kupffer Hücreleri

Kupffer hücreleri, mononükleer fagositik sistemin bir parçası olarak, monositlerden türeyen makrofajlardır. Kan dolaşımında bulunan monositler karaciğere ulaştıklarında Kupffer hücrelerine dönüşerek burada kalıcı olarak yerleşirler. Yıldız şeklindeki uzantıları sayesinde hücrenin büyük bir kısmı sinüzoidlerin lümeni içerisine doğru uzanır (Şekil 5). Elektron mikroskopisiyle yapılan incelemelerde, bu hücrelerin sitoplazmik uzantıları aracılığıyla sinüzoid duvarına tutunduğu gösterilmiştir. Sitoplazmalarında eritrosit parçacıklarına ve ferritin formunda demire rastlanması, Kupffer hücrelerinin, dalaktan karaciğere ulaşan hasarlı ya da yaşlanmış kırmızı kan hücrelerinin parçalanmasının son aşamasında aktif rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu hücrelerde bulunan ferritin demirinin bir kısmı, hemosiderin granülleri şeklinde depolanır (Ross, 2014; Eşrefoğlu, 2009).

2.2.3. İto Hücreleri (Lipositler, Hepatik Uydu Hücreleri)

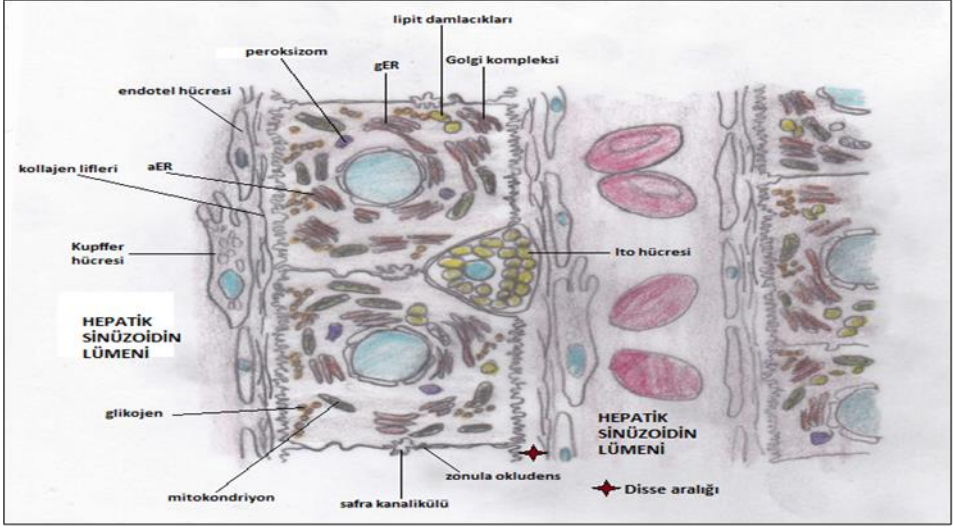
İto hücreleri, perisinüzoidal alanda bulunan ve karaciğerde yer alan bir diğer hücre türüdür (Şekil 5). Mezenkimal kökenli bu hücreler, sitoplazmalarındaki lipid damlacıkları içerisinde retinil esterler şeklinde depolanan karaciğer kaynaklı A vitamininin birincil depolama yeridir. A vitamini, retinol-bağlayıcı protein (RBP) ile bağlanmış retinol formunda İto hücrelerinden serbest bırakılır. Bu retinol daha sonra karaciğerden retinaya taşınır ve burada opsin proteini ile

birleşerek, retinolün stereoizomeri olan 11-cis retinal formuna dönüşükten sonra görme pigmenti olan rodopsini oluşturur (Kamm & McCommis, 2022).

Normal koşullarda, İto hücreleri karaciğer hücrelerinin yaklaşık %5-8'ini oluşturur. Lipid depolama görevlerinin yanı sıra, lipid kökenli antijenleri doğal öldürücü (NK) hücrelere sunarak bu hücrelerin çoğalmasını uyarma yoluyla antijen sunan hücreler olarak da işlev görebilirler. Ancak kronik inflamasyon veya karaciğer sirozu gibi patolojik durumlarda, İto hücreleri lipid ve A vitamini depolama yeteneklerini kaybederek miyofibroblast benzeri hücrelere dönüşürler (Chaves vd., 2015). Bu dönüşüm sırasında Tip I ve Tip III kollajen sentezlerler ve bu kollajenler perisinüzoidal alanda birikir.

Tipik miyofibroblastların aksine, İto hücreleri “reelin” adlı bir protein içerir. Reelin ekspresyonu karaciğer hasarını takiben artar ve kollajen birikimi ile portal alan ve santral ven çevresindeki bağ dokusunun sürekliliği ile ilişkilidir. Perisinüzoidal alandaki fibröz stromanın miktarındaki artış, karaciğerin toksik maddelere karşı verdiği erken yanıtlardan biri olarak kabul edilir.

İto hücrelerinin sitoplazması, desmin ve α -aktin filamentleri gibi kasılabilir elemanlar içerir. Bu kasılabilir özellikleri sayesinde İto hücreleri, kasıldıklarında damar kanallarını daraltabilir; bu da sinüzoidlerde damar direncini artırarak portal hipertansiyona yol açabilir. Ayrıca İto hücreleri, karaciğer hasarının onarımı sırasında hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesinde kritik bir rol oynar.



Şekil 5: Karaciğer sinüzoidleri arasındaki hepatik plağın şematik diyagramı (Ross, 2014'ten uyarlanmıştır.) (aER: Düz Endoplazmik Retikulum)

2.3. Karaciğer Rejenerasyonu

Karaciğer, vücut homeostazını sağlamak için gerekli olan karaciğer/vücut ağırlığı oranını %100 düzeyinde sürdürebilen tek solid organdır. Bu eşsiz kapasitesini rejeneratif mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirir. Akciğer, böbrek ve pankreas gibi diğer solid organlar doku kaybına belirli ölçüde uyum sağlasa da, hacimlerini tamamen geri kazanamazlar (Michalopoulos ve Bhushan, 2021).

Karaciğerin rejeneratif kapasitesi sınırlı olsa da son derece etkilidir. Parsiyel hepatektomi gibi cerrahi müdahaleler sonrası yalnızca hepatositlerde değil, aynı zamanda safra kanalı epitel hücreleri ve endotel hücrelerinde de proliferasyon gözlemlenir. Bu hücresel çoğalma genellikle periportal alanda başlar ve lobül merkezine doğru ilerleyerek karaciğerin yapısal bütünlüğünün yeniden kurulmasını sağlar. Başlangıçta kümelenen hücreler, zamanla düzenli hücre kordonları şeklinde organize olur.

Akut karaciğer hasarına karşı gerçekleşen rejenerasyon genellikle faydalıdır ve bu süreç kapsamlı şekilde incelenmiştir. Parsiyel hepatektomi ya da kimyasal hasar modelleri, karaciğerin hasar öncesi boyut ve fonksiyonlarını geri

kazanmasını sağlayan hücre içi ve dışı sinyal yollarını ortaya koymuştur (Russell ve Monga, 2018). Buna karşın, kronik karaciğer hastalıklarında gelişen uzun süreli hepatosit kaybı, fibrozis, siroz ve neoplazi gibi olumsuz sonuçlara yol açar (Michalopoulos, 2017).

Hepatositler ve kolanjiyositler genellikle kendi hücresel özelliklerini koruyarak yenilenir. Ancak bu hücrelerden birinin rejenerasyonu yetersiz kaldığında, diğer hücre tipi isteğe bağlı kök hücre gibi davranarak transdiferansiyasyon yoluyla birbirine dönüşebilir ve karaciğerin normal yapısını yeniden sağlar (Limaye ve ark, 2010). Yeniden kolonizasyon modelleri, hepatositlerin sınırsız rejenerasyon kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, sağlıklı karaciğerde hücre yenilenme hızı oldukça düşüktür. Dinlenme halindeki karaciğer lobüllerinin tüm zonları, hepatosit ve kolanjiyosit popülasyonlarının sürdürülebilirliğinde benzer şekilde görev alır.

Rejenerasyon süreci sırasında hepatositler, normal metabolik işlevlerini sürdürmekle birlikte kısmen fetal fenotiplerine geri dönerler. Bu süreç, çeşitli mitojenler ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenir. Özellikle:

- Hepatosit büyüme faktörü (HGF), karaciğerin gelişimi ve yenilenmesinde kilit rol oynar (Kimura&Ogihara, 1997).
- TNF-alfa, endotel hücreleri üzerinde etkilidir (Fausto ve ark, 1995).
- İnterlökin-6, safra kanalı epitel hücrelerini uyarır (Yu ve ark, 2009).

Yetişkin memelilerde hepatositler çoğunlukla hücre döngüsünün G0 fazında yer alır ve mitoz geçirmezler. Ancak karaciğer hasarı ya da parsiyel rezeksiyon sonrası bu hücreler aktif hale geçer. Örneğin farelerde parsiyel hepatektomiden 20–24 saat sonra DNA replikasyonu başlar ve 48 saat içinde hepatositlerin büyük çoğunluğu S fazına ulaşır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, rejeneratif süreçlerde kök hücrelerin de rol oynadığını göstermektedir. Bu hücrelerden biri olan oval hücre, Hering kanalı kökenlidir ve hem hepatositlere hem de safra kanalı hücrelerine farklılaşma potansiyeline sahiptir. Ayrıca, fetal ve erişkin sıçan karaciğerlerinde bulunan

küçük hepatositler, her iki hücre hattına dönüşebilen progenitör hücreler olarak değerlendirilir; ancak bu hücrelerin karaciğer rejenerasyonundaki aktif rolleri araştırılmaktadır (Yin Y, 2021; Sahoo ve ark, 2022). Hepatik kök hücre hattı üzerinde yapılmış bir in vitro çalışmada ise oval hücrelere benzer özelliklere sahip yeni bir kök hücre popülasyonu tanımlanmıştır. HY1, HY2 ve HY3 olarak adlandırılan bu hücrelerin erişkin sıçan karaciğerinde bulunduğu ve oval hücrelere farklılaşarak rejenerasyon sürecine katkı sağladığı düşünülmektedir. Oval hücrelerin Hering kanalından köken aldığı, küçük hepatositlerin ise kemik iliğinden türediği ileri sürülmektedir (Eşrefoğlu, 2009; Hirata ve ark, 2009).

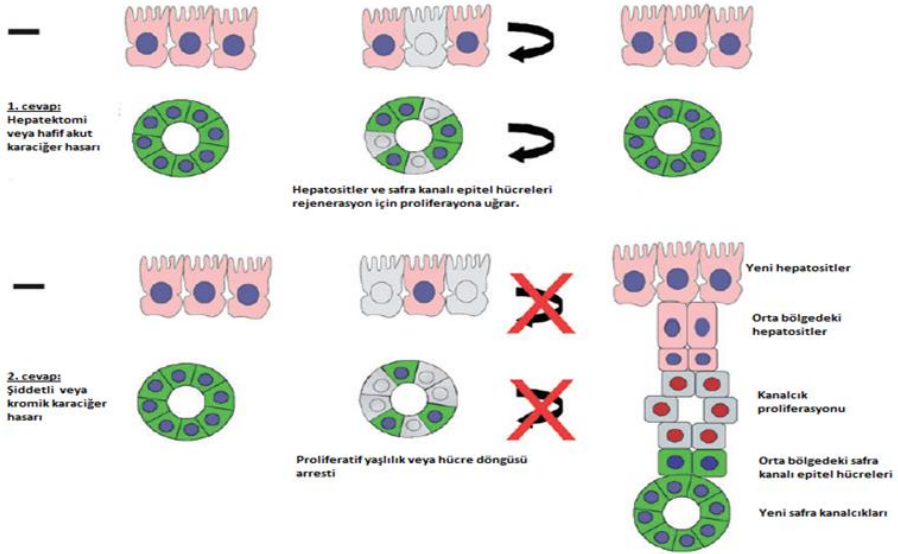
2.3.1. Karaciğer hücre hatları yoluyla rejenerasyon

Karaciğer rejenerasyonunun anlaşılmasına yönelik önemli gelişmeler; genetik olarak değiştirilmiş hayvan modelleri, insan karaciğeri nakilleri ve kök hücrelere artan ilgi sayesinde elde edilmiştir (Fausto, 2004). Bu süreçlerin anlaşılması, özellikle karaciğer yetmezliğinin tedavisinde kayda değer ilerlemeler sağlamıştır (Mao ve ark, 2014).

Karaciğerin hasara yanıt olarak kendini yenileme kapasitesi benzersizdir. Evrimsel olarak korunmuş birçok mekanizma, karaciğerin ciddi hasarlara rağmen karmaşık işlevlerini sürdürebilmesini sağlar. Farklı karaciğer hasarlarına karşılık olarak ortaya çıkan iki fizyolojik rejenerasyon biçimi tanımlanmıştır (Riehle ve ark, 2011) (Şekil 6):

- **HepatositKaynaklı Rejenerasyon:** Bu rejenerasyon biçimi, karaciğerde en sık gözlenen fizyolojik onarım sürecidir. İlaç veya toksinlere maruz kalma, karaciğerin bir bölümünün cerrahi olarak çıkarılması ya da akut viral enfeksiyonlar gibi durumlar sonrasında, olgun hepatositler bölünerek doku kaybını telafi eder ve karaciğerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü yeniden sağlar (Şekil 6; 1. cevap).
- **Progenitör Hücre Kaynaklı Rejenerasyon:** Karaciğerdeki hasar, olgun hepatositlerin çoğalmasının yetersiz kaldığı düzeyde olduğunda, dokuda yerleşik bulunan progenitör hücreler—özellikle oval hücreler (pluripotent

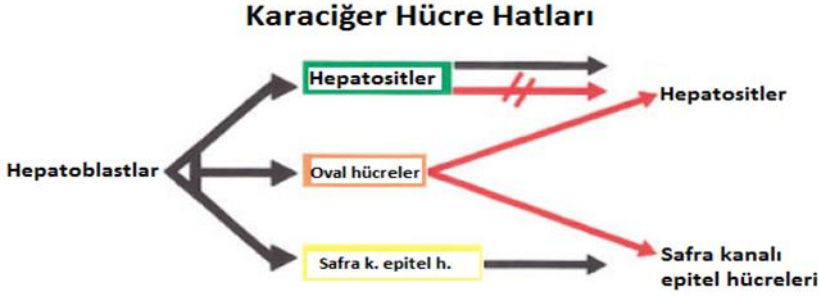
kök hücre türü) aktive olur. Bu hücreler, hepatositlere ve safra kanalı epitel hücrelerine farklılaşarak rejenerasyon sürecine katkıda bulunur (Şekil 6; 2. cevap).



Şekil 6: Karaciğerin farklı tipteki hasarlara cevabı. 1. cevap: Hafif doku kaybı durumunda karaciğerin temel hücreleri hepatositler bölünerek doku kaybını telafi eder. 2. cevap: Şiddetli doku kaybı durumunda pluripotent kök hücreler çoğalarak hepatositlere ve safra kanalı epitel hücrelerine farklılaşır (Riehle ve ark,2011'den uyarlanmıştır).

Genel olarak, mevcut hepatositlerin replikasyonu, karaciğerin rejenerasyonu ve onarımı için en hızlı ve en verimli yoldur. Örneğin, karaciğerin üçte ikisinin (%66) cerrahi olarak çıkarıldığı bir parsiyel hepatektomi sonrasında, her bir olgun hepatosit ortalama 1.4 kez bölünerek karaciğerin orijinal ağırlığını yeniden kazanmasını sağlar. Bu hücresel proliferasyon süreci, farelerde 5–7 gün, insanlarda ise 8–15 gün içinde tamamlanır (Michalopoulos, 2007).

Ancak, hepatosit replikasyonunun bozulduğu veya yetersiz kaldığı durumlarda, oval hücreler devreye girerek hepatositlere farklılaşır ve onarım sürecine katkıda bulunur (Şekil 7).



Şekil 7: Karaciğer hücre hatları (Fausto 2004'ten uyarlanmıştır.).

Karaciğer rejenerasyonunun altında yatan mekanizmaların aydınlatılması, sürecin olgun hepatositlerin replikasyonu, oval hücrelerin farklılaşması ya da kemik iliği kökenli hücrelerin katkısıyla mı gerçekleştiğinin anlaşılması açısından büyük önem taşımaktadır (Fausto ve Campbell, 2003).

Yapılan çok sayıda çalışma, olgun hepatositlerin replikasyonunun karaciğer rejenerasyonunda temel rol oynadığını ortaya koymuştur (Fausto, 2000; Michalopoulos ve DeFrances, 1997; Bucher ve Farmer, 1998). Buna karşılık, oval hücrelerin farklılaşması daha nadir gözlemlenen bir mekanizma olsa da, belirli koşullar altında hepatosit üretiminde önemli bir rol üstlenmektedir (Fausto, 1990; Shafritz ve Dabeva, 2002; Thorgeirsson ve Grisham, 2003; Strain ve ark., 2003; Sell, 2001; Alison, 2003).

2.4. Kemik iliği hücrelerinin rejenerasyon sürecine katkısı

Çeşitli çalışmalar, kemik iliği hücrelerinin akut ve kronik karaciğer hastalıklarında doku rejenerasyonunu desteklediğini ortaya koymuştur (Stutchfield ve ark., 2010). Kaibori ve arkadaşları (2014) tarafından yürütülen bir çalışmada, geniş kapsamlı hepatektomi sonrası kemik iliği hücrelerinin karaciğer rejenerasyonu üzerindeki etkileri fare modeli kullanılarak incelenmiştir. Erkek C57/BL6 farelerine %70 oranında hepatektomi uygulanmış ve denekler üç gruba ayrılmıştır:

- **Portal Ven Grubu (PV):** Kemik iliği hücreleri portal ven yoluyla enjekte edilmiştir.
- **İntravenöz Grup (IV):** Kemik iliği hücreleri sistemik olarak (intravenöz yolla) uygulanmıştır.
- **Kontrol Grubu:** Portal ven yoluyla serum fizyolojik (salin) enjekte edilmiştir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre ameliyat sonrası 3. ve 5. günlerde, PV grubunda karaciğer rejenerasyon hızı, IV grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Mitotik indeks ve Ki-67 boyama indeksi, DNA sentezinde artış ve karaciğer rejenerasyonunun hızlandığını göstermiştir. Postoperatif 3. günde, serumda interlökin-6 (IL-6) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi hepatopoietik faktörlerin düzeylerinde belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Bu faktörlere ait mRNA ekspresyon düzeyleri, kalan karaciğer dokusunda PV grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Histolojik analizler, PV grubundaki kemik iliği hücrelerinin karaciğer hücrelerine farklılaştığını ortaya koymuştur.

Bu çalışma, kemik iliği hücrelerinin portal ven yoluyla enjeksiyonunun, intravenöz uygulamaya kıyasla, geniş çaplı hepatektomi sonrasında karaciğer rejenerasyonunu anlamlı düzeyde artırdığını ortaya koymuştur.

2.5. Karaciğer rejenerasyonunda trombositlerin önemi

Trombositlerin karaciğer rejenerasyonu üzerindeki etkileri çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur.

Trombositler, disk şeklinde, çekirdeksiz hücre yapıları olup alfa granülleri, yoğun granüller ve lizozomal granüller olmak üzere üç farklı granül türü içerirler (Suzuki ve ark., 1996; Murata ve ark., 2014). Bu granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), hepatosit büyüme faktörü (HGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve

transforming growth factor- β (TGF- β) gibi çok sayıda salgılayıcı faktörü serbest bırakır (Suzuki ve ark., 1996; Blair ve Flaumenhaft, 2009).

Trombositlerin hemostaz, yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonu gibi biyolojik süreçleri başlattığı bilinmektedir (Radice ve ark., 2010; Hartmann ve ark., 2010).

Bir çalışmada, trombopoietin (TPO) ile oluşturulan trombositoz durumunda karaciğer rejenerasyonu incelenmiştir. Farelere intraperitoneal yolla uygulanan TPO, periferik trombosit sayısını artırmış ve parsiyel hepatektomi sonrası karaciğer-ağırlık oranı, hepatosit Ki-67 boyanma indeksi ve hayatta kalma oranlarını %90'a kadar anlamlı düzeyde yükseltmiştir (Myronovych ve ark., 2008; Murata ve ark., 2007).

Parsiyel hepatektomi sonrasında trombositler karaciğerde birikir ve bu birikim rejenerasyon sürecini hızlandırır. Trombositten zengin plazma (PRP) transfüzyonu da, hepatositlerin erken dönemde hücre döngüsüne girmesini kolaylaştırarak karaciğer yenilenmesini destekler (Matsuo ve ark., 2011). Trombositlerin karaciğer rejenerasyonu üzerindeki etkileri üç temel mekanizma ile açıklanabilir:

- 1) Hepatositler Üzerine Doğrudan Etkileri:** Trombositler, hepatositlerle doğrudan temas kurarak HGF, IGF-1 ve VEGF gibi büyüme faktörlerini salgılar. Bu faktörler, hepatosit proliferasyonunu başlatır. Özellikle IGF-1, insan trombositlerinde karaciğer rejenerasyonu açısından kritik öneme sahiptir.
- 2) Karaciğer Sinüzoidal Endotel Hücreleri (LSECs) ile Etkileşim:** Trombositler, LSEC'leri interlökin-6 (IL-6) ve çeşitli büyüme faktörlerini salgılamaya teşvik eder. IL-6, akut faz proteinlerinin sentezini aktive ederek hepatosit çoğalmasını hızlandırır (Kawasaki ve ark., 2010).
- 3) Kupffer Hücreleri Üzerindeki Destekleyici Etkileri:** Trombositler, karaciğerdeki yerleşik makrofajlar olan Kupffer hücrelerini aktive eder ve bu hücrelerin TNF- α ve IL-6 üretimini artırmasını sağlar. Bu sitokinler de karaciğer rejenerasyonunu tetikler.

2.6. Kupffer Hücreleri ve Trombosit Etkileşimi

Kupffer hücreleri, hepatosit proliferasyonunu kolaylaştıran TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin birincil kaynağıdır (Meijer ve ark, 2000). TNF- α yokluğunda, karaciğer rejenerasyonu önemli ölçüde azalır (Yamada ve ark, 1998). Kupffer hücreleri ile trombositler arasındaki etkileşim, hepatektomi sonrasında rejenerasyonu artırır. Trombositler Kupffer hücrelerini aktive eder ve aktive olan Kupffer hücreleri trombosit birikimini teşvik eder. Bu sinerjik etki, büyüme faktörlerinin salınımını artırarak rejenerasyon sürecini hızlandırır (Takahashi ve ark, 2013).

2.6.1. Hücresel Etkileşimler

- **Sinüzoidal Endotel Hücreleri (LSEC'ler):** Trombositlerle temas halinde olan LSEC'ler, IL-6 salgısını artırarak hepatosit proliferasyonunu tetikler. Ayrıca VEGF ve HGF üretirler ve nanoparçacık değişiminde rol oynarlar (Braet ve Wisse, 2002).
- **Hepatositler:** Aktive olmuş hepatositler, trombositler tarafından salgılanan büyüme faktörlerine yanıt olarak Akt ve ERK1/2 gibi sinyal yollarını aktive eder. Akt yolu hücre yaşamını desteklerken, ERK1/2 yolu büyüme ve farklılaşmayı sağlar (Pearson ve ark, 2001; Ozaki ve ark, 2003).

Bu bulgular, trombositlerin ve salgıladıkları büyüme faktörlerinin karaciğer rejenerasyonundaki kritik rolünü vurgulamaktadır. Trombositler, doğrudan temas ve büyüme faktörlerinin salınımı yoluyla hepatositler, sinüzoidal endotel hücreleri ve Kupffer hücreleri üzerinde etkili olurlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin eşgüdümlü etkileri, hasar sonrası karaciğerin hızlı ve etkili bir şekilde yenilenmesini sağlar.

2.7. Karaciğer Rejenerasyonunda Safra Asitlerinin Önemi

Safra asitleri, karaciğere özgü metabolik sinyaller olarak işlev görür ve Farnesoid X Reseptörü (FXR) ile G-protein-bağlantılı safra asidi reseptörü-1 (GPBAR1 ya da TGR5) gibi reseptörleri aktive ederek karaciğer rejenerasyonunu başlatır (Fan ve ark, 2014).

- **Farnesoid X Reseptörü (FXR):** FXR, nükleer hormon reseptörleri süper ailesine ait, ligand-bağımlı bir transkripsiyon faktörüdür. Safra asitleri tarafından aktive edilen FXR, yaklaşık %70 oranında parsiyel hepatektomi ya da karaciğer hasarı sonrasında rejenerasyonu başlatır. FXR aktivasyonu, yaşa bağlı olarak görülen karaciğer rejenerasyonundaki bozulmaları azaltma potansiyeline de sahiptir. Hem karaciğerde hem de bağırsaklarda bulunan FXR, safra asitleri ile aktive olur ve çeşitli mekanizmalar aracılığıyla karaciğer rejenerasyonunu destekler.
- **G-protein Bağlantılı Safra Asidi Reseptörü-1 (TGR5):** TGR5, zara bağlı bir safra asidi reseptörü olup karaciğer rejenerasyonu sırasında aktive olur. TGR5'in görevleri, Safra asitlerinin hidrofobikliğini düzenler ve safra asitlerinin idrarla atılımını teşvik eder. Bu özellikleri sayesinde TGR5, karaciğer rejenerasyonu sürecinde yeni bir metabolik yolak olarak işlev görür.
- **Safra Asidi Sinyalizasyonunun Katkısı:** Safra asitleri, karaciğer rejenerasyonunun temel bileşenlerinden biridir ve bu süreçte yeni metabolik yolları aktive eder. FXR ve TGR5'in aktivasyonu, karaciğerin hasar sonrası hızlı ve etkili bir şekilde toparlanmasında kritik rol oynar. Bu mekanizmalar, safra asitlerinin karaciğer rejenerasyonundaki önemini ve metabolik sinyal yollarını güçlendirerek rejeneratif süreci hızlandırmadaki katkılarını ortaya koymaktadır.

2.8. MikroRNA'lar ve Karaciğerin Yenilenmesi

MikroRNA'lar (miRNA'lar), transkripsiyon sonrasında gen ifadesini düzenleyen küçük ve kodlayıcı olmayan RNA molekülleridir. İlk mikroRNA olan *lin-4*, 1993 yılında *Caenorhabditis elegans*'ta keşfedilmiştir (Lee ve ark, 1993; Wightman ve ark, 1993). Ancak miRNA'lar, 2000 yılında *let-7* adlı mikroRNA'nın hem omurgasızlarda hem de omurgalılarda korunduğunun anlaşılmasıyla geniş bilimsel ilgi görmeye başlamıştır (Pasquinelli ve ark, 2000; Reinhart ve ark, 2000).

2.8.1. MikroRNA Oluşum Süreci

miRNA'ların oluşumu çok aşamalı bir süreçtir:

- **Transkripsiyon:** Primer miRNA (pri-miRNA), RNA polimeraz II tarafından transkribe edilir.
- **İşlenme:** Pri-miRNA, çekirdek içinde Drosha-DGCR8 kompleksi tarafından işlenerek öncü miRNA'ya (pre-miRNA) dönüştürülür.
- **Taşınma:** Pre-miRNA, Exportin-5 aracılığıyla sitoplazmaya taşınır.
- **Olgunlaşma:** Sitoplazmada, Dicer1-TARBP2 kompleksi pre-miRNA'yı olgun miRNA duplekslerine (18-25 nükleotid uzunluğunda) işler.
- **RISC Yükleme:** Olgun miRNA'nın aktif zinciri, özgül mRNA'ları hedeflemek üzere RNA'ya bağlı susturma kompleksi (RISC) üzerine yüklenir (Bartel, 2009).

MikroRNA'ların hedef mRNA'lara bağlanması, bu mRNA'ların kararsızlaşmasına, parçalanmasına ya da translasyonunun baskılanmasına neden olur. Her bir miRNA, birden fazla mRNA'yı hedef alıp düzenleyebilir ve insan genlerinin yaklaşık %30'unun miRNA kontrolü altında olduğu tahmin edilmektedir (Lewis ve ark, 2005). Bu durum, miRNA'ları neredeyse tüm biyolojik süreçlerde temel düzenleyici unsurlar haline getirmektedir.

Parsiyel hepatektomi üzerine yapılan çalışmalar, karaciğer rejenerasyonu sırasında miRNA ekspresyon düzeninin önemli ölçüde değiştiğini göstermiştir (Song ve ark, 2010; Chen ve ark, 2011b). Örneğin, Shu ve ark. (2011) tarafından yapılan

bir çalışmada, parsiyel hepatektomiden sonraki ilk 3–18 saat içerisinde birçok miRNA'nın ekspresyon düzeyinde artış gözlenmiş; ancak 24 saat sonrasında bu miRNA'ların yaklaşık %70'inin ekspresyon düzeyinde azalma meydana geldiği bildirilmiştir.

miRNA'ların karaciğer fizyolojisi ve rejenerasyonu üzerindeki etkileri kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. miR-21; Parsiyel hepatektomi sonrası rejenerasyonun erken evrelerinde kritik bir rol oynar. Hepatosit proliferasyonunu etkileyen çeşitli hedef mRNA'ları düzenler. Btg2; FocM1b'yi inhibe ederek siklin D1'in artışı teşvik eder (Song ve ark, 2010). RhoB; ubiquitin ligaz aracılığıyla NF-κB sinyal yollarını düzenler (Ng ve ark, 2012). miR-127, miR-26a hepatosit proliferasyonu ve karaciğer rejenerasyonu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Marquez ve ark., 2010; Ng ve ark., 2012).

2.8.2. Etkileyen Faktörler

- **Safra Asitleri ve Ursodeoksikolik Asit (UDCA):** miRNA düzeylerini artırır; ancak etanol varlığı, miR-21 düzeyleri yükselmiş olsa bile hepatosit proliferasyonunu engeller (Dippold ve ark, 2012).
- **Etanol:** miRNA seviyelerini artırmasına rağmen hepatosit proliferasyonunu baskılar (Castro ve ark, 2010).

2.8.3. Klinik ve Moleküler Önemi

miRNA'ların karaciğer rejenerasyonundaki etkileri yalnızca fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde değil, aynı zamanda karaciğer hastalıklarının tedavisine yönelik yaklaşımlarda da önemli bir potansiyele sahiptir. Gen ekspresyonunu kontrol eden düzenleyici rolleri, bu moleküllerin karaciğer rejenerasyonu ve diğer biyolojik süreçlerdeki işlevlerinin ayrıntılı biçimde incelenmesini gerekli kılmaktadır. Bu bulgular, miRNA'ların karaciğer rejenerasyon sürecinde temel düzenleyici unsurlar olduğunu ortaya koymakta ve klinik uygulamalarda potansiyel terapötik hedefler olarak değerlendirilmesini desteklemektedir.

2.9. Ito (Yıldız) Hücreleri ve Karaciğer Rejenerasyonu

Karaciğer fibrozisi, başta proteinler, proteoglikanlar ve karbonhidratlar olmak üzere ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerinin anormal düzeyde birikimiyle karakterize edilen dinamik ve ilerleyici bir süreçtir (Gressner ve ark, 2006). Karaciğerde bulunan çeşitli hücresel alt gruplar arasında yer alan Ito hücreleri (hepatik yıldız hücreleri), ECM bileşenlerinin aşırı sentezinden ve fibrojenезle ilişkili başlıca mediatörlerden biri olan transforming growth factor- β (TGF- β)'nin salınımından sorumlu temel hücre popülasyonudur (Friedman ve ark, 1993; 2000; 2008). Karaciğer hasarına yanıt olarak, inaktif formda A vitamini depolayan yıldız hücreleri, kasılabilir özellikler kazanan miyofibroblast benzeri hücrelere dönüşerek aktif hale gelir. Bu hücresel dönüşüm, fibrotik sürecin başlatılmasında ve sürdürülmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Gressner ve ark, 2006).

Ito hücrelerinin aktivasyonu yalnızca fibrotik yanıt açısından değil, aynı zamanda karaciğer rejenerasyonunun düzenlenmesi ve doku mikroçevresinde homeostazın sağlanması bakımından da önemlidir. Bu nedenle, Ito hücrelerinin biyolojik işlevlerinin ve aktivasyon mekanizmalarının ayrıntılı olarak araştırılması, hem fibrozisle mücadele hem de rejeneratif tedavi yaklaşımları açısından önemli klinik kazanımlar sağlayabilir.

Yapılan çalışmalarla, insan trombositlerinin Ito hücrelerinin aktivasyonunu baskıladığı ve Tip I kollajen üretimini azalttığı gösterilmiştir (Ikeda ve ark, 2012). Bu etkilerin, hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeylerinde meydana gelen artışla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Trombositlerde bol miktarda bulunan adenil nükleotidlerin (örneğin ADP ve ATP) metabolizması sonucu oluşan adenosin, Ito hücrelerinin aktivasyonunu inhibe ederek bu hücrelerin inaktif kalmasını sağlar. Bunun sonucunda, TGF- β üretimi ve ECM salınımı azalır.

Kemirgen modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada trombosit kökenli hepatosit büyüme faktörünün (HGF), TGF- β ve Tip I kollajen genlerinin ifadesini baskıladığı rapor edilmiştir (Kodama ve ark, 2010). Bu çalışmadaki bulgular, trombositlerin Ito hücrelerini inaktif ederek TGF- β üretimini ve ECM salınımını azalttığını ve böylece karaciğer fibrozisini hafifletici potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Bu bağlamda, trombositlerden salınan HGF ve adenoazin, Ito hücrelerinin inaktivasyonunu sağlayarak fibrozise karşı etkili bir biyolojik yanıt oluşturur. Bu mekanizma, karaciğer fibrozisinin tedavisinde umut vadeden bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir.

3. Sonuç

Karaciğer, sahip olduğu kompleks hücresel yapısı ve çok yönlü fizyolojik işlevleri ile organizmanın yaşamını sürdürebilmesinde kilit rol oynayan bir organdır. Histolojik düzeyde incelendiğinde, hepatositlerin yoğun olarak yer aldığı lobüler organizasyon, damar ve safra yolları ile desteklenmiş fonksiyonel birimlerle çevrilidir. Bu yapı, yalnızca karaciğerin metabolik işlevlerini değil, aynı zamanda hasara yanıt olarak geliştirdiği rejeneratif süreçleri de mümkün kılar.

Rejenerasyon kapasitesiyle öne çıkan karaciğer, hasar durumunda hücre içi ve hücre dışı sinyallerle tetiklenen, yüksek düzeyde düzenlenmiş bir yenilenme süreci yürütmektedir. Hepatositlerin proliferasyonu, progenitör hücrelerin aktivasyonu, kemik iliği kökenli hücre katkıları ve safra asitlerinin sinyal yolları bu sürecin temel bileşenlerini oluşturur. MikroRNA'lar, gen ekspresyonunu düzenleyerek bu sürecin incelikli kontrolünü sağlar. Ayrıca trombositlerin, salgıladıkları büyüme faktörleri aracılığıyla rejeneratif yanıtları desteklemesi, karaciğerin onarımında önemli bir rol oynar.

Ito hücrelerinin aktivasyon düzeyi, fibrozis ile rejeneratif yanıt arasındaki dengeyi doğrudan etkileyen önemli bir unsurdur. Bu hücrelerin biyolojik özellikleri, karaciğer hastalıklarının ilerleyişi ve iyileşme süreçlerinin anlaşılmasında değerli bilgiler sunmaktadır.

Sonuç olarak, karaciğerin histolojik organizasyonunun ve rejeneratif mekanizmalarının ayrıntılı biçimde anlaşılması, karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavisinde etkili yaklaşımlar geliştirilmesine zemin hazırlayan bilimsel bir temel oluşturmaktadır.

Kaynakça

- Alison, MR. (2003). Characterization of the differentiation capacity of rat-derived hepatic stem cells. *Semin. Liver Dis.*23:325-336.
- Arias, IM., Alter, HJ., Boyer, JL., Cohen, DE., Shafritz, DA., Thorgeirsson, SS., Wolkoff, AW. (2020). *The Liver Biology and Pathobiology (6th Edition) in The Cells.*
- Bartel, DP. (2009). MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*;136:215-33.
- Blair, P., (2009). Flaumenhaft R. Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.*;23:177-189.
- Braet, F. & Wisse E. (2002). Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: A review. *Comp. Hepatol.*;23:1:1-1:17.
- Bucher, N. L., & Farmer, S. R. (1998). Liver regeneration following partial hepatectomy: genes and metabolism. In *Liver growth and repair* (pp. 3-27). Dordrecht: Springer Netherlands.
- Castro, R. E., Ferreira, D. M., Zhang, X., Borralho, P. M., Sarver, A. L., Zeng, Y., ... & Rodrigues, C. M. (2010). Identification of microRNAs during rat liver regeneration after partial hepatectomy and modulation by ursodeoxycholic acid. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 299(4), G887-G897.
- Chaves, G. V., Peres, W. A. F., Gonçalves, J. C., & Ramalho, A. (2015). Vitamin A and retinol-binding protein deficiency among chronic liver disease patients. *Nutrition*, 31(5), 664-668.
- Chen, X., Murad, M., Cui, Y. Y., Yao, L. J., Venugopal, S. K., Dawson, K., & Wu, J. (2011). miRNA regulation of liver growth after 50% partial hepatectomy and small size grafts in rats. *Transplantation*, 91(3), 293-299.
- Dippold, R. P., Vadigepalli, R., Gonye, G. E., & Hoek, J. B. (2012). Chronic ethanol feeding enhances miR-21 induction during liver regeneration while inhibiting proliferation in rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 303(6), G733-G743.

- Esrefoglu, M. (2009). Role of stem cells in repair of liver injury: experimental and clinical benefit of transferred stem cells on liver failure. *World journal of gastroenterology: WJG*, 19(40), 6757.
- Fan, M., Wang, X., Xu, G., Yan, Q., & Huang, W. (2014). Bile acid signaling and liver regeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 1849(2), 196-200.
- Fausto, N., & Campbell, J. S. (2003). The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mechanisms of development*, 120(1), 117-130.
- Fausto, N., Laird, A. D., & Webber, E. M. (1995). Role of growth factors and cytokines in hepatic regeneration. *The FASEB Journal*, 9(15), 1527-1536.
- Fausto, N. (1990). Hepatocyte differentiation and liver progenitor cells. *Current opinion in cell biology*, 2(6), 1036-1042.
- Fausto, N. (2004). Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology*, 39(6), 1477-1487.
- Fausto, N. (2000). Liver regeneration. *Journal of hepatology*, 32, 19-31.
- Friedman, S. L., Maher, J. J., & Bissell, M. D. (2000). Mechanisms and therapy of hepatic fibrosis: report of the AASLD Single Topic Basic Research Conference.
- Friedman, S. L. (2008). Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*, 134(6), 1655-1669.
- Friedman, S. L. (1993). The cellular basis of hepatic fibrosis--mechanisms and treatment strategies. *New England Journal of Medicine*, 328(25), 1828-1835.
- Gressner, A. M., & Weiskirchen, R. (2006). Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF- β as major players and therapeutic targets. *Journal of cellular and molecular medicine*, 10(1), 76-99.
- Hartmann, E. K., Heintel, T., Morrison, R. H., & Weckbach, A. (2010). Influence of platelet-rich plasma on the anterior fusion in spinal injuries: a qualitative

- and quantitative analysis using computer tomography. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*, 130(7), 909-914.
- Hirata, M., Amano, K., Miyashita, A., Yasunaga, M., Nakanishi, T., & Sato, K. (2009). Establishment and characterization of hepatic stem-like cell lines from normal adult rat liver. *Journal of Biochemistry*, 145(1), 51-58.
- Ikeda, N., Murata, S., Maruyama, T., Tamura, T., Nozaki, R., Kawasaki, T., ... & Ohkohchi, N. (2012). Platelet-derived adenosine 5'-triphosphate suppresses activation of human hepatic stellate cell: In vitro study. *Hepatology research*, 42(1), 91-102.
- Kaibori, M., Adachi, Y., Shimo, T., Ishizaki, M., Matsui, K., Tanaka, Y., ... & Kwon, A. H. (2014). Bone marrow cells enhance liver regeneration after massive hepatectomy in mice. *Digestive diseases and sciences*, 59(7), 1484-1489.
- Kamm, D. R., & McCommis, K. S. (2022). Hepatic stellate cells in physiology and pathology. *The Journal of physiology*, 600(8), 1825-1837.
- Kawasaki, T., Murata, S., Takahashi, K., Nozaki, R., Ohshiro, Y., Ikeda, N., ... & Ohkohchi, N. (2010). Activation of human liver sinusoidal endothelial cell by human platelets induces hepatocyte proliferation. *Journal of hepatology*, 53(4), 648-654.
- Kierszenbaum, AL. (2006). Histology and Cell Biology. Çeviri editörü: Demir R. Histoloji ve Hücre Biyolojisi . Ankara: Palme Yayıncılık; p: 459-468.
- Kimura, M., & Ogihara, M. (1997). Proliferation of adult rat hepatocytes by hepatocyte growth factor is potentiated by both phenylephrine and metaproterenol. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 282(3), 1146-1154.
- Kodama, T., Takehara, T., Hikita, H., Shimizu, S., Li, W., Miyagi, T., ... & Hayashi, N. (2010). Thrombocytopenia exacerbates cholestasis-induced liver fibrosis in mice. *Gastroenterology*, 138(7), 2487-2498.

- Lee, R. C., Feinbaum, R. L., & Ambros, V. (1993). The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *cell*, 75(5), 843-854.
- Lewis, B. P., Burge, C. B., & Bartel, D. P. (2005). Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *cell*, 120(1), 15-20.
- Limaye, P. B., Bowen, W. C., Orr, A., Apte, U. M., & Michalopoulos, G. K. (2010). Expression of hepatocytic-and biliary-specific transcription factors in regenerating bile ducts during hepatocyte-to-biliary epithelial cell transdifferentiation. *Comparative hepatology*, 9(1), 9.
- Mao, S. A., Glorioso, J. M., & Nyberg, S. L. (2014). Liver regeneration. *Translational Research*, 163(4), 352-362.
- Marquez, R. T., Wendlandt, E., Galle, C. S., Keck, K., & McCaffrey, A. P. (2010). MicroRNA-21 is upregulated during the proliferative phase of liver regeneration, targets Pellino-1, and inhibits NF- κ B signaling. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 298(4), G535-G541.
- Matsuo, R., Nakano, Y., & Ohkohchi, N. (2011). Platelet administration via the portal vein promotes liver regeneration in rats after 70% hepatectomy. *Annals of surgery*, 253(4), 759-763.
- Meijer, C., Wiezer, M. J., Diehl, A. M., Yang, S. Q., Schouten, H. J., Meijer, S., ... & Van Leeuwen, P. A. (2000). Kupffer cell depletion by CI2MDP-liposomes alters hepatic cytokine expression and delays liver regeneration after partial hepatectomy. *Liver*, 20(1), 66-77.
- Mescher, AL. (2016). Junqueira's Basic Histology Text and Atlas (14th Edition) in Organs with the digestive tract 335-345.
- Michalopoulos, G. K., & Bhushan, B. (2021). Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 18(1), 40-55.
- GK, M. (1997). DeFrances MC. *Liver regeneration*. *Science*, 276, 60-66.

- Michalopoulos, G. K. (2007). Liver regeneration. *Journal of cellular physiology*, 213(2), 286-300.
- Michalopoulos, G. K. (2017). Hepatostat: Liver regeneration and normal liver tissue maintenance. *Hepatology*, 65(4), 1384-1392.
- Murata, S., Maruyama, T., Nowatari, T., Takahashi, K., & Ohkohchi, N. (2014). Signal transduction of platelet-induced liver regeneration and decrease of liver fibrosis. *International journal of molecular sciences*, 15(4), 5412-5425.
- Murata, S., Ohkohchi, N., Matsuo, R., Ikeda, O., Myronovych, A., & Hoshi, R. (2007). Platelets promote liver regeneration in early period after hepatectomy in mice. *World journal of surgery*, 31(4), 808-816.
- Myronovych, A., Murata, S., Chiba, M., Matsuo, R., Ikeda, O., Watanabe, M., ... & Ohkohchi, N. (2008). Role of platelets on liver regeneration after 90% hepatectomy in mice. *Journal of hepatology*, 49(3), 363-372.
- Ng, R., Song, G., Roll, G. R., Frandsen, N. M., & Willenbring, H. (2012). A microRNA-21 surge facilitates rapid cyclin D1 translation and cell cycle progression in mouse liver regeneration. *The Journal of clinical investigation*, 122(3), 1097-1108.
- Oktav, T. (2025). *Çok Yönlü Koruyucu Bir Protein: Metalloitiyonin*. Sağlıkta İnovasyon ve Bilimsel Yaklaşımlar. Duvar Yayınları. ISBN: 978-625-5551-60-3
- Ovalle, WK., & Nahirney, PC. (2009). Netter's Essential Histology. Çeviri Editörleri Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P. Netter Temel Histoloji, , içinde Karaciğer, Safra Kesesi ve Ekzokrin Pankreas. Sy: 311-333.
- Ozaki, M., Haga, S., Zhang, H. Q., Irani, K., & Suzuki, S. (2003). Inhibition of hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress in HGF-stimulated antiapoptotic signaling: role of PI3-K and Akt kinase upon rac1. *Cell Death & Differentiation*, 10(5), 508-515.
- Pasquinelli, A. E., Reinhart, B. J., Slack, F., Martindale, M. Q., Kuroda, M. I., Maller, B., ... & Ruvkun, G. (2000). Conservation of the sequence and

temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA. *Nature*, 408(6808), 86-89.

Pearson, G., Robinson, F., Beers Gibson, T., Xu, B. E., Karandikar, M., Berman, K., & Cobb, M. H. (2001). Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocrine reviews*, 22(2), 153-183.

Radice, F., Yáñez, R., Gutiérrez, V., Rosales, J., Pinedo, M., & Coda, S. (2010). Comparison of magnetic resonance imaging findings in anterior cruciate ligament grafts with and without autologous platelet-derived growth factors. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 26(1), 50-57.

Reinhart, B. J., Slack, F. J., Basson, M., Pasquinelli, A. E., Bettinger, J. C., Rougvie, A. E., ... & Ruvkun, G. (2000). The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *nature*, 403(6772), 901-906.

Riehle, K. J., Dan, Y. Y., Campbell, J. S., & Fausto, N. (2011). New concepts in liver regeneration. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26, 203-212.

Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas. Çeviri editörü: Baykal B. Histoloji Konu Anlatımlı ve Atlas. Ankara: Palme Yayıncılık. p: 628-643.

Russell, J. O., & Monga, S. P. (2018). Wnt/ β -catenin signaling in liver development, homeostasis, and pathobiology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 13, 351-378.

Sahoo, S., Mishra, A., Diehl, A. M., & Jolly, M. K. (2022). Dynamics of hepatocyte-cholangiocyte cell-fate decisions during liver development and regeneration. *Iscience*, 25(9).

Sell, S. (2001). Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells. *Hepatology*, 33(3), 738-750.

Shafritz, D. A., & Dabeva, M. D. (2002). Liver stem cells and model systems for liver repopulation. *Journal of hepatology*, 36(4), 552-564.

- Shu, J., Kren, B. T., Xia, Z., Wong, P. Y. P., Li, L., Hanse, E. A., ... & Steer, C. J. (2011). Genomewide microRNA down-regulation as a negative feedback mechanism in the early phases of liver regeneration. *Hepatology*, 54(2), 609-619.
- Song, G., Sharma, A. D., Roll, G. R., Ng, R., Lee, A. Y., Blelloch, R. H., ... & Willenbring, H. (2010). MicroRNAs control hepatocyte proliferation during liver regeneration. *Hepatology*, 51(5), 1735-1743.
- Strain, A. J., Crosby, H. A., Nijjar, S., Kelly, D. A., & Hubscher, S. G. (2003). Human liver-derived stem cells. In *Seminars in liver disease* (Vol. 23, No. 04, pp. 373-384). Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.
- Stutchfield, B. M., Rashid, S., Forbes, S. J., & Wigmore, S. J. (2010). Practical barriers to delivering autologous bone marrow stem cell therapy as an adjunct to liver resection. *Stem Cells and Development*, 19(2), 155-162.
- Suzuki, H., Yamazaki, H., Tanoue, K. (1996). Immunocytochemical aspects of platelet adhesive proteins and membrane glycoproteins during activation. *Prog. Histochem. Cytochem.*;30:1-106.
- Takahashi, K., Kozuma, Y., Suzuki, H., Tamura, T., Maruyama, T., Fukunaga, K., ... & Ohkohchi, N. (2013). Human platelets promote liver regeneration with Kupffer cells in SCID mice. *Journal of Surgical Research*, 180(1), 62-72.
- Thorgeirsson, S. S., & Grisham, J. W. (2003). Overview of recent experimental studies on liver stem cells. In *Seminars in liver disease* (Vol. 23, No. 04, pp. 303-312). Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.
- Wightman, B., Ha, I., & Ruvkun, G. (1993). Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*, 75(5), 855-862.

- Wolber, E.M., & Jelkmann, W. (2002). Thrombopoietin: the novel hepatic hormone. *Physiology*, 17(1), 6-10.
- Yamada, Y., Webber, E. M., Kirillova, I., Peschon, J. J., & Fausto, N. (1998). Analysis of liver regeneration in mice lacking type 1 or type 2 tumor necrosis factor receptor: requirement for type 1 but not type 2 receptor. *Hepatology*, 28(4), 959-970.
- Yin, Y., Kong, D., He, K., & Xia, Q. (2021). Regeneration and activation of liver progenitor cells in liver cirrhosis. *Genes & diseases*, 8(5), 623-628.
- Yu, J., Sheung, N., Soliman, E. M., Spirli, C., & Dranoff, J. A. (2009). Transcriptional regulation of IL-6 in bile duct epithelia by extracellular ATP. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 296(3), G563-G571.

8. Bölüm

Senolitik Bileşiklerin İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Tuğçe OKTAV¹Özkan EREN²

1. Giriş

Yaşlanma, organizmada zamanla biriken fizyolojik ve biyokimyasal değişimlerin sonucu olarak hücresel işlevlerde meydana gelen bozulmalarla tanımlanan çok yönlü bir süreçtir. Bu süreçte, bölünme kapasitesini kaybetmiş ancak metabolik olarak aktif kalmaya devam eden hücrelerin dokularda birikimi, yaşa bağlı hastalıkların gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Bu hücreler, özellikle yaşlanmaya bağlı salgı fenotipi (SASP) aracılığıyla çevre dokular üzerinde proinflamatuar ve zararlı etkiler oluşturarak kronik inflamasyonun ve doku dejenerasyonunun gelişmesine katkıda bulunabilir. Dolayısıyla, bu yaşlanmış hücrelerin hedeflenerek ortadan kaldırılması, yaşlanma sürecini yavaşlatmaya ve buna bağlı hastalıkları önlemeye yönelik etkili bir terapötik yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Chinta vd., 2018, Hubackova vd., 2019, Park, 2021).

Senolitik bileşikler, yaşlanmış hücreleri hedef alarak onları apoptoz yoluyla elimine eden farmakolojik ajanlardır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, metabolik hastalıklar ve cilt yaşlanması gibi birçok sağlık sorununun hücresel yaşlanmayla birikimi ile doğrudan ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Chang vd., 2024; Kirkland ve Tchkonja, 2020). Flavonoidler, alkaloidler ve polifenoller gibi doğal bileşikler ile

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Aydın Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu¹
ORCID: 0000-0002-3008-7755

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-8933-1436

çeşitli sentetik ajanlar senolitik özellikler göstermekte olup, bu bileşiklerin terapötik potansiyelleri üzerine yapılan çalışmalar hız kazanmaktadır. Özellikle quercetin, fisetin, dasatinib, navitoclax ve rapamisin gibi bileşikler, hücresel yaşlanma süreçlerine müdahale etme yetenekleri nedeniyle dikkat çekmektedir (Liguori vd., 2018).

Bu derleme, senolitiklerin yararları ve riskleri ile yaşlanmaya bağlı hastalığı olan hastalarda kullanımları hakkında en son literatürü özetlemekte ve senolitik bileşiklerin insan sağlığı üzerindeki etkilerini ve terapötik kullanım potansiyellerini ele almayı amaçlamaktadır. Öncelikle, bu bileşiklerin biyolojik etkileri ve mekanizmaları incelenecek, ardından kanser, metabolik hastalıklar, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, cilt sağlığı ve inflamasyon üzerindeki potansiyel faydaları değerlendirilecektir. Son olarak, bu bileşiklerin klinik kullanıma yönelik mevcut durumu ve gelecekteki araştırma yönelimleri tartışılacaktır. Senolitik tedavilerin, yaşlanma ile ilişkili hastalıkların yönetiminde yenilikçi bir yaklaşım sunabileceği düşünülmekte olup, bu alandaki bilimsel ilerlemeler insan sağlığı açısından büyük bir umut vadetmektedir.

2. Genel Bilgiler

2.1. Hücresel Yaşlanma

Hücresel yaşlanma, organizmaların yaşlanma sürecini ve ilişkili patolojilerin gelişimini doğrudan etkileyen temel biyolojik mekanizmalardır (Dodig vd., 2019). Hücresel yaşlanma, hücrelerin replikasyon kapasitesinin tükenmesi ve hücre döngüsünün geri dönüşümsüz şekilde durmasıyla karakterize edilir (Moaddel, 2022). Bu süreç, morfolojik değişimler (hücre genişlemesi, granüler yapı), metabolik aktivitede bozulma, gen ekspresyon profillerinde değişiklikler ve apoptoza direnç gibi fonksiyonel anormalliklerle ilişkilidir (Dimri, 1995, Zou, 2021). Yaşlanan hücrelerin birikimi, dokusal homeostazın bozulmasına ve yaşlanma ile bağlantılı inflamatuvar süreçlerin tetiklenmesine katkıda bulunur (Woo, 2021, Moaddel, 2022).

Yaşlanan hücreler, replikasyon yeteneklerini kaybetmelerine rağmen

metabolik olarak aktiftir ve uzun süre hayatta kalabilirler. Ayrıca, yaşlanma ile ilişkili beta-galaktozidaz (SA- β -gal) enzim aktivitesindeki artış, yaşlanan hücrelerin biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilir (Hubackova, 2019).

Replikatif hücresel yaşlanma kavramı, ilk olarak diploid fibroblast kültürlerinde telomer kısalmasına bağlı DNA hasarı sonucu hücre bölünmesinin durması olarak tanımlanmıştır (Uchida, 2012; Herranz ve Gil, 2018). Bu mekanizma, genomik istikrarın korunmasında ve kanser gelişiminin önlenmesinde kritik rol oynar (Childs, 2017). Ancak yaşlanan hücrelerin birikimi, dokularda kronik inflamasyon ve yaşlanma ile ilişkili fonksiyonel kayıplara yol açabilmektedir (Woo, 2021).

Son yıllarda, bitkisel kaynaklı senolitik bileşiklerin terapötik potansiyeli dikkat çekmektedir (Hou, 2019). Bu bileşikler, yaşlanan hücreleri seçici olarak hedefleyerek apoptotik yolları aktive etme veya hücre ömrünü kısaltma yoluyla yaşlanma sürecini modüle etme kapasitesine sahiptir. Özellikle quercetin, fisetin ve resveratrol gibi moleküllerin, hücresel yaşlanma ile ilişkili sinyal yolları (örneğin p53/p21 gibi.) üzerinde inhibitör etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Bu stratejiler, yaşa bağlı hastalıkların tedavisinde ve sağlıklı yaşam süresinin uzatılmasında umut vadetmektedir (Dodig vd., 2019; Hou, 2019; Myrianthopoulos, 2017)

2.2. Bitkisel Senolitik Bileşikler

Bitkiler, evrimsel süreçte oksidatif stres, inflamasyon ve hücresel hasara karşı geliştirdikleri savunma sistemlerinin bir parçası olarak, biyoaktif bileşikler sentezlemişlerdir (Al-Naggar vd., 2020; Anderson, 2019; Bielak-Zmijewska, 2019). Bu bileşiklerden bazıları, "bitkisel senolitik bileşikler" olarak tanımlanmakta ve yaşlanan hücrelerin seçici eliminasyonu veya fonksiyonel aktivitelerinin inhibisyonu yoluyla yaşlanma sürecini modüle etme kapasitesine sahiptir (Al-Naggar vd., 2020).

Senolitik bileşiklerin etki mekanizmaları, hücresel yaşlanma ile ilişkili çoklu biyolojik yolları hedef alır. Bunlar arasında hücre döngüsünün düzenlenmesi

(p53/p21 ve p16/Rb yolları), oksidatif stresin azaltılması, inflamatuvar sitokin üretiminin baskılanması (NF- κ B inhibisyonu) ve mitokondriyal biyogenez (AMPK/SIRT1 aracılı mekanizmalar) öne çıkmaktadır (Chang, 2016). Bu çok yönlü etkileşimler, yaşlanan hücre birikimini azaltarak dokusal homeostazı iyileştirme potansiyeli taşır.

Yaşlanma ile ilişkili kronik hastalıkların patogeneğinde, yaşlanan hücrelerin birikimi kritik bir rol oynamaktadır (Mannarino vd., 2025). Örneğin: nörodejeneratif hastalıklar, hücresel yaşlanma, nöroinflamasyonu artırarak amiloid-beta birikimi ve tau patolojisini şiddetlendirebilmektedir (Mukherjee, 2021) Kardiyovasküler hastalıklar, yaşlanmış endotel hücreleri, ateroskleroz ve miyokardiyal fibroze yol açan inflamatuvar sinyalleri tetiklemektedir Tip 2 Diyabet, pankreatik β -hücre yaşlanması ve insülin direnci, senolitik tedavilerle hafifletilebilmektedir (Mukherjee, 2021; Lagoumtzi ve Chondrogianni,2021).

Bitkisel senolitik bileşiklerin bu çok yönlü farmakolojik etkileri, yaşlanma ile ilişkili patolojilerin tedavisinde umut vaat etmekle birlikte, bu bileşiklerin spesifik hastalık modellerindeki terapötik potansiyelinin aydınlatılması, klinik translasyon için kritik bir adım olarak öne çıkmaktadır (Hickson, 2019). Bu bağlamda, senolitiklerin nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler bozukluklar ve kanser gibi kompleks patolojiler üzerindeki etkilerinin detaylandırılması, alandaki güncel araştırma odaklarından birini oluşturmaktadır.

2.3. Senolitik Bileşiklerin İnsan Sağlığı Üzerindeki Olası Faydaları

Senolitik bileşikler, yaşlanan hücrelerin seçici olarak eliminasyonu yoluyla kronik inflamasyonun baskılanması, dokusal rejenerasyon kapasitesinin artırılması ve yaşa bağlı patolojik süreçlerin modülasyonu gibi mekanizmalar aracılığıyla insan sağlığı üzerinde çok boyutlu terapötik etkiler sergilemektedir (Mannarino vd., 2025). Güncel prelinik ve klinik öncesi veriler, bu bileşiklerin, nöronal hasarın azaltılması, bozukluğunun geri çevrilmesi, osteoartritte kıkırdak degradasyonunun yavaşlatılması ve sinyal yollarının düzenlenmesi gibi yaşlanma ile doğrudan ilişkili hastalık fenotiplerinde anlamlı iyileştirmeler

sağladığını desteklemektedir (Zhu, 2015; Yousefzadeh, 2018; Imran, 2019; Rakoczy, 2023).

2.3.1. Senolitiklerin Kansere Üzerine Etkisi

Hücrel yaşlanma, kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalma davranışından farklı olsa da bu iki hücre tipi arasında bazı ortak özellikler bulunur. Örneğin, hem yaşlanmış hem de kanser hücreleri, enerji üretim şeklini değiştirir (glikoz tüketiminde artış), programlı hücre ölümüne direnç geliştirir ve otofaji aktivitesini artırır, kanser tedavisinde kullanılan dasatinib ve quercetin gibi bazı ilaçlar, aynı zamanda yaşlanmış hücreleri de hedef alabilir. Bu ilaçlar, yaşlanmış hücrelerin salgıladığı zararlı maddeleri azaltarak veya hücre hayatta kalma sinyallerini baskılayarak hem kanserle hem de yaşlanmayla ilişkili hasarlarla mücadele eder. Bu durum, kanser ve hücrel yaşlanmanın altında yatan benzer moleküler mekanizmaların terapötik olarak kullanılabilmesini göstermektedir. (Imran, 2019).

Sentetik bir flavonoid olan GL-V9, başlangıçta meme kanseri hücrelerinde yaşlanmayı tetikleyebileceği hipoteziyle araştırılmış ancak beklenmedik bir senolitik aktivite sergilemiştir (Guo vd., 2023). Daha sonra yapılan araştırmalarda, GL-V9'un, çoklu kemoterapinin neden olduğu yaşlanan kanser hücre hatlarında ROS'u ve mitokondri sayısını artırarak apoptozu indüklediği belirlenmiştir. Bu bulgular, GL-V9'un sadece yaşlanmayan hücreleri hedef almaktan ziyade yaşlanan kanser hücrelerinde de etkili olabileceğini göstermektedir (Yang vd., 2020).

Panobinostat, multipl miyelomun tedavisi için geliştirilmiş bir histon deasetilaz inhibitörüdür. Bu ilacın kemoterapötik ajanlarla yaşlanmaya neden olan çeşitli akciğer, baş ve boyun kanseri hücrelerinde hücre ölümüne neden olduğu tespit edilmiştir (Samaraweera et al., 2017).

Mitokondri hedefli tamoksifen, elektron taşıma zincirinin kompleks I'inin kemoterapötik ve inhibitörü olup, birden fazla hücre tipinde senolizi indükleyebilir. Bu hücre tipleri arasında meme kanseri hücreleri, insan retina

pigment epitel hücreleri, akciğer fibroblastları ve sünnet derisi fibroblastları bulunmaktadır (Hubackova vd., 2019). MitoTam'ın karmaşık bir mekanizması vardır ve mitokondriyal bütünlüğü ve biyogenezi destekleyen adenin nükleotid translokaz-2'nin (ANT2) düşük ekspresyonunu gerektirmektedir.

2.4. Senolitiklerin besin metabolizması ve inflamasyon üzerindeki etkileri

Obeziteye bağlı insülin direnci ve diyabet, yağ dokusunun inflamasyonu ile ilişkilidir. İnsanlar ve obez kemirgenlerde yağ dokusunda biriken yaşlanan hücrelerin diyabet gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. 2015'te Mayo Clinic'ten araştırmacılar, yaşlanan adiposit progenitörlerinin aktivin A salgıladığını ve bu durumun adipogenezi engellediğini göstermiştir (Zaragosi vd., 2010). Aynı araştırmacılar, 22 aylık farelere 8 hafta boyunca günlük 60 mg/kg senoterapik ruksolitinin uygulandığında yaşlanan hücre sayısının azaldığını, aktivin A konsantrasyonunu düşürdüğünü, yağ kütesini koruduğunu ve insülin duyarlılığını artırdığını gözlemlemiştir (Xu vd., 2015).

2019'da aynı grup, dasatinib ve quercetin gibi senolitik bileşiklerin bir karışımını kullanarak obez farelerde yaşlanan hücrelerin azalmasının glikoz toleransını artırdığını, insülin duyarlılığını geliştirdiğini ve yağ dokusunun fonksiyonlarını düzelttiğini gözlemlemiştir. Bu tedavinin ayrıca inflamatuvar mediatör konsantrasyonunu azalttığı, makrofajların sayısını düşürdüğü ve böbrek ile kalp fonksiyonlarında iyileşme sağladığı belirlenmiştir (Palmer vd., 2019).

Dasatinib ve quercetin kombinasyonunun fare metabolik hastalık modellerinde her zaman etkili olmadığı görüldüğünden, bu tedavinin etkinliği tartışmalıdır. Örneğin, bu senolitik kokteylin yaşlanan hücreleri azalttığı ve hepatik steatozu düzelttiği belirli çalışmalarda etkili olmuştur. Ancak, yağsız farelerde ve yüksek yağ içeren diyetlerle beslenen obez farelerde yaşlanan hücrelerin temizlenmesi ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının ilerlemesini durdurma konusunda başarısız olmuştur (Kirkland ve Tchkonja, 2020).

Fareler üzerindeki deneysel bulgular, hücresel yaşlanmanın obezite ile ilişkili inflamasyon ve metabolik dengesizlikte potansiyel bir neden olabileceğini ve

senolitik ajanların obeziteye bağlı metabolik sorunlar ve komplikasyonlar için umut verici bir tedavi olabileceğini göstermektedir. Ancak, uyumsuz sonuçlar ve senolitik ajanların potansiyel uzun vadeli toksik etkileri hakkında sınırlı çalışmalar, bu tedavilerin güvenilirliği konusunda şüpheler oluşturmaktadır.

Hücrelerin tamamen yaşlanması 6 haftaya kadar sürebileceği kanıtları göz önüne alındığında, senolitik tedavilerin vur-kaç prensibini içeren aralıklı uygulamalarla planlanması uygun görülmektedir. Bu yaklaşım, ilaç güvenliğini artırabilir ve yan etki riskini azaltabilmektedir (Kirkland ve Tchkonian, 2020).

İnsanlarda yağ dokusunun değişen salgı profili, obezite ve diyabete katkıda bulunabilmektedir. Yağ dokusunun yaşlanma durumu ile obezitedeki metabolik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, 227 şiddetli obez birey incelenmiştir. Yaşlanmaya bağlı β -galaktosidaz aktivitesi, deri altı dokuda omental yağ dokusuna göre yedi kat daha yüksek bulunmuştur ve bu aktivite vücut kitle indeksi veya kronolojik yaş ile ilişkili değildir. Bazı insan yağ dokusu örnekleri, dasatinib ve quercetin kombinasyonu ile tedavi edilerek yaşlanmayı azaltmış ve ilişkili β -galaktosidaz aktivitesini düşürmüştür (Rouault vd., 2021).

Diyabetik böbrek hastalığı olan yedi hasta üzerinde yürütölen küçük, açık etiketli, faz 1 pilot çalışmada, günde bir kez oral olarak verilen dasatinib (100 mg) ve quercetin (1000 mg) kombinasyonunun 3 gün boyunca uygulanması, 11 gün içinde yağ dokusundaki yaşlanan hücrelerin yükünü önemli ölçüde azaltmıştır. Bu çalışma, belirli senolitik ajanların potansiyel olarak yaşlanan hücreleri hedefleyerek tedavi edici etkilere sahip olabileceğini göstermektedir (Hickson vd., 2020).

Obezite ve diyabet, küresel popölasyonda görme kaybının en yaygın nedenleri olan diyabetik maköla ödemi ve yaşa bağlı maköla dejenerasyonu gibi dejeneratif oküler hastalıkların risk faktörleridir. UBX1325 adlı Bcl-xL'nin küçük molekülö bir inhibitörü, faz 1 klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya ileri derecede diyabetik maköla ödemi veya yaşa bağlı maköla dejenerasyonu olan 12 hasta dahil edilmiştir. UBX1325'in olumlu akut güvenli k profili sergilediği ve doz sınırlayıcı toksisite veya ilaçla ilgili ciddi olmayan yan etkilerin görölmediği

belirlenmiştir. Ayrıca, yüksek doz alan altı hastada 2 haftada en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde artış, 12 hastanın altısında merkezi alt alan kalınlığında azalma ve dört hastadan üçünde hastalıkla ilişkili patolojide iyileşme ve subretinal veya intraretinal sıvıda azalma gözlenmiştir (Raffaele ve Vinciguerra, 2022).

Diyabetik maküla ödemi olan hastalarda UBX1325'in tolere edilebilirliğine ilişkin bir faz 2 çalışması (NCT04857996) devam etmektedir. Bu pilot senolitik yaklaşımlar genellikle vur-kaç esasına göre geliştirilmiş ve kısa bir zaman diliminde gerçekleştirilmiştir. Etkinlik ve güvenliğin uzun süreli izlenmesinin yanı sıra randomize kontrollü çalışmaların yapılması önemlidir, hatta tek doz senolitik uygulanmasına bile ihtiyaç duyulmaktadır (Raffaele ve Vinciguerra, 2022).

2.5. Senolitiklerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri

Yaşlı popülasyonda (60-69 yaş arası), kardiyovasküler hastalık prevalansının %70-75 olduğu bilinmektedir. Hayvan modellerinde, yaşlanan hücrelerin kalpte biriktiği ve ilgili patolojilere katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Yaşlı ve aterosklerozlu farelerde, genetik ve farmakolojik yöntemlerle yaşlanan hücrelerin temizlenmesi, vasküler ve miyokard fonksiyonunu iyileştirebilir ve yaşa bağlı yeniden yapılanmayı azaltabilmektedir (Anderson vd., 2019; Roos vd., 2016; Yang vd., 2025).

2019'da gerçekleştirilen bir çalışmada, 22 aylık fareler, BCL2 ve Bcl-xL inhibitörü olan ABT263 (Navitoclax) veya plasebo ile oral yolla günde 50 mg/kg dozunda tedavi edilmiştir (Anderson vd., 2019). ABT263 tedavisi, kardiyomiyositlerde telafi edici bir yenilenme sağlarken kalp hipertrofisi ve fibrozisinde önemli bir azalma göstermiştir. Ayrıca, miyokard enfarktüsü sonrasında ABT263 tedavisinin sol ventrikül fonksiyonunu ve miyokardiyal vaskülarizasyonu artırarak skar boyutunu azalttığı ve inflamatuvar yanıtı hafiflettiği gözlenmiştir (Dookun vd., 2020; Walaszczyk vd., 2019).

Ateroskleroz için yaygın olarak kullanılan iki genetik fare modeli Apoe - nakavt ve Ldlr -nakavt modelleridir. Bu modeller beslenme koşullarına göre ateroskleroz gelişiminde farklılık gösterir. Örneğin, Ldl eksikliği olan farelerde yüksek yağlı bir diyetle beslenme ve ABT263 tedavisi, yaşlanan hücrelerin eliminasyonunun aterogenezi inhibe ettiğini ve plakların sayısını ve boyutunu azalttığını göstermiştir. Ayrıca, dasatinib ve quercetin kombinasyonu ile yapılan senolitik tedavi, aterojenezi etkili bir şekilde inhibe etmiştir (Getz ve Reardon, 2012).

2.6. Senolitiklerin kas-iskelet sistemi üzerine etkileri

İskelet kası, memelilerde yaşa en duyarlı dokulardan biridir. Yerleşik kök hücrelerde, miyofiberler de ve hücre dışı matrisinde önemli değişiklikler meydana gelerek doku homeostazında, fonksiyonunda ve rejeneratif kapasitesinde azalmaya neden olur. İskelet kasının yenilenmesi, hareketsiz durumda kalan uydu kök hücre popülasyonu tarafından gerçekleştirilmektedir. Yaşlı farelerde dinlenme halindeki uydu hücreleri, INK4 ailesi üyesi olan p16 'yı baskılama yeteneğini kaybederek geri dönüşümlü hareketsiz durumdan geri dönüşü olmayan yaşlanma öncesi duruma geçiş yapmaktadır. Yaralandığında, bu hücreler aktive olmayı ve genişlemeyi başaramaz ve tam yaşlanmaya girerler (Sousa-Victor vd., 2014).

İşinlamanın neden olduğu yaşlanmanın fare modelinde yapılan bir çalışma, dasatinib ve quercetin uygulamasının kas fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir. 12 haftalık bacak işinlamanın ardından, 4 aylık farelerde koşu bandı egzersizinde kapasite kaybı ve bacak kaslarında yaşlanma belirteçlerinin artışı görülmüştür. Oral sondayla tek doz dasatinib ve quercetin uygulamasının yaşlanma belirteçlerini azalttığı ve egzersiz dayanıklılığını artırdığı gözlenmiştir (Zhu vd., 2015).

Duchenne kas distrofisi gibi ilerleyici kas hastalıklarında da senoterapinin etkili olduğu kanıtlanmıştır. Sıçanlarda senolitik ABT263 uygulamasının

yaşlanma belirteçlerini azalttığı, kas gücü kaybını önlediği ve kas yenilenmesini teşvik ettiği gözlemlenmiştir (Sugihara vd., 2020).

İnsanlarda iskelet kasları, vücudun en büyük organlarından biri olup hareket sağlar ve metabolik dengeyi korur. İskelet kaslarının yaşla birlikte azalan kütlesi ve fonksiyonu sarkopeniye yol açabilir. İskelet kaslarında yaşlanma ile ilişkili sorunlara karşı senolitik tedavinin etkileri henüz tam olarak araştırılmamış olsa da, egzersiz veya fiziksel aktivitenin potansiyel olarak uygun maliyetli bir senolitik tedavi yöntemi olabileceği literatürde önerilmektedir (Chen vd., 2021; Zhu vd., 2015).

2.7. Senolitiklerin cilt üzerindeki etkileri

Cilt yaşlanması, izolasyon kaybı ve patojenlere karşı korumanın azalması, tahrişin artması, yara iyileşmesinin bozulması, kansere karşı duyarlılığın artması çeşitli patolojik değişikliklerle ilişkilidir.

Yaşlanan hücreler, zamanla dermis ve epidermiste birirmektedir. Bu birikime DNA hasarına yol açan ajanlar (röntgen, ultraviyole radyasyon, sigara dumanı) ve mitokondriyal fonksiyon bozuklukları gibi çeşitli zararlı faktörler neden olabilmektedir (Laberge vd., 2015). Dolayısıyla, cilt yaşlanması, dermis ve epidermisteki yaşlanan hücrelerin birikmesi ve bu hücre birikimini hızlandıran çeşitli zararlı faktörlerin etkisiyle gerçekleşen bir süreçtir. Cilt yaşlanması, çeşitli zararlı dış etmenler ve içsel bozuklukların bir sonucu olarak ortaya çıkan karmaşık bir fizyolojik değişimdir (Velarde vd., 2015).

Cilt yaşlanmasının tedavisi ve önlenmesi için senoterapötik yaklaşımlar üzerinde yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte, 2020 yılında Azazmeh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Bu çalışmada, farelerin epidermisinde transgenik p16INK4a geninin uzun süreli ekspresyonunun, Wnt sinyal yolağının parakrin aktivasyonu yoluyla hiperplazi ve displaziye neden olduğu ve premalign lezyonların gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Önemli bir bulgu ise, ABT263 analogu olan ABT737'nin intraperitoneal uygulanmasının (6 aylık Cdk2a indüksiyonundan

sonra 9 gün boyunca, günde 75 mg/kg, altı kez), p16-pozitif hücreleri ortadan kaldırdığı, Wnt yolağını etkisizleştirdiği ve ardından hiperplaziyi baskıladığı yönündedir (Yosef vd., 2016).

Başka bir çalışmada ise, insan p14ARF geninin indüklendiği çift transgenik bir fare modelinde, epidermisteki yaşlanmış hücrelerin artışının ve bunun sonucunda telojendeki saç foliküllerinin büyümesinin durmasının gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu modelde, çıkıntılı bölgelerdeki sınırlı sayıda kök hücrenin proliferasyon kapasitesi korunmuştur. ABT737'nin ardışık 2 veya 4 gün boyunca intraperitoneal uygulanması (75 mg/kg), epidermis ve saç foliküllerindeki yaşlanmış hücrelerin temizlenmesi ve yeniden proliferasyon için yaşlanmamış hücre popülasyonunun artması ile sonuçlanmıştır. Ancak, senoterapinin cilt yaşlanmasının zararlı etkilerini azaltmadaki potansiyeli hala belirsizdir. Dozaj ve zamanlama konularında daha fazla test ve araştırma gerekmektedir (Yosef vd., 2016).

Lammermann ve meslektaşları, sağlıklı yetişkin donörlerin deri biyopsilerinden izole edilen fibroblastlarda ve keratinositlerde zayıf senolitik aktivite sergileyen *Solidago virgaurea alpestris* bitkisinden bir ekstrakt belirlemişlerdir. Bu bitki özütü, çeşitli SASP bileşenlerinin ifadesini azaltmıştır ve bu hücreler arasındaki negatif parakrin karışmasını iyileştirmiştir. Sistemik skleroz ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı olan 12 hastada yaklaşık 9 ay boyunca dasatinib tedavisi uygulanan ve deride paralel gen ekspresyon profilinin çıkarılmasıyla gerçekleştirilen tek kollu, açık etiketli bir klinik çalışma yapılmıştır. Yalnızca üç (%25) hasta, SASP ve diğer yaşlanmayla ilişkili gen setlerinin cilt ekspresyonundaki azalmayla ilişkili olarak bir miktar klinik iyileşme göstermiştir (Lammermann vd., 2018). Açık etiketli bir faz 1 pilot çalışmada, 3 gün boyunca günde bir kez oral dasatinib (100 mg) ve quercetin (1000 mg) uygulamasının, derinin ve yağ dokularının epidermal tabakasında p16INK4a-pozitif hücreleri %38 ve p21CIP1-pozitif hücreleri %30 oranında azalttığı gösterilmiştir. Tıbbi uygulamaların ve sistemik etkilerin ötesinde, terapötik senolitiklerin kozmetik kullanımının, topikal olarak uygulanan cilt

yaşlanma karşıtı ürünler olarak da uygulama alanı bulması muhtemeldir (Ho ve Dreesen, 2021). Hem tıbbi hem de kozmetik uygulamalarda, klinisyenler, özellikle normal yara iyileşme sürecini bozmamak için, özellikle ameliyat olmayı planlayan veya ameliyattan iyileşme aşamasında olan hastalarda, senolitik tedavi sunarken, yara iyileşmesinde yaşlanmanın önemli fizyolojik rolünü dikkate almalıdır.

2.8. Senolitiklerin sinir sistemi üzerindeki etkileri

Beynin yaşlanma süreci, hafıza, yönelim, dikkat ve bilişte ilerleyici bozulmaya yol açmaktadır. Ayrıca, Alzheimer ve Parkinson başta olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalık için önemli bir risk faktörüdür. Yaşla ilişkili bilişsel gerileme; kronik inflamasyon, değişen otofaji, oksidatif stres hasarı ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli moleküler süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Nörodejeneratif hastalığı olan kişilerin beyninde, yaşlanma belirteçlerinin artan ekspresyonu gözlenmiştir. Yaşlanan hücrelerin temizlenmesinin, sağlıklı yaşlı farelerde beyin fonksiyonunu artırdığı gösterilmiştir(Hou vd., 2019). Parkinson hastalığı, amiloid β kaynaklı nörodejenerasyon, tau protein bağımlı hastalıklar ve nöropsikiyatrik bozukluklar gibi fare modellerinde de, senoterapötik yaklaşımların iyileştirici etkileri tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda, ABT263 (50 mg/kg) veya dasatinib (5-12 mg/kg) ve quercetin (50 mg/kg) kokteylinin farklı tedavi döngüleri ve arınma periyotlarında (11 hafta - 6 ay) kullanıldığı görülmüştür. Senolitik tedaviler, tau fosforilasyonu ve birikimini azaltma, nöroinflamasyonu ve amiloid β yükünü düşürme, bilişsel eksiklikleri iyileştirme gibi olumlu etkilere sahip olmuştur. Sonuç olarak, yaşlanmanın beyin yaşlanmasında ve ilişkili hastalıklarda önemli bir rol oynadığı ve senolitik tedavilerin beyin performansını artırabileceği ortaya konmuştur (Chinta vd., 2018).

Glokom, en sık görülen kronik nörodejeneratif hastalıklardan biri olup dünya çapında geri dönüşü olmayan körlüğün önde gelen nedenidir. Fare modelindeki bir çalışma, dasatinib adlı senolitikin retina fonksiyonlarındaki ve hücresel

yapıdaki glokom kaynaklı kaybı önleyebildiğini göstermiştir. Bununla birlikte, glokomlu 28 hastada yapılan retrospektif bir çalışma, senolitik maruziyetin görme keskinliği veya göz içi basıncı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını ve toksik yan etki göstermediğini ortaya koymuştur. Bu pilot çalışma, senolitik ilaçların insanlarda klinik açıdan anlamlı toksisiteye sahip olmayabileceğini ve kullanımının güvenli olabileceğini ima etmektedir. Şu anda, senolitiklerin Parkinson hastalığı veya Alzheimer hastalığı gibi yaşa bağlı nörolojik ve bilişsel bozukluklar üzerindeki olası yararları bilinmemektedir. Ancak, ikna edici ön klinik çalışmaların ardından, oftalmoloji ve nöroloji alanlarında senolitiklerin (dasatinib, quercetin gibi) faz 1 ve faz 2 klinik çalışmaları devam etmektedir (Rocha vd., 2020).

2.9. Senolitiklerin hematopoetik sistem ve kemik sağlığı üzerine etkileri

Kemik yaşlanması, primer osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür. Kemik homeostazisinin bozulması, kemik oluşumunun baskılanması ve kemik erimesinin artması ile karakterizedir. Kemik homeostazisi, osteoblastların yürüttüğü osteogenez ile osteoklastların yürüttüğü osteoklastogenez arasındaki dinamik dengeye dayanmaktadır (Li vd., 2017). Kemik iliğindeki hematopoez, hem hematopoietik hem de hematopoietik olmayan hücreleri içerir. Osteoblastlar ve osteoprogenitör hücreler de dahil olmak üzere hematopoietik olmayan stromal hücreler, hematopoietik kök hücrelerin korunmasını destekler (Lee vd., 2019).

Yaşlanma ve genotoksik stres, bu kök hücrelerin hücrel yaşlanmasına neden olmaktadır. Hem farelerde hem de insanlarda, osteoprogenitör hücrelerin fonksiyonları daha sonra azalır. Yani, kemik homeostazisindeki bu değişiklikler, kemik yaşlanması ve osteoporoz gelişimi için önemli bir temeli oluşturur. Yaşlanan kök hücrelerin ve stromal hücrelerin fonksiyonel bozulması, kemik oluşumu ve yeniden şekillenmesindeki dengenin bozulmasına katkıda bulunmaktadır (Kim vd., 2020).

Son yıllarda, senoterapötik yaklaşımların kemik yaşlanması ve hematopoez yaşlanması üzerindeki potansiyel yararları araştırılmıştır. 2016 yılında yapılan bir

çalışmada, ABT263'ün ölümcül derecede ışınlanmış ve doğal olarak yaşlı farelerde oral kullanımının, ışınlamaya bağlı hematopoietik sistemin erken yaşlanmasını hafiflettiği ve yaşlı hematopoietik kök hücreleri gençleştirdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, ABT263 ve diğer Bcl-xL inhibitörü BH3 mimetiklerinin, trombosit işlevinde bozulmaya yol açabilen trombositopeni ve geçici trombositopati indükleyebileceği de bulunmuştur (Pignolo vd., 2020).

Kemik yeniden şekillenmesi üzerindeki etkilere bakıldığında ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda, yaşlı farelerde dasatinib + quercetin veya ABT263 kullanımının, kemik rezorpsiyonunu azaltırken trabeküler ve kortikal kemik oluşumunu artırdığı gözlenmiştir. Buna karşın, başka bir çalışma, yaşlanan hücrelerin azaltılmasına rağmen ABT263'ün, hem trabeküler kemik hacmini hem de osteoblast işlevini olumsuz etkilediğini göstermiştir. Bu nedenle, senoterapötik yaklaşımların yaşa bağlı kemik kaybı ve hematopoietik yenilenmedeki bozulmalara karşı uygun bir çözüm olup olmadığı net değildir. Daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Lee vd., 2019).

2.10. Senolitiklerin böbrek fonksiyonu üzerine etkileri

Yaşlı insanların böbrekleri, azalmış fonksiyon, değişen homeostaz, uyumsuz onarım ve hem akut hem de kronik böbrek hasarına karşı artan duyarlılık ile karakterizedir. Son on yılda, hücresel yaşlanmanın, böbrek de dahil olmak üzere birçok organda yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıkların tetiklenmesindeki önemli rolü ortaya çıkmıştır (Melk vd., 2005). Deneysel veriler, böbrek yaşlanmasında tübüler epitel hücrelerinin sıklıkla rol oynadığını göstermektedir. 2016 yılında, Baker ve ekibi, INK-ATTAC transgenik fare modelini kullanarak, yaşlanan hücrelerin genetik ablasyonunun etkilerini incelemiştir. Bu modelde, yaş arttıkça proksimal tübüler epitel hücrelerinde yaşlanma gözlenmiştir (Baker vd., 2016).

Başka bir fare modelinde, iskemi-reperfüzyon hasarından sonra, nükleer p21 cip1 (CDK ile etkileşime giren protein 1) proksimal ve distal nefronlarda lokalize olmuş, ancak glomerüler alanda görülmemiştir. Diğer böbrek hücre tipleri, podositler, paryetal epitel ve vasküler düz kas hücreleri de yaşlanma belirteçleri

açısından pozitif sinyaller vermiştir. Özetle, böbrek yaşlanmasında tübüler epitel hücreleri önemli rol oynamakta, ancak diğer böbrek hücre tipleri de yaşlanma gösterdiği belirtilmektedir.

Yaşlı veya ışınlanmış hayvan modellerinden kronik olarak yaşlanan hücrelerin temizlenmesi, böbrek de dahil olmak üzere birçok organa fayda sağlar. Ancak böbrek yaşlanması her zaman zararlı değildir. Örneğin, akut yaşlanmanın yararlı etkilere sahip olduğu ve farelerde tek taraflı üreteral obstrüksiyon modellerinde antifibrotik mekanizmalara katkıda bulunduğu, bunun da tübüler hasara ve ardından renal fibrozise yol açtığı gözlemlenmiştir. Tek taraflı üreteral obstrüksiyona maruz kalan INK4 nakavt farelerde yapılan çalışmalar, p16INK4A'nın inflamasyonu ve hücre çoğalmasını azaltmada önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir. Yalnızca transgenik farelere dayanan deneylerin sonuçları, in vivo görülen yaşlanan hücrelerin spektrumlarını tam olarak karakterize edemeyebilir; bu, senolitiklerin kullanımının, böbrekteki yaşlanan hücrelerin ortadan kaldırılmasının etkisini araştırmak için geçerli bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bugüne kadar bu ilaçların kullanımını araştıran sadece birkaç çalışma vardır. Baar ve arkadaşlarının 2017 yılında *Cell* dergisinde yayımladığı çalışmada, FOXO4-DRI adlı bir peptid geliştirilerek yaşlanmış hücrelerdeki FOXO4 ile p53 etkileşimi bozulmuş ve bu sayede p53'ün nükleus dışına çıkarak apoptozu tetiklemesi sağlanmıştır. Bu müdahale, yaşlanmış hücrelerin seçici olarak ortadan kaldırılmasına ve doku homeostazının yeniden sağlanmasına yol açmıştır. Fare modellerinde yapılan deneylerde, FOXO4-DRI tedavisiyle böbrek fonksiyonlarında iyileşme, tüy yoğunluğunda artış ve genel sağlık durumunda düzelme gözlemlenmiştir. Bu bulgular, FOXO4-DRI'nin yaşlanma ve kemoterapi gibi durumlarda biriken yaşlanmış hücreleri hedef alarak potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini göstermektedir. Ayrıca Mylonas ve arkadaşları yaşlı ve ışınlanmış farelerin ABT263 ile tedavisinin, yaşlanan hücrelerin sayısını azalttığını ve böbreklerin yenilenmesini yeniden sağladığını, tübüler çoğalmanın arttığını, fonksiyonun iyileştiğini ve iskemi-

reperfüzyon hasarından sonra fibrozisin azaldığını göstermiştir (Mylonas vd., 2021).

Açık etiketli, faz 1 pilot çalışmada, obezite ve diyabetik böbrek hastalığı olan dokuz hastaya 3 gün boyunca oral dasatinib (100 mg) ve quercetin (1000 mg) oral olarak uygulanmıştır. Tedavinin tamamlanmasından 11 gün sonra karın deri altı yağ dokusundan eksizyonel biyopsiler alınmıştır. Ana bulgular, yaşlanan hücre belirteçlerinde ve makrofaj içeriğinde önemli bir azalma, adipogenik progenitorlerde önemli bir artış, SASP'de önemli bir azalma ve hiçbir ciddi yan etkinin olmamasıdır (Hickson vd., 2019). Bu çalışma metabolik ve böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri bildirmemiştir.

3. Sonuç

Son yıllarda yaşlanmanın moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, yaşlanmış hücrelerin vücut üzerindeki olumsuz etkileri giderek daha fazla ilgi görmeye başlamıştır. Bu hücrelerin seçici olarak ortadan kaldırılmasını hedefleyen senolitik bileşikler hem deneysel çalışmalarda hem de erken faz klinik denemelerde umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Özellikle dasatinib, quercetin, navitoclax ve ABT263 gibi bileşiklerin çeşitli doku ve sistemlerde yaşlanmaya bağlı bozulmaları azaltabildiği ve fizyolojik fonksiyonları iyileştirebildiği gösterilmiştir (Guo vd., 2024).

Bu derlemede ele alınan bulgular, senolitik ajanların kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, diyabet, osteoporoz ve cilt yaşlanması gibi çok sayıda kronik hastalıkla mücadelede terapötik potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır. Hayvan modellerinde elde edilen veriler, yaşlanmış hücrelerin temizlenmesinin yalnızca semptomları hafifletmekle kalmadığını, aynı zamanda doku rejenerasyonunu da desteklediğini göstermektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalar henüz sınırlı sayıda olup, daha geniş ölçekli, uzun vadeli ve kontrollü klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Senolitik tedavilerin güvenliği ve doz zamanlaması, özellikle uzun dönem kullanımda ortaya çıkabilecek olası yan etkiler açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Bununla

birlikte, "vur-kaç" şeklinde aralıklı uygulama protokollerinin, bu tedavilerin etkinliğini artırırken toksisite riskini azaltabileceği öngörülmektedir. Sonuç olarak, senolitik bileşikler, yaşlanma biyolojisine dayalı yeni nesil tedavilerin kapısını aralamakta; yaşla ilişkili hastalıkların önlenmesi ve yönetilmesinde çığır açabilecek bir potansiyel taşımaktadır. Ancak bu potansiyelin klinik pratiğe aktarılabilmesi için multidisipliner araştırmaların sürdürülmesi, etik ve güvenlik standartlarının titizlikle gözetilmesi gerekmektedir.

Kaynakça

- Anderson, R., Lagnado, A., Maggiorani, D., Walaszczyk, A., Dookun, E., Chapman, J., Birch, J., Salmonowicz, H., Ogrodnik, M., Jurk, D., Proctor, C., Correia-Melo, C., Victorelli, S., Fielder, E., Berlinguer-Palmini, R., Owens, A., Greaves, L. C., Kolsky, K. L., Parini, A.,...Passos, J. F. (2019). Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence. *EMBO J*, 38(5). <https://doi.org/10.15252/emboj.2018100492>
- Baker, D. J., Childs, B. G., Durik, M., Wijers, M. E., Sieben, C. J., Zhong, J., Saltness, R. A., Jeganathan, K. B., Verzosa, G. C., Pezeshki, A., Khazaie, K., Miller, J. D., ve van Deursen, J. M. (2016). Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature*, 530(7589), 184-189. <https://doi.org/10.1038/nature16932>
- Chang, M., Dong, Y., Cruickshank-Taylor, A. B., Gnawali, G., Bi, F., & Wang, W. (2024). Senolytic Prodrugs: A Promising Approach to Enhancing Senescence-Targeting Intervention. *Chembiochem : a European journal of chemical biology*, 25(22), e202400355. <https://doi.org/10.1002/cbic.202400355>.
- Chen, X. K., Yi, Z. N., Wong, G. T., Hasan, K.M.M., Kwan, J.S., Ma, A.C., & Chang, R.C. (2021). Is exercise a senolytic medicine? A systematic review. *Aging Cell*, 20(1), e13294. <https://doi.org/10.1111/accel.13294>
- Chinta, S.J., Woods, G., Demaria, M., Rane, A., Zou, Y., McQuade, A., Rajagopalan, S., Limbad, C., Madden, D.T., Campisi, J., & Andersen, J.K. (2018). Cellular Senescence Is Induced by the Environmental Neurotoxin Paraquat and Contributes to Neuropathology Linked to Parkinson's Disease. *Cell Rep*, 22(4), 930-940. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.092>
- Dimri, G. P., Lee, X., Basile, G., Acosta, M., Scott, G., Roskelley, C., ... & Pereira-Smith, O. (1995). A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(20), 9363-9367.

- Dookun, E., Walaszczyk, A., Redgrave, R., Palmowski, P., Tual-Chalot, S., Suwana, A., Chapman, J., Jirkovsky, E., Donastorg Sosa, L., Gill, E., Yausep, O. E., Santin, Y., Mialet-Perez, J., Andrew Owens, W., Grieve, D., Spyridopoulos, I., Taggart, M., Arthur, H. M., Passos, J. F., & Richardson, G. D. (2020). Clearance of senescent cells during cardiac ischemia-reperfusion injury improves recovery. *Aging Cell*, 19(10), e13249. <https://doi.org/10.1111/accel.13249>
- Getz, G. S., & Reardon, C. A. (2012). Animal models of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32(5), 1104-1115. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.237693>
- Guo, Y., Tian, G., Chen, X., Hou, Y., Zhang, X., Xue, X., Zhao, L., & Wu, Y. (2023). GL-V9 ameliorates liver fibrosis by inhibiting TGF-beta/smad pathway. *Exp Cell Res*, 425(1), 113521. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2023.113521>
- Guo, X., Wen, S., Wang, J., Zeng, X., Yu, H., Chen, Y., Zhu, X., & Xu, L. (2024). Senolytic combination of dasatinib and quercetin attenuates renal damage in diabetic kidney disease. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 130, 155705. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155705>.
- Hickson, L. J., Langhi Prata, L. G. P., Bobart, S. A., Evans, T. K., Giorgadze, N., Hashmi, S. K., Herrmann, S. M., Jensen, M. D., Jia, Q., Jordan, K. L., Kellogg, T. A., Khosla, S., Koerber, D. M., Lagnado, A. B., Lawson, D. K., LeBrasseur, N. K., Lerman, L. O., McDonald, K. M., McKenzie, T. J.,...Kirkland, J. L. (2020). Corrigendum to 'Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease' *EBioMedicine* 47 (2019) 446-456. *EBioMedicine*, 52, 102595. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.12.004>
- Hickson, L. J., Langhi Prata, L. G. P., Bobart, S. A., Evans, T. K., Giorgadze, N., Hashmi, S. K., Herrmann, S. M., Jensen, M. D., Jia, Q., Jordan, K. L.,

- Kellogg, T. A., Khosla, S., Koerber, D. M., Lagnado, A. B., Lawson, D. K., LeBrasseur, N. K., Lerman, L. O., McDonald, K. M., McKenzie, T. J.,...Kirkland, J. L. (2019). Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine*, 47, 446-456. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.069>
- Ho, C. Y., & Dreesen, O. (2021). Faces of cellular senescence in skin aging. *Mech Ageing Dev*, 198, 111525. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111525>
- Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 15(10), 565-581. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7>
- Hubackova, S., Davidova, E., Rohlenova, K., Stursa, J., Werner, L., Andera, L., Dong, L., Terp, M. G., Hodny, Z., Ditzel, H. J., Rohlena, J., & Neuzil, J. (2019). Selective elimination of senescent cells by mitochondrial targeting is regulated by ANT2. *Cell Death Differ*, 26(2), 276-290. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0118-3>
- Kim, H. N., Xiong, J., MacLeod, R. S., Iyer, S., Fujiwara, Y., Cawley, K. M., Han, L., He, Y., Thostenson, J. D., Ferreira, E., Jilka, R. L., Zhou, D., Almeida, M., & O'Brien, C. A. (2020). Osteocyte RANKL is required for cortical bone loss with age and is induced by senescence. *JCI Insight*, 5(19). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138815>
- Kirkland, J. L., & Tchkonja, T. (2020). Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med*, 288(5), 518-536. <https://doi.org/10.1111/joim.13141>
- Laberge, R. M., Sun, Y., Orjalo, A. V., Patil, C. K., Freund, A., Zhou, L., Curran, S. C., Davalos, A. R., Wilson-Edell, K. A., Liu, S., Limbad, C., Demaria, M., Li, P., Hubbard, G. B., Ikeno, Y., Javors, M., Desprez, P. Y., Benz, C. C., Kapahi, P.,...Campisi, J. (2015). MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A

translation. *Nat Cell Biol*, 17(8), 1049-1061.
<https://doi.org/10.1038/ncb3195>

Lammermann, I., Terlecki-Zaniewicz, L., Weinmullner, R., Schosserer, M., Dellago, H., de Matos Branco, A. D., Autheried, D., Sevcnikar, B., Kleissl, L., Berlin, I., Morizot, F., Lejeune, F., Fuzzati, N., Forestier, S., Toribio, A., Tromeur, A., Weinberg, L., Higareda Almaraz, J. C., Scheideler, M.,...Grillari, J. (2018). Blocking negative effects of senescence in human skin fibroblasts with a plant extract. *NPJ Aging Mech Dis*, 4, 4.
<https://doi.org/10.1038/s41514-018-0023-5>

Lee, J., Yoon, S. R., Choi, I., & Jung, H. (2019). Causes and Mechanisms of Hematopoietic Stem Cell Aging. *Int J Mol Sci*, 20(6).
<https://doi.org/10.3390/ijms20061272>

Li, H., Liu, P., Xu, S., Li, Y., Dekker, J. D., Li, B., Fan, Y., Zhang, Z., Hong, Y., Yang, G., Tang, T., Ren, Y., Tucker, H. O., Yao, Z., & Guo, X. (2017). FOXPI controls mesenchymal stem cell commitment and senescence during skeletal aging. *J Clin Invest*, 127(4), 1241-1253.
<https://doi.org/10.1172/JCI89511>

Liguori, I., et al., *Oxidative stress, aging, and diseases*. Clin Interv Aging, 2018.13: p. 757 772.

Mannarino, M., Cherif, H., Ghazizadeh, S., Martinez, OW, Sheng, K., Cousineau, E., Lee, S., Millecamps, M., Gao, C., Gilbert, A., Peirs, C., Naeini, RS, Ouellet, JA, S Stone, L. ve Haglund, L. (2025). Bel ağrisında senolitik tedavi. *Bilim ilerlemeleri*, 11 (11), eadr1719.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.adr1719>.

Melk, A., Schmidt, B. M., Vongwiwatana, A., Rayner, D. C., & Halloran, P. F. (2005). Increased expression of senescence-associated cell cycle inhibitor p16INK4a in deteriorating renal transplants and diseased native kidney. *Am J Transplant*, 5(6), 1375-1382. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00846.x>

Mylonas, K. J., O'Sullivan, E. D., Humphries, D., Baird, D. P., Docherty, M. H.,

- Neely, S. A., Krimpenfort, P. J., Melk, A., Schmitt, R., Ferreira-Gonzalez, S., Forbes, S. J., Hughes, J., & Ferenbach, D. A. (2021). Cellular senescence inhibits renal regeneration after injury in mice, with senolytic treatment promoting repair. *Sci Transl Med*, 13(594). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb0203>
- Moaddel, R., et al., *Identification of gingerenone A as a novel senolytic compound*. PLoS One, 2022. 17(3): p. e0266135.
- Palmer, A. K., Xu, M., Zhu, Y., Pirtskhalava, T., Weivoda, M. M., Hachfeld, C. M., Prata, L. G., van Dijk, T. H., Verkade, E., Casacang-Verzosa, G., Johnson, K. O., Cubro, H., Doornebal, E. J., Ogrodnik, M., Jurk, D., Jensen, M. D., Chini, E. N., Miller, J. D., Matveyenko, A.,...Kirkland, J. L. (2019). Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction. *Aging Cell*, 18(3), e12950. <https://doi.org/10.1111/acer.12950>
- Park, S.S., et al., *Senescent tumor cells: an overlooked adversary in the battle against cancer*. Exp Mol Med, 2021. 53(12): p. 1834-1841.
- Pignolo, R. J., Passos, J. F., Khosla, S., Tchkonja, T., & Kirkland, J. L. (2020). Reducing Senescent Cell Burden in Aging and Disease. *Trends Mol Med*, 26(7), 630-638. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.03.005>
- Raffaele, M., & Vinciguerra, M. (2022). The costs and benefits of senotherapeutics for human health. *Lancet Healthy Longev*, 3(1), e67-e77. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00300-7](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00300-7)
- Rocha, L. R., Nguyen Huu, V. A., Palomino La Torre, C., Xu, Q., Jabari, M., Krawczyk, M., Weinreb, R. N., & Skowronska-Krawczyk, D. (2020). Early removal of senescent cells protects retinal ganglion cells loss in experimental ocular hypertension. *Aging Cell*, 19(2), e13089. <https://doi.org/10.1111/acer.13089>
- Roos, C. M., Zhang, B., Palmer, A. K., Ogrodnik, M. B., Pirtskhalava, T., Thalji, N. M., Hagler, M., Jurk, D., Smith, L. A., Casacang-Verzosa, G., Zhu, Y., Schafer, M. J., Tchkonja, T., Kirkland, J. L., & Miller, J. D. (2016). Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction

- in aged or atherosclerotic mice. *Aging Cell*, 15(5), 973-977.
<https://doi.org/10.1111/accel.12458>
- Rouault, C., Marcelin, G., Adriouch, S., Rose, C., Genser, L., Ambrosini, M., Bichet, J. C., Zhang, Y., Marquet, F., Aron-Wisnewsky, J., Poitou, C., Andre, S., Derumeaux, G., Guerre-Millo, M., & Clement, K. (2021). Senescence-associated beta-galactosidase in subcutaneous adipose tissue associates with altered glycaemic status and truncal fat in severe obesity. *Diabetologia*, 64(1), 240-254. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05307-0>
- Samaraweera, L., Adomako, A., Rodriguez-Gabin, A., & McDaid, H. M. (2017). A Novel Indication for Panobinostat as a Senolytic Drug in NSCLC and HNSCC. *Sci Rep*, 7(1), 1900. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01964-1>
- Sousa-Victor, P., Gutarra, S., Garcia-Prat, L., Rodriguez-Ubreva, J., Ortet, L., Ruiz-Bonilla, V., Jardi, M., Ballestar, E., Gonzalez, S., Serrano, A. L., Perdiguero, E., & Munoz-Canoves, P. (2014). Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence. *Nature*, 506(7488), 316-321. <https://doi.org/10.1038/nature13013>
- Sugihara, H., Teramoto, N., Nakamura, K., Shiga, T., Shirakawa, T., Matsuo, M., Ogasawara, M., Nishino, I., Matsuwaki, T., Nishihara, M., & Yamanouchi, K. (2020). Cellular senescence-mediated exacerbation of Duchenne muscular dystrophy. *Sci Rep*, 10(1), 16385. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73315-6>
- Velarde, M. C., Demaria, M., Melov, S., & Campisi, J. (2015). Pleiotropic age-dependent effects of mitochondrial dysfunction on epidermal stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(33), 10407-10412. <https://doi.org/10.1073/pnas.1505675112>
- Walaszczyk, A., Dookun, E., Redgrave, R., Tual-Chalot, S., Victorelli, S., Spyridopoulos, I., Owens, A., Arthur, H. M., Passos, J. F., & Richardson, G. D. (2019). Pharmacological clearance of senescent cells improves

- survival and recovery in aged mice following acute myocardial infarction. *Aging Cell*, 18(3), e12945. <https://doi.org/10.1111/accel.12945>
- Xu, M., Palmer, A.K., Ding, H., Weivoda, M.M., Pirtskhalava, T., White, T.A., Sepe, A., Johnson, K.O., Stout, M. B., Giorgadze, N., Jensen, M.D., LeBrasseur, N.K., Tchkonina, T., & Kirkland, J. L. (2015). Targeting senescent cells enhances adipogenesis and metabolic function in old age. *Elife*, 4, e12997. <https://doi.org/10.7554/eLife.12997>
- Yang, Z., Potenza, D.M., & Ming, X.F. (2025). Is Senolytic Therapy in Cardiovascular Diseases Ready for Translation to Clinics?. *Biomolecules*, 15(4), 545. <https://doi.org/10.3390/biom15040545>
- Yosef, R., Pilpel, N., Tokarsky-Amiel, R., Biran, A., Ovadya, Y., Cohen, S., Vadai, E., Dassa, L., Shahar, E., Condiotti, R., Ben-Porath, I., & Krizhanovsky, V. (2016). Directed elimination of senescent cells by inhibition of BCL-W and BCL-XL. *Nat Commun*, 7, 11190. <https://doi.org/10.1038/ncomms11190>
- Zaragosi, L. E., Wdziekonski, B., Villageois, P., Keophiphath, M., Maumus, M., Tchkonina, T., Bourlier, V., Mohsen-Kanson, T., Ladoux, A., Elabd, C., Scheideler, M., Trajanoski, Z., Takashima, Y., Amri, E. Z., Lacasa, D., Sengenès, C., Ailhaud, G., Clement, K., Bouloumie, A.,...Dani, C. (2010). Activin a plays a critical role in proliferation and differentiation of human adipose progenitors. *Diabetes*, 59(10), 2513-2521. <https://doi.org/10.2337/db10-0013>
- Zhu, Y., Tchkonina, T., Pirtskhalava, T., Gower, A. C., Ding, H., Giorgadze, N., Palmer, A. K., Ikeno, Y., Hubbard, G. B., Lenburg, M., O'Hara, S. P., LaRusso, N. F., Miller, J. D., Roos, C. M., Verzosa, G. C., LeBrasseur, N. K., Wren, J. D., Farr, J. N., Khosla, S.,...Kirkland, J. L. (2015). The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*, 14(4), 644-658. <https://doi.org/10.1111/accel.12344>