

HASTALIKLARIN MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ

Editör

AYŞE NUR PEKTAŞ



BİDGE Yayınları

HASTALIKLARIN MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ

Editör: AYŞE NUR PEKTAŞ

ISBN: 978-625-372-896-0

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 20.12.2025

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

PATOJEN GENOMİĞİ: MODERN BULAŞICI HASTALIKLARIN YÖNETİMİ İÇİN BİR YOL HARİTASI.....	4
AYŞE NUR PEKTAŞ	4
GENOMİK ÇAĞDA MOLEKÜLER EPIDEMİYOLOJİ: METAGENOMİK VE KÜRESEL SÜRVEYANSIN ENTEGRASYONU	31
AYŞE NUR PEKTAŞ	31
BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN KANSER ÜZERİNDEKİ ROLLERİ	60
ŞEYDA BERK.....	60
KANSER KÖK HÜCRELERİ: TÜMÖROJENEZ, TEDAVİ DİRENCİ VE HEDEFLİ TERAPİ STRATEJİLERİ	79
ŞEYDA BERK.....	79
İNSÜLİN DİRENCİ VE KRONİK İNFLAMASYON: KISIR DÖNGÜ	103
BİNNUR KÖKSAL	103

PATOJEN GENOMİĞİ: MODERN BULAŞICI HASTALIKLARIN YÖNETİMİ İÇİN BİR YOL HARİTASI

AYŞE NUR PEKTAŞ¹

Giriş

Yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisinin ortaya çıkışı, bulaşıcı hastalık araştırmaları ve halk sağlığı mikrobiyolojisi alanını geri dönülmez bir şekilde dönüştürerek, genomik gözetim ve hassas tanı çağına öncülük etmiştir. Bu teknolojik devrim, paradigmayı bilinen patojenlerin hedeflenmiş tespitinden, mikrobiyal genetik materyalin kapsamlı ve tarafsız bir şekilde incelenmesine kaydırarak, salgınların yüksek çözünürlüklü izlenmesini, antimikrobiyal direncin (AMR) tahminini ve klinik örneklerden doğrudan yeni patojenlerin keşfedilmesini mümkün kılmıştır. Patojen genomiklerinin gücü, COVID-19 pandemisi sırasında, küresel dizileme çalışmaları SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkışını ve yayılımını neredeyse gerçek zamanlı olarak izleyerek, dünya çapındaki tedavi ve halk sağlığı müdahalelerini doğrudan bilgilendirdiği zaman açıkça gösterilmiştir (Gardy & Loman, 2018;

¹Dr. Öğr. Gör., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, CÜTAM, Orcid: 0000-0001-5621-2844

O'Toole vd., 2021). Bununla birlikte, klinik bir örnekten eyleme geçirilebilir genomik zekaya giden yol sadece ilk bölümdür. Patojen genomiklerinin gerçek önemi, immünoloji, onkoloji, çevre bilimi ve etik gibi çeşitli alanlarla kesişen ve onları zenginleştiren temel, disiplinler arası bir eksen olarak oynadığı rolde yatmaktadır. Bu bölüm, entegre NGS iş akışının ayrıntılı bir açıklamasını sunarken, onu bu geniş ve yakınsak bilimsel ortam içinde konumlandırmaktadır. Teknik kavramları somut, yayınlanmış örneklerle destekleyerek, patojen genomiklerinin ters aşılama "Tek Sağlık" gözetimine kadar çeşitli uygulamalar için nasıl kritik bir veri akışı görevi gördüğünü göstermekte ve aynı zamanda bu veri açısından zengin geleceğin beraberinde getirdiği derin etik ve toplumsal sonuçları da ele almaktadır.

Genom Dizileme Stratejisi Seçimi: Hedefli Hassasiyetten Keşifsel Bulguya

Herhangi bir genomik araştırmadaki ilk ve en kritik karar, uygun bir dizileme stratejisinin seçimidir; bu seçim, belirli klinik soruya, örnek tipine ve mevcut kaynaklara bağlıdır. Genel olarak, bu stratejiler, her birinin kendine özgü uygulamaları, güçlü yönleri ve sınırlamaları olan hedefli ve hedefsiz (rastgele) yaklaşımlar olarak kategorize edilebilir (Goodwin vd., 2016). Amplikon dizileme ve hibrit yakalama zenginleştirme gibi hedefli yöntemler, önceden tanımlanmış genomik lokusları sorgulamak için hassasiyeti ve maliyet verimliliğini en üst düzeye çıkarır (Mamanova vd., 2010). Yüksek verimli gözetimin temel taşı olan amplikon dizileme, SARS-CoV-2'nin küresel genomik epidemiyolojisinde etkili olmuştur. ARTIC Ağı tarafından geliştirilen protokoller, dünya çapındaki laboratuvarların, düşük viral yüke sahip örneklerden bile on binlerce viral genom üretmesini sağlayarak Delta ve Omicron gibi Endişe Verici Varyantların (VOC'ler) hızlı bir şekilde tanımlanmasını kolaylaştırmıştır (Tyson vd., 2020). Birleşik Krallık ve Güney

Afrika'daki çalışmalarda belirlenen bu merkezi olmayan, ampikon tabanlı yaklaşım, ölçeklenebilir, gerçek zamanlı genomik gözetimin sadece mümkün değil, aynı zamanda pandemiye müdahale için de gerekli olduğunu kanıtlamıştır (O'Toole vd., 2021; Viana vd., 2022). Bakteriyel topluluk analizi için, 16S rRNA gen ampikon dizilemesi, sağlıklı insanlardaki mikrobiyal ekolojiyi haritalamak ve böylece hastalıkta disbiyozu anlamak için bir temel oluşturmak amacıyla İnsan Mikrobiyom Projesi gibi dönüm noktası niteliğindeki çalışmalarda kullanılmış olması nedeniyle temel bir yöntem olmaya devam etmektedir(Huttenhower vd., 2012).

Hedef daha büyük veya daha yaygın olduğunda, örneğin kapsamlı bir antimikrobiyal direnç genleri kümesi gibi, hibrit yakalama zenginleştirme güçlü bir alternatif sunar. PCR'ın aksine, primer yanlılığına daha az duyarlıdır ve kesintili genomik bölgeler boyunca yerleştirme yapabilir. Bu, karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*'nin Avrupa çapındaki bir çalışmada örneklendirilmiştir; burada özel bir yakalama paneli, hastaneler genelinde salgınları yönlendiren plazmit kaynaklı direnç genlerinin karmaşık mozaikini ortaya çıkararak, geleneksel tipleme yöntemleriyle gizlenen bilgiler sağlamıştır (David vd., 2019). Buna karşılık, hedeflenmemiş rastgele dizileme hipotez içermeyen bir yaklaşım benimser. Bakteriyel izolatların tüm genom dizilemesi (WGS), salgın araştırması için altın standart haline gelmiştir. Birleşik Krallık'tan çıkış açan bir çalışma, *Clostridioides difficile* bulaşmasını yeniden değerlendirmek için WGS'yi kullanmıştır ve hastane kaynaklı olduğu düşünülen vakaların neredeyse yarısının genetik olarak farklı olduğunu ortaya koyarak, yerleşik enfeksiyon kontrol varsayımlarına meydan okumuştur (Eyre vd., 2013). Bu arada, klinik örneklerle doğrudan uygulanan shotgun metagenomik dizileme (mNGS), tanısal mikrobiyolojinin öncüsü konumundadır. Patojen keşfi kapasitesi, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki

nöroleptospiroz vakalarında ve İsviçre'de ısıtıcı-soğutucu cihazlarla bağlantılı yaygın *Mycobacterium chimaera* enfeksiyonlarında çarpıcı bir şekilde gösterilmiştir; burada mNGS, tüm geleneksel testlerin başarısız olduğu durumlarda etken maddeleri belirleyerek, hayat kurtarıcı müdahalelere doğrudan rehberlik etmiştir (Sax vd., 2015; Wilson vd., 2014). mNGS'nin faydası, Çin'de merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının teşhisi için yürütülenler gibi büyük ölçekli prospektif çalışmalarda daha da doğrulanmakta olup, bilinmeyen etiyojili ciddi enfeksiyonlar için üstün duyarlılığını ve birinci basamak tanı aracı olma potansiyelini göstermektedir (Xing vd., 2020).

Biyoinformatik İşlem Hattı: Ham Verileri Biyolojik Bilgiye Dönüştürme

NGS platformları tarafından üretilen verilerin muazzam hacmi ve karmaşıklığı, milyarlarca kısa DNA okumasını yorumlanabilir sonuçlara dönüştürmek için sağlam, çok katmanlı bir biyoinformatik işlem hattını gerektirir (Koboldt vd., 2013). Yolculuk, ham verilerin bütünlüğünü değerlendirmek ve sonraki analizlerden önce sistematik sapmaları belirlemek için kritik bir adım olan birincil kalite kontrol (QC) ve ön işleme ile başlar (Leggett vd., 2013). FastQC ve MultiQC gibi araçlar, baz başına dizi kalitesi, adaptör kontaminasyonu ve nükleotid bileşiminin temel görselleştirmelerini sağlayarak, başarısız çalıştırmaların veya düşük kaliteli örneklerin toplu olarak tanımlanmasına olanak tanır (Leggett vd., 2013). Trimmomatic veya Cutadapt'taki algoritmalar kullanılarak yapılan sonraki adaptör kırma ve kalite filtreleme, artık adaptör dizileri veya düşük kaliteli bazlar, sonraki hizalama ve varyant çağırma doğruluğunu ciddi şekilde tehlikeye atabileceğinden, vazgeçilmez adımlardır (Bolger vd., 2014). İzole WGS için, işlenmiş okumalar daha sonra bir referans genoma hizalanır. Hizalama aracının seçimi çok önemlidir; BWA-MEM kısa

okumalar için referans noktası olsa da Oxford Nanopore ve PacBio'dan gelen uzun okuma teknolojilerinin yükselişi, karmaşık genomik bölgeleri çözümlemek ve bakteri genomlarını tamamlamak için artık vazgeçilmez olan *minimap2* gibi optimize edilmiş hizalama araçlarının geliştirilmesini sağlamıştır (Li, 2013, 2018). Özellikle hassas varyant tespiti için temiz, analize hazır bir BAM dosyası üretmek için, çift işaretleme, ekleme/çıkarma bölgeleri etrafındaki yerel yeniden hizalama ve baz kalite puanı yeniden kalibrasyonu (BQSR) dahil olmak üzere hizalama sonrası iyileştirme şarttır.

Tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP'ler) ve referansa göre ekleme/çıkarma (indeller) varyasyonlarını belirleme süreci olan varyant tespiti, genomik epidemiyolojinin kalbinde yer alır (Nielsen vd., 2011). Haploid bakteri genomları için, Snippy ve CDC'nin Bact-BRED'i gibi işlem hatları, doğruluk ve hız için optimize edilmiştir ve genellikle yanlış pozitifleri en aza indirmek için konsensüs tabanlı yaklaşımlar uygular (Seemann, 2014). Ancak, kronik enfeksiyonlarda veya ilaç direncinin ortaya çıkışında görüldüğü gibi, bir konakçı içindeki karışık enfeksiyonlar veya düşük frekanslı varyantlar için zorluk daha da artar ve %1'in altındaki frekanslarda alt popülasyonları tespit edebilen özel algoritmalara ihtiyaç duyulur (Aszódi, 2012; Kennedy vd., 2014; Wilm vd., 2012). Danimarka'da kistik fibrozlu hastalarda kalıcı *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonları üzerine yapılan gelişmiş bir çalışmada, antibiyotik direncini sağlayan alt popülasyonların dinamik, konakçı içi evrimini izlemek için derin dizileme ve özel varyant belirleyicileri kullanılmıştır ve standart kültür yöntemlerinin yakalayamadığı karmaşık bir evrimsel manzarayı ortaya çıkarabilmişlerdir (Marvig vd., 2015).

Ancak işin metagenomiğinde, analitik yol izolat analizinden önemli ölçüde farklılaşır. Yüksek verimli dizileme teknolojileri ve bir dizi hesaplamalı işlem hattı, mikrobiyolojiyi dönüştüren

"shotgun" metagenomik yöntemlerinde bir araya getirilmiştir. Bununla birlikte, özellikle yüksek karmaşıklıkta örnekler veya dizilenmiş genomlara sınırlı benzerlik gösteren organizmalar içeren ortamlar söz konusu olduğunda hem yerleştirme tabanlı hem de haritalama tabanlı metagenomik profillemeyi etkileyen zorlukların üstesinden gelmek için hesaplamalı yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır (Quince vd., 2017). Konak okumalarının hesaplamalı olarak çıkarılmasından sonra, kalan diziler, mikrobiyal topluluk bileşiminin ölçeklenebilir profilini sağlayan Kraken2 ve Bracken gibi ultra hızlı *k-mer* tabanlı araçlar kullanılarak taksonomik olarak sınıflandırılabilir (Novotný vd., 2017; Wood vd., 2019). Alternatif olarak, okumalar, metagenomik verilerin düzensiz kapsamı ve suş heterojenliği için özel olarak tasarlanmış SPAdes veya MEGAHIT gibi birleştiriciler kullanılarak daha uzun kontiglere *de novo* olarak birleştirilebilir (D. Li vd., 2015; Nurk vd., 2017). Birleştirilen kontigler daha sonra Prokka gibi işlem hatları kullanılarak veya fonksiyonel veri tabanlarıyla karşılaştırılarak genleri tanımlamak için açıklanır (Seemann, 2014). Bu süreç, araştırmacıların kentsel nehir mikrobiyomlarının karmaşık direnç yapısını karakterize etmelerini ve klinik olarak ilgili AMR genlerini barındıran geniş bir mobil genetik element rezervuarını ortaya çıkarmalarını sağlamıştır (B. Li vd., 2015).

Filogenetik ve Filodinamik: Bulaşma ve Evrimin Yeniden İnşası

Yüksek kaliteli genomik varyantlar belirlendikten sonra, bunlar patojen izolatları arasındaki evrimsel ilişkileri yeniden yapılandıran filogenetik analiz için temel oluşturur (Yang & Rannala, 2012). Çekirdek genom çoklu lokus dizi tiplemesi (cgMLST) ve tüm genom SNP tabanlı filogeniler, yüksek çözünürlüklü salgın araştırmaları için standart haline gelmiştir (Grad vd., 2012; Schürch vd., 2018). Bu yaklaşımın gücü, yumurtalarla bağlantılı uzun süreli bir *Salmonella* enteritidis salgınının çok uluslu

bir araştırmasında gösterilmiştir; burada filogenetik, salgın kumesini Avrupa genelindeki arka plan vakalarından açıkça ayırarak, kaynak çiftliklerine kadar hassas bir şekilde izleme olanağı sağlamıştır (Inns vd., 2017). Sahra altı Afrika gibi dşşük kaynaklı ortamlarda, Oxford Nanopore MinION gibi taşınabilir, dşşük maliyetli dizileme platformları, gerçek zamanlı salgın genomikleri için başarıyla kullanılmıştır (Quick vd., 2016). 2018'de Güney Afrika'da yaşanan *Listeria monocytogenes* salgını sırasında, yerel araştırmacılar MinION sekanslama yöntemini kullanarak gerçek zamanlı veri üretebilmiş ve salgına neden olan suşu ve filogenetik bağlamını hızla doğrulayabilmişlerdir (Smith vd., 2019).

Filodinamik modeller, zamansal ve epidemiyolojik verileri entegre ederek filogenetiği genişletir ve bilim insanlarının etkin üreme sayısı (Re), stel büyüme oranları ve en son ortak ataya kadar geçen süre (tMRCA) gibi temel parametreleri tahmin etmelerini sağlar (Khnert vd., 2011; Volz vd., 2013). Batı Afrika'daki 2014-2016 Ebola virüsü salgını sırasında, uluslararası konsorsiyumlar tarafından yürütülen filodinamik analizler, bulaşma dinamikleri hakkında çok önemli bilgiler sağlayarak, çok sayıda sınır ötesi bulaşma olayını ortaya çıkarmıştır (Dudas vd., 2017). Benzer şekilde, influenza ve SARS-CoV-2 gibi hızla evrimleşen RNA virüsleri için, Nextstrain (Hadfield vd., 2018) gibi platformlar, gerçek zamanlı filodinamik görselleştirmeye erişimi sağlayarak, küresel olarak halk sağlığı yetkililerinin ve araştırmacıların viral evrimi ve gıayılımı izlemelerine olanak tanımıştır. Bu analizler sadece geriye dönük değildir; Gelecekteki varyant yörüngeleri ve potansiyel salgın dalgaları hakkında tahmine dayalı bilgiler sunabilmektedir (Bedford vd., 2015; Lemey vd., 2014).

Multidisipliner Bir Eksen Olarak Patojen Genomikleri

Patojen genomik verilerinin faydası epidemiyolojinin çok ötesine uzanarak, çok sayıda bilimsel ve tıbbi disiplin için kritik bir

girdi görevi görür ve böylece yakınsak bir araştırma paradigması için temel bir veri kümesi oluşturur (Armstrong vd., 2019). Bu ham dizi bilgisi, biyoinformatik işlem hatlarından geçirildikten sonra, başlangıçtaki tanı veya gözetim amacını aşar. Epitop tahmininin ters aşı bilimi ve T hücre aşılarının tasarımını mümkün kıldığı immünojenomik için çok yönlü bir alt tabaka haline gelir (Michalik vd., 2016; Taneja vd., 2025; Yurina & Adianingsih, 2022). Onkovirolojide, HPV ve HBV gibi ajanlar için karsinogenez mekanizmalarını aydınlatarak, viral entegrasyon bölgelerinin insan genomuna hassas bir şekilde haritalanmasına olanak tanır (zur Hausen, 2009). Antimikrobiyal yönetim için, genomik veriler direnç fenotipleri için tahmin algoritmalarını besleyerek, tanıyı ampirik tedaviden hassas tedaviye taşır (CRyPTIC_Consortium, 2018). Dahası, Tek Sağlık (One Health) programı çerçevesinde, çevresel rezervuarların metagenomik dizilemesi, direnç genlerinin ve zoonotik tehditlerin ekosistemler genelindeki akışını izler (Destoumieux-Garzón vd., 2018). Bu disiplinler arası fayda, bir patojenin genomunun yalnızca tanımlama için bir barkod olmadığını, aynı zamanda konak-patojen etkileşimini, terapötik duyarlılığı ve biyolojik organizasyonun birden fazla ölçeğinde evrimsel gidişatı bilgilendiren dinamik bir plan olduğunu vurgular.

- İmmünojenomik ve Ters Aşı Bilimi

Patojen genomları, antijen keşfi için birer şablon görevi görür. *Neisseria meningitidis* serogrup B için öncülük edilen ters aşı bilimi, koruyucu bağışıklık tepkilerini tetikleme olasılığı yüksek olan yüzeyde bulunan, korunmuş proteinleri taramak için hesaplama araçları kullanır (Bambini & Rappuoli, 2009; Kelly & Rappuoli, 2005). Genomik gözetim, antijenik bölgelerdeki mutasyonları izleyerek aşı bilimine doğrudan katkıda bulunur. Omicron gibi SARS-CoV-2 VOC'lerinde anahtar spike protein mutasyonlarının tanımlanması, aşı güçlendirici bileşimlerinin güncellenmesi ve

potansiyel bağıışıklık kaçışının değeriendirilmesi için kritik öneme sahiptir; bu süreç, immünogenomik alanının merkezinde yer almaktadır (DeGrace vd., 2022).

- Farmakogenomik ve Hassas Antimikrobiyal Tedavi

Antibiyotik direncinin genomik tahmini, farmakogenomik prensiplerin enfeksiyon hastalıklarına doğrudan uygulanmasını temsil ederek, mikrobiyal genotip ile klinik olarak uygulanabilir fenotip arasındaki boşluğu doldurmaktadır (Ellington vd., 2017). Tüberküloz üzerine CRyPTIC konsorsiyumu tarafından yapılanlar gibi büyük ölçekli çalışmalar, WGS'nin temel birinci basamak ilaçlar için fenotipik ilaç duyarlılığını %95'in üzerinde doğrulukla tahmin edebildiğini ortaya koymuş, genotip tabanlı tedavi rehberliğine zemin hazırlamış ve etkili tedaviye başlama süresini haftalardan günlere indirmiştir (CRyPTIC_Consortium, 2018). Bu yaklaşımın geçerliliği, kapsamlı karşılaştırma çalışmalarıyla gösterildiği gibi, *Mycobacterium tuberculosis*'in ötesinde *Staphylococcus aureus* ve *Enterobacteriaceae* dahil olmak üzere diğer kritik patojenleri de kapsamaktadır (Bradley vd., 2015; Gordon vd., 2014). Konakçı farmakogenomik verilerinin (örneğin, izoniazid için N-asetiltransferaz 2 veya vorikonazol için sitokrom P450 izoformları gibi ilaç metabolize eden enzimlerdeki polimorfizmler) patojen genomik verileriyle gelecekteki entegrasyonu, etkinliği optimize eden ve toksisiteyi en aza indiren gerçekten kişiselleştirilmiş antimikrobiyal rejimler vaat etmektedir (Caudle vd., 2017; Thomas vd., 2025). Bu ikili konakçı-patojen genomik yaklaşım, enfeksiyon hastalıkları tıbbını yeniden tanımlayarak, tedaviyi hem enfekte eden mikrobun hem de enfekte bireyin benzersiz genetik yapısına göre uyarlayabilir.

- Kanser Genomiği ve Onkomikrobiyoloji

Dünya genelindeki kanserlerin yaklaşık %15-20'si enfeksiyon etkenlerine bağlıdır ve bu yük, düşük ve orta gelirli ülkeleri orantısız bir şekilde etkilemektedir (de Martel vd., 2020). Patojen genomu, mikrobiyom ve patojenlerin kanser başlangıcı, ilerlemesi ve tedavi yanıtı üzerindeki etkilerini inceleyen onkomikrobiyolojinin ayrılmaz bir parçasıdır (Garrett, 2015). Yüksek verimli dizileme, konak genomunda viral entegrasyon bölgelerinin sistematik olarak tanımlanmasını (örneğin, servikal karsinomda HPV), onkojenik viral genlerin ve ekspresyonlarının karakterizasyonunu (örneğin, nazofaringeal karsinom ve mide kanserinde EBV tarafından kodlanan latent genler) ve *Helicobacter pylori* gibi patojenlerden kaynaklanan kronik inflamasyonun indüklediği spesifik mutajenik imzaların tanımlanmasını sağlar (Derks & Bass, 2014; Zhang vd., 2025). Tek tek patojenlerin ötesinde, tümör mikrobiyomunun metagenomik dizilemesi, tümör içi bakteriler, mantarlar ve virüsler ("onkobiyoim") ile kanser ilerlemesi, metastaz ve kemoterapi veya immünoterapiye yanıt gibi kritik klinik sonuçlar arasında yeni ilişkiler ortaya koymaktadır (Nejman vd., 2020). Bu bilgiler, tümör mikroortamını modüle etmeyi amaçlayan mikrobiyota tabanlı tanı ve tedavi stratejilerinin önünü açmaktadır (Poore vd., 2020).

- Çevre Bilimi ve Tek Sağlık Gözetimi

Patojenler, dinamik insan-hayvan-çevre arayüzünde sürekli olarak dolaşmaktadır; bu kavram, bu alanların birbirine bağıllığını tanıyan Tek Sağlık çerçevesinin merkezinde yer almaktadır (Destoumieux-Garzón vd., 2018). Atık su, tarım toprağı ve vahşi yaşam örnekleri de dahil olmak üzere çevresel örneklerin metagenomik dizilemesi, bu yaklaşımın temel bir ayağı olarak ortaya çıkmıştır (Saggu vd., 2025). Bu agnostik gözetim stratejisi, zoonotik tehdit rezervuarlarının proaktif olarak izlenmesini, tarımsal ve klinik ortamlardan doğal ekosistemlere antimikrobiyal direnç

(AMR) gen akışının haritalandırılmasını ve yeni veya ortaya çıkan patojenlerin insan popülasyonlarına yayılmadan önce erken tespitini mümkün kılar (Hendriksen vd., 2019; Larsson & Flach, 2022). Örneğin, atık su bazlı epidemiyoloji (WBE), klinik test yanlılıklarından bağımsız olarak, topluluk düzeyindeki SARS-CoV-2 dinamiklerini ve varyant ortaya çıkışını izlemek için son derece değerli olduğunu kanıtlamıştır (Karthikeyan vd., 2022).

- Evrimsel Biyoloji ve Popülasyon Genetiği

Patojenler, evrimsel süreçleri incelemek için örnek modellerdir. Genomik veriler, araştırmacıların seçim baskılarını, rekombinasyon oranlarını ve popülasyon darboğazlarını ölçmelerine olanak tanır. *Plasmodium falciparum*'da sıtma ilacı direncine ilişkin evrim veya influenza virüslerinin sürekli antijenik kayması üzerine yapılan çalışmalar, adaptasyona ilişkin temel bilgiler sağlar ve kontrol stratejisinin kalıcılığı için doğrudan fayda sağlamaktadır (Neafsey vd., 2021).

- Yapay Zekâ ve Tahmine Dayalı Veri Bilimi

Patojen genomik verilerinin eşi benzeri görülmemiş hacmi, hızı ve karmaşıklığı, gelişmiş makine öğrenimi (ML) ve yapay zeka (AI) metodolojilerinin mikrobiyolojik araştırmaların ve halk sağlığı uygulamalarının merkezine entegrasyonunu hızlandırmaktadır (Wong vd., 2023). Denetimli ve denetimsiz ML modelleri, artık geleneksel fenotipik testlerle rekabet edebilecek doğrulukta, genomik dizilerden doğrudan antibiyotik direnci fenotiplerini tahmin etmek üzere rutin olarak eğitilmekte ve tanı sürelerini önemli ölçüde hızlandırması öngörülmektedir (Hyun vd., 2020). Direncin ötesinde, genomik verilerdeki ve ilgili meta verilerdeki kalıplardan öğrenerek, virülans ve bulaşabilirlik gibi kritik viral fenotipleri tahmin etmek için yapay zeka destekli modeller geliştirilmeye başlanmıştır (Hie vd., 2021). Ayrıca bir önemli destek ise derin

öğrenme algoritmalarının, samanlıkta iğne bulmaya benzer bir süreç olan, geniş ve karmaşık metagenomik veri kümeleri içinde yeni veya farklı patojenik dizileri tanımlayabilmeleri de oldukça önemlidir (Ren vd., 2020). Bu hesaplama araçları, alanı geriye dönük, tanımlayıcı genomikten proaktif, tahmine dayalı analitiğe doğru taşıyan bir paradigma değişimini temsil ederek, ortaya çıkan salgınlara karşı erken uyarı sistemlerini ve stratejik hazırlığı geliştirecektir.

- Adli Mikrobiyoloji ve Biyogüvenlik

Genomik epidemiyolojinin merkezinde yer alan yüksek çözünürlüklü filogenetik yöntemler, gelişmekte olan adli mikrobiyoloji alanı ile doğrudan metodolojik temelleri paylaşmaktadır (Budowle vd., 2003). Ayrıntılı filogenetik ağaçlar oluşturularak ve genetik mesafeleri hesaplayarak, araştırmacılar bir patojen örneğini muhtemel coğrafi kökenine, laboratuvar kaynağına veya belirli salgın kümesine kadar izlemeyi amaçlayan mikrobiyal atıf gerçekleştirebilirler (Keim vd., 2008). Bu yetenek, doğal zoonotik bulaşmayı veya kazara salınımı kasıtlı bir biyolojik silah saldırısından ayırt etmek için kritik öneme sahiptir ve böylece biyoterörizme hazırlık ve müdahalede önemli bir rol oynamaktadır (Morris vd., 2003). Patojen genomiklerinin neden-sonuç ilişkisinin belirlenmesinde uygulanması, bu teknolojinin çift yönlü kullanım özelliğinin altını çizmektedir; halk sağlığı müdahalelerini hızlandıran aynı araçlar ulusal güvenlik bağlamında da kullanılabilir. Bu ikilik, doğal, kazara veya kasıtlı olsun, biyolojik tehditlere karşı küresel biyogüvenlik çerçevelerini güçlendirmek için sağlam etik yönergeler, güvenli veri paylaşım protokolleri ve uluslararası iş birliğini gerektirmektedir (Diggans & Leproust, 2019; National Academies of Sciences vd., 2018).

Sonuç

Patojen genomiklerinin geleceği, yıkıcı teknolojilerin birleşmesi ve eşitlikçi klinik entegrasyon için artan bir gereklilikle yönlendirilen heyecan verici ve dönüştürücü bir dönüm noktasında bulunmaktadır. Oxford Nanopore Technologies ve Pacific Biosciences'ın üçüncü nesil, uzun okuma dizileme platformları, kilobazdan megabaza kadar okuma uzunlukları sağlayarak kısa okuma verilerinin tarihsel sınırlamalarının üstesinden gelmektedir (Logsdon vd., 2020). Bu yetenek, eksiksiz, boşluksuz bakteri genomlarının (dairesel kromozomlar ve plazmidler) *de novo* montajını ve patojenite ve bulaşmayı anlamak için çok önemli olan tekrarlayan bölgeler ve hareketli genetik elementler gibi karmaşık genomik mimarilerin hassas çözünürlüğünü mümkün kılar (Schmid vd., 2018). Ayrıca, uzun okuma dizileme, viral varyant çeşitliliğinin gerçek zamanlı karakterizasyonuna olanak tanıyarak, hepatit C ve influenza gibi virüsler için konak içi evrim ve bağışıklık kaçış mekanizmalarına benzersiz bir bakış açısı sağlar (Cai & Sun, 2022). Eş zamanlı olarak, genomik verilerin diğer 'omik' katmanlarla (tek hücreli transkriptomik, proteomik ve metabolomik) sistem biyolojisi yaklaşımları aracılığıyla entegrasyonu, konak-patojen etkileşimlerinin daha bütünsel bir şekilde ortaya konulmasını sağlamaktadır (Munir vd., 2024).

Sonuç olarak, NGS ve biyoinformatik yoluyla patojen genomlarının aydınlatılması, bulaşıcı hastalıkları anlama, izleme ve bunlarla mücadele etme yeteneğimizi temelden değiştirmiştir. Hastane salgınlarının incelenmesinden küresel pandemilerin izlenmesine ve yeni patojenlerin keşfedilmesine kadar, bu araçlar mikrobiyal dünyayı eşi benzeri görülmemiş bir biçimde incelemeyi sağlamıştır.

Kaynaklar

Armstrong, G. L., MacCannell, D. R., Taylor, J., Carleton, H. A., Neuhaus, E. B., Bradbury, R. S., Posey, J. E., & Gwinn, M. (2019). Pathogen Genomics in Public Health. *N Engl J Med*, 381(26), 2569-2580. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1813907>

Aszódi, A. (2012). MULTOVL: fast multiple overlaps of genomic regions. *Bioinformatics*, 28(24), 3318-3319. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts607>

Bambini, S., & Rappuoli, R. (2009). The use of genomics in microbial vaccine development. *Drug Discovery Today*, 14(5), 252-260. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.12.007>

Bedford, T., Riley, S., Barr, I. G., Broor, S., Chadha, M., Cox, N. J., Daniels, R. S., Gunasekaran, C. P., Hurt, A. C., Kelso, A., Klimov, A., Lewis, N. S., Li, X., McCauley, J. W., Odagiri, T., Potdar, V., Rambaut, A., Shu, Y., Skepner, E., . . . Russell, C. A. (2015). Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. *Nature*, 523(7559), 217-220. <https://doi.org/10.1038/nature14460>

Bolger, A. M., Lohse, M., & Usadel, B. (2014). Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*, 30(15), 2114-2120. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu170>

Bradley, P., Gordon, N. C., Walker, T. M., Dunn, L., Heys, S., Huang, B., Earle, S., Pankhurst, L. J., Anson, L., de Cesare, M., Piazza, P., Votintseva, A. A., Golubchik, T., Wilson, D. J., Wyllie, D. H., Diel, R., Niemann, S., Feuerriegel, S., Kohl, T. A., . . . Iqbal, Z. (2015). Rapid antibiotic-resistance predictions from genome sequence data for *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium*

tuberculosis. *Nature Communications*, 6(1), 10063.
<https://doi.org/10.1038/ncomms10063>

Budowle, B., Schutzer, S. E., Einseln, A., Kelley, L. C., Walsh, A. C., Smith, J. A. L., Marrone, B. L., Robertson, J., & Campos, J. (2003). Building Microbial Forensics as a Response to Bioterrorism. *Science*, 301(5641), 1852-1853.
<https://doi.org/doi:10.1126/science.1090083>

Cai, D., & Sun, Y. (2022). Reconstructing viral haplotypes using long reads. *Bioinformatics*, 38(8), 2127-2134.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btac089>

Caudle, K. E., Dunnenberger, H. M., Freimuth, R. R., Peterson, J. F., Burlison, J. D., Whirl-Carrillo, M., Scott, S. A., Rehm, H. L., Williams, M. S., Klein, T. E., Relling, M. V., & Hoffman, J. M. (2017). Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med*, 19(2), 215-223. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.87>

CRyPTIC_Consortium. (2018). Prediction of Susceptibility to First-Line Tuberculosis Drugs by DNA Sequencing. *New England Journal of Medicine*, 379(15), 1403-1415.
<https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1800474>

David, S., Reuter, S., Harris, S. R., Glasner, C., Feltwell, T., Argimon, S., Abudahab, K., Goater, R., Giani, T., Errico, G., Aspbury, M., Sjunnebo, S., Koraqi, A., Lacej, D., Apfalter, P., Hartl, R., Glupczynski, Y., Huang, T.-D., Strateva, T., . . . the, E. S. G. (2019). Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. *Nature Microbiology*, 4(11), 1919-1929. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0492-8>

de Martel, C., Georges, D., Bray, F., Ferlay, J., & Clifford, G. M. (2020). Global burden of cancer attributable to infections in

2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*, 8(2), e180-e190. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)

DeGrace, M. M., Ghedin, E., Frieman, M. B., Krammer, F., Grifoni, A., Alisoltani, A., Alter, G., Amara, R. R., Baric, R. S., Barouch, D. H., Bloom, J. D., Bloyet, L.-M., Bonenfant, G., Boon, A. C. M., Boritz, E. A., Bratt, D. L., Bricker, T. L., Brown, L., Buchser, W. J., . . . Suthar, M. S. (2022). Defining the risk of SARS-CoV-2 variants on immune protection. *Nature*, 605(7911), 640-652. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04690-5>

Derks, S., & Bass, A. J. (2014). Mutational Signatures in *Helicobacter pylori*; induced Gastric Cancer: Lessons From New Sequencing Technologies. *Gastroenterology*, 147(2), 267-269. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.06.019>

Destoumieux-Garzón, D., Mavingui, P., Boetsch, G., Boissier, J., Darriet, F., Duboz, P., Fritsch, C., Giraudoux, P., Le Roux, F., Morand, S., Paillard, C., Pontier, D., Sueur, C., & Voituron, Y. (2018). The One Health Concept: 10 Years Old and a Long Road Ahead [Review]. *Frontiers in Veterinary Science, Volume 5 - 2018*. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00014>

Diggans, J., & Leproust, E. (2019). Next Steps for Access to Safe, Secure DNA Synthesis [Policy and Practice Reviews]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, Volume 7 - 2019*. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00086>

Dudas, G., Carvalho, L. M., Bedford, T., Tatem, A. J., Baele, G., Faria, N. R., Park, D. J., Ladner, J. T., Arias, A., Asogun, D., Bielejec, F., Caddy, S. L., Cotten, M., D'Ambrozio, J., Dellicour, S., Di Caro, A., Diclaro, J. W., Duraffour, S., Elmore, M. J., . . . Rambaut, A. (2017). Virus genomes reveal factors that spread and

sustained the Ebola epidemic. *Nature*, 544(7650), 309-315.
<https://doi.org/10.1038/nature22040>

Ellington, M. J., Ekelund, O., Aarestrup, F. M., Canton, R., Doumith, M., Giske, C., Grundman, H., Hasman, H., Holden, M. T. G., Hopkins, K. L., Iredell, J., Kahlmeter, G., Köser, C. U., MacGowan, A., Mevius, D., Mulvey, M., Naas, T., Peto, T., Rolain, J. M., . . . Woodford, N. (2017). The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: report from the EUCAST Subcommittee. *Clin Microbiol Infect*, 23(1), 2-22. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.11.012>

Eyre, D. W., Cule, M. L., Wilson, D. J., Griffiths, D., Vaughan, A., O'Connor, L., Ip, C. L. C., Golubchik, T., Batty, E. M., Finney, J. M., Wyllie, D. H., Didelot, X., Piazza, P., Bowden, R., Dingle, K. E., Harding, R. M., Crook, D. W., Wilcox, M. H., Peto, T. E. A., & Walker, A. S. (2013). Diverse Sources of *C. difficile* Infection Identified on Whole-Genome Sequencing. *New England Journal of Medicine*, 369(13), 1195-1205.
<https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1216064>

Gardy, J. L., & Loman, N. J. (2018). Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. *Nature Reviews Genetics*, 19(1), 9-20. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.88>

Garrett, W. S. (2015). Cancer and the microbiota. *Science*, 348(6230), 80-86. <https://doi.org/doi:10.1126/science.aaa4972>

Goodwin, S., McPherson, J. D., & McCombie, W. R. (2016). Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature Reviews Genetics*, 17(6), 333-351.
<https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49>

Gordon, N. C., Price, J. R., Cole, K., Everitt, R., Morgan, M., Finney, J., Kearns, A. M., Pichon, B., Young, B., Wilson, D. J., Llewelyn, M. J., Paul, J., Peto, T. E. A., Crook, D. W., Walker, A. S.,

& Golubchik, T. (2014). Prediction of *Staphylococcus aureus* Antimicrobial Resistance by Whole-Genome Sequencing. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(4), 1182-1191. <https://doi.org/10.1128/jcm.03117-13>

Grad, Y. H., Lipsitch, M., Feldgarden, M., Arachchi, H. M., Cerqueira, G. C., FitzGerald, M., Godfrey, P., Haas, B. J., Murphy, C. I., Russ, C., Sykes, S., Walker, B. J., Wortman, J. R., Young, S., Zeng, Q., Abouelleil, A., Bochicchio, J., Chauvin, S., DeSmet, T., . . . Hanage, W. P. (2012). Genomic epidemiology of the *Escherichia coli* O104:H4 outbreaks in Europe, 2011. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(8), 3065-3070. <https://doi.org/doi:10.1073/pnas.1121491109>

Hadfield, J., Megill, C., Bell, S. M., Huddleston, J., Potter, B., Callender, C., Sagulenko, P., Bedford, T., & Neher, R. A. (2018). Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics*, 34(23), 4121-4123. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty407>

Hendriksen, R. S., Bortolaia, V., Tate, H., Tyson, G. H., Aarestrup, F. M., & McDermott, P. F. (2019). Using Genomics to Track Global Antimicrobial Resistance [Review]. *Frontiers in Public Health*, Volume 7 - 2019. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00242>

Hie, B., Zhong, E. D., Berger, B., & Bryson, B. (2021). Learning the language of viral evolution and escape. *Science*, 371(6526), 284-288. <https://doi.org/doi:10.1126/science.abd7331>

Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., Abubucker, S., Badger, J. H., Chinwalla, A. T., Creasy, H. H., Earl, A. M., FitzGerald, M. G., Fulton, R. S., Giglio, M. G., Hallsworth-Pepin, K., Lobos, E. A., Madupu, R., Magrini, V., Martin, J. C., Mitreva, M., Muzny, D. M., Sodergren, E. J., . . . The Human Microbiome

Project, C. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486(7402), 207-214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>

Hyun, J. C., Kavvas, E. S., Monk, J. M., & Palsson, B. O. (2020). Machine learning with random subspace ensembles identifies antimicrobial resistance determinants from pan-genomes of three pathogens. *PLoS Comput Biol*, 16(3), e1007608. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007608>

Inns, T., Ashton, P. M., Herrera-Leon, S., Lighthill, J., Foulkes, S., Jombart, T., Rehman, Y., Fox, A., Dallman, T., De Pinna, E., Browning, L., Coia, J. E., Edeghere, O., & Vivancos, R. (2017). Prospective use of whole genome sequencing (WGS) detected a multi-country outbreak of *Salmonella* Enteritidis. *Epidemiology and Infection*, 145(2), 289-298. <https://doi.org/10.1017/S0950268816001941>

Karthikeyan, S., Levy, J. I., De Hoff, P., Humphrey, G., Birmingham, A., Jepsen, K., Farmer, S., Tubb, H. M., Valles, T., Tribelhorn, C. E., Tsai, R., Aigner, S., Sathe, S., Moshiri, N., Henson, B., Mark, A. M., Hakim, A., Baer, N. A., Barber, T., . . . Knight, R. (2022). Wastewater sequencing reveals early cryptic SARS-CoV-2 variant transmission. *Nature*, 609(7925), 101-108. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05049-6>

Keim, P., Pearson, T., Okinaka, & Richard. (2008). Microbial forensics: DNA fingerprinting of *Bacillus anthracis* (anthrax). *Analytical chemistry*, 80(13), 4791-4800.

Kelly, D. F., & Rappuoli, R. (2005). Reverse vaccinology and vaccines for serogroup B *Neisseria meningitidis*. *Adv Exp Med Biol*, 568, 217-223. https://doi.org/10.1007/0-387-25342-4_15

Kennedy, S. R., Schmitt, M. W., Fox, E. J., Kohn, B. F., Salk, J. J., Ahn, E. H., Prindle, M. J., Kuong, K. J., Shen, J.-C., Risques,

R.-A., & Loeb, L. A. (2014). Detecting ultralow-frequency mutations by Duplex Sequencing. *Nature Protocols*, 9(11), 2586-2606. <https://doi.org/10.1038/nprot.2014.170>

Koboldt, Daniel C., Steinberg, Karyn M., Larson, David E., Wilson, Richard K., & Mardis, E. R. (2013). The Next-Generation Sequencing Revolution and Its Impact on Genomics. *Cell*, 155(1), 27-38. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.006](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.006)

Kühnert, D., Wu, C. H., & Drummond, A. J. (2011). Phylogenetic and epidemic modeling of rapidly evolving infectious diseases. *Infect Genet Evol*, 11(8), 1825-1841. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.08.005>

Larsson, D. G. J., & Flach, C.-F. (2022). Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology*, 20(5), 257-269. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x>

Leggett, R. M., Ramirez-Gonzalez, R. H., Clavijo, B., Waite, D., & Davey, R. P. (2013). Sequencing quality assessment tools to enable data-driven informatics for high throughput genomics [Mini Review]. *Frontiers in Genetics, Volume 4 - 2013*. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00288>

Lemey, P., Rambaut, A., Bedford, T., Faria, N., Bielejec, F., Baele, G., Russell, C. A., Smith, D. J., Pybus, O. G., Brockmann, D., & Suchard, M. A. (2014). Unifying Viral Genetics and Human Transportation Data to Predict the Global Transmission Dynamics of Human Influenza H3N2. *PLOS Pathogens*, 10(2), e1003932. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003932>

Li, B., Yang, Y., Ma, L., Ju, F., Guo, F., Tiedje, J. M., & Zhang, T. (2015). Metagenomic and network analysis reveal wide distribution and co-occurrence of environmental antibiotic resistance genes. *The ISME Journal*, 9(11), 2490-2502. <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.59>

Li, D., Liu, C.-M., Luo, R., Sadakane, K., & Lam, T.-W. (2015). MEGAHIT: an ultra-fast single-node solution for large and complex metagenomics assembly via succinct de Bruijn graph. *Bioinformatics*, 31(10), 1674-1676. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv033>

Li, H. (2013). Aligning sequence reads, clone sequences and assembly contigs with BWA-MEM. *arXiv: Genomics*.

Li, H. (2018). Minimap2: pairwise alignment for nucleotide sequences. *Bioinformatics*, 34(18), 3094-3100. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty191>

Logsdon, G. A., Vollger, M. R., & Eichler, E. E. (2020). Long-read human genome sequencing and its applications. *Nature Reviews Genetics*, 21(10), 597-614. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-0236-x>

Mamanova, L., Coffey, A. J., Scott, C. E., Kozarewa, I., Turner, E. H., Kumar, A., Howard, E., Shendure, J., & Turner, D. J. (2010). Target-enrichment strategies for next-generation sequencing. *Nature Methods*, 7(2), 111-118. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1419>

Marvig, R. L., Sommer, L. M., Molin, S., & Johansen, H. K. (2015). Convergent evolution and adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* within patients with cystic fibrosis. *Nature Genetics*, 47(1), 57-64. <https://doi.org/10.1038/ng.3148>

Michalik, M., Djahanshiri, B., Leo, J. C., & Linke, D. (2016). Reverse Vaccinology: The Pathway from Genomes and Epitope Predictions to Tailored Recombinant Vaccines. *Methods Mol Biol*, 1403, 87-106. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3387-7_4

Morris, Stephen and Kellogg, Richard and Perry, Sam and Meyer, Richard F. and Bray, David A. and Nicholson, David and Miller, J. Michael, Detecting Bio-Threat Agents: The Laboratory

Response Network (January 2003). American Society for Microbiology (ASM NEWS), Volume 69, No. 9, 2003, Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=2280227>

Munir, S., Ashfaq, U. A., Qasim, M., Fatima, T., Aslam, S., Sarfraz, M. H., Kober, A. K. M. H., & Khurshid, M. (2024). Chapter 4 - Molecular omics: a promising systems biology approach to unravel host-pathogen interactions. In M. T. Ashraf, A. A. Khan, & F. M. Aldakheel (Eds.), *Systems Biology Approaches for Host-Pathogen Interaction Analysis* (pp. 81-102). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95890-5.00008-9>

National Academies of Sciences, E., Medicine, Division on, E., Life, S., Board on Life, S., Board on Chemical, S., Technology, Committee on Strategies for, I., & Addressing Potential Biodefense Vulnerabilities Posed by Synthetic, B. (2018). In *Biodefense in the Age of Synthetic Biology*. National Academies Press (US)

Copyright 2018 by the National Academy of Sciences. All rights reserved. <https://doi.org/10.17226/24890>

Neafsey, D. E., Taylor, A. R., & MacInnis, B. L. (2021). Advances and opportunities in malaria population genomics. *Nature Reviews Genetics*, 22(8), 502-517. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00349-5>

Nejman, D., Livyatan, I., Fuks, G., Gavert, N., Zwang, Y., Geller, L. T., Rotter-Maskowitz, A., Weiser, R., Mallel, G., Gigi, E., Meltser, A., Douglas, G. M., Kamer, I., Gopalakrishnan, V., Dadosh, T., Levin-Zaidman, S., Avnet, S., Atlan, T., Cooper, Z. A., . . . Straussman, R. (2020). The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*, 368(6494), 973-980. <https://doi.org/doi:10.1126/science.aay9189>

Nielsen, R., Paul, J. S., Albrechtsen, A., & Song, Y. S. (2011). Genotype and SNP calling from next-generation sequencing data. *Nature Reviews Genetics*, 12(6), 443-451. <https://doi.org/10.1038/nrg2986>

Novotný, J. P., Chughtai, A. A., Kostrouchová, M., Kostrouchová, V., Kostrouch, D., Kaššák, F., Kaňa, R., Schierwater, B., Kostrouchová, M., & Kostrouch, Z. (2017). Trichoplax adhaerens reveals a network of nuclear receptors sensitive to 9-cis-retinoic acid at the base of metazoan evolution. *PeerJ*, 5, e3789. <https://doi.org/10.7717/peerj.3789>

Nurk, S., Meleshko, D., Korobeynikov, A., & Pevzner, P. A. (2017). metaSPAdes: a new versatile metagenomic assembler. *Genome Res*, 27(5), 824-834. <https://doi.org/10.1101/gr.213959.116>

O'Toole, Á., Hill, V., Pybus, O., Watts, A., Bogoch, I., Khan, K., Messina, J., null, n., null, n., null, n., Tegally, H., Lessells, R., Giandhari, J., Pillay, S., Tumedi, K., Nyepetsi, G., Kebabonye, M., Matsheka, M., Mine, M., . . . Kraemer, M. (2021). Tracking the international spread of SARS-CoV-2 lineages B.1.1.7 and B.1.351/501Y-V2 with grinch [version 2; peer review: 3 approved]. *Wellcome Open Research*, 6(121). <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16661.2>

Poore, G. D., Kopylova, E., Zhu, Q., Carpenter, C., Fraraccio, S., Wandro, S., Kosciolk, T., Janssen, S., Metcalf, J., Song, S. J., Kanbar, J., Miller-Montgomery, S., Heaton, R., McKay, R., Patel, S. P., Swafford, A. D., & Knight, R. (2020). RETRACTED ARTICLE: Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancerdiagnostic approach. *Nature*, 579(7800), 567-574. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2095-1>

Quick, J., Loman, N. J., Duraffour, S., Simpson, J. T., Severi, E., Cowley, L., Bore, J. A., Koundouno, R., Dudas, G., Mikhail, A.,

Ouédraogo, N., Afrough, B., Bah, A., Baum, J. H. J., Becker-Ziaja, B., Boettcher, J. P., Cabeza-Cabrerizo, M., Camino-Sánchez, Á., Carter, L. L., . . . Carroll, M. W. (2016). Real-time, portable genome sequencing for Ebola surveillance. *Nature*, 530(7589), 228-232. <https://doi.org/10.1038/nature16996>

Quince, C., Walker, A. W., Simpson, J. T., Loman, N. J., & Segata, N. (2017). Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nature Biotechnology*, 35(9), 833-844. <https://doi.org/10.1038/nbt.3935>

Ren, J., Song, K., Deng, C., Ahlgren, N. A., Fuhrman, J. A., Li, Y., Xie, X., Poplin, R., & Sun, F. (2020). Identifying viruses from metagenomic data using deep learning. *Quantitative Biology*, 8(1), 64-77. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s40484-019-0187-4>

Saggu, S. K., Kumar, M., & Kumar, S. (2025). Metagenomics and its impact on environmental and therapeutic microbiology. *Arch Microbiol*, 208(1), 24. <https://doi.org/10.1007/s00203-025-04588-6>

Sax, H., Bloemberg, G., Hasse, B., Sommerstein, R., Kohler, P., Achermann, Y., Rössle, M., Falk, V., Kuster, S. P., Böttger, E. C., & Weber, R. (2015). Prolonged Outbreak of *Mycobacterium chimaera* Infection After Open-Chest Heart Surgery. *Clinical Infectious Diseases*, 61(1), 67-75. <https://doi.org/10.1093/cid/civ198>

Schmid, M., Frei, D., Patrignani, A., Schlapbach, R., Frey, J. E., Remus-Emsermann, M. N. P., & Ahrens, C. H. (2018). Pushing the limits of de novo genome assembly for complex prokaryotic genomes harboring very long, near identical repeats. *Nucleic Acids Res*, 46(17), 8953-8965. <https://doi.org/10.1093/nar/gky726>

Schürch, A. C., Arredondo-Alonso, S., Willems, R. J. L., & Goering, R. V. (2018). Whole genome sequencing options for bacterial strain typing and epidemiologic analysis based on single nucleotide polymorphism versus gene-by-gene-based approaches.

Clinical Microbiology and Infection, 24(4), 350-354.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.016>

Seemann, T. (2014). Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. *Bioinformatics*, 30(14), 2068-2069.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu153>

Smith, A. M., Tau, N. P., Smouse, S. L., Allam, M., Ismail, A., Ramalwa, N. R., Disenyeng, B., Ngomane, M., & Thomas, J. (2019). Outbreak of *Listeria monocytogenes* in South Africa, 2017-2018: Laboratory Activities and Experiences Associated with Whole-Genome Sequencing Analysis of Isolates. *Foodborne Pathog Dis*, 16(7), 524-530. <https://doi.org/10.1089/fpd.2018.2586>

Taneja, J., Kant, R., & Saluja, D. (2025). Integrating Reverse Vaccinology with Immunoinformatics for Rational Vaccine Target Discovery in *Mycoplasma genitalium*. *Venereology*, 4(3), 14.

Thomas, L., Chaithra, Batra, Y., Mathur, M., Kulavalli, S., Sv, C. S., Dutt, N., Bhardwaj, P., Varma, M., Saravu, K., Banerjee, M., & Rao, M. (2025). Pharmacogenomic heterogeneity of N-acetyltransferase 2: a comprehensive analysis of real world data in Indian tuberculosis patients and from literature and database review. *Ann Med*, 57(1), 2478316.
<https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2478316>

Tyson, J. R., James, P., Stoddart, D., Sparks, N., Wickenhagen, A., Hall, G., Choi, J. H., Lapointe, H., Kamelian, K., Smith, A. D., Prystajecky, N., Goodfellow, I., Wilson, S. J., Harrigan, R., Snutch, T. P., Loman, N. J., & Quick, J. (2020). Improvements to the ARTIC multiplex PCR method for SARS-CoV-2 genome sequencing using nanopore. *bioRxiv*.
<https://doi.org/10.1101/2020.09.04.283077>

Volz, E. M., Koelle, K., & Bedford, T. (2013). Viral Phylogenetics. *PLOS Computational Biology*, 9(3), e1002947. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002947>

Wilm, A., Aw, P. P. K., Bertrand, D., Yeo, G. H. T., Ong, S. H., Wong, C. H., Khor, C. C., Petric, R., Hibberd, M. L., & Nagarajan, N. (2012). LoFreq: a sequence-quality aware, ultra-sensitive variant caller for uncovering cell-population heterogeneity from high-throughput sequencing datasets. *Nucleic Acids Research*, 40(22), 11189-11201. <https://doi.org/10.1093/nar/gks918>

Wilson, M. R., Naccache, S. N., Samayoa, E., Biagtan, M., Bashir, H., Yu, G., Salamat, S. M., Somasekar, S., Federman, S., Miller, S., Sokolic, R., Garabedian, E., Candotti, F., Buckley, R. H., Reed, K. D., Meyer, T. L., Seroogy, C. M., Galloway, R., Henderson, S. L., . . . Chiu, C. Y. (2014). Actionable Diagnosis of Neuroleptospirosis by Next-Generation Sequencing. *New England Journal of Medicine*, 370(25), 2408-2417. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1401268>

Wong, F., de la Fuente-Nunez, C., & Collins, J. J. (2023). Leveraging artificial intelligence in the fight against infectious diseases. *Science*, 381(6654), 164-170. <https://doi.org/doi:10.1126/science.adh1114>

Wood, D. E., Lu, J., & Langmead, B. (2019). Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome Biology*, 20(1), 257. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1891-0>

Xing, X.-W., Zhang, J.-T., Ma, Y.-B., He, M.-W., Yao, G.-E., Wang, W., Qi, X.-K., Chen, X.-Y., Wu, L., Wang, X.-L., Huang, Y.-H., Du, J., Wang, H.-F., Wang, R.-F., Yang, F., & Yu, S.-Y. (2020). Metagenomic Next-Generation Sequencing for Diagnosis of Infectious Encephalitis and Meningitis: A Large, Prospective Case Series of 213 Patients [Original Research]. *Frontiers in Cellular and*

Infection Microbiology, Volume 10- 2020.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00088>

Yang, Z., & Rannala, B. (2012). Molecular phylogenetics: principles and practice. *Nature Reviews Genetics*, 13(5), 303-314.
<https://doi.org/10.1038/nrg3186>

Yurina, V., & Adianingsih, O. R. (2022). Predicting epitopes for vaccine development using bioinformatics tools. *Ther Adv Vaccines Immunother*, 10, 25151355221100218.
<https://doi.org/10.1177/25151355221100218>

Zhang, Y., Qiu, K., Ren, J., Zhao, Y., & Cheng, P. (2025). Roles of human papillomavirus in cancers: oncogenic mechanisms and clinical use. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 44. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02083-w>

zur Hausen, H. (2009). Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*, 384(2), 260-265. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046>

GENOMİK ÇAĞDA MOLEKÜLER EPIDEMİYOLOJİ: METAGENOMİK VE KÜRESEL SÜRVEYANSIN ENTEGRASYONU

AYŞE NUR PEKTAŞ¹

Giriş

Moleküler epidemiyoloji, popölasyonlar içindeki hastalıkların etiyolojisini, dağılımını ve kontrolünü araştırmak için moleküler biyoloji ve genomik biliminin geleneksel epidemiyolojik prensiplerle kesin entegrasyonunu temsil eder (Honardoost vd., 2018). Evrimi, teknolojik ilerlemeyle ayrılmaz bir şekilde bağlantılıdır. Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE) ve Multilocus Sequence Typing (MLST) dediğimiz çoklu lokus dizileme teknolojisi gibi tekniklerle tanımlanan genom öncesi dönem, genetik belirteçlerin patojen yayılımını izlemek için fenotipik yöntemlerden daha yüksek çözünürlük sağlayabileceği ilkesini ortaya koymuştur (Tenover vd., 1995). Bununla birlikte, gerçek dönüm noktası, 2005 sonrası yüksek verimli Yeni Nesil Dizileme (NGS) platformlarının ticarileştirilmesiyle gelmiş ve bu

¹Dr. Öğr. Gör., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, CÜTAM, Orcid: 0000-0001-5621-2844

dönem genetik parmak izinden kapsamlı genomik sorgulamaya geçişi hızlandırmıştır (Akintunde vd., 2023).

Bu geçiş, üç sinerjik devrimle karakterize edilir. Birincisi, megabaz başına sıralama maliyetinde üstel düşüşler ve verimlilikte artışlarla işaretlenen teknolojik devrim (Wetterstrand, 2023). İkincisi, biyoinformatik, istatistiksel genetik ve hesaplamalı filogenetikteki ilerlemelerle yönlendirilen ve geniş genomik veri kümelerinden biyolojik anlam çıkarılmasını sağlayan analitik devrim. Üçüncüsü ve en önemlisi, genomik verilerin neredeyse gerçek zamanlı olarak halk sağlığı karar alma süreçlerini doğrudan bilgilendirmek için kullanıldığı translasyonel devrim. Gardy ve Loman (2018)'ın "*genomik bilgilendirilmiş, gerçek zamanlı, küresel patojen gözetim sistemi*" vizyonu artık bir hedef olmaktan çıkıp, düzensiz de olsa, dünya genelinde aktif olarak inşa edilmektedir. Bu kitap bölümünde, bu üç eksen boyunca bilimsel ilerlemeyi sentezlenerek, mevcut uygulamaları ve sınırlamaları eleştirel bir şekilde değerlendirme ve bu güçlü araçların küresel sağlık eşitliğine hizmet etmesini sağlamak için gereken etik çerçeve sorunları tartışılmıştır.

Dizileme Platformları ve Bu Platformların Epidemiyolojik Faydaları

Modern moleküler epidemiyolojinin temel itici gücü, gen dizileme teknolojisidir. Moleküler epidemiyolojinin gidişatı, nükleik asit dizileme teknolojilerinin amansız evrimiyle ayrılmaz bir şekilde ileriye doğru itilmiştir. İstatistiksel modeller ve epidemiyolojik çerçeveler yorumlama iskeletini sağlarken, tüm sonraki çıkarımların bağlı olduğu birincil verileri üreten temel analitik motor görevi gören, dizileme platformunun kendisidir (Gardy & Loman, 2018). Bu ilişki pasif değildir; dizileme teknolojisi seçimi, halk sağlığı araştırmaları içindeki bilimsel sorgulamanın kapsamını aktif olarak şekillendiren ve sınırlayan temel bir epistemolojik kararı temsil eder

(Pallen vd., 2010). Her platform, doğruluk, okuma uzunluğu, verimlilik, maliyet, sonuç alma süresi ve operasyonel gereksinimler arasında belirli bir dizi ödünleşmeyi içerir ve böylece hangi epidemiyolojik soruların uygulanabilir bir şekilde ve hangi çözünürlük derecesiyle ele alınabileceğini belirler.

Birinci nesil Sanger dizilemesinden ikinci nesil kısa okuma platformlarına (örneğin Illumina) ve oradan da üçüncü nesil uzun okuma teknolojilerine (örneğin Oxford Nanopore, PacBio) doğru ilerleme, önceki sınırlamaları kademeli olarak ortadan kaldırmıştır. Bu evrim, hedefli, hipotez odaklı genotiplemeden kapsamlı, hipotez içermeyen genomik gözetime doğru bir paradigma değişimini mümkün kılmıştır (Goodwin vd., 2016; Schatz & Phillippy, 2012). Bir dizileme cihazının teknik özellikleri, bir araştırmanın şunları yapıp yapamayacağını belirler:

- Tek bir kaynaktan kaynaklanan salgını, sporadik vakalardan ayırt etmek (yüksek doğruluklu, yüksek verimli SNP belirleme gerektirir)(Köser vd., 2012).

- Antimikrobiyal direnç genleri taşıyan hareketli bir genetik elementin tam yapısını çözmek (uzun okuma yeteneği gerektirir) (Darby vd., 2023).

- Yeni ortaya çıkan bir salgın sırasında saha ortamında genomik gözetimi uygulamak (taşınabilirlik ve hızlı sonuç alma gereksinimi) (Quick vd., 2017).

- Karmaşık bir klinik örnekten bilinmeyen bir patojeni doğrudan tespit etmek ve karakterize etmek (yüksek hassasiyet ve geniş taksonomik aralık gereksinimi) (Wilson vd., 2019).

Dolayısıyla, moleküler epidemiyolojinin tarihi kısmen onu mümkün kılan teknolojilerin tarihi olarak anlatılabilir. Her yeni platformun benimsenmesi, mevcut iş akışlarını hızlandırmakla

kalmamış, aynı zamanda analiz birimini temelden yeniden tanımlamıştır; birkaç genetik lokustan tüm genomu ve tek bir patojen izolatından bir ortamın veya konağın kolektif metagenomuna (Eme vd., 2017).

Bu bölüm, genomik çağı tanımlayan üç baskın teknolojik paradigmanın eleştirel bir incelemesini sunarak, bunların çalışma prensiplerini, benzersiz epidemiyolojik faydalarını ve yakınsamalarının halk sağlığı mikrobiyolojisinin geleceğini nasıl şekillendirdiğini analiz etmektedir.

Kısa Okumalı Tüm Genom Dizileme Yönteminin Halk Sağlığı Altın Standardı Olarak Kabul Edilmesi

Illumina tabanlı kısa okuma dizilemesinin (tipik olarak 75-300 baz çifti uzunluğunda okumalar) halk sağlığı genomiklerinin temel taşı haline gelmesi önceden belirlenmiş bir durum olmasa da eşsiz doğruluk (>%99,9), devasa paralel işlem kapasitesi ve hızla düşen maliyetler gibi bir dizi faktörün bir araya gelmesinin sayesinde altın standart halini almıştır.

Bu teknoloji, floresan etiketli nükleotidlerin bir akış hücrelerinde klonal olarak çoğaltılmış DNA kümelerine dahil edilip görüntülediği "sentez yoluyla dizileme" prensibiyle çalışır. Epidemiyolojik faydasının anahtarı, yüksek derinlikli kapsama alanında yatmaktadır; genomdaki her baz onlarca/yüzlerce kez dizilenir ve bu da suş farklılaşması için yüksek çözünürlüklü belirteçler olarak hizmet eden tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) ve küçük ekleme/silmelerin (indeller) güvenilir bir şekilde tanımlanmasına olanak tanır.

Kısa okumalı WGS'nin doğrulanması, titiz ve çok patojenli bir süreçtir. Bakteriyel salgınlar için, Köser ve ark. (2012) tarafından yapılan öncü çalışmada, bir hastane MRSA salgınında PFGE'ye göre üstün ayırt edici gücünü göstermiştir. Genom çapında SNP analizi,

enfeksiyon kontrol uygulamalarını yeniden şekillendiren bir hassasiyetle bulaşma bağlantılarını ve bir topluluk rezervuarını ortaya koymuştur. *Mycobacterium tuberculosis* için, Walker ve ark. (2013), tek bir WGS çalışmasının, kültür, ilaç duyarlılık testi ve MIRU-VNTR tiplemesinin çok haftalık aşamalarını ortadan kaldıracabileceğini ve aynı zamanda temas takibi için ayrıntılı veriler sağlayabileceğini ortaya koymuştur. Tanı ve tiplemenin tek bir testte birleşmesi, halk sağlığı laboratuvarları için karşı konulmaz bir değer yaratmıştır.

Yaygın kullanım, analitik çerçevelerin ve eşik değerlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. "SNP eşiği" kavramı (örneğin, yakın zamanda *M. tuberculosis* bulaşması için ≤ 5 SNP), salgın tanımını öznel kalıp eşleştirmesinden nicel, olasılıksal bir bilime dönüştürmüştür (Grad & Lipsitch, 2014). Dahası, verilerin dijital doğası, küresel, derlenmiş veritabanlarının (örneğin, PubMLST, Enterobase) ve PFGE'den WGS'ye birincil yöntem olarak geçiş yapan PulseNet International gibi işbirlikçi platformların oluşturulmasını sağladı ve gıda kaynaklı patojenlerin gerçek zamanlı, sınır ötesi salgın tespitini benzeri görülmemiş bir ölçekte mümkün kılmıştır (Gerner-Smidt vd., 2019). Ancak, kısa okuma teknolojisi genomik karmaşıklıkla ilgili doğal sınırlamalara sahiptir: tekrarlayan bölgeleri, büyük yapısal varyasyonları çözmekte ve varyantların fazını (yani iki SNP'nin aynı DNA molekülünde olup olmadığını) kesin olarak belirlemekte zorlanır; bu da virülansın evrimini veya direnç plazmidlerinin mimarisini anlamak için kritik öneme sahiptir.

Taşınabilir Dizileme ve Gerçek Zamanlı Saha Genomiklerinin Eldesi

Oxford Nanopore Technologies'in (ONT) MinION sekanslayıcısının 2014 yılında piyasaya sürülmesi, merkezi laboratuvar modelinden radikal bir ayrışması temsil etmiştir. Temel

yeniliği, sentetik bir membrana gömülü biyolojik bir protein kanalı olan nanopordur. Tek bir DNA veya RNA molekülü elektroforetik olarak gözenekten geçirildiğinde, iyonik akımdaki bozulmalar, nükleotid dizisini belirlemek için gerçek zamanlı olarak çözümlenen karakteristik bir sinyal oluşturur. Bu temel mekanizma, epidemiyoloji için üç devrim niteliğinde özellik kazandırır: **taşınabilirlik** (USB boyutunda cihaz), **gerçek zamanlı veri akışı** ve **doğal uzun okuma yeteneği**.

Epidemiyolojik paradigma "örnekten laboratuvara"dan "laboratuvardan örneğe" doğru kaymıştır. Amerika kıtasındaki 2015-2016 Zika virüsü salgını, bu kavramın uygulanabilirliğini kanıtlayan güçlü bir örnek sunmuştur. Quick ve ark. (2017), Brezilya'daki salgının merkezine MinION'lu mobil laboratuvarlar kurmuşlardır. Örnekten genoma kadar olan veri toplama sürelerini saatler içinde tamamlayarak, salgın henüz devam ederken virüsün mekansal yayılımını ve evrim hızını aydınlatan veriler üretebilmişlerdir. Bu durum, yerel halk sağlığı müdahalelerine rehberlik etmek için merkezi olmayan, kaynağa yakın genomik analizleri yapabilmenin gücünü göstermiştir.

COVID-19 pandemisi, bu teknoloji için nihai bir stres testi ve doğrulama görevi görmüştür. ONT platformları, Illumina cihazlarıyla birlikte dünya çapındaki ulusal halk sağlığı laboratuvarlarında (örneğin, İngiltere'nin "COG-UK" ağı) konuşlandırılmıştır. Gerçek zamanlılık çok önemli olduğu için diziler cihazdan akarken, biyoinformatik işlem hatları, Alfa varyantındaki spike protein mutasyonu N501Y gibi, Endişe Verici Varyantları (VOC'ler) tanımlayan kritik mutasyonları içeren örnekleri anında işaretleyebilmiştir. Bu durum, halk sağlığı kurumlarının VOC'lerin ortaya çıkışını ve topluluk yayılımını, daha uzun, toplu modlu dizileme döngülerine kıyasla haftalarca daha hızlı takip etmelerini sağlamıştır. Dahası, taşınabilirliği, daha önce

düşünülemeyen ortamlarda genomik gözetimi mümkün kılmıştır. Örneğin, mülteci kampları, uzak saha klinikleri, veteriner salgın araştırmaları ve çevresel örnekleme alanları gibi. Böylece moleküler epidemiyolojinin erişimini küresel sağlık ortamının en uç noktalarına kadar genişletmiştir. Tarihsel olarak en büyük dezavantajı, Illumina'ya kıyasla daha yüksek ham okuma hata oranı olmuştur; ancak bu durum, artan sekanslama derinliği ve baz çağırma algoritmaları ile kimyadaki sürekli iyileştirmeler sayesinde büyük ölçüde hafifletilmiştir.

Üçüncü Nesil Dizileme: Karmaşıklığı Çözmek ve Epigenomiği Ortaya Çıkarmak

Kısa okuma platformları SNP'leri tespit etmede üstünlük sağlarken ve nanopore dizileme taşınabilirlik ve gerçek zamanlı analiz imkânı sunarken, eksiksiz ve net genom rekonstrüksiyonu arayışı, üçüncü nesil, yüksek doğruluklu uzun okuma dizilemesinin geliştirilmesini ve benimsenmesini tetiklemiştir. Bu kategoriye, Pacific Biosciences'ın (PacBio) HiFi (Yüksek Doğruluklu) dizilemesi ve ONT'nin "ultra uzun" protokollerinin en yeni nesilleri öncülük etmektedir; bu protokoller, kısa okuma platformlarıyla rekabet edebilecek doğrulukta, ortalama onlarca ila yüzlerce kilobaz uzunluğunda okumalar üretebilmektedir.

Bu teknolojilerin epidemiyolojik faydası, genomik karmaşıklığın üstesinden gelme yeteneklerinde yatmaktadır:

Kapalı genom ve plazmit tamamlama: Uzun okumalar, tekrarlayan hareketli genetik elementleri, ribozomal RNA operonlarını ve çoklu direnç geni kasetlerini kapsayarak, boşluksuz, tam, dairesel bakteri kromozomları ve plazmitlerinin oluşturulmasına olanak tanır. Bu, direncin yatay transferinin izlenmesi için dönüştürücüdür. Örneğin, blaKPC ve diğer direnç genlerini taşıyan 200 kb'lık bir IncF plazmitinin tamamen

özmlenmesi, araştırmacıların kesin omurgasını, ekleme bölgelerini ve birlikte lokalize olan virlans faktörlerini belirlemelerine olanak tanıyarak, türler ve kıtalar arasında yayılımını izlemek için kesin bir parmak izi sağlar (Darby vd., 2023; Han vd., 2024).

Yapısal varyant ve faz analizi: Kısa okuma haritalamasında görünmeyen büyük genomik yeniden düzenlemeler, silinmeler veya kopyalamalar doğrudan gözlemlenebilir. Ayrıca, uzun okumalar haplotip fazlamasına olanak tanır; yani hangi SNP kombinasyonlarının aynı kromozom üzerinde fiziksel olarak bağlantılı olduğunu belirler. Bu, direnç mutasyonlarının kademeli birikimi veya virlans faktörlerinin birlikte kalıtımı gibi çoklu lokus özelliklerinin evrimini anlamak için çok önemlidir.

Doğrudan epigenetik tespit: ONT sekanslama, iyonik akımda karakteristik bozulmalara neden olan 5-metilsitozin ve N6-metiladenin gibi DNA baz modifikasyonlarını doğal olarak tespit edebilir. Bu epigenetik işaretler, bakterilerde gen ekspresyonunu düzenleyerek genellikle virlansı, konak adaptasyonunu ve faz varyasyonunu kontrol eder. Tek bir veri setinden genomu ve epigenomunu eş zamanlı olarak profillemeye yeteneği, moleküler epidemiyolojik araştırmalara güçlü bir düzenleyici katman ekleyerek, genetik olarak benzer salgın suşları arasındaki fenotipik farklılıkları potansiyel olarak açıklayabilir.

Günümüzdeki en gelişmiş referans halk sağlığı ve araştırma laboratuvarları, giderek hibrit, çok platformlu bir stratejiye yönelmektedir. Illumina, rutin gözetim ve salgın SNP tiplemesi için yüksek verimli, uygun maliyetli bir altyapı sağlar. PacBio HiFi veya ONT ultra uzun okumalar, özellikle karmaşık salgınları çözmek, yeni patojenlerin referans kalitesinde genomlarını tamamlamak ve plazmid epidemiyolojisine ilişkin ayrıntılı adli soruştırmalar yürütmek için kullanılır. Bu sinerjik yaklaşım, her teknolojinin

tamamlayıcı güçlü yönlerinden yararlanarak, moleküler epidemiyolojiyi patojen bulaşması ve evriminin eksiksiz ve tam olarak bağlamlandırılmış genetik anlayışı idealine yaklaştırmaktadır.

Translasyonel Uygulama I: Antimikrobiyal Direnç Krizi – Ekosistemsel Bir Zorluğa Genomik Bir Bakış Açısı

Genomik çağ, antimikrobiyal direnci klinik mikrobiyolojik bir sorundan, sistem düzeyinde gözetim gerektiren ekolojik ve evrimsel bir krize dönüştürmüştür. Tüm genom dizilemesi (WGS), Tek Sağlık yaklaşımı boyunca direnci izlemek için birleştirici bir bakış açısı sağlar.

Kataloglardan Tahmin Edici Bilgisayar Destekli Antibiyotik Direnci Testlerine ve Mekanizma Analizine

Erken dönem genomik AMR araştırmaları, Kapsamlı Antibiyotik Direnci Veritabanı (CARD) ve ResFinder (McArthur Andrew vd., 2013; Zankari vd., 2012) gibi direnç belirleyicilerinin derlenmiş veritabanlarını oluşturmaya odaklanmıştır. WGS'nin gücü, gen varlığı/yokluğunun ötesine geçerek bağlamsal tahmine ulaşma yeteneğinde yatmaktadır.

2015 yılında kolistin direncini sağlayan plazmit kaynaklı *mcr-1* geninin keşfi bir dönüm noktası olmuştur (Liu vd., 2016). Çin'deki hayvancılık ve insanlardan alınan kommensal *E. coli*'nin sistematik WGS'si yoluyla tanımlanan bu gen, tarımda son çare antibiyotik direncinin bir rezervuarını ve açık bir zoonotik bulaşma potansiyelini ortaya koymuştur. Bu çalışma, genomiklerin proaktif gözetim kapasitesini özetlemiştir. (Harris vd., 2013) tarafından kavramsallaştırılan modern gözetim, artık yüksek riskli klonların ve çok yönlü plazmidlerin etkileşimini takip etmektedir. WGS, dirençli bir *K. pneumoniae*'nin klonal yayılımından kaynaklanan bir hastane salgınını, direnç plazmidinin hastanın mikrobiyomundaki çeşitli

bakteri türleri arasında sıçrama yaptığı bir senaryodan ayırt edebilir; her biri farklı enfeksiyon kontrol stratejileri gerektirir.

Rezistom Kavramı ve Atıksu Bazlı Epidemiyoloji

Belirli bir ortamdaki AMR genlerinin ve öncüllerinin toplamı olarak tanımlanan rezistom, merkezi bir paradigma haline gelmiştir. Metagenomik dizileme, kültürleme gerektirmeden rezistomun izlenmesine olanak tanıyarak, direnç genlerinin eski, yaygın olduğunu ve çevresel bakteriler, insan ve hayvan mikrobiyomları ve patojenler arasında dolaştığını ortaya koymaktadır. Atık Su Bazlı Epidemiyoloji (WBE), dönüştürücü bir uygulama olarak ortaya çıkmıştır. (Hendriksen vd., 2019), belediye kanalizasyonunun dizilenmesinin, bir topluluğun rezistomunun ve patojen yükünün maliyet etkin, anonim ve nüfus düzeyinde toplu bir anlık görüntüsünü sağladığını göstermiştir. Bu yaklaşım şunları sağlayabilir:

- Klinik izolatlarla yansımadan önce artan direnç eğilimlerini (örneğin, artan blaNDM bolluğu) tespit etmek.
- Toplum ölçeğinde halk sağlığı müdahalelerinin (antibiyotik kullanım yönetimi kampanyaları) etkisini izlemek.
- Patojen salgınları için erken uyarı sistemi olarak hizmet etmek (örneğin, SARS-CoV-2, polio).
- Atık Su Bazlı Epidemiyoloji, hasta merkezli gözetimden popülasyon merkezli gözetime doğru güçlü bir geçişi temsil etmektedir.

Fonksiyonel Metagenomik: Yeni Direnç Mekanizmalarının Araştırılması

Gözetimin ötesinde, fonksiyonel metagenomik, çevresel DNA'dan doğrudan yeni direnç mekanizmalarını keşfetmek için

kullanılır. Bu, metagenomik parçaların ekspresyon vektörlerine klonlanmasını, duyarlı gösterge bakterilerinin (çoğunlukla *E. coli*) dönüştürülmesini ve antibiyotikler üzerinde büyümenin taranmasını içerir. Bu yaklaşım, toprakta, suda ve insan mikrobiyomunda, bazıları patojenlere dönüştürülme potansiyeline sahip olan geniş, sessiz bir direnç geni rezervuarını ortaya çıkarmıştır (Forsberg vd., 2012). Bu rezervuarı anlamak, risk değerlendirmesi ve gelecekteki klinik tehditleri öngörmek için çok önemlidir.

Translasyonel Uygulama II: Metagenomik ve Mikrobiyom – Tanıdan Ekolojik Anlayışa

NGS'nin kültürden bağımsız yapısı tarafsız patojen tespiti ve sağlık ve hastalık durumlarında mikrobiyal ekosistemlerin karakterizasyonu gibi iki dönüştürücü alan açmıştır.

Klinik mNGS: Uygulama, Geliştirme ve Standardizasyon

Normalde steril olan vücut sıvılarında (beyin omurilik sıvısı, plazma, sinoviyal sıvı) metagenomik yeni nesil dizileme (mNGS), açıklanamayan şiddetli enfeksiyonlar için araştırma aşamasından doğrulanmış klinik tanıya geçmiştir. (Wilson vd., 2019), menenjit/ensefalit vakalarında kültür ve PCR negatif vakaların önemli bir kısmında patojenleri tanımlayarak tedavi yönetimini doğrudan değiştirdiğini gösteren kesin kanıtlar sunmuştur. "Hipotezden bağımsız" yapısı en büyük gücü ve aynı zamanda zorluğudur. Mevcut araştırmalar iş akışı optimizasyonuna odaklanmaktadır:

- **Konakçı tükenmesi:** İnsan nükleik asitlerini uzaklaştırmak ve mikrobiyal hedefleri zenginleştirmek için yöntemler.

- **RNA-seq entegrasyonu:** RNA virüslerini yakalamak ve patojen transkripsiyonel aktivitesini değerlendirmek.

• **Kantitatif biyoinformatik:** Gerçek enfeksiyonu arka plan kontaminasyonundan veya klinik olarak ilgisiz kolonizasyondan ayırt etmek için eşikler (örneğin, milyon başına okuma sayısı) ve istatistiksel modeller geliştirmek.

• **Hızlı sonuç alma:** Zaman açısından kritik sonuçlar için ıslak laboratuvar ve hesaplama süreçlerini hızlandırma.

mNGS'nin hedefli zenginleştirme (örneğin, CRISPR tabanlı veya prob yakalama yöntemleri kullanarak) ile entegrasyonu, düşük bolluktaki patojenler için hassasiyeti artırmak ve maliyetleri düşürmek için umut vadeden bir yöndür (Gu vd., 2021).

Mikrobiyomun Sağlık, Hastalık ve Tedaviye Yanıtın Belirleyicisi Olarak Rolü

Popülasyon düzeyindeki mikrobiyom çalışmaları, disbiyozun inflamatuvar bağırsak hastalığından (IBD) metabolik sendroma, otoimmün bozukluklara ve nöropsikiyatrik durumlara kadar birçok rahatsızlığın bir özelliği olduğunu ortaya koymuştur. En gelişmiş klinik uygulama alanı onkolojidir. Önemli çalışmalar, bağırsak mikrobiyomunun bileşiminin melanom ve akciğer kanserinde immün kontrol noktası inhibitörü (ICI) tedavisine yanıtı öngördüğünü göstermiştir (Gopalakrishnan vd., 2018; Routy vd., 2018). *Akkermansia muciniphila* ve *Faecalibacterium prausnitzii* gibi taksonların daha yüksek bolluğuna sahip hastalarda ilerlemesiz sağkalımda önemli ölçüde iyileşme gözlemlenmiştir. Bu durum, **Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu** (FMT) ve tanımlanmış bakteri konsorsiyumları (örneğin, SER-401) dahil olmak üzere mikrobiyom terapötikleri alanını hızlandırmıştır ve şu anda klinik denemelerdedir.

Gelişen araştırmalar ayrıca mikrobiyomun enfeksiyon hastalıklarına yatkınlık ve bulaşmadaki rolünü de incelemektedir. Solunum yolu mikrobiyomu, grip veya COVID-19'un şiddetini

etkileyebilir (Tsang vd., 2020; von Ameln Lovison vd., 2025). Cilt mikrobiyomu, sivrisineklerin ilgisini çeker. Bağırsak mikrobiyomu, bağırsak patojenlerinin yayılımını düzenleyebilir. Bu durum, mikrobiyomu bulaşıcı hastalık epidemiyolojisinde yeni ve değiştirilebilir bir risk faktörü olarak konumlandırır.

Virosfer ve Viral Metagenomik

Metagenomik, insanlarda yaşayan geniş ve dinamik virüs topluluğunu, yani viromu da ortaya çıkarmıştır. Esasen bakteriyofajlardan oluşan virom, avlanma ve yatay gen transferi (virülans ve direnç genleri dahil) yoluyla bakteriyel mikrobiyomu etkiler. Ayrıca konakçı bağışıklık sistemiyle de etkileşim halindedir. Viromdaki değişiklikler çeşitli hastalık durumlarıyla ilişkilidir. Viromun karakterize edilmesi, enfeksiyon ekolojisini ve mikrobiyal topluluklar içindeki gen akışının dinamiklerini anlamaya kritik bir katman ekler (Shkoporov & Hill, 2019).

Moleküler Epidemiyolojik Araştırmalarda Güncel Bilimsel Sınırlar

Filodinamik: Genetik ve Popülasyon Dinamiğinin Entegrasyonu

Filodinamik, epidemiyolojik süreçlerin (bulaşma oranları, popülasyon yapısı, müdahaleler) patojenlerin genetik çeşitliliğini nasıl şekillendirdiğini modelleyen nicel bir alandır (Carnegie vd., 2023). Araştırmacılar, zaman damgalı filogenetik ağaçlara matematiksel modeller uygulayarak şunları yapabilirler:

- Genomik verilerden doğrudan zamanla değişen etkili üreme sayısını (R_t) tahmin etmek.
- Gözlemlenmeyen enfeksiyonların oranını ("buzdağı" etkisi) çıkarmak.

- Müdahalelerin (karantinalar, aşılama) bulaşma dinamikleri üzerindeki etkisini nicelleştirmek.

COVID-19 pandemisi sırasında, filodinamik modeller Delta ve Omicron gibi VOC'lerin bulaşma avantajını tahmin etmede etkili olmuştur (Carnegie vd., 2023; du Plessis vd., 2021). Bu, tanımlayıcıdan tahmin edici ve değerlendirici moleküler epidemiyolojiye doğru bir geçişi temsil etmektedir.

Konak İçi Evrim ve Transmisyon Darboğazları

Tek bir konakçı içindeki patojen popülasyonlarının derin dizilemesi (örneğin, HIV veya influenza'daki küçük varyantların analizi), konakçı içi evrimin incelenmesine olanak tanır. Bu araştırma şunları inceler:

- Bulaşma darboğazları:** Kaç viral parçacık veya bakteri hücresi yeni bir enfeksiyon buldu? Şiddetli bir darboğaz popülasyonu basitleştirirken, geniş bir darboğaz çeşitliliğin bulaşmasını sağlar.

- Seçici baskılar:** Antimikrobiyal tedavi veya bağışıklık baskısı, enfeksiyon sırasında dirençli veya bağışıklık sisteminden kaçan varyantları nasıl seçer?

- Anatomik Bölümlendirme:** Patojenler aynı konakçıdaki farklı vücut bölgelerinde genetik olarak nasıl farklılık gösterir (örneğin, tüberkülozda akciğer ve bağırsak).

Bu mikro-evrimsel süreçleri anlamak, direnç oluşumunu baskılayan tedaviler tasarlamak ve bulaşma izleme için kullanılan genomik verileri yorumlamak için çok önemlidir (Grenfell vd., 2004).

Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar (NCD) ve Çevre Epidemiyolojisine Doğru Genişleme

Moleküler epidemiyolojik yaklaşımlar, bulaşıcı hastalıkların ötesinde giderek daha fazla uygulanmaktadır:

- **Kanser Epidemiyolojisi:** Tümörlerin tam genom dizilemesi (WGS), belirli kanserojenlerin (örneğin, UV ışığı, tütün, aristolohik asit) neden olduğu DNA hasarının karakteristik kalıpları olan mutasyonel imzaları ortaya çıkarır. Bu imzalar, kanser kümelerinin çevresel veya yaşam tarzı nedenlerini belirlemek için kullanılabilir.

- **Ekspozomik:** Yaşam boyu çevresel maruziyetlerin (kimyasal, fiziksel, sosyal) ve bunlarla ilişkili biyolojik yanıtların yüksek verimli karakterizasyonu. Kütle spektrometrisi ve adduktomik, biyolojik örneklerde binlerce kimyasalı tespit edebilir ve dış maruziyetleri moleküler değişikliklerle ilişkilendirebilir (Wild, 2012).

- **Farmakogenomik:** Halk sağlığı düzeyinde ilaç güvenliğini ve etkinliğini optimize etmek için popülasyon kohortlarında ilaç metabolizmasını (örneğin, CYP450 enzimleri) etkileyen genetik varyantların incelenmesi.

Pandemi Paradigması: SARS-CoV-2 ve Küresel Genomik Gözetimin Stres Testi

- COVID-19 pandemisi, moleküler epidemiyolojinin tüm ilkelerinin eşi benzeri görülmemiş bir gerçek zamanlı doğrulaması ve hızlandırılması olmuştur.

- Patojen, mNGS yoluyla haftalar içinde tanımlanarak genomu 10 Ocak 2020'de küresel olarak paylaşılmıştır (Wu vd., 2020), bu durum PCR tanı yöntemlerinin dünya çapında günler içinde geliştirilmesini sağlamıştır.

- GISAID ve COG-UK gibi girişimler, milyonlarca dizinin paylaşımını teşvik etmiştir. Bu durum, VOC'lerin gerçek zamanlı olarak tanımlanmasına ve fonksiyonel karakterizasyonuna olanak

sağlamıştır. Bulaşıcılığı artmış Alfa (B.1.1.7), şiddeti artmış Delta (B.1.617.2) ve derin bağışıklık kaçışı gösteren Omicron (B.1.1.529) varyantları bu duruma örnektir (Rambaut vd., 2020). Genomik veriler, halk sağlığı politikalarını, aşı güncellemelerini ve monoklonal antikorların kullanımını doğrudan etkilemiştir.

- Pandemi ayrıca genomik uçurumu çarpıcı bir şekilde ortaya koymuştur. 2022 yılının sonlarına doğru, yüksek gelirli ülkeler 100 vaka başına ~70-100 genom dizilimi yaparken, birçok düşük gelirli ülke 1000 vaka başına <1 genom dizilimi yapabilmektedir (Tessema vd., 2020). Gözetim kapasitesindeki bu eşitsizlik, aşılarla ve terapötiklere erişimdeki eşitsizlikleri yansıtmış ve şiddetlendirmiştir.

Moleküler Epidemiyolojide Teknik, Analitik ve Sistemik Zorluklar

Dönüştürücü başarılarla rağmen, bu alan, adil ve etkili uygulamayı tehdit eden kalıcı ve artan zorluklarla karşı karşıyadır. Birincil engel artık veri üretimi değil, veri analizi ve yorumlanmasıdır. Küresel olarak kamu sağlığı sistemleri, eğitimli biyoinformatikçi ve hesaplamalı biyologların kritik bir eksikliğinden mustarıdır. Temel analizler (montaj, açıklama, filogenetik çıkarım, SNP belirleme) için standartlaştırılmış, doğrulanmış ve kullanıcı dostu işlem hatlarının eksikliği, tekrarlanabilirlik sorunlarına ve iyi kaynaklara sahip ve yetersiz kaynaklara sahip kurumlar arasında genişleyen bir "genomik uçurum" yaratmaktadır. Genomik Epidemiyoloji için Kamu Sağlığı İttifakı (PHA4GE) gibi girişimler, bunu ele almak için açık kaynaklı araç setleri geliştirmektedir, ancak sürdürülebilir iş gücü geliştirme son derece önemlidir.

İkinci sorun standardizasyon, kalite güvencesi ve veri entegrasyonudur. Genomik verilerin laboratuvarlar, ülkeler ve zaman içinde karşılaştırılabilir olması için her aşamada titiz bir standardizasyon şarttır: örnek toplama, nükleik asit ekstraksiyonu,

kütüphane hazırlama, dizileme, biyoinformatik analiz ve veri raporlama. FDA'nın Dizileme Kalite Kontrolü (SEQC) projeleri gibi çalışmalar, kıyaslama ölçütleri oluşturmayı amaçlamaktadır. Dahası, genomik, klinik, epidemiyolojik, hareketlilik, çevresel gibi farklı veri akışlarını birleşik analitik çerçevelere entegre etmek, genomik gözetimin tam tahmin potansiyelini gerçekleştirmek için çözülmesi gereken devasa bir bilişim zorluğudur.

Üçüncü zorluk ise klinik yorumlama ve eyleme geçirilebilirlik sorunudur. Karmaşık genomik bulguları eyleme geçirilebilir klinik kararlara dönüştürmek zor olmaya devam etmektedir. mNGS için, gerçek patojenleri arka plan kontaminasyonundan veya kommensallerden ayırt etmek, gelişmiş istatistiksel modeller ve derin klinik-mikrobiyolojik korelasyon gerektirir. WGS tabanlı AMR tahmini için, özellikle düşük seviyede direnç sağladığında veya ifade edilmediğinde, tespit edilen bir direnç geninin klinik önemini yorumlamak, fenotipik korelasyon ve uzman görüşü gerektirir. Bu zorluklar, klinisyenler ve mikrobiyologlar için yeni eğitim paradigmalarını ve karar destek sistemlerinin geliştirilmesini gerektirmektedir.

Etik, Hukuki ve Sosyal Etkiler

Genomik gözetimin gücü, beraberinde getirdiği derin etik ikilemlerle de örtüşmekte olup, bu durum proaktif ve ilkeli bir yönetimi gerektirmektedir. Genomik egemenlik, fayda paylaşımı ve eşitlik gibi temel etik sorunlar hala çözülebilmüş değildir. Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki salgınlardan elde edilen patojen genomik verileri küresel bir kamu malıdır, ancak bunların üretimi genellikle yerel kaynaklara ve emeğe bağlıdır. Erişim ve Fayda Paylaşımı üzerine **Nagoya Protokolü**, kaynak toplulukların ve ülkelerin genetik kaynaklarından elde edilen faydaları (örneğin aşılar, terapötikler, tanı yöntemleri) eşit bir şekilde paylaşım paylaşmadığı

konusunda kritik sorular ortaya koymaktadır. COVID-19 aşısı eşitsizliği krizi, başarısız bir fayda paylaşımının çarpıcı bir örneğidir.

Verilerin ortak sahipliğini, araştırmalarda ortak yazarlığı, kapasite geliştirmeyi ve karşı önlemlere öncelikli erişimi sağlayan yeni eşitlikçi ortaklık modellerine ihtiyaç duyulmaktadır (Hanjahanja-Phiri vd., 2024; Johnson & Seeley, 2025). Bir diğer sorun ise gizlilik, damgalanma ve toplumsal zarar oluşturma potansiyelidir. Patojen genomları, meta verilerle (konum, tarih, kurum) ilişkilendirildiğinde, bireyleri veya toplulukları tanımlamak için kullanılabilir. Hastalık salgınları sırasında bu durum damgalanmaya, ayrımcılığa, seyahat yasaklarına ve ekonomik zarara yol açabilir. SARS-CoV-2 varyantlarının ilk coğrafi adlandırılması (örneğin, "Birleşik Krallık varyantı", "Güney Afrika varyantı") bu riski göstermiştir; bu risk daha sonra DSÖ'nün tarafsız Yunan harfli sistemiyle azaltılmıştır. Topluluk katılımı, gözetimin temelini oluşturmalı ve güven oluşturmak ve etik davranışı sağlamak için genomik çalışmaların amacı, faydaları, riskleri ve güvenceleri hakkında şeffaf iletişim içermelidir.

Bir diğer önemli endişe ise çift amaçlı araştırma ve biyogüvenlik meselesidir. Hızlı patojen karakterizasyonunu sağlayan aynı teknolojiler, patojen sentezleme önündeki engelleri de azaltmaktadır. Pandemi potansiyelini anlamayı amaçlayan işlev kazanımı araştırmaları, gerekli hazırlık ile gereksiz risk yaratma arasında ince bir çizgide ilerlemektedir. Yayınlanmış sekans verilerinden (örneğin, 1918 influenza virüsü) patojenleri yeniden oluşturma yeteneği, bilimsel topluluk içinde sağlam bir biyogüvenlik gözetimi ve sorumlu iletişim uygulamalarını gerektirmektedir (de Lima & Quaresma, 2025; Resnik, 2024).

Ayrıca veri paylaşımı ve küresel veri paylaşımının yönetimi de çözülmemiş sorunlardan biridir. Hızlı ve açık veri paylaşımını halk sağlığı müdahalesi için veri üreticilerinin korunmasıyla

dengelemek karmaşık bir iştir. GISAIĞ gibi platformlar, kullanıcıların veri gönderenleri tanımasını ve orijinal gönderenlerin izni olmadan analizleri yayınlamamayı kabul etmesini gerektiren bir paylaşım modeli kullanır ve "paraşüt bilimi"ne karşı koruma sağlamaya çalışır. Veri egemenliğini, karşılıklılığı ve halk sağlığı amaçları için zamanında erişimi sağlayan küresel yönetim çerçeveleri geliştirmek önemlidir.

Gelecek Perspektifi

Önümüzdeki on yıl, reaktif genomik gözetimden, öngörücü, sistem düzeyinde halk sağlığı istihbaratına geçişe odaklanacaktır. Patojen genomiklerinin konakçı çoklu omik verileriyle (transkriptomik, proteomik, metabolomik, immünofenotipleme) entegrasyonu, enfeksiyon sonuçlarının bütünsel bir şekilde anlaşılmasını sağlayacaktır. Bu sistem biyolojisi yaklaşımı, bazı bireylerin neden şiddetli hastalık geliştirirken diğerlerinin asemptomatik olduğunu ortaya çıkarabilir, yeni konakçı odaklı terapötik hedefleri belirleyebilir ve aşı korumasının moleküler düzeydeki korelasyonlarını tanımlayabilir.

Makine öğrenimi ve yapay zekâ aşağıdaki alanlarda vazgeçilmez olacaktır:

- Fenotipik özelliklerin (virölans, bulaşabilirlik, ilaç direnci) doğrudan genomik dizilerden tahmin edilmesi.
- Atık su veya genomik gözetim verilerinden ortaya çıkan varyantların incelikli izlerinin belirlenmesi.
- Salgın yörüngelerini tahmin etmek ve müdahale stratejilerini optimize etmek için heterojen veri akışlarının (genomik, klinik, hareketlilik, iklim) entegre edilmesi.
- Klinik karar destek için karmaşık mNGS raporlarının yorumlanmasının otomatikleştirilmesi.

Küçültülmüş, otomatikleştirilmiş sekans cihazları hastane laboratuvarlarına, havaalanlarına ve hatta taşınabilir kliniklere entegre edilebilecektir. Yüksek riskli ortamlarda (hastaneler, çiftlikler, ulaşım merkezleri) atık su, hava ve yüzeyleri izleyen kapsamlı çevresel gözetim ağları, patojen ortaya çıkışı ve AMR yayılımı için erken uyarı sistemi görevi görerek sürekli, nüfus düzeyinde biyolojik gözetim sağlayabilir.

Küresel sağlığın dayanıklılığı, eşitlikçi genomik kapasite olmadan sürdürülemez. Bu, uzun vadeli yatırımlar gerektirir:

- Düşük ve orta gelirli ülkelerde dizileme ve biyoinformatik için fiziksel ve dijital altyapı.
- Yerel uzmanlığı geliştirmek ve korumak için sürdürülebilir eğitim programları.
- Veri egemenliğine saygı duyan ve fayda paylaşımını sağlayan eşitlikçi ortaklık modelleri.
- Genomik bilimi ulusal halk sağlığı sistemlerine entegre etmeye yönelik siyasi taahhüt. Afrika CDC'nin Patojen Genomik Girişimi (PGI) gibi girişimler, bu gelecek için kritik yol haritalarıdır.

Sonuç

Moleküler epidemiyolojinin son yıllardaki yolculuğu, teknolojik yaklaşmanın dönüştürücü gücünün bir kanıtıdır. Bant desenlerinden akrabalık çıkarımından, nükleotid dizilerinden kesin bulaşma ağlarının yeniden oluşturulmasına; bilinen direnç genlerinin tespitinden, direnç plazmidlerinin küresel akışının haritalandırılmasına; patojenlerin kültürlenmesinden, bir hastanın veya ortamın tüm mikrobiyal ortamının dizilenmesine kadar ilerleme kaydedilmiştir. SARS-CoV-2 pandemisi, bu genomik paradigmanın nihai doğrulaması ve kırılğan, eşitsiz temellerinin acımasız bir ifşası olarak hizmet etmiştir. Dayanıklı bir küresel

gözetim sistemi için bilimsel ve teknik araçlar mevcuttur. En önemli zorluk artık teknolojik değil, sosyolojik, etik ve politiktir. Moleküler epidemiyolojinin geleceği, ikili bir bağlılıkla yönlendirilmelidir: (1) tahmin ve önlemenin sınırlarını zorlayan amansız bilimsel yenilik ve (2) eşitlik, adalet ve dayanışmayla birlikte sarsılmaz bir etik bağlılık. Nihai başarısı, dizilenen genom sayısıyla değil, genomik bilginin faydalarının evrensel olarak erişilebilir olduğu ve gücünün en savunmasızları korumak için kullanıldığı, böylece herkes için sağlığın güvence altına alındığı bir dünyaya yaptığı katkıyla ölçülecektir.

Kaynaklar

Akintunde, O., Tucker, T., & Carabetta, V. J. (2023). The evolution of next-generation sequencing technologies. *ArXiv*.

Carnegie, L., Raghwani, J., Fournié, G., & Hill, S. C. (2023). Phylodynamic approaches to studying avian influenza virus. *Avian Pathology*, 52(5), 289-308.
<https://doi.org/10.1080/03079457.2023.2236568>

Darby, E. M., Trampari, E., Siasat, P., Gaya, M. S., Alav, I., Webber, M. A., & Blair, J. M. A. (2023). Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nature Reviews Microbiology*, 21(5), 280-295. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00820-y>

de Lima, R. C., & Quaresma, J. A. S. (2025). Emerging technologies transforming the future of global biosecurity [Mini Review]. *Frontiers in Digital Health, Volume 7 - 2025*.
<https://doi.org/10.3389/fdgth.2025.1622123>

du Plessis, L., McCrone, J. T., Zarebski, A. E., Hill, V., Ruis, C., Gutierrez, B., Raghwani, J., Ashworth, J., Colquhoun, R., Connor, T. R., Faria, N. R., Jackson, B., Loman, N. J., O'Toole, Á., Nicholls, S. M., Parag, K. V., Scher, E., Vasylyeva, T. I., Volz, E. M., . . . Pybus, O. G. (2021). Establishment and lineage dynamics of the SARS-CoV-2 epidemic in the UK. *Science*, 371(6530), 708-712.
<https://doi.org/doi:10.1126/science.abf2946>

Eme, L., Spang, A., Lombard, J., Stairs, C. W., & Ettema, T. J. G. (2017). Archaea and the origin of eukaryotes. *Nature Reviews Microbiology*, 15(12), 711-723.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.133>

Forsberg, K. J., Reyes, A., Wang, B., Selleck, E. M., Sommer, M. O. A., & Dantas, G. (2012). The Shared Antibiotic Resistome of

Soil Bacteria and Human Pathogens. *Science*, 337(6098), 1107-1111.
<https://doi.org/doi:10.1126/science.1220761>

Gardy, J. L., & Loman, N. J. (2018). Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. *Nature Reviews Genetics*, 19(1), 9-20. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.88>

Gerner-Smidt, P., Besser, J., Concepción-Acevedo, J., Folster, J. P., Huffman, J., Joseph, L. A., Kucerova, Z., Nichols, M. C., Schwensohn, C. A., & Tolar, B. (2019). Whole Genome Sequencing: Bridging One-Health Surveillance of Foodborne Diseases [Review]. *Frontiers in Public Health*, Volume 7 - 2019. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00172>

Goodwin, S., McPherson, J. D., & McCombie, W. R. (2016). Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature Reviews Genetics*, 17(6), 333-351. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49>

Gopalakrishnan, V., Spencer, C. N., Nezi, L., Reuben, A., Andrews, M. C., Karpins, T. V., Prieto, P. A., Vicente, D., Hoffman, K., Wei, S. C., Cogdill, A. P., Zhao, L., Hudgens, C. W., Hutchinson, D. S., Manzo, T., Petaccia de Macedo, M., Cotechini, T., Kumar, T., Chen, W. S., . . . Wargo, J. A. (2018). Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 359(6371), 97-103. <https://doi.org/doi:10.1126/science.aan4236>

Grad, Y. H., & Lipsitch, M. (2014). Epidemiologic data and pathogen genome sequences: a powerful synergy for public health. *Genome Biol*, 15(11), 538. <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0538-4>

Grenfell, B. T., Pybus, O. G., Gog, J. R., Wood, J. L. N., Daly, J. M., Mumford, J. A., & Holmes, E. C. (2004). Unifying the

Epidemiological and Evolutionary Dynamics of Pathogens. *Science*, 303(5656), 327-332. <https://doi.org/doi:10.1126/science.1090727>

Gu, W., Deng, X., Lee, M., Sucu, Y. D., Arevalo, S., Stryke, D., Federman, S., Gopez, A., Reyes, K., Zorn, K., Sample, H., Yu, G., Ishpuniani, G., Briggs, B., Chow, E. D., Berger, A., Wilson, M. R., Wang, C., Hsu, E., . . . Chiu, C. Y. (2021). Rapid pathogen detection by metagenomic next-generation sequencing of infected body fluids. *Nature Medicine*, 27(1), 115-124. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1105-z>

Han, X., Zhou, J., Yu, L., Shao, L., Cai, S., Hu, H., Shi, Q., Wang, Z., Hua, X., Jiang, Y., & Yu, Y. (2024). Genome sequencing unveils bla(KPC-2)-harboring plasmids as drivers of enhanced resistance and virulence in nosocomial *Klebsiella pneumoniae*. *mSystems*, 9(2), e0092423. <https://doi.org/10.1128/msystems.00924-23>

Hanjahanja-Phiri, T., Lotto, M., Oetomo, A., Borger, J., Butt, Z., & Morita, P. P. (2024). Ethical considerations of public health surveillance in the age of the internet of things technologies: A perspective. *Digit Health*, 10, 20552076241296578. <https://doi.org/10.1177/20552076241296578>

Harris, S. R., Cartwright, E. J., Török, M. E., Holden, M. T., Brown, N. M., Ogilvy-Stuart, A. L., Ellington, M. J., Quail, M. A., Bentley, S. D., Parkhill, J., & Peacock, S. J. (2013). Whole-genome sequencing for analysis of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*, 13(2), 130-136. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(12\)70268-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(12)70268-2)

Hendriksen, R. S., Munk, P., Njage, P., van Bunnik, B., McNally, L., Lukjancenko, O., Röder, T., Nieuwenhuijse, D., Pedersen, S. K., Kjeldgaard, J., Kaas, R. S., Clausen, P. T. L. C., Vogt, J. K., Leekitcharoenphon, P., van de Schans, M. G. M.,

Zuidema, T., de Roda Husman, A. M., Rasmussen, S., Petersen, B., . . . The Global Sewage Surveillance project, c. (2019). Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage. *Nature Communications*, 10(1), 1124. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08853-3>

Honardoost, M., Rajabpour, A., & Vakili, L. (2018). Molecular epidemiology; New but impressive. *Med J Islam Repub Iran*, 32, 53. <https://doi.org/10.14196/mjiri.32.53>

Johnson, S. B., & Seeley, J. (2025). The Ethics of Molecular Epidemiology for Infectious Diseases. In N. Field, C. Oeser, C. E. M. Coltart, H. Bailey, & M. Shahmanesh (Eds.), *Molecular Epidemiology for Infectious Diseases: An Introduction to Understanding and Interpreting Molecular Epidemiology* (pp. 183-207). Springer Nature Switzerland. https://doi.org/10.1007/978-3-031-76448-6_7

Köser, C. U., Holden, M. T. G., Ellington, M. J., Cartwright, E. J. P., Brown, N. M., Ogilvy-Stuart, A. L., Hsu, L. Y., Chewapreecha, C., Croucher, N. J., Harris, S. R., Sanders, M., Enright, M. C., Dougan, G., Bentley, S. D., Parkhill, J., Fraser, L. J., Betley, J. R., Schulz-Trieglaff, O. B., Smith, G. P., & Peacock, S. J. (2012). Rapid Whole-Genome Sequencing for Investigation of a Neonatal MRSA Outbreak. *New England Journal of Medicine*, 366(24), 2267-2275. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1109910>

Liu, Y.-Y., Wang, Y., Walsh, T. R., Yi, L.-X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Tian, G., Dong, B., Huang, X., Yu, L.-F., Gu, D., Ren, H., Chen, X., Lv, L., He, D., Zhou, H., Liang, Z., Liu, J.-H., & Shen, J. (2016). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet*

Infectious Diseases, 16(2), 161-168.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

McArthur Andrew, G., Waglechner, N., Nizam, F., Yan, A., Azad Marisa, A., Baylay Alison, J., Bhullar, K., Canova Marc, J., De Pascale, G., Ejim, L., Kalan, L., King Andrew, M., Koteva, K., Morar, M., Mulvey Michael, R., O'Brien Jonathan, S., Pawlowski Andrew, C., Piddock Laura, J. V., Spanogiannopoulos, P., . . . Wright Gerard, D. (2013). The Comprehensive Antibiotic Resistance Database. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(7), 3348-3357. <https://doi.org/10.1128/aac.00419-13>

Pallen, M. J., Loman, N. J., & Penn, C. W. (2010). High-throughput sequencing and clinical microbiology: progress, opportunities and challenges. *Curr Opin Microbiol*, 13(5), 625-631. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2010.08.003>

Quick, J., Grubaugh, N. D., Pullan, S. T., Claro, I. M., Smith, A. D., Gangavarapu, K., Oliveira, G., Robles-Sikisaka, R., Rogers, T. F., Beutler, N. A., Burton, D. R., Lewis-Ximenez, L. L., de Jesus, J. G., Giovanetti, M., Hill, S. C., Black, A., Bedford, T., Carroll, M. W., Nunes, M., . . . Loman, N. J. (2017). Multiplex PCR method for MinION and Illumina sequencing of Zika and other virus genomes directly from clinical samples. *Nature Protocols*, 12(6), 1261-1276. <https://doi.org/10.1038/nprot.2017.066>

Rambaut, A., Holmes, E. C., O'Toole, Á., Hill, V., McCrone, J. T., Ruis, C., du Plessis, L., & Pybus, O. G. (2020). A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature Microbiology*, 5(11), 1403-1407. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>

Resnik, D. B. (2024). Biosafety, biosecurity, and bioethics. *Monash Bioethics Review*, 42(1), 137-167. <https://doi.org/10.1007/s40592-024-00204-3>

Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C. P. M., Alou, M. T., Daillère, R., Fluckiger, A., Messaoudene, M., Rauber, C., Roberti, M. P., Fidelle, M., Flament, C., Poirier-Colame, V., Opolon, P., Klein, C., Iribarren, K., Mondragón, L., Jacquelot, N., Qu, B., . . . Zitvogel, L. (2018). Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 359(6371), 91-97. <https://doi.org/doi:10.1126/science.aan3706>

Schatz, M. C., & Phillippy, A. M. (2012). The rise of a digital immune system. *Gigascience*, 1(1), 4. <https://doi.org/10.1186/2047-217x-1-4>

Shkoporov, A. N., & Hill, C. (2019). Bacteriophages of the Human Gut: The “Known Unknown” of the Microbiome. *Cell Host & Microbe*, 25(2), 195-209. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.017>

Tenover, F. C., Arbeit, R. D., Goering, R. V., Mickelsen, P. A., Murray, B. E., Persing, D. H., & Swaminathan, B. (1995). Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *Journal of Clinical Microbiology*, 33(9), 2233-2239. <https://doi.org/doi:10.1128/jcm.33.9.2233-2239.1995>

Tessema, S. K., Inzaule, S. C., Christoffels, A., Kebede, Y., de Oliveira, T., Ouma, A. E. O., Happi, C. T., & Nkengasong, J. N. (2020). Accelerating genomics-based surveillance for COVID-19 response in Africa. *Lancet Microbe*, 1(6), e227-e228. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(20\)30117-8](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30117-8)

Tsang, T. K., Lee, K. H., Foxman, B., Balmaseda, A., Gresh, L., Sanchez, N., Ojeda, S., Lopez, R., Yang, Y., Kuan, G., & Gordon, A. (2020). Association Between the Respiratory Microbiome and Susceptibility to Influenza Virus Infection. *Clin Infect Dis*, 71(5), 1195-1203. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz968>

von Ameln Lovison, O., Zempulski Volpato, F. C., Weber, L. G., Barth, A. L., Simon Coitinho, A., & Martins, A. F. (2025). Unveiling the role of the upper respiratory tract microbiome in susceptibility and severity to COVID-19 [Original Research]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, Volume 15 - 2025*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1531084>

Walker, T. M., Ip, C. L., Harrell, R. H., Evans, J. T., Kapatai, G., Dedicoat, M. J., ... & Crook, D. W. (2013). Whole-genome sequencing to delineate *Mycobacterium tuberculosis* outbreaks: a retrospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(2), 137-146.

Wetterstrand, K. A. (2023). DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP). National Human Genome Research Institute. Retrieved from www.genome.gov/sequencingcostsdata

Wild, C. P. (2012). The exposome: from concept to utility. *International Journal of Epidemiology*, 41(1), 24-32. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr236>

Wilson, M. R., Sample, H. A., Zorn, K. C., Arevalo, S., Yu, G., Neuhaus, J., Federman, S., Stryke, D., Briggs, B., Langelier, C., Berger, A., Douglas, V., Josephson, S. A., Chow, F. C., Fulton, B. D., DeRisi, J. L., Gelfand, J. M., Naccache, S. N., Bender, J., . . . Chiu, C. Y. (2019). Clinical Metagenomic Sequencing for Diagnosis of Meningitis and Encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2327-2340. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1803396>

Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., Hu, Y., Tao, Z.-W., Tian, J.-H., Pei, Y.-Y., Yuan, M.-L., Zhang, Y.-L., Dai, F.-H., Liu, Y., Wang, Q.-M., Zheng, J.-J., Xu, L., Holmes, E. C., & Zhang, Y.-Z. (2020). A new coronavirus associated with

human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>

Zankari, E., Hasman, H., Cosentino, S., Vestergaard, M., Rasmussen, S., Lund, O., Aarestrup, F. M., & Larsen, M. V. (2012). Identification of acquired antimicrobial resistance genes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(11), 2640-2644.
<https://doi.org/10.1093/jac/dks261>

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN KANSER ÜZERİNDEKİ ROLLERİ

ŞEYDA BERK¹

Giriş

Memeli bağışıklık sisteminin temel işlevi, doku homeostazını izlemek, istilacı veya bulaşıcı patojenlere karşı koruma sağlamak ve hasarlı hücreleri ortadan kaldırmaktır. Klinik çalışmalar ve kanser oluşumunun deneysel fare modellerinden elde edilen son bilgiler, bağışıklık hücreleri ile gelişen tümörler arasındaki karmaşık ilişkiye dair anlayışımızı genişletmektedir. Bağışıklık sistemi ile kanser arasındaki karmaşık ilişki, modern biyomedikal bilimin en dinamik ve dönüştürücü alanlarından birini temsil etmektedir. Pasif bir gözlemci olmaktan çok uzak olan bağışıklık sistemi, tümör oluşumunun en erken aşamalarından metastatik yayılıma kadar kötü huylu hücrelerle sürekli ve paradoksal bir diyalog içindedir (de Visser vd., 2006).

Kanser, dünya çapında önemli bir ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve yaşanan nüfusla birlikte yıllık yaklaşık 10

¹Dr. Öğr. Üyesi., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Orcid: 0000-0003-4687-0223

milyonluk ölüm sayısının daha da artması beklenmektedir (Bray vd., 2024). Bu bağlamda, karsinomlar genel olarak metastatik (kanserele ilgili ölümlerin başlıca nedeni) ve metastatik olmayan olarak iki gruba ayrılabilir (Siegel vd., 2022). Geleneksel olarak, metastazın kanser ilerlemesinin daha sonraki aşamalarında meydana geldiği düşünülmüştür; ancak, giderek artan kanıtlar, erken tümör oluşumu sırasında da metastatik yayılımı tanımlamıştır (Hosseini vd., 2016). Metastaz sırasında, yayılan kanser hücreleri primer tümörlerden kaçır ve uzak organlara seyahat etmelerine ve yerleşmelerine olanak tanıyan hücresel özellikler kazanırlar (Gonzalez vd., 2018).

Primer ve metastatik tümörler, neoplastik hücreler, hücre dışı matris (ECM) ve yerleşik mezenkimal destek hücreleri, endotel hücreleri ve sızmış inflamatuvar bağışıklık hücreleri gibi "yardımcı" neoplastik olmayan hücrelerden oluşan karmaşık ekosistemlerdir. Kanser hücreleri ve yardımcı hücreler arasındaki etkileşim, tümör gelişimini besler ve şekillendirir. Tümör oluşumu sırasında, doku mimarisi, bozulmuş bir ECM ve kronik inflamasyon ile karakterize edilen son derece özelleşmiş bir mikroçevreye dönüşür (Coussens & Werb, 2002).

Kanserele ilişkili inflamasyon, tümör oluşumunun farklı aşamalarında mevcut olup, genomik instabiliteye, epigenetik modifikasyona, kanser hücresi proliferasyonunun indüklenmesine, kanser anti-apoptotik yollarının güçlendirilmesine, anjiyogenezin uyarılmasına ve nihayetinde kanserin yayılmasına katkıda bulunur (Hanahan & Weinberg, 2011). Son yirmi yıldaki çalışmalar, inflamatuvar bağışıklık hücrelerinin kanserele ilişkili inflamasyonun temel oyuncuları olduğunu göstermiştir. Çalışmalar, bağışıklık hücrelerinin hastalığın farklı aşamalarında tümörün kaderini nasıl etkilediğini anlamaya odaklanmıştır (Gonzalez vd., 2018).

Bu kitap bölümünde, kanserin başlangıcı, ilerlemesi ve metastazı boyunca bağışıklık sisteminin karmaşık ikili rollerini

ayrıntılı olarak ele alacak ve bağışıklığı kansere karşı yeniden yönlendirmek için tasarlanmış tedavi stratejilerini inceleyecektir.

Kansere Karşı Doğuştan Gelen Bağışıklık Tepkileri

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, stresli veya ölen tümör hücrelerinden salınan hasarla ilişkili moleküler kalıpları (DAMP'ler) tespit etmek için kalıp tanıma reseptörlerini (PRR'ler) kullanarak transforme olmuş hücrelere karşı ilk savunma hattını oluşturur (Janeway & Medzhitov, 2002). Doğal öldürücü (NK) hücreler, tümörler tarafından kullanılan yaygın bir bağışıklık kaçınma taktiği olan majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I moleküllerinden yoksun malign hücreleri tanımlayan ve lizise eden kritik doğuştan gelen lenfositlerdir (Moretta vd., 2001). Ayrıca, tümörle ilişkili makrofajlar (TAM'lar) fonksiyonel esneklik gösterir; burada klasik olarak aktive edilmiş M1 makrofajlar anti-tümör aktivitesi gösterebilirken, alternatif olarak aktive edilmiş M2 makrofajlar tipik olarak tümör büyümesini, anjiyogenezi ve doku yeniden yapılanmasını destekler (Mantovani vd., 2002). Heterojen bir olgunlaşmamış miyeloid hücre popülasyonu olan miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler (MDSC'ler), kanserde çoğalır ve arginaz-1 ve reaktif oksijen türleri üreterek hem doğuştan gelen hem de adaptif tümör karşıtı bağışıklığı güçlü bir şekilde baskılar (Gabrilovich & Nagaraj, 2009). Ek olarak, nötrofiller ve dendritik hücreler (DC'ler) erken tümör tespitine katkıda bulunur; DC'ler, adaptif yanıtları başlatmak için tümör antijenlerini işlemek ve sunmak için gereklidir (Banchereau & Steinman, 1998).

Kansere Karşı Adaptif Bağışıklık Tepkileri

Uyarlanabilir bağışıklık sistemi, öncelikle T lenfositleri ve B lenfositleri tarafından yönlendirilen, tümörlere karşı oldukça spesifik ve hafıza yeteneğine sahip bir yanıtı düzenler (Chen & Mellman, 2013). Sitotoksik CD8⁺ T hücreleri, MHC sınıf I

moleküllerinde spesifik peptid antijenleri sunan tümör hücrelerini doğrudan tanıyan ve öldüren başlıca efektör hücrelerdir (Pardoll, 2012). CD8+ T hücrelerinin aktivasyonu, antijen sunan hücrelerdeki B7 moleküllerine bağlanan CD28 reseptörü gibi eş uyarım gerektirir ve CD4+ yardımcı T hücreleri tarafından yönlendirilir (Chen & Flies, 2013). Yardımcı CD4+ T hücreleri, sitokin salgılama yoluyla (örneğin, IFN- γ , IL-2), CD8+ T hücresi ve B hücresi fonksiyonlarını destekler ve Th1 hücreleri gibi belirli alt gruplar, anti-tümör bağışıklığını sürdürmek için hayati öneme sahiptir (Zou, 2006). FoxP3 ekspresyonu ile tanımlanan düzenleyici T hücreleri (Treg'ler), öz toleransın korunmasında çok önemlidir, ancak tümör mikroçevresinde efektör T hücre yanıtlarını baskılayarak bağışıklık kaçışını kolaylaştırırlar (Sakaguchi vd., 2008). B hücreleri ve tümör antijenine özgü antikorlar, antikor bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC) ve kompleman aktivasyonu yoluyla anti-tümör yanıtına katkıda bulunabilir, ancak rolleri karmaşık ve bağlama bağlıdır (Yuen vd., 2016).

Tümör Mikroçevresi ve Bağışıklık Baskılanması

Tümörler sadece kötü huylu hücre kitleleri değil, kanser hücrelerinin stromal hücreler ve sızan bağışıklık hücreleriyle birlikte baskılayıcı bir mikroçevre var olduğu karmaşık ekosistemlerdir (Hanahan & Weinberg, 2011). Bu mikroçevre, bağışıklık fonksiyonunu engellemek için PD-L1 gibi bağışıklık kontrol noktası moleküllerinin ekspresyonu da dahil olmak üzere birden fazla mekanizma kullanır; bu moleküller, T hücrelerindeki PD-1'i aktive ederek engelleyici bir sinyal iletir (Pardoll, 2012). Ayrıca, tümörler ve ilişkili stromal hücreler, efektör T hücre aktivitesini azaltan ve Treg'lerin farklılaşmasını destekleyen dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) ve interlökin-10 (IL-10) gibi bağışıklık baskılayıcı sitokinler salgılar (Flavell vd., 2010). Metabolik rekabet, tümör hücreleri ve MDSC'lerin triptofan ve arginin gibi temel besinleri

tükettiği veya adenozin gibi metabolitler ürettiği ve T hücreleri için metabolik olarak düşman bir ortam yarattığı bir diğer önemli immünoşüpresif stratejidir (Chang vd., 2015). Anormal damarlanma ve yoğun fibrotik stroma dahil olmak üzere tümörlerin fiziksel mimarisi, bağışıklık hücresi infiltrasyonunu ve işlevini daha da engeller (Joyce & Fearon, 2015).

Kanser İmmünoterapisi: Bağışıklık Sisteminden Yararlanma

Bağışıklık-tümör etkileşimlerinin derinlemesine anlaşılması, bağışıklık baskılanmasının üstesinden gelmek için tasarlanmış devrim niteliğinde kanser immünoterapilerine yol açmıştır (Mellman vd., 2011). CTLA-4, PD-1 veya PD-L1'i hedefleyen immün kontrol noktası blokajı (ICB) antikorları, T hücreleri üzerindeki "frenleri" serbest bırakarak birçok kanser türünde dikkat çekici klinik etkinlik göstermiştir (Topalian vd., 2015). Özellikle kimerik antijen reseptörlü (CAR) T hücreleri kullanılarak yapılan adaptif hücre transferi (ACT), hastanın kendi T hücrelerini belirli bir tümör antijenini tanıyacak şekilde genetik olarak mühendislik etmeyi içerir ve bazı hematolojik malignitelerde olağanüstü başarı göstermiştir (June vd., 2018). Kanser aşılı, adaptif bağışıklık sistemini tümör antijenlerine karşı hazırlamayı amaçlar; sipuleucel-T, prostat kanseri için FDA onaylı bir terapötik aşığı temsil eder (Kantoff vd., 2010). Ek olarak, onkolitik virüsler seçici olarak kanser hücrelerini enfekte eder ve lizise uğratarak tümör antijenlerini serbest bırakır ve güçlü lokal ve sistemik bağışıklık tepkilerini uyarır (Kaufman vd., 2015). Bu immünoterapilerin, immünojenik hücre ölümüne neden olabilen radyoterapi veya kemoterapi gibi geleneksel tedavilerle birleştirilmesi, sonuçları iyileştirmek için umut vadeden bir stratejiyi temsil etmektedir (Galluzzi vd., 2017).

Tümör hücreleri bağışıklık tepkisinden nasıl kaçır?

Tümör hücreleri, bağışıklık saldırısından iki ana strateji kullanarak kaçınır: bağışıklık tanınmasından kaçınmak ve bağışıklık baskılayıcı bir tümör mikroçevresi (TME) oluşturmak. İlkinde, kanser hücreleri hücre yüzeyinde tümör antijenlerinin ekspresyonunu kaybedebilir ve böylece sitotoksik T hücreleri tarafından tanınmaktan kaçınabilir. Örneğin, küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin %40'ında insan lökosit antijenlerinde (HLA) heterozigotluk kaybı bulunur ve bu da daha az antijen sunarak bağışıklık sisteminden kaçmaya yol açar (McGranahan vd., 2017). Özellikle, HLA kaybı, metastatik kolorektal kanserde T hücre transfer tedavisine dirençle (Tran vd., 2016) ve melanom ve akciğer kanseri hastalarında kontrol noktası blokajı immünoterapisine kötü yanıtla ilişkilendirilmiştir (Chowell vd., 2018). Bu bağlamda, mutasyonlar ve delesyonlar antijen sunma mekanizmasının aşağı regülasyonuna yol açabilir ve muhtemelen TNF- α ve IFN- γ gibi T hücresi efektör moleküllerine direnç kazandırabilir (Patel vd., 2017). Ek olarak, deneysel metastazda NK hücrelerinin saldırısının üstesinden gelmek için, meme ve akciğer kanseri hücreleri hücre yüzeyindeki NK aktivatörlerini aşağı regüle ederek NK hücreleri tarafından tespit edilemez hale gelir (Malladi vd., 2016).

İkincisinde, kanser hücrelerinden türetilen faktörler, (1) IL-10, TGF- β , prostaglandin E2 ve VEGF gibi baskılayıcı moleküllerin salgılanması (Böttcher vd., 2018); (2) PD-L1, CTLA-4 ve T hücresi aktivasyonunun V alanlı immünoglobulin baskılayıcısı (VISTA) gibi inhibitör kontrol noktası moleküllerinin ekspresyonu (Böger vd., 2017) yoluyla bağışıklık toleranslı bir TME'yi başlatır. ve (3) CCL2, CSF1, CCL5, CCL22, CXCL5, CXCL8 ve CXCL12 gibi tümör kaynaklı kemokinler tarafından TAM'ların, MDSC'lerin ve Treg'lerin toplanmasının indüklenmesi (Tanaka & Sakaguchi, 2017). Bu stratejiler bir araya geldiğinde, bağışıklık sisteminden kaçınma

için karmaşık ve etkili bir sistem oluşturur. Bu nedenle, kanserdeki bağışıklık tolerans mekanizmasının farklı yönlerini bozmayı amaçlayan çok modlu tedaviler, mevcut immünoterapilerin etkinliğini artırabilir. Bu bağlamda, yakın zamanda yapılan iki alışma, TGF-β blokajının anti-PD-L1 tedavisinin terapötik yanıtını artırdığını ve EMT6 meme karsinomu modellerinde tümör gerilemesine (Mariathasan vd., 2018) ve kolorektal kanser modelinde yerleşik karaciğer metastazlarının tamamen ortadan kaldırılmasına yol açtığını göstermiştir (Tauriello vd., 2018).

Kanserle ilişkili inflamasyon hücrelerinin incelenmesindeki zorluklar

Hastaların kanserle ilişkili bağışıklık gözetimini doğru bir şekilde taklit eden güvenilir bir deneysel model geliştirmek en büyük zorluğu oluşturmaktadır. Bağışıklık sistemi yetersiz farelere hasta kaynaklı insan kanser hücre hatları enjekte edilerek oluşturulan ksenogreft modelleri, terapötiklerin incelenmesi için pratik modellerdir. Kullanım kolaylığı ve tutarlı tümör büyümesine rağmen, bu modellerin bazın önemli sınırlamaları vardır;örneğin, etkili bir bağışıklık yanıtı oluşturamamaları; insan tümörlerinde bulunan ve tümör evrimini etkilediği bilinen kanser hücresi heterojenliğini doğru bir şekilde temsil edememeleri; ve kemoterapiye ve ardından kemoterapi kaynaklı anti-tümör bağışıklık yanıtına direnç göstermeleri. Bu anlamda, PDX modellerinin oluşturulması bazı sınırlamalarınstesinden gelir, çünkü cerrahi olarak elde edilen insan tmrrnekleri farelere implante edilir (Hylander vd., 2013).rneğin, NOD-SCID farelerinde yetiştirilen yağ dokusu nakledilmiş meme kanseri PDXrnekleri, orijinal tümörlerin mimarisine benzer, vaskülarizasyonu teşvik eder ve hastalarda gözlemlenen metastatik davranışı taklit eder (DeRose vd., 2011). Kolorektal, akciğer, pankreas, mide, böbrek ve prostat kanseri için de başarılı PDX greftlemeleri tanımlanmıştır (Jung vd., 2018).

Bununla birlikte, bağışıklık sistemi yetersiz farelerin kullanımı, bağışıklık temelli tedavilerdeki faydalarını kısıtlamaktadır; ayrıca, tür uyumsuzluğu nedeniyle tümör ve konakçı arasındaki etkileşim sınırlıdır (Byrne vd., 2017). Ksenogreft veya PDX modelleri kullanılarak elde edilen immün onkoloji ile ilgili sonuçlar, doğuştan gelen bağışıklık tepkileriyle ilgili sorularla sınırlandırılmalı ve bağışıklık sistemi yeterli modellerde doğrulanması gerekmektedir.

Bilinen onkogenleri ifade eden veya tümör baskılayıcı genleri etkisiz hale getiren ve stromal hücrelerde genetik bozulmalarla birleştirilen genetik olarak tasarlanmış fare modelleri (GEMM'ler), genetik olarak kontrol edilen bir sistemde tümör immün gözetimini incelemek için yararlı olduklarını kanıtlamıştır. GEMM'lere örnek olarak, MMTV-PyMT meme kanseri modeli ve Kras ve Trp53 güdümlü akciğer, pankreas ve kolorektal kanser fare modelleri (Gopinathan vd., 2015; Zitvogel vd., 2016) verilebilir. Bu modeller spontan tümörler, metastaz ve yeterli immün yanıt geliştirir ve hücrel ve antijenik heterojenlik düzeyleri sergiler. Bununla birlikte, uzun üretim süresi ve hastalara kıyasla metastazın zayıf tropizmi (örneğin, kemik ve beyin metastazı) gibi bazı sınırlamaları vardır. Daha yakın zamanlarda, insanlaştırılmış PDX modellerinin üretimi daha gelişmiş bir alternatif sunmaktadır. Bu modelde, ışınlanmış bağışıklık sistemi yetersiz fareler, insan bağışıklık sistemiyle yeniden oluşturulur (Rongvaux vd., 2014; Verma vd., 2017). Örnek olarak, insan CD34+ hematopoetik kök hücreleriyle yeniden oluşturulmuş ışınlanmış NOD-SCID Il2rg^{-/-} (NSG) farelerine implante edilen insan hepatoselüler karsinom (HCC) PDX tümörleri, tümörlere sızmış insan lökositleri, bağışıklık tükenmesiyle ilişkili fenotipler ve pembrolizumab ve ipilimumab'a terapötik yanıt sergiler (Zhao vd., 2018). Mükemmel bir deneysel model olmamasına rağmen, tümörle ilişkili kanser hücrelerini incelemek için ideal preklinik model, insan tümörlerinde mevcut

olan hücresel ve antijenik heterojenliği korumalı ve sadece doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık gözetimini değil, aynı zamanda hastalarda gözlemlenen metastatik davranışı da taklit etmelidir.

Bir diğer önemli zorluk, primer tümörlerden elde edilen kanserle ilişkili bağışıklık yanıtına dair mevcut bilgilerin, metastatik tümörlerdeki kanser hücresi-bağışıklık hücresi etkileşimini açıklayan moleküler mekanizmaları çıkarım yapmak için kullanılıp kullanılamayacağının belirlenmesidir. Metastatik kaskadın yayılım sonrası aşamasına başarıyla ulaşan hücreler, primer tümörlerdeki karşılıklarından bazı yönlerden farklıdır; örneğin, kanser hücreleri mutasyonlar kazanabilir ve bağımsız olarak evrimleşebilir (Yates vd., 2017). Ayrıca, uzak bir organı başarıyla kolonize eden kanser hücrelerinin zaten tedaviye dirençli olarak seçilmiş olması muhtemeldir (Doherty vd., 2016). Metastatik hücrelerin yeni kolonize olmuş organda bağışıklık saldırısından kaçınmak için mekanizmalar geliştirmesi gerektiği açık olsa da, bu düzeyde işleyen bağışıklıkla ilgili mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir. Spontan metastazın güvenilir preklinik modellerinin eksikliği, mevcut araştırmaları esas olarak daha iyi tanımlanmış akciğer metastaz modellerine bağımlı bırakırken, diğer metastazlar (kemik, beyin, karaciğer, bağırsak ve adrenal bez) ne yazık ki yeterince incelenmemiştir. Ayrıca, metastatik karsinomun türüne ve yayılım düzeyine bağlı olarak, mevcut tedaviler kemoterapi, hormon tedavisi ve radyoterapiyi içermekte olup, cerrahi müdahale az sayıda hasta için bir seçenek olarak kalmakta ve bu da metastatik örneklerin daha ayrıntılı karakterizasyonu için erişimi sınırlamaktadır. Transkriptomik ve proteomik alanındaki yeni tek hücre teknolojilerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, gelecekteki çalışmalar insan metastatik tümörlerindeki immün infiltrasyonun yapısını anlamaya odaklanmalıdır; çünkü immün popülasyon ile yayılmış kanser hücreleri arasındaki karmaşık etkileşimlerin incelenmesi,

hastalarda uykuda olan mikrometastazları tanımlamak için öngörücü biyobelirteçlerin tanımlanmasına ve nihayetinde metastatik tümörleri hedef alan yeni immünoterapilerin geliştirilmesine yol açabilir.

Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Son yirmi yılda yapılan immünolojik deneyler, kronik inflamasyon ve kanser oluşumu arasındaki nedensel ilişkiye dair birçok önemli soruyu yanıtlamıştır. Günümüzde onkoimmünoloji, hızla gelişen ve olgunlaşan bir alandır. Yeni preklinik modellerin ve yüksek çözünürlüklü teknolojilerin geliştirilmesi erişilemeyen veriler sağlamış ve heyecan verici yeni yollar açmıştır; bunun en iyi örneği, mevcut immünoterapilerin göreceli başarısıyla da kanıtlandığı gibi, kanserle mücadelede bağışıklık sistemini hedeflemenin gerçeğe dönüşmesidir.

Elbette yapılacak çok iş ve aşılması gereken birçok zorluk vardır. Birincisi, hastalarda gözlemlenen kanser hücrelerinin hücrel ve antijenik heterojenliğini içeren yüksek doğrulukta, immünolojik olarak yeterli preklinik modeller geliştirmek gerekecektir. İkincisi, tümör öldürücü bağışıklıkla sonuçlanan immün çapraz etkileşimin daha iyi anlaşılması, mevcut immünoterapilerin etkinliğini artıracak hedefli tedavilerin rasyonel tasarımına yol açacaktır. Üçüncüsü, kansere bağlı ölümlerin %90'ından fazlasının metastaz gelişmesinden kaynaklandığı göz önüne alındığında, primer tümörlerde elde edilen verilerin metastatik tümörlere ilişkin moleküler bilgiler edinmek için kullanılıp kullanılamayacağını doğrulamamız gerekmektedir. Son olarak, karaciğer, kemik ve beyin metastazı da dahil olmak üzere daha az incelenen metastaz bölgeleriyle ilişkili bağışıklık gözetimi hakkında daha fazla bilgi edinmek için önemli bir çaba sarf edilmesi gerekmektedir.

Gelecekteki ilerleme, daha derin ve daha incelikli bir anlayış gerektirmektedir. Tek hücreli ve uzamsal omik teknolojilerinin insan tümörlerine, özellikle metastatik lezyonlara uygulanması, TME içindeki kesin hücresel bileşimi ve fonksiyonel durumları haritalamak için çok önemli olacaktır. Bu, öngörücü biyobelirteçlerin ve yeni terapötik hedeflerin belirlenmesini sağlayacaktır. Sonuç olarak, kanserin bağışıklık sisteminden kaçışını aşmak, baskılayıcı yolları eş zamanlı olarak bozan, bağışıklık hücresi infiltrasyonunu ve işlevini artıran ve hem primer hem de metastatik tümörlerin benzersiz zayıf noktalarını hedef alan rasyonel, çok yönlü kombinasyon terapileri gerektirecektir.

Kaynaklar

Banchereau, J., & Steinman, R. M. (1998). Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, 392(6673), 245-252. <https://doi.org/10.1038/32588>

Böger, C., Behrens, H.-M., Krüger, S., & Röcken, C. (2017). The novel negative checkpoint regulator VISTA is expressed in gastric carcinoma and associated with PD-L1/PD-1: A future perspective for a combined gastric cancer therapy? *Oncoimmunology*, 6(4), e1293215. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1293215>

Böttcher, J. P., Bonavita, E., Chakravarty, P., Blees, H., Cabeza-Cabrerizo, M., Sammicheli, S., Rogers, N. C., Sahai, E., Zelenay, S., & e Sousa, C. R. (2018). NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control. *cell*, 172(5), 1022-1037. e1014. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.004>

Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 74(3), 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

Byrne, A. T., Alférez, D. G., Amant, F., Annibali, D., Arribas, J., Biankin, A. V., Bruna, A., Budinská, E., Caldas, C., & Chang, D. K. (2017). Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts. *Nature Reviews Cancer*, 17(4), 254-268. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.140>

Chang, C. H., Qiu, J., O'Sullivan, D., Buck, M. D., Noguchi, T., Curtis, J. D., Chen, Q., Gindin, M., Gubin, M. M., van der Windt, G. J., Tonc, E., Schreiber, R. D., Pearce, E. J., & Pearce, E. L. (2015).

Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression. *cell*, 162(6), 1229-1241. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.016>

Chen, D. S., & Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 39(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>

Chen, L., & Flies, D. B. (2013). Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nature Reviews Immunology*, 13(4), 227-242. <https://doi.org/10.1038/nri3405>

Chowell, D., Morris, L. G., Grigg, C. M., Weber, J. K., Samstein, R. M., Makarov, V., Kuo, F., Kendall, S. M., Requena, D., & Riaz, N. (2018). Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science*, 359(6375), 582-587. <https://doi.org/10.1126/science.aao4572>

Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420(6917), 860-867. <https://doi.org/10.1038/nature01322>

de Visser, K. E., Eichten, A., & Coussens, L. M. (2006). Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature Reviews Cancer*, 6(1), 24-37. <https://doi.org/10.1038/nrc1782>

DeRose, Y. S., Wang, G., Lin, Y.-C., Bernard, P. S., Buys, S. S., Ebbert, M. T., Factor, R., Matsen, C., Milash, B. A., & Nelson, E. (2011). Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes. *Nature medicine*, 17(11), 1514-1520. <https://doi.org/10.1038/nm.2454>

Doherty, M. R., Smigiel, J. M., Junk, D. J., & Jackson, M. W. (2016). Cancer stem cell plasticity drives therapeutic resistance. *Cancers*, 8(1), 8. <https://doi.org/10.3390/cancers8010008>

Flavell, R. A., Sanjabi, S., Wrzesinski, S. H., & Licona-Limón, P. (2010). The polarization of immune cells in the tumour environment by TGFbeta. *Nat Rev Immunol*, 10(8), 554-567. <https://doi.org/10.1038/nri2808>

Gabrilovich, D. I., & Nagaraj, S. (2009). Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 9(3), 162-174. <https://doi.org/10.1038/nri2506>

Galluzzi, L., Buqué, A., Kepp, O., Zitvogel, L., & Kroemer, G. (2017). Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nature Reviews Immunology*, 17(2), 97-111. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.107>

Gonzalez, H., Hagerling, C., & Werb, Z. (2018). Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev*, 32(19-20), 1267-1284. <https://doi.org/10.1101/gad.314617.118>

Gopinathan, A., Morton, J. P., Jodrell, D. I., & Sansom, O. J. (2015). GEMMs as preclinical models for testing pancreatic cancer therapies. *Disease models & mechanisms*, 8(10), 1185-1200. <https://doi.org/10.1242/dmm.021055>

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

Hosseini, H., Obradović, M. M., Hoffmann, M., Harper, K. L., Sosa, M. S., Werner-Klein, M., Nanduri, L. K., Werno, C., Ehrl, C., & Maneck, M. (2016). Early dissemination seeds metastasis in

breast cancer. *Nature*, 540(7634), 552-558.
<https://doi.org/10.1038/nature20785>

Hylander, B. L., Punt, N., Tang, H., Hillman, J., Vaughan, M., Bshara, W., Pitoniak, R., & Repasky, E. A. (2013). Origin of the vasculature supporting growth of primary patient tumor xenografts. *Journal of translational medicine*, 11(1), 110.
<https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-110>

Janeway, C. A., Jr., & Medzhitov, R. (2002). Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 20, 197-216.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359>

Joyce, J. A., & Fearon, D. T. (2015). T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science*, 348(6230), 74-80. <https://doi.org/10.1126/science.aaa6204>

June, C. H., O'Connor, R. S., Kawalekar, O. U., Ghassemi, S., & Milone, M. C. (2018). CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*, 359(6382), 1361-1365.
<https://doi.org/10.1126/science.aar6711>

Jung, J., Seol, H. S., & Chang, S. (2018). The generation and application of patient-derived xenograft model for cancer research. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 50(1), 1-10. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.307>

Kantoff, P. W., Higano, C. S., Shore, N. D., Berger, E. R., Small, E. J., Penson, D. F., Redfern, C. H., Ferrari, A. C., Dreicer, R., Sims, R. B., Xu, Y., Frohlich, M. W., & Schellhammer, P. F. (2010). Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*, 363(5), 411-422.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001294>

Kaufman, H. L., Kohlhapp, F. J., & Zloza, A. (2015). Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov*, 14(9), 642-662. <https://doi.org/10.1038/nrd4663>

Malladi, S., Macalinao, D. G., Jin, X., He, L., Basnet, H., Zou, Y., De Stanchina, E., & Massagué, J. (2016). Metastatic latency and immune evasion through autocrine inhibition of WNT. *cell*, 165(1), 45-60. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.025>

Mantovani, A., Sozzani, S., Locati, M., Allavena, P., & Sica, A. (2002). Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol*, 23(11), 549-555. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(02\)02302-5](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(02)02302-5)

Mariathasan, S., Turley, S. J., Nickles, D., Castiglioni, A., Yuen, K., Wang, Y., Kadel Iii, E. E., Koeppen, H., Astarita, J. L., & Cubas, R. (2018). TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature*, 554(7693), 544-548. <https://doi.org/10.1038/nature25501>

McGranahan, N., Rosenthal, R., Hiley, C. T., Rowan, A. J., Watkins, T. B., Wilson, G. A., Birkbak, N. J., Veeriah, S., Van Loo, P., & Herrero, J. (2017). Allele-specific HLA loss and immune escape in lung cancer evolution. *cell*, 171(6), 1259-1271. e1211. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.001>

Mellman, I., Coukos, G., & Dranoff, G. (2011). Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*, 480(7378), 480-489. <https://doi.org/10.1038/nature10673>

Moretta, A., Bottino, C., Vitale, M., Pende, D., Cantoni, C., Mingari, M. C., Biassoni, R., & Moretta, L. (2001). Activating receptors and coreceptors involved in human natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol*, 19, 197-223. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.197>

Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>

Patel, S. J., Sanjana, N. E., Kishton, R. J., Eidizadeh, A., Vodnala, S. K., Cam, M., Gartner, J. J., Jia, L., Steinberg, S. M., & Yamamoto, T. N. (2017). Identification of essential genes for cancer immunotherapy. *Nature*, 548(7669), 537-542. <https://doi.org/10.1038/nature23477>

Rongvaux, A., Willinger, T., Martinek, J., Strowig, T., Gearty, S. V., Teichmann, L. L., Saito, Y., Marches, F., Halene, S., & Palucka, A. K. (2014). Development and function of human innate immune cells in a humanized mouse model. *Nature biotechnology*, 32(4), 364-372. <https://doi.org/10.1038/nbt.2858>

Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., & Ono, M. (2008). Regulatory T cells and immune tolerance. *cell*, 133(5), 775-787. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.009>

Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*, 72(1), 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>

Tanaka, A., & Sakaguchi, S. (2017). Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell research*, 27(1), 109-118. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.151>

Tauriello, D. V., Palomo-Ponce, S., Stork, D., Berenguer-Llargo, A., Badia-Ramentol, J., Iglesias, M., Sevillano, M., Ibiza, S., Cañellas, A., & Hernando-Momblona, X. (2018). TGFβ drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. *Nature*, 554(7693), 538-543. <https://doi.org/10.1038/nature25492>

Topalian, S. L., Drake, C. G., & Pardoll, D. M. (2015). Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to

cancer therapy. *Cancer Cell*, 27(4), 450-461.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001>

Tran, E., Robbins, P. F., Lu, Y.-C., Prickett, T. D., Gartner, J. J., Jia, L., Pasetto, A., Zheng, Z., Ray, S., & Groh, E. M. (2016). T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(23), 2255-2262.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609279>

Verma, B., Ritchie, M., & Mancini, M. (2017). Development and applications of patient-derived xenograft models in humanized mice for oncology and immune-oncology drug discovery. *Current Protocols in Pharmacology*, 78(1), 14.41. 11-14.41. 12.
<https://doi.org/10.1002/cpph.26>

Yates, L. R., Knappskog, S., Wedge, D., Farmery, J. H., Gonzalez, S., Martincorena, I., Alexandrov, L. B., Van Loo, P., Haugland, H. K., & Lilleng, P. K. (2017). Genomic evolution of breast cancer metastasis and relapse. *Cancer Cell*, 32(2), 169-184. e167. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.07.005>

Yuen, G. J., Demissie, E., & Pillai, S. (2016). B lymphocytes and cancer: a love-hate relationship. *Trends Cancer*, 2(12), 747-757.
<https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.10.010>

Zhao, Y., Shuen, T. W. H., Toh, T. B., Chan, X. Y., Liu, M., Tan, S. Y., Fan, Y., Yang, H., Lyer, S. G., & Bonney, G. K. (2018). Development of a new patient-derived xenograft humanised mouse model to study human-specific tumour microenvironment and immunotherapy. *Gut*, 67(10), 1845-1854.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315201>

Zitvogel, L., Pitt, J. M., Daillère, R., Smyth, M. J., & Kroemer, G. (2016). Mouse models in oncoimmunology. *Nature Reviews Cancer*, 16(12), 759-773.
<https://doi.org/10.1038/nrc.2016.91>

Zou, W. (2006). Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 6(4), 295-307.
<https://doi.org/10.1038/nri1806>

KANSER KÖK HÜCRELERİ: TÜMÖROJENEZ, TEDAVİ DİRENCİ VE HEDEFLİ TERAPİ STRATEJİLERİ

ŞEYDA BERK¹

Giriş

1990 yılında ilk kez tanımlanan kanser kök hücreleri (KKH'ler), kendini yenileme ve çok yönlülük gibi normal kök hücre özelliklerine sahip küçük bir kanser hücresi grubudur (Batlle & Clevers, 2017). Hiyerarşik model olarak da bilinen KKH modeli, çeşitli kanser hücresi fenotiplerine farklılaşabildikleri ve popülasyonlarını koruyabildikleri için tümör içi heterojenliği anlamak için bir paradigma sağlar (Plaks vd., 2015). Bu hücrelerin tedaviden kaçma ve metastazı tetikleme yeteneği, onları kanser tedavilerini iyileştirmek için kritik hedefler haline getirir. KKH'leri anlamak ve etkili bir şekilde hedeflemek, tedavi direncini aşmada ve kanserle ilgili ölümleri azaltmada çok önemli olabilir. Bununla birlikte, klinik önemleri konusunda artan fikir birliğine rağmen,

¹Dr. Öğr. Üyesi., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Orcid: 0000-0003-4687-0223

KKH'lerin kesin tanımı ve belirlenmesi devam eden tartışmaların konusu olmaya devam etmektedir (Lee vd., 2025).

KKH hipotezi, klonal evrimin stokastik modeline temelden meydan okumakta ve tedavi başarısızlığını anlamak için kritik bir paradigma sağlamaktadır (Clevers, 2011). KKH'ler, DNA onarımı, aktif ilaç atılımı, metabolik esneklik ve epitel-mezenkimal geçiş (EMT) için yüksek kapasite gibi güçlü mekanizmalarla donatılmıştır ve bu özellikler onları geleneksel radyoterapi ve kemoterapiye dirençli hale getirir (Dean vd., 2005). Sonuç olarak, tedavi sonrası minimal düzeyde bile olsa KKH kalıntı popülasyonunun varlığı, hastalık nüksü ve metastatik yayılım için bir rezervuar görevi görebilmektedir (Bao vd., 2006).

KKH'ler ayrıca tümör büyümesini başlatma, çoğalma, istila etme, göç etme ve terapötik etkilere direnme konusunda gelişmiş yetenekleriyle de karakterize edilir (Batlle & Clevers, 2017). Bu, KKH'lerin kanser gelişiminde kritik bir rol oynadığını ve KKH'leri kanser karşıtı tedaviler için değerlendirilebilir bir hedef haline getirdiğini göstermektedir. Monoklonal antikolar, tirozin kinaz inhibitörleri, kimerik antijen reseptörleri (CAR) T hücreleri ve tümör aşıları gibi KKH'leri hedefleyen terapötik ajanlar geliştirilmiş ve klinik çalışmalarda test edilmiştir (Yang vd., 2020).

Bu kitap bölümünde, KKH'lerin tümör oluşumundaki önemli rolünü kapsamlı bir şekilde incelenecektir, derin tedavi dirençlerinin moleküler ve hücresel temellerini aydınlatarak kalıcı iyileşmeler elde etmeyi amaçlayan, özellikle KKH bölmesini hedef alıp ortadan kaldırmaya yönelik yeni tedavi stratejilerini eleştirel bir şekilde gözden geçirecektir.

Kanser Kök Hücrelerinin Kökeni ve Tanımlanması

Hücresel Kökenler: Normal Kök Hücrelerden Progenitör Hücrelere

KKH kökeni, birden fazla hücresel kaynağı destekleyen kanıtlarla yoğun bir şekilde araştırılan bir konudur. En tutumlu model, KKH'lerin, doğuştan gelen kendi kendini yenileme programlarına sahip olan normal doku kök hücrelerinin veya erken progenitör hücrelerin malign dönüşümünden kaynaklandığını  ne sürmektedir (Visvader & Lindeman, 2012). Örneğin, kronik miyeloid lösemide (KML), BCR-ABL translokasyonu bir hematopoetik kök hücrede (HKH) meydana gelir ve KKH fenotipini kazandırır (Jamieson vd., 2004). Alternatif olarak, daha farklılaşmış  nc  hücreler veya hatta olgun hücreler, embriyonik sinyal yollarını ( rneğin, Wnt/ β -catenin, Hedgehog, Notch) yeniden aktive eden veya EMT'yi indükleyen mutasyonlar gibi genetik ve epigenetik değişiklikler yoluyla kök hücre benzeri özellikler kazanabilir (Mani vd., 2008). Spesifik hücresel köken, ortaya çıkan kök hücrelerin moleküler profilini, saldırganlığını ve terapötik duyarlılığını önemli ölçüde etkiler (Bonnet & Dick, 1997).

Kansere Karşı Adaptif Bağışıklık Tepkileri

Uyarlanabilir bağışıklık sistemi, öncelikle T lenfositleri ve B lenfositleri tarafından yönlendirilen, tümörlere karşı oldukça spesifik ve hafıza yeteneğine sahip bir yanıtı düzenler (Chen & Mellman, 2013). Sitotoksik CD8⁺ T hücreleri, MHC sınıf I moleküllerinde spesifik peptid antijenleri sunan tümör hücrelerini doğrudan tanıyan ve öldüren başlıca efektör hücrelerdir (Pardoll, 2012). CD8⁺ T hücrelerinin aktivasyonu, antijen sunan hücrelerdeki B7 moleküllerine bağlanan CD28 reseptörü gibi eş uyarım gerektirir ve CD4⁺ yardımcı T hücreleri tarafından yönlendirilir (Chen & Flies, 2013). Yardımcı CD4⁺ T hücreleri, sitokin salgılama yoluyla

(örneğin, IFN- γ , IL-2), CD8⁺ T hücresi ve B hücresi fonksiyonlarını destekler ve Th1 hücreleri gibi belirli alt gruplar, anti-tümör bağışıklığını sürdürmek için hayati öneme sahiptir (Zou, 2006). FoxP3 ekspresyonu ile tanımlanan düzenleyici T hücreleri (Treg'ler), öz toleransın korunmasında çok önemlidir, ancak tümör mikroçevresinde efektör T hücre yanıtını baskılayarak bağışıklık kaçışını kolaylaştırırlar (Sakaguchi vd., 2008). B hücreleri ve tümör antijenine özgü antikorlar, antikor bağımlı hücrel sitotoksiste ve kompleman aktivasyonu yoluyla anti-tümör yanıtına katkıda bulunabilir, ancak rolleri karmaşık ve bağlama bağlıdır (Yuen vd., 2016).

Kök Hücrelerde Hücre Yüzeyi ve Genetik Belirteçler

Spesifik KKH belirteçlerinin ifadesinin, kemorezistans ve invaziv tümör oluşumunun tekrarlaması gibi KKH özellikleriyle uyumlu olduğu ileri sürülmüştür (Plaks vd., 2015; Saito vd., 2022). KKH hücre yüzey belirteçleri, normal doku kök hücrelerini katı tümörlerdeki KKH'lerden ayırt etmekte büyük ölçüde başarısız olduğundan, çoğu hücre yüzey belirteci antikor tedavisi için hedef olarak uygun değildir (Fu vd., 2020). Örneğin, transmembran glikoprotein CD133, nöroepitelial kök hücrelerin bir hücre yüzey belirteci olarak bilinir, ancak kolorektal, akciğer ve karaciğer kanserlerindeki KKH'lerde de tespit edilir (Eramo vd., 2008; Glumac & LeBeau, 2018; Lin vd., 2016; Vaiopoulos vd., 2012). CD133 ifadesi kök hücrelerle sınırlı değildir ve hem CD133 pozitif hem de CD133 negatif kolon kanseri hücreleri tümör başlatabilir (Shmelkov vd., 2008).

CD44, normal fetal ve yetişkin hematopoetik kök hücrelerin bir belirteci olup (Wuputra vd., 2020) aynı zamanda bir KKH belirteci olarak da değerlendirilmiştir. CD44 ifadesi, meme (Al-Hajj vd., 2003; Dontu vd., 2003), prostat (Jia vd., 2020; Patrawala vd., 2006), kolon (Dalerba vd., 2007; Todaro vd., 2014) ve pankreas (Li

vd., 2007) kanseri ve baş ve boyun skuamöz karsinomları (Prince vd., 2007) dahil olmak üzere kök hücre özelliklerine sahip çeşitli kanser türlerinde doğrulanmıştır. CD44'ün inhibisyonu, kolorektal KKH'lerden tümör ilerlemesini önlemiştir (Du vd., 2008). Ayrıca, CD44+/CD24+ ve CD44+/CD54+ hücreleri, mide KKH'lerinin belirteçleri olarak tanımlanmıştır (Zhang vd., 2011). CD326 (yani, epitel hücre yapışma molekülü; EpCAM), epitel dokularda, germ ve somatik kök hücrelerde ve kanser hücrelerinde ifade edilmiştir (Chen vd., 2012; Zhao vd., 2017).

Lösın açısından zengin tekrar içeren G-protein bağılı reseptör 5 (LGR5), bağırsak, kolon, kıl folikülleri ve yumurtalıklardaki somatik kök hücrelerde ifade edilmiştir (Haegebarth & Clevers, 2009). LGR5'in, CD44 ve EpCAM ile birlikte ifade edildiğı durumlarda kolorektal KKH'lerin kesin bir belirteci olduğı da öne sürülmüştür (Morgan vd., 2018).

Biyobelirteçler tanımlanıp karakterize edildikten sonra, bu belirteçlerin ve *Apc*, *p53*, *Kras*, *Pten* veya *Smad* gibi sürücü mutasyonlarının kesin durumu belirlenmelidir, çünkü sürücü mutasyonları hücrenin kaderini, örneğin onkogenik veya anti-onkogenik durumu belirleyebilir. Yeni nesil sekanslama (NSG) teknolojisi, mutasyonları "sürücü" veya "yolcu" olarak tanımlamak ve genomik instabilite düzeyini belirlemek için kanserlerin genetik sınıflandırmasının karakterizasyonunu sağlamıştır (Bozic vd., 2010). Sürücü mutasyonları, hücre çoğalmasını ve kanser hücrelerinin büyümesini artıran mutasyonlar olarak tanımlanırken, yolcu mutasyonları bunu yapmaz (Bozic vd., 2016). Bu nedenle, bu biyobelirteç genlerinin KKH'leri karakterize etmedeki yararlılığını daha iyi anlamak için, sürücü genlerinin ve ilgili biyobelirteçlerin mutasyonlarının kesin kombinasyonunun ayrıntılı olarak belirlenmesi gerekir. Dahası, kişiselleştirilmiş tedavinin uygulanmasının, yaşlanmış tümör hücrelerini, kanserle ilişkili

fibroblastları (CAF'ler), tümörle ilişkili mikroortamları (TAM'ler) ve diğer nişleri ortadan kaldırarak tümörün tekrarlamasına karşı koruma sağlayıp sağlamayacağını değerlendirmek için, kanser kök hücrelerini çevreleyen hücrelerin hedeflenmesi gerekmektedir (Saito vd., 2022).

Kök Hücre Nişi

Kök hücreler, stromal hücreler, hücre dışı matris (ECM) ve sinyal moleküllerinden oluşan nişler olarak bilinen özel mikroortamlarda bulunur ve bunlara bağımlıdır (Plaks vd., 2015). Niş, Kök Hücrelerin durgunluğunu, kendini yenilemesini ve hayatta kalmasını sağlamak için kritik ipuçları sağlar. Temel bileşenler arasında kanserle ilişkili fibroblastlar (CAF'ler), mezenkimal kök hücreler (MSC'ler), endotel hücreleri ve interlökin-6 (IL-6), dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) ve CXCL12 gibi faktörler salgılayan bağışıklık hücreleri bulunur (Korkaya vd., 2011). Niş ayrıca fiziksel olarak koruyucu bir bariyer oluşturarak hipoksi ve asidoza katkıda bulunur; bu da kök hücre benzeri bir durumu ve kemorezistansı daha da destekler (Keith & Simon, 2007). Bu nedenle, KKH-niş etkileşimini bozmak umut vadeden bir tedavi yoludur.

Kök Hücreler Tarafından Tetiklenen Tümör Oluşum Mekanizmaları

Kendini Yenileme ve Düzensiz Gelişimsel Yollar

Kök hücrelerin tanımlayıcı özelliği, süresiz olarak kendini yenileme yetenekleridir. Bu süreç, normal kök hücre fizyolojisinden ele geçirilir ve evrimsel olarak korunmuş gelişimsel sinyal yolları tarafından kontrol edilir (Reya & Clevers, 2005). Wnt/ β -katenin yolu, anormal şekilde aktive edildiğinde, β -katenin'in çekirdeğe translokasyonuna ve c-MYC ve CYCLIN D1 gibi genlerin transkripsiyonuna yol açarak simetrik kendini yenileyen

bölünmeleri teşvik eder (Reya vd., 2003). Benzer şekilde, Hedgehog (Hh) ve Notch yolları, kök hücrelerde sıklıkla aşırı aktiftir; örneğin, gama-sekretaz inhibitörleri ile Notch sinyalinin inhibisyonu, meme ve beyin tümörü modellerinde kök hücre sıklığını azaltır (Fan vd., 2006). Bu yollar izole değildir, aksine kapsamlı bir etkileşim içindedir ve kök hücre havuzunu destekleyen sağlam bir düzenleyici ağ oluştururlar (Takebe vd., 2015).

Epigenetik Yeniden Programlama ve Plastisite

DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kromatin yeniden şekillendirmesi de dahil olmak üzere epigenetik değişiklikler, DNA dizisini değiştirmeden kök hücre durumunun oluşturulmasında ve sürdürülmesinde temel bir rol oynar (Sharma vd., 2010). EZH2 (PRC2'nin bir bileşeni) gibi polikomb grubu proteinleri, histon H3 lizin 27 trimetilasyonu (H3K27me3) yoluyla tümör baskılayıcı genleri (örneğin, CDKN2A) susturarak kök hücre özelliğini güçlendirir (Sharma vd., 2010). Ayrıca, kök hücreler olağanüstü bir esneklik sergiler ve köklülük özelliği olmayan hücrelerin mikroçevresel sinyallere veya terapötik baskıya yanıt olarak farklılaşmasını ve kök hücre benzeri havuza yeniden girmesini sağlar (Ishimoto vd., 2011). Bu esneklik genellikle, epitel belirteçlerinin (E-kadherin) kaybı ve mezenkimal belirteçlerin (N-kadherin, vimentin) kazanımı ile ilişkili bir program olan EMT'nin indüksiyonu yoluyla sağlanır ve bu da kök hücre benzeri özelliklerin kazanılmasıyla yakından bağlantılıdır (Mani vd., 2008).

Metabolik Adaptasyonlar

KKH'ler, biyoenerjetik ve biyosentetik ihtiyaçlarını destekleyen benzersiz bir metabolik esneklik sergiler. Klasik Warburg etkisi (aerobik glikoliz) KKH'ler tarafından evrensel olarak benimsenmez; bunun yerine, genellikle hibrit bir metabolizmaya güvenirlir (Koh & Shin, 2021). Özellikle lösemilerde ve bazı katı

tümörlerde görülen bazı kanser kök hücreleri, enerji üretimi için oksidatif fosforilasyona (OXPHOS) bağımlıdır (Viale vd., 2014). Diğerleri ise reaktif oksijen türlerinin (ROS) yüksek seviyelerini azaltmak ve hayatta kalmayı desteklemek için yağ asidi oksidasyonunu (FAO) kullanır veya glutatyon ve tiyoredoksin yolları gibi antioksidan sistemlere büyük ölçüde bağımlıdır (Diehn vd., 2009). Bu metabolik heterojenlik ve uyarlanabilirlik, hedefe yönelik tedavi için hem bir zorluk hem de bir fırsat sunmaktadır.

Tedavi Direncinin İçsel ve Dışsal Mekanizmaları

Gelişmiş DNA Onarımı ve Hücre Döngüsü Durgunluğu

Kanser kök hücreleri aracılı radyo ve kemoterapi direncinin birincil mekanizması, DNA hasar onarım kapasitelerinin artması ve hücre döngüsünün durgun (G0) fazında tercihli olarak yerleşmeleridir (Bao vd., 2006). Durgunluk, KKH'leri hızla bölünen hücreleri hedef alan geleneksel tedavilere karşı daha az duyarlı hale getirir. Ayrıca, KKH'ler homolog rekombinasyon (HR) ve homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) dahil olmak üzere DNA onarım yollarını yukarı düzenler. Örneğin, glioblastoma KKH'lerinde ATM/Chk2 ve ATR/Chk1 kontrol noktası kinazlarının aktivasyonu, radyasyon kaynaklı çift sarmal kırılmalarının verimli bir şekilde onarılmasına ve hayatta kalmanın desteklenmesine yol açar (Bao vd., 2006).

ABC Taşıyıcı Aracılı İlaç Atılımı

KKH'ler sıklıkla ABCB1 (MDR1/P-glikoprotein), ABCG2 (BCRP) ve ABCC1 (MRP1) gibi ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcı proteinlerini aşırı ifade eder (Dean vd., 2005). Bu taşıyıcılar, ATP hidrolizini kullanarak çok çeşitli kemoterapötik ajanları (örneğin, doksorubisin, mitoksantron) hücre dışına aktif olarak atar ve hücre içi ilaç konsantrasyonunu sitotoksik eşiğin altına düşürür (Zhou vd., 2001). Bu çoklu ilaç direnci (MDR) fenotipi, başarılı kemoterapi için

önemli bir engeldir ve birçok KKH popülasyonunun ayırt edici özelliğidir.

Apoptotik Sinyalleme ve Hayatta Kalma Yolları

Kök hücreler, hayatta kalmayı destekleyen sinyalleme yollarının sürekli aktivasyonu ve apoptotik karşıtı proteinlerin aşırı ekspresyonu yoluyla apoptozdan kaçınmada başarılıdır. PI3K/Akt/mTOR yolu, kök hücre hayatta kalmasını, protein sentezini ve metabolizmasını destekleyen merkezi bir merkezdir (Fadhal, 2025). Ek olarak, Bcl-2 ailesi proteinleri (örneğin, Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1) sıklıkla aşırı eksprese edilerek mitokondriyal dış zar geçirgenliğini ve içsel apoptotik kaskadı inhibe eder (Lagadinou vd., 2013). XIAP ve survivin gibi apoptoz inhibitör proteinleri (IAP'ler) kaspaz aktivitesini daha da bloke ederek başka bir koruma katmanı sağlar (Sata vd., 2015).

Mikroortamın Koruyucu Rolü ve Bağışıklık Kaçınması

Kanser kök hücre nişi, dışsal direnç sağlar. Niş içindeki hipoksi, kök hücrelik, anjiyogenez (VEGF) ve metabolik adaptasyonla ilgili genleri yukarı düzenleyen hipoksiye duyarlı faktörleri (HIF'ler) stabilize eder (Keith & Simon, 2007). Dahası, kanser kök hücreleri bağışıklık gözetiminden kaçınmak için birden fazla strateji kullanır. Tümörle ilişkili antijenleri ve MHC sınıf I moleküllerini aşağı düzenler, bağışıklık kontrol noktası ligandlarını (örneğin, PD-L1) ifade eder ve düzenleyici T hücrelerini (Treg'ler) ve miyeloid kökenli baskılayıcı hücreleri (MDSC'ler) toplayarak immünotoleranslı bir ortam oluşturmak için TGF- β ve IL-10 gibi immün baskılayıcı sitokinler salgılar (Di Tomaso vd., 2010).

Kanser Kök Hücrelerine Karşı Hedefli Terapötik Stratejiler

Temel Kök Hücre Yollarının Doğrudan Hedeflenmesi

Mantıklı bir strateji, kanser kök hücrelerinin kendi kendini yenilemesi için gerekli olan gelişimsel yolları farmakolojik olarak inhibe etmektir. Hedgehog (örneğin, vismodegib, sonidegib), Notch (örneğin, gama-sekretaz inhibitörleri, Notch ligandlarına/reseptörlerine karşı monoklonal antikolar) ve Wnt/ β -katenin (örneğin, PORCN inhibitörleri, tankiraz inhibitörleri, β -katenin/TCF bozucuları) küçük molekül inhibitörleri aktif klinik araştırmalar altındadır (Takebe vd., 2015). Bununla birlikte, bu yolların normal yetişkin kök hücrelerinin korunmasındaki yaygın rolü, hedef üzerindeki toksisitelerin dikkatli bir şekilde yönetilmesini gerektirir.

Farklılaşma Terapisi

Kök hücreleri bölünmeyen, olgun hücrelere farklılaşmaya zorlamak, onları kendi kendini yenileme kapasitelerinden mahrum bırakır ve geleneksel tedavilere duyarlı hale getirir. Bu yaklaşım, lösemik blastların farklılaşmasını indükleyen akut promyelositik lösemide (APL) all-trans retinoik asidin (ATRA) başarısıyla örneklendirilmektedir (Nowak vd., 2009). Glioblastomda kemik morfogenetik proteinleri (BMP'ler) gibi katı tümörler için farklılaşma ajanlarını belirlemek üzere araştırmalar devam etmektedir (Piccirillo vd., 2006).

Kök Hücre Nişinin Bozulması

Destekleyici nişi parçalamayı amaçlayan terapiler, dolaylı olarak kök hücreleri hedefleyebilir. Bu, temel sitokinlerin inhibisyonunu (örneğin, SDF-1/CXCL12 sinyallemesini bloke etmek için plerixafor gibi CXCR4 antagonistlerinin kullanılması), CAF'lerin hedeflenmesini veya hipoksiyi hafifletmek için anti-

anjiojenik ajanlarla (örneğin, bevacizumab) tümör damar yapısının normalleştirilmesini içerir (Kioi vd., 2010). Niş bozucu ajanların sitotoksik kemoterapi ile birleştirilmesi, ilaç dağıtımını ve KKH maruziyetini iyileştirebilir.

İmmünoterapi Yaklaşımları

Bağıışıklık sistemini KKH'leri tanımak ve ortadan kaldırmak için kullanmak son derece umut vadeden bir alandır. Stratejiler şunları içerir: CD133 veya HER2 gibi antijenler kullanarak KKH'ye özgü aşilar geliştirmek; KKH yüzey belirteçlerini (örneğin, CD44v6, EpCAM) hedeflemek için kimerik antijen reseptörlü (CAR) T hücreleri veya doğal öldürücü (CAR-NK) hücreleri tasarlamak; ve immün kontrol noktası inhibitörlerini kullanarak KKH'lerin etrafındaki immün baskılayıcı ortamı tersine çevirmek (Driessens vd., 2012). En büyük zorluk, normal kök hücrelere karşı "hedef üzerinde, tümör dışı" toksisiteden kaçınmak için gerçekten KKH'ye özgü antijenleri tanımlamaktır.

Metabolik Zayıflıklardan Yararlanma

KKH'lerin benzersiz metabolik bağımlılıklarını hedeflemek seçici bir strateji sunar. Bu, metformin veya IACS-010759 gibi ilaçlarla OXPHOS'u inhibe etmeyi, FAO'yu bozmayı veya antioksidan yolları hedeflemeyi (örneğin, butiyonin sülfoksimin ile glutatyon sentezini inhibe ederek) ve ölümcül oksidatif stresi indüklemeyi içerebilir (Viale vd., 2014). Metabolik esnekliğı eş zamanlı olarak bloke eden kombinasyon terapilerinin en etkili olması muhtemeldir.

İlaç Atılımı ve Apoptotik Direncin Üstesinden Gelme

ABC taşıyıcı inhibitörlerinin (örneğin, P-gp için tariquidar) kemoterapi ile birlikte uygulanması, atılım aracılı direncin üstesinden gelmek için araştırılmıştır, ancak klinik başarı

farmakokinetik etkileşimler ve toksisite nedeniyle sınırlı kalmıştır (Fox & Bates, 2007). BH3 mimetikleri (örneğin, Bcl-2'yi hedefleyen venetoclax) ile anti-apoptotik proteinleri doğrudan hedeflemek, hematolojik malignitelerde dikkat çekici bir etkinlik göstermiştir ve katı tümör kök hücrelerinde test edilmektedir (Lagadinou vd., 2013).

Gelecek Perspektifleri ve Zorluklar

Kök hücre paradigması, onkoloji anlayışımızı derinden yeniden şekillendirmiştir, ancak önemli zorluklar devam etmektedir. Bunların başında, kişiselleştirilmiş, biyobelirteç odaklı yaklaşımları gerektiren kök hücrelerin tümör içi ve tümörler arası derin heterojenliği gelmektedir (Meacham & Morrison, 2013). Kök hücreler ve kök hücre olmayan hücreler arasındaki dinamik esneklik, etkili tedavilerin her iki popülasyonu aynı anda hedeflemesi veya hücreleri ilaca duyarlı bir durumda kilitleyen stratejiler kullanması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca, kök hücre biyolojisini sadakatle yeniden üreten gelişmiş hasta kaynaklı organoidler ve genetik olarak tasarlanmış fare modelleri de dahil olmak üzere güvenilir prelinik modellerin geliştirilmesi, tedavi geliştirme için çok önemlidir (Drost & Clevers, 2018). Son olarak, klinik çalışmaların tasarımı, tümör hacmi gibi geleneksel ölçütlerin ötesinde, kök hücre sıklığındaki değişiklikler veya fonksiyonel ölçümler gibi kök hücreye özgü son noktaları içerecek şekilde gelişmelidir (Kurtz vd., 2015). Onkolojinin geleceği, sadece tümör küçültmeyi değil, nüksün ve metastazın temel nedenini ortadan kaldırmayı hedefleyen, geleneksel sitotoksik ilaçları hassas hedefli kök hücre tedavileriyle entegre eden kombinasyonel rejimlerde yatmaktadır.

Sonuç

KKH modeli, tedavi başarısızlığını anlamak için kritik bir çerçeve sağlar ve kendini yenileme kapasitesine sahip dirençli bir alt popülasyonu tümör ilerlemesinin, nüksün ve metastazın motoru

olarak konumlandırır. Ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, KKH'ler, ilaç atılımı, durgunluk ve gelişmiş DNA onarımı gibi içsel mekanizmaların ve kök hücre özelliklerini ve bağışıklık sisteminden kaçınmayı destekleyen özel bir nişten gelen dışsal korumanın sinerjik bir kombinasyonu yoluyla geleneksel tedavilerden kaçınırlar.

Sonuç olarak, iyileştirici onkolojinin geleceği, standart sitotoksik ilaçları KKH bölmesini ortadan kaldırmak için tasarlanmış hedefli ajanlarla entegre eden kombinasyonel stratejilerde yatmaktadır. Bu, KKH nişini bozmayı, temel kök hücre yollarını engellemeyi, metabolik zayıflıkları kullanmayı ve bağışıklık sistemini kullanmayı gerektirir. Gelişmiş modeller ve biyobelirteç odaklı çalışmalar yoluyla KKH plastisitesi ve heterojenliğinin zorluklarının üstesinden gelmek, bu paradigmayı nüksü önleyen ve kalıcı remisyonlar sağlayan tedavilere dönüştürmek için çok önemlidir.

Kaynaklar

Al-Hajj, M., Wicha, M. S., Benito-Hernandez, A., Morrison, S. J., & Clarke, M. F. (2003). Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(7), 3983-3988. <https://doi.org/10.1073/pnas.0530291100>

Bao, S., Wu, Q., McLendon, R. E., Hao, Y., Shi, Q., Hjelmeland, A. B., Dewhirst, M. W., Bigner, D. D., & Rich, J. N. (2006). Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature*, 444(7120), 756-760. <https://doi.org/10.1038/nature05236>

Batlle, E., & Clevers, H. (2017). Cancer stem cells revisited. *Nature Medicine*, 23(10), 1124-1134. <https://doi.org/10.1038/nm.4409>

Bonnet, D., & Dick, J. E. (1997). Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature Medicine*, 3(7), 730-737. <https://doi.org/10.1038/nm0797-730>

Bozic, I., Antal, T., Ohtsuki, H., Carter, H., Kim, D., Chen, S., Karchin, R., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., & Nowak, M. A. (2010). Accumulation of driver and passenger mutations during tumor progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(43), 18545-18550. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010978107>

Bozic, I., Gerold, J. M., & Nowak, M. A. (2016). Quantifying clonal and subclonal passenger mutations in cancer evolution. *PLoS computational biology*, 12(2), e1004731. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004731>

Chen, D. S., & Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 39(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>

Chen, L., & Flies, D. B. (2013). Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nature Reviews Immunology*, 13(4), 227-242. <https://doi.org/10.1038/nri3405>

Chen, T., Yang, K., Yu, J., Meng, W., Yuan, D., Bi, F., Liu, F., Liu, J., Dai, B., & Chen, X. (2012). Identification and expansion of cancer stem cells in tumor tissues and peripheral blood derived from gastric adenocarcinoma patients. *Cell research*, 22(1), 248-258. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.109>

Clevers, H. (2011). The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nature Medicine*, 17(3), 313-319. <https://doi.org/10.1038/nm.2304>

Dalerba, P., Dylla, S. J., Park, I.-K., Liu, R., Wang, X., Cho, R. W., Hoey, T., Gurney, A., Huang, E. H., & Simeone, D. M. (2007). Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(24), 10158-10163. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703478104>

Dean, M., Fojo, T., & Bates, S. (2005). Tumour stem cells and drug resistance. *Nature Reviews Cancer*, 5(4), 275-284. <https://doi.org/10.1038/nrc1590>

Di Tomaso, T., Mazzoleni, S., Wang, E., Soven, G., Clavenna, D., Franzin, A., Mortini, P., Ferrone, S., Doglioni, C., Marincola, F. M., Galli, R., Parmiani, G., & Maccalli, C. (2010). Immunobiological characterization of cancer stem cells isolated from glioblastoma patients. *Clin Cancer Res*, 16(3), 800-813. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-09-2730>

Diehn, M., Cho, R. W., Lobo, N. A., Kalisky, T., Dorie, M. J., Kulp, A. N., Qian, D., Lam, J. S., Ailles, L. E., Wong, M., Joshua, B., Kaplan, M. J., Wapnir, I., Dirbas, F. M., Somlo, G., Garberoglio, C., Paz, B., Shen, J., Lau, S. K., . . . Clarke, M. F. (2009). Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells. *Nature*, 458(7239), 780-783. <https://doi.org/10.1038/nature07733>

Dontu, G., Abdallah, W. M., Foley, J. M., Jackson, K. W., Clarke, M. F., Kawamura, M. J., & Wicha, M. S. (2003). In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes & development*, 17(10), 1253-1270. <https://doi.org/10.1101/gad.1061803>

Driessens, G., Beck, B., Caauwe, A., Simons, B. D., & Blanpain, C. (2012). Defining the mode of tumour growth by clonal analysis. *Nature*, 488(7412), 527-530. <https://doi.org/10.1038/nature11344>

Drost, J., & Clevers, H. (2018). Organoids in cancer research. *Nature Reviews Cancer*, 18(7), 407-418. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0007-6>

Du, L., Wang, H., He, L., Zhang, J., Ni, B., Wang, X., Jin, H., Cahuzac, N., Mehrpour, M., & Lu, Y. (2008). CD44 is of functional importance for colorectal cancer stem cells. *Clinical cancer research*, 14(21), 6751-6760. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1034>

Eramo, A., Lotti, F., Sette, G., Piloizzi, E., Biffoni, M., Di Virgilio, A., Conticello, C., Ruco, L., Peschle, C., & De Maria, R. (2008). Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death & Differentiation*, 15(3), 504-514. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402283>

Fadhal, E. (2025). Network centric identification of PI3K/Akt hub proteins as key oncogenic drivers and therapeutic targets. *Scientific reports*, 15(1), 40714. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-24625-0>

Fan, X., Matsui, W., Khaki, L., Stearns, D., Chun, J., Li, Y. M., & Eberhart, C. G. (2006). Notch pathway inhibition depletes stem-like cells and blocks engraftment in embryonal brain tumors. *Cancer Res*, 66(15), 7445-7452. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-06-0858>

Fox, E., & Bates, S. E. (2007). Tariquidar (XR9576): a P-glycoprotein drug efflux pump inhibitor. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 7(4), 447-459. <https://doi.org/10.1586/14737140.7.4.447>

Fu, L., Bu, L., Yasuda, T., Koiwa, M., Akiyama, T., Uchihara, T., Baba, H., & Ishimoto, T. (2020). Gastric cancer stem cells: current insights into the immune microenvironment and therapeutic targets. *Biomedicines*, 8(1), 7. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8010007>

Glumac, P. M., & LeBeau, A. M. (2018). The role of CD133 in cancer: a concise review. *Clinical and translational medicine*, 7(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s40169-018-0198-1>

Haegbarth, A., & Clevers, H. (2009). Wnt signaling, lgr5, and stem cells in the intestine and skin. *The American journal of pathology*, 174(3), 715-721. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080758>

Ishimoto, T., Nagano, O., Yae, T., Tamada, M., Motohara, T., Oshima, H., Oshima, M., Ikeda, T., Asaba, R., Yagi, H., Masuko, T., Shimizu, T., Ishikawa, T., Kai, K., Takahashi, E., Imamura, Y., Baba, Y., Ohmura, M., Suematsu, M., . . . Saya, H. (2011). CD44 Variant Regulates Redox Status in Cancer Cells by Stabilizing the xCT

Subunit of System xc⁻ and Thereby Promotes Tumor Growth. *Cancer Cell*, 19(3), 387-400. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.01.038>

Jamieson, C. H., Ailles, L. E., Dylla, S. J., Muijtjens, M., Jones, C., Zehnder, J. L., Gotlib, J., Li, K., Manz, M. G., Keating, A., Sawyers, C. L., & Weissman, I. L. (2004). Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N Engl J Med*, 351(7), 657-667. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040258>

Jia, L., Zhang, W., & Wang, C.-Y. (2020). BMI1 inhibition eliminates residual cancer stem cells after PD1 blockade and activates antitumor immunity to prevent metastasis and relapse. *Cell Stem Cell*, 27(2), 238-253. e236. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.06.022>

Keith, B., & Simon, M. C. (2007). Hypoxia-Inducible Factors, Stem Cells, and Cancer. *Cell*, 129(3), 465-472. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.019>

Kioi, M., Vogel, H., Schultz, G., Hoffman, R. M., Harsh, G. R., & Brown, J. M. (2010). Inhibition of vasculogenesis, but not angiogenesis, prevents the recurrence of glioblastoma after irradiation in mice. *J Clin Invest*, 120(3), 694-705. <https://doi.org/10.1172/jci40283>

Koh, J.-Y., & Shin, E.-C. (2021). Landscapes of SARS-CoV-2-reactive CD8⁺ T cells: heterogeneity of host immune responses against SARS-CoV-2. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 146. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00589-1>

Korkaya, H., Liu, S., & Wicha, M. S. (2011). Regulation of cancer stem cells by cytokine networks: attacking cancer's inflammatory roots. *Clin Cancer Res*, 17(19), 6125-6129. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-10-2743>

Kurtz, D. M., Green, M. R., Bratman, S. V., Scherer, F., Liu, C. L., Kunder, C. A., Takahashi, K., Glover, C., Keane, C., Kihira, S., Visser, B., Callahan, J., Kong, K. A., Faham, M., Corbelli, K. S., Miklos, D., Advani, R. H., Levy, R., Hicks, R. J., . . . Alizadeh, A. A. (2015). Noninvasive monitoring of diffuse large B-cell lymphoma by immunoglobulin high-throughput sequencing. *Blood*, 125(24), 3679-3687. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-635169>

Lagadinou, Eleni D., Sach, A., Callahan, K., Rossi, Randall M., Neering, Sarah J., Minhajuddin, M., Ashton, John M., Pei, S., Grose, V., O'Dwyer, Kristen M., Liesveld, Jane L., Brookes, Paul S., Becker, Michael W., & Jordan, Craig T. (2013). BCL-2 Inhibition Targets Oxidative Phosphorylation and Selectively Eradicates Quiescent Human Leukemia Stem Cells. *Cell Stem Cell*, 12(3), 329-341. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.12.013>

Lee, H., Kim, B., Park, J., Park, S., Yoo, G., Yum, S., Kang, W., Lee, J.-M., Youn, H., & Youn, B. (2025). Cancer stem cells: landscape, challenges and emerging therapeutic innovations. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 248. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02360-2>

Li, C., Heidt, D. G., Dalerba, P., Burant, C. F., Zhang, L., Adsay, V., Wicha, M., Clarke, M. F., & Simeone, D. M. (2007). Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer research*, 67(3), 1030-1037. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2030>

Lin, S.-H., Liu, T., Ming, X., Tang, Z., Fu, L., Schmitt-Kopplin, P., Kanawati, B., Guan, X.-Y., & Cai, Z. (2016). Regulatory role of hexosamine biosynthetic pathway on hepatic cancer stem cell marker CD133 under low glucose conditions. *Scientific reports*, 6(1), 21184. <https://doi.org/10.1038/srep21184>

Mani, S. A., Guo, W., Liao, M.-J., Eaton, E. N., Ayyanan, A., Zhou, A. Y., Brooks, M., Reinhard, F., Zhang, C. C., Shipitsin, M., Campbell, L. L., Polyak, K., Briskin, C., Yang, J., & Weinberg, R. A. (2008). The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells. *Cell*, 133(4), 704-715. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.027>

Meacham, C. E., & Morrison, S. J. (2013). Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature*, 501(7467), 328-337. <https://doi.org/10.1038/nature12624>

Morgan, R., Mortensson, E., & Williams, A. (2018). Targeting LGR5 in Colorectal Cancer: therapeutic gold or too plastic? *British journal of cancer*, 118(11), 1410-1418. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0118-6>

Nowak, D., Stewart, D., & Koeffler, H. P. (2009). Differentiation therapy of leukemia: 3 decades of development. *Blood*, 113(16), 3655-3665. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-198911>

Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>

Patrawala, L., Calhoun, T., Schneider-Broussard, R., Li, H., Bhatia, B., Tang, S., Reilly, J., Chandra, D., Zhou, J., & Claypool, K. (2006). Highly purified CD44+ prostate cancer cells from xenograft human tumors are enriched in tumorigenic and metastatic progenitor cells. *Oncogene*, 25(12), 1696-1708. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209327>

Piccirillo, S. G. M., Reynolds, B. A., Zanetti, N., Lamorte, G., Binda, E., Broggi, G., Brem, H., Olivi, A., Dimeco, F., & Vescovi, A. L. (2006). Bone morphogenetic proteins inhibit the

tumorigenic potential of human brain tumour-initiating cells. *Nature*, 444(7120), 761-765. <https://doi.org/10.1038/nature05349>

Plaks, V., Kong, N., & Werb, Z. (2015). The Cancer Stem Cell Niche: How Essential Is the Niche in Regulating Stemness of Tumor Cells? *Cell Stem Cell*, 16(3), 225-238. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.02.015>

Prince, M., Sivanandan, R., Kaczorowski, A., Wolf, G., Kaplan, M., Dalerba, P., Weissman, I., Clarke, M., & Ailles, L. (2007). Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(3), 973-978. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610117104>

Reya, T., & Clevers, H. (2005). Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature*, 434(7035), 843-850. <https://doi.org/10.1038/nature03319>

Reya, T., Duncan, A. W., Ailles, L., Domen, J., Scherer, D. C., Willert, K., Hintz, L., Nusse, R., & Weissman, I. L. (2003). A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature*, 423(6938), 409-414. <https://doi.org/10.1038/nature01593>

Saito, S., Ku, C.-C., Wuputra, K., Pan, J.-B., Lin, C.-S., Lin, Y.-C., Wu, D.-C., & Yokoyama, K. K. (2022). Biomarkers of Cancer Stem Cells for Experimental Research and Clinical Application. *Journal of Personalized Medicine*, 12(5), 715. <https://www.mdpi.com/2075-4426/12/5/715>

Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., & Ono, M. (2008). Regulatory T cells and immune tolerance. *cell*, 133(5), 775-787. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.009>

Sata, H., Shibayama, H., Maeda, I., Habuchi, Y., Nakatani, E., Fukushima, K., Fujita, J., Ezoe, S., Tadokoro, S., Maeda, T.,

Mizuki, M., Kosugi, S., Nakagawa, M., Ueda, S., Iida, M., Tokumine, Y., Azenishi, Y., Mitsui, H., Oritani, K., & Kanakura, Y. (2015). Quantitative polymerase chain reaction analysis with allele-specific oligonucleotide primers for individual IgH VDJ regions to evaluate tumor burden in myeloma patients. *Experimental Hematology*, 43(5), 374-381.e372. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.exphem.2015.01.002>

Sharma, S. V., Lee, D. Y., Li, B., Quinlan, M. P., Takahashi, F., Maheswaran, S., McDermott, U., Azizian, N., Zou, L., Fischbach, M. A., Wong, K.-K., Brandstetter, K., Wittner, B., Ramaswamy, S., Classon, M., & Settleman, J. (2010). A Chromatin-Mediated Reversible Drug-Tolerant State in Cancer Cell Subpopulations. *Cell*, 141(1), 69-80. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.027>

Shmelkov, S. V., Butler, J. M., Hooper, A. T., Hormigo, A., Kushner, J., Milde, T., Clair, R. S., Baljevic, M., White, I., & Jin, D. K. (2008). CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133+ and CD133–metastatic colon cancer cells initiate tumors. *The Journal of clinical investigation*, 118(6), 2111-2120. <https://doi.org/10.1172/JCI34401>

Takebe, N., Miele, L., Harris, P. J., Jeong, W., Bando, H., Kahn, M., Yang, S. X., & Ivy, S. P. (2015). Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 12(8), 445-464. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.61>

Todaro, M., Gaggianesi, M., Catalano, V., Benfante, A., Iovino, F., Biffoni, M., Apuzzo, T., Sperduti, I., Volpe, S., & Cocorullo, G. (2014). CD44v6 is a marker of constitutive and reprogrammed cancer stem cells driving colon cancer metastasis.

Cell Stem Cell, 14(3), 342-356.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.01.009>

Vaiopoulos, A. G., Kostakis, I. D., Koutsilieris, M., & Papavassiliou, A. G. (2012). Colorectal cancer stem cells. *Stem cells*, 30(3), 363-371. <https://doi.org/10.1002/stem.1031>

Viale, A., Pettazzoni, P., Lyssiotis, C. A., Ying, H., Sánchez, N., Marchesini, M., Carugo, A., Green, T., Seth, S., Giuliani, V., Kost-Alimova, M., Muller, F., Colla, S., Nezi, L., Genovese, G., Deem, A. K., Kapoor, A., Yao, W., Brunetto, E., . . . Draetta, G. F. (2014). Oncogene ablation-resistant pancreatic cancer cells depend on mitochondrial function. *Nature*, 514(7524), 628-632. <https://doi.org/10.1038/nature13611>

Visvader, J. E., & Lindeman, G. J. (2012). Cancer Stem Cells: Current Status and Evolving Complexities. *Cell Stem Cell*, 10(6), 717-728. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.05.007>

Wuputra, K., Ku, C.-C., Wu, D.-C., Lin, Y.-C., Saito, S., & Yokoyama, K. K. (2020). Prevention of tumor risk associated with the reprogramming of human pluripotent stem cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 39(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01584-0>

Yang, L., Shi, P., Zhao, G., Xu, J., Peng, W., Zhang, J., Zhang, G., Wang, X., Dong, Z., & Chen, F. (2020). Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0110-5>

Yuen, G. J., Demissie, E., & Pillai, S. (2016). B lymphocytes and cancer: a love-hate relationship. *Trends Cancer*, 2(12), 747-757. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.10.010>

Zhang, C., Li, C., He, F., Cai, Y., & Yang, H. (2011). Identification of CD44⁺ CD24⁺ gastric cancer stem cells. *Journal of*

cancer research and clinical oncology, 137(11), 1679-1686.
<https://doi.org/10.1007/s00432-011-1038-5>

Zhao, W., Li, Y., & Zhang, X. (2017). Stemness-related markers in cancer. *Cancer translational medicine*, 3(3), 87.
https://doi.org/10.4103/ctm.ctm_69_16

Zhou, S., Schuetz, J. D., Bunting, K. D., Colapietro, A.-M., Sampath, J., Morris, J. J., Lagutina, I., Grosveld, G. C., Osawa, M., Nakauchi, H., & Sorrentino, B. P. (2001). The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype. *Nature Medicine*, 7(9), 1028-1034. <https://doi.org/10.1038/nm0901-1028>

Zou, W. (2006). Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 6(4), 295-307.
<https://doi.org/10.1038/nri1806>

İNSÜLİN DİRENCİ VE KRONİK İNFLAMASYON: KISIR DÖNGÜ

BİNNUR KÖKSAL¹

Giriş

İnsülin direnci, özellikle iskelet kası, karaciğer ve adipoz doku gibi hedef dokularda insüline karşı azalmış yanıt olarak tanımlanır. Bu durumda normal miktarda insülin, glikoz alımı ve kullanımını yeterli düzeyde yönetemez. (American Diabetes Association, 2023; Kahn, 1996). İnsülin direnci, genetik hem de çevresel faktörler tarafından belirlenir ve tip 2 diyabet (T2DM), metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) temel patofizyolojik bileşeni olarak kabul edilmektedir (Katz ve ark., 2000). Modern altın standart tanı yöntemi hiperinsülinemik-euglisemik clamp tekniği olmasına rağmen, klinik pratikte Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) ve Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) gibi indeksler yaygın olarak kullanılmaktadır (Matthews et al., 1985; Katz et al., 2000).

¹Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Orcid: 0000-0003-1323-3359

Ballena-Caicedo ve ark. 2025 yılında farklı populasyonlar, farklı yıllar ve HOMA-IR değeri için farklı kesme noktası içeren çalışmaları derleyerek meta analiz yapmışlar ve insülin direncinin küresel yaygınlığının %26,53'e ulaştığını ve yayın yılı cinsiyet ve HOMA-IR kesme noktasının anlamlı farklılıklar göstermediğini saptamışlardır. Türkiye'nin 7 bölgesinin tarandığı bir araştırmada insülin direnci sıklığı kadınlarda %28,9 ve erkeklerde ise %25,1 olarak tespit edilmiştir (Kaya ve ark., 2017). Ülkemizde Karadeniz bölgesinde yapılan bir araştırmada insülin direncinin genel yaygınlığı %33,2 olarak bulundu. İnsülin direnci yaygınlığı kadınlarda (%35,6) erkeklere (%30,1) kıyasla daha yüksekti (Demir ve ark., 2020).

İnsülin, hedef hücrelerdeki plazma membranına bağlı reseptörlere bağlanarak besin bulunabilirliğine entegre bir anabolik yanıt düzenleyen bir endokrin peptit hormondur (Chan ve Steiner, 2000). Pankreas adacıklarının β hücreleri tarafından üretilen insülin, glikoz, lipit ve protein metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. İskelet kası ve yağ dokusu gibi insüline duyarlı dokularda glikoz alımını kolaylaştırırken, aynı zamanda metabolik homeostazı korumak için hepatik glikoz üretimini baskılar. İnsülin, metabolik işlevlerinin ötesinde, PI3K-Akt ve MAPK yolları aracılığıyla hücresel büyümeyi, hayatta kalmayı ve gen ifadesini etkileyen bir sinyal molekülü olarak görev yapar (Rask-Madsen ve Kahn, 2012; Park ve ark., 2021). İnsülin reseptörleri, insüline bağlandıktan sonra otofosforilasyona uğrayan ve glikoz alımını ve hücre büyümesini düzenleyen IRS-PI3K-Akt ve MAPK yolları gibi aşağı akış sinyalleme kaskadlarını aktive eden transmembran tirozin kinaz reseptörleridir (Petersen ve Shulman, 2018). Azalmış ekspresyon, fosforilasyon kusurları veya inflamatuvar yol müdahalesi yoluyla bozulmuş insülin reseptörü fonksiyonu, insülin direnci ve metabolik bozuklukların gelişimine önemli ölçüde katkıda

bulunur (Saltiel ve Kahn, 2001). Birçok somatik hücre tipi insülin reseptörü ifade etse de insülinin glikoz homeostazındaki rolü, insülinin iskelet kası, karaciğer ve beyaz yağ hücreleri üzerindeki doğrudan etkileriyle belirginleşir (Petersen ve Shulman, 2018).

İnsülin direncinde vücut insüline olması gerektiği gibi yanıt veremez. Öncelikli olarak iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu glikoz ve lipid homeostazının korunmasından sorumlu temel doku ve organlarda insüline karşı hücresel yanıtın azalmasıyla karakterize edilir. Dolayısı ile insülin direncinde normal glikoz seviyelerini korumak için daha yüksek bir insülin konsantrasyonu gerekir. İnsülin direnci hem içsel hem de dışsal faktörler ile ilişkilidir. İçsel faktörler arasında mitokondriyal işlev bozukluğu, endoplazmik retikulum (ER) stresi, oksidatif stres ve kusurlu insülin reseptör sinyalleme yer almaktadır. Dışsal olarak, serbest yağ asitlerinde (SYA) artış, obezite, kronik düşük dereceli inflamasyon (adipokinler ve TNF- α /IL-6 gibi sitokinler tarafından yönlendirilen) ve lipotoksisite gibi faktörler insüline duyarlı dokuları (kas, karaciğer, yağ dokusu) olumsuz etkilemesi sayılabilir (Odegaard ve Chawla, 2013; Chandrasekaran ve Weiskirchen, 2024). Yaygın olarak kabul gören bir görüş, toksik metabolik yan ürünlerin birikimi ve serbest yağ asitlerinin (FFA) artışıyla ilişkili olan obezitenin IR'ye doğrudan katkıda bulunduğudur. Ancak son çalışmalar, rol oynayan başka mekanizmaları da ortaya koymuştur. Bunlar arasında, inflamatuvar yolların ve hücre içi stres tepkisi yollarının aktivasyonu, lipid birikimi ve lipid kaynaklı metabolitlerin neden olduğu metabolik fonksiyon değişiklikleri, kaslarda metabolik aşırı yüklenme, mitokondriyal stres ve işlev bozukluğu yer almaktadır (Chandrasekaran ve Weiskirchen, 2024).

Kronik düşük dereceli inflamasyon da merkezi bir rol oynar; yağ dokusundan türetilen TNF- α , IL-6 ve resistin gibi proinflamatuvar sitokinler, insülin reseptörü fonksiyonunu engelleyen

inflamasyon yollarının aktivasyonu yoluyla insülin sinyalizasyon kusurlarını teşvik eder. Mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve endoplazmik retikulum stresi, hücrel enerji metabolizmasını bozarak ve insülin sinyalizasyonunu daha da engelleyen reaktif oksijen türlerini artırarak bu bozuklukları şiddetlendirir (Hotamisligil, 2017). Sonuç olarak, insülin direnci yalnızca hiperinsülinemiye ve bozulmuş glikoz toleransına yol açmakla kalmaz, aynı zamanda lipotoksiste, sistemik inflamasyon ve tip 2 diyabet ve kardiyometabolik hastalığın gelişimine katkıda bulunan metabolik düzensizliği içeren bir kısır döngü oluşturur (Petersen ve Shulman, 2018).

Metaflamasyon Nedir? Akut vs kronik inflamasyon, başlıca medyatörler

Bağışıklık tepkisi ve metabolik düzenleme son derece entegredir ve her birinin doğru işlevi diğerine bağlıdır. İnflamasyon merkezi bir homeostatik mekanizma olarak görülebilir ve işlev bozuklukları, özellikle obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi bir dizi kronik metabolik bozukluğun patofizyolojisinde rol oynar (Hotamisligil, 2006). Klasik literatürde inflamasyon, vücudun yaralanmalarla başa çıkmak için devreye soktuğu başlıca yanıt olarak tanımlanır ve bu yanıtın en belirgin özellikleri arasında şişme, kızarıklık, ağrı ve ateş bulunur (Larsen ve Henson, 1983). Bununla birlikte, obezite ve diyabet gibi durumlarda, inflamasyon sinyalleme, klasik inflamasyonun da karakteristik özelliklerini taşıyan birçok aracı maddeyi içerir; ancak akut inflamasyon yanıtlarının tipik klinik ve histopatolojik belirtileri büyük ölçüde yoktur. Bu tutarsızlık, genellikle kronik veya düşük dereceli inflamasyon olarak tanımlanan ve daha spesifik olarak metaflamasyon (metabolik inflamasyon) olarak kavramsallaştırılan farklı bir inflamasyon fenotipinin tanınmasına yol açmıştır (Hotamisligil, 2006). Bu bağlamda metaflamasyon, diğer adıyla

metabolik inflamasyon, klasik enfeksiyon veya doku hasarından ziyade öncelikle besin fazlalığı, yağ dokusu disfonksiyonu ve metabolik stres tarafından yönlendirilen kronik, düşük dereceli bir inflamasyon durumudur. Hızlı ve kendi kendini sınırlayan akut inflamasyonun aksine, metaflamasyon yavaş bir şekilde gelişir ve uzun süre devam ederek insülin direnci, tip 2 diyabet, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve kardiyovasküler hastalık gibi obeziteyle ilişkili bozuklukların patogeneze katkıda bulunur. Bu inflamasyon türü, özellikle yağ dokusu, karaciğer, iskelet kası ve hipotalamus dahil olmak üzere metabolik olarak aktif dokularda, doğuştan gelen bağışıklık yollarının ince ama sürekli aktivasyonu ile karakterize edilir (Hotamisligil, 2006; Gregor ve Hotamisligil, 2011). Bu kronik metaflamasyon akut enfeksiyon kaynaklı inflamasyona kıyasla hafiftir, ancak zaman içinde homeostazi bozacak kadar kalıcıdır.

Metabolik hastalıklarda, kronik inflamatuvar sinyalleme, aşırı doymuş yağ asitleri, bağırsaktan lipopolisakkarit (LPS) translokasyonu, genişleyen yağ dokusu içindeki hipoksi ve hücrel stres yanıtları gibi faktörler tarafından tetiklenir. Bu uyarılar, özellikle makrofajlar olmak üzere, sürekli bağışıklık hücresi infiltrasyonuna ve düzensiz sitokin üretimine yol açarak insülin sinyallesini ve metabolik düzenlemeyi engeller (Lumeng & Saltiel, 2011; Donath, 2014). İnsülin sinyal yolları ile inflamasyon yolları arasındaki moleküler bağlantıları anlamak, bu döngüyü kırmak ve metabolik sağlığı iyileştirmek için çok önemlidir. Metaflamasyonda yer alan başlıca inflamatuvar medyatörler arasında tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 β (IL-1 β) ve C-reaktif protein (CRP) bulunur. TNF- α ve IL-1 β , insülin reseptör substrat proteinlerinin serin fosforilasyonu yoluyla insülin reseptör sinyallesini doğrudan bozarak insülin direncini teşvik eder. IL-6, kronik metabolik durumlarda pro-inflamatuvar bir sitokin

olarak hareket ederken aynı zamanda bağlama bağı metabolik roller de üstlenerek pleiotropik etkiler gösterir. Karaciğer tarafından IL-6'ya yanıt olarak sentezlenen akut faz proteini olan CRP, düşük dereceli inflamasyonun sistemik bir belirteci olarak görev yapar ve kardiyometabolik risk ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Toplu olarak, bu araçların sürekli olarak yükselmesi, metabolik düzensizliği bağışıklık aktivasyonu ile ilişkilendirerek metaflamatuar patolojinin çekirdeğini oluşturur (Shoelson vd., 2006; Donath & Shoelson, 2011).

Adipoz Doku: inflamasyonun Çıkış Noktası

Yağ dokusu hacimce genişledikçe doku kütlesine göre yetersiz kan akışı artışı ve oksijenin etkili difüzyon mesafesinin aşılması sebebi ile lokal hipoksi meydana gelmektedir. Obezitede yağ dokusundaki inflammatuar yanıtın başlatılması ve ilerlemesinin başlıca nedeni bu düşük oksijen konsantrasyonudur (Trayhurn ve Wood 2004). Yağ depolarındaki düşük oksijen miktarı, doğrudan inflamasyonu ve dengesiz adipokin salınımını teşvik ederek insülin direncinin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunur. Obez bireylerde, yemeklerden sonra yağ dokusu kan akışı uygun şekilde artmaz ve bu da doku hipoksisini daha da kötüleştirir (Trayhurn, 2013). Hipoksi, inflamasyon için güçlü bir tetikleyicidir: yağ hücrelerinde ve bağışıklık hücrelerinde HIF-1 α 'yı (hipoksiye duyarlı faktör) stabilize eder; bu da TNF, IL-1 β ve VEGF gibi inflammatuar araçların gen ekspresyonunu tetikler (Halberg ve ark2009). Doğrudan etkilerinin ötesinde, hipoksi hem oksidatif stresi (Houstis ve ark.,2006) hem de endoplazmik retikulum stresini (Gregor ve Hotamisligil, 2007) tetikleyebilir; bunlar bağımsız olarak yağ hücresi fonksiyonunu bozar ve inflammatuar yanıtları artırır.

Hipoksi ayrıca bazı yağ hücrelerinin ölmesine (nekroz) neden olur. Adiposit hücre dejenerasyonu, adipositlerden hücre dışı serbest DNA (cfDNA) ve lipid salınımını artırmaktadır. Bu

moleküller makrofajlarda TLR9'un endojen ligandı olarak görev yaparak yağ dokuya makrofaj göçünü tetiklemektedir (Nishimoto ve aer., 2016). Makrofajlar, ölü yağ hücrelerine hızla sızarak onları çevreler ve bu durum histolojide görülebilen karakteristik "taç benzeri yapıları" oluşturur (Muranove ark., 2008). Bu makrofajlar, TNF- α , IL-6, MCP-1, ROS ve diğer faktörleri yerel ortama salgılar. Taç benzeri yapılar esasen yağ depolarının içindeki inflamasyon odaklarıdır (Lumengve ark., 2007). Obez insanlarda ve kemirgenlerde, yağ dokusu makrofajlarının %90'ından fazlası ölü veya ölmekte olan yağ hücrelerinin etrafındaki CLS'lerde bulunur (Kandave ark., 2006). Dolayısıyla, yağ hücresi ölümü, makrofajları harekete geçiren ve yağ dokusu inflamasyonunu tetikleyen önemli bir başlatıcı olaydır. Yağ hücresi ölümünü destekleyen faktörler (örneğin, hızlı aşırı beslenme, genişlemeden kaynaklanan hücre dışı matrise uygulanan mekanik stres), dolaylı olarak inflamasyon yoluyla insülin direncini artırır (Lin ve ark., 2016).

Hipoksik strese dayanabilen yağ hücreleri fonksiyonel değişikliklere uğrar ve anormal bir adipokin profili salgılamaya başlarlar. Adiponektin ve diğer insülin duyarlılığını artıran faktörleri azaltırken (Kadowakive ark., 2006), MCP-1 (CCL2), leptin, RBP4 ve anjiyotensinojen gibi pro-inflamatuar araçları artırır (Makki ve ark., 2013; Kalupahana ve ark., 2012; Al-Daghri ve ark., 2009). Leptin direnci nedeni ile obezitede artan leptin ayrıca bazı bağışıklık hücreleri üzerinde pro-inflamatuar etkilere sahip olabilirken, azalan adiponektin inflamasyonun baskılanmasını engeller (Loffreda ve ark., 1998; Iikuni ve ark., 2008; Ouchi ve Walsh, 2007; Okamoto ve ark., 2006).

Makrofajlara ek olarak, genişleyen yağ dokusundaki diğer bağışıklık hücreleri de kronik inflamasyona katkıda bulunur. Bu hücrelerin arasında artmış CD8+T hücreleri (makrofaj infiltrasyonunu teşvik edebilir) (Nishimura ve ark., 2009) ve

normalde inflamasyonu baskılayan azalmış regülatör T hücreleri (T_{reg}) (Feuerer ve ark., 2009) sayılabilir. Visceral yağ dokusunun (VAT) T hücresi ve makrofaj infiltrasyonu ile karakterize kronik inflamasyonuna ek olarak, B hücreleri, pro-inflamatuvar T hücre yanıtlarını güçlendirmekte ve adipöz dokuya karşı patojenik IgG antikorları üreterek metabolik inflamasyonu artırmaktadır. B hücrelerinin baskılanmasının, yağ dokusu inflamasyonunu azalttığı ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir (Winer ve ark., 2011). Nötrofiller de inflamasyon kaynaklı metabolik hastalıklarda rol oynayan bağışıklık hücreleri kapsamında değerlendirilebilmektedir. Bu hücreler tarafında salgılanan nötrofil elastazı insülin direncinin gelişiminde kilit bir araçtır. Nötrofil elastazı, insülin sinyal yollarını bozarak ve inflamatuvar yanıtı artırarak adipöz doku ve sistemik insülin duyarlılığını azaltmaktadır (Talukdar ve ark., 2012).

İnflamasyon İnsülin Sinyalini Nasıl Bozar?

Yapılan pek çok araştırma, pro-inflamatuvar araçların insülin etkisini engellediği çeşitli moleküler yolları ortaya çıkarmıştır. Bunların merkezinde, inflamatuvar sinyaller tarafından teşvik edilen ve temel insülin sinyal proteinlerini inhibitör bölgelerde fosforilleyebilen, stresle aktive olan kinaz kaskatları (özellikle c-Jun N-terminal Kinaz (JNK) yolu ve I κ B kinaz/NF- κ B yolu) yer almaktadır. IRS-1/2'nin serin fosforilasyonu ve insülin sinyal iletimini bloke edilmesi ile sonuçlanır (Hirosumi ve ark., 2002; Boura-Halfon ve Zick, 2009).

c-Jun N-terminal kinaz (JNK) hücre stres yanıtında merkezi bir rol oynar ve hücre ölümünden hücre çoğalmasına ve hayatta kalmasına kadar değişik roller üstlenmektedir. JNK ayrıca obezite ve insülin direncinde en çok araştırılan sinyal ileticilerinden biridir. JNK, TNF- α , IL-1 β , TLR ligandları, ROS ve ER stresi de dahil olmak üzere çeşitli uyaranlara yanıt veren, stresle aktive olan bir

kinazdır. Araştırmalar, JNK1 ve JNK2 izoformlarının obezite ve insülin direncinin gelişimini desteklerken, JNK3 aktivitesinin aşırı yağlanmaya karşı koruma sağladığını göstermektedir. Ayrıca, belirli hücre tiplerindeki JNK aktivitesinin, hastalık ilerlemesinin belirli aşamalarında, obezite ve tip 2 diyabetle ilişkili strese karşı hücre toleransını artırabileceğini göstermektedir (Solinas ve Becattini, 2016). JNK1' in insülin direncindeki rolü doku spesifiktir. İskelet kasına özgü olarak JNK-1'in kronik aktivasyonu veya silinmesinin, obezitede enerji dengesi ve glukoz metabolizmasını anlamlı biçimde etkilemediği gösterilmiştir. İnsülin direncinde JNK-1'in temel etkilerinin yağ dokusu, karaciğer veya immün hücreler gibi iskelet kası dışındaki dokulardan kaynaklanmaktadır. Bu dokularda aktive olan JNK, IRS-1 serin amino asitini fosforilleyebilir. Bu modifikasyon, IRS-1'in insülin reseptörüyle ilişki kurma ve PI3K'yı aktive etme yeteneğini azaltarak, insülin sinyallemesini engeller (Hançer ve ark., 2014).

İnhibitör kappa B kinaz beta (IKK- β) NF- κ B sinyal yolunun temel bileşenlerinden biri olan İnhibitör κ B kinaz (IKK) kompleksinin katalitik alt birimidir ve I κ B proteinlerini fosforile ederek, birçok sitokin geninin transkripsiyonunu kontrol eden, NF- κ B'nin çekirdeğe translokasyonunu sağlar (Bloomve ark., 2019). IKK β , reseptörleri aracılığıyla TNF- α , IL-1 ve LPS tarafından, ayrıca besin ve oksidatif stresler tarafından aktive edilebilir. Aktive edildikten sonra, IKK β inhibitörü I κ B'yi fosforlayarak NF- κ B'yi (p65/p50) çekirdeğe transloke eder ve inflamatuvar gen ekspresyonunu indükler (Shoelson ve ark., 2003). NF- κ B, insülin direncini indükleyen birçok faktörün (örneğin TNF- α , IL-6, MCP-1, resistin) üretimini artırır (Kwon ve Pessin, 2013).

Bir diğer yol inflamazom ve IL-1 β üzerinden insülin direncine katkıda bulunmaktadır. NOD-benzeri reseptör ailesi, pirin domaini içeren 3 (NLRP3) inflammasomu makrofajlarda

bulunmaktadır ve doymuş yağ asitleri, seramidler veya mitokondriyal ROS tarafından aktive edilmektedir. Aktivasyonu ile güçlü pro-inflamatuar sitokinler olan IL-1 β ve IL-18'in olgunlaşmaktadır (Vandanmagsar ve ark., 2011). Özellikle IL-1 β , insülin direnci ve β -hücre disfonksiyonunun bir aracısı olarak görülmektedir. NLRP3 veya IL-1 β eksikliği olan fareler, diyet kaynaklı insülin direncine karşı korunmaktadır. IL-1 β , periferik dokularda insülin sinyalini bozmakta ve yağ dokusunda lipolizi indüklemektedir; ayrıca pankreatik β -hücre farklılaşmasının bozulmasına ve apoptoza neden olmaktadır (Stienstra ve ark., 2011).

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), obezite kaynaklı insülin direncinde rol oynadığı belirlenen ilk yağ dokusu kaynaklı faktördür (Hotamisligil ve ark., 1993). Daha önce belirtildiği gibi, TNF- α reseptörü aracılığıyla hem JNK hem de NF- κ B yollarını tetikleyebilir (Song ve ark., 1997). Obez farelerde TNF- α 'nın nötralizasyonunun insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir (Uysal ve ark., 1997). Yağ hücresi (kemirgen) veya makrofaj (insan) kaynaklı bir hormon olan resistin, obezite ile artar ve karaciğerde insülin direncine neden olabilmektedir (Steppan ve Lazar, 2002).

Aşırı beslenme, aşırı NADH, mitokondriyal aşırı yüklenme, protein kinaz C'nin NADPH oksidazı aktive etmesi gibi yollarla, insülin hedef hücrelerinde oksidatif stresi artırır (Kim ve ark., 2008; Kasai ve ark., 2023). Hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türleri (ROS), JNK ve IKK β 'yi aktive ederek, ancak aynı zamanda insülin reseptörü veya IRS proteinlerindeki sistein kalıntıları doğrudan oksitleyerek de insülin sinyalini engelleyebilir (Lennicke ve Cochemé, 2021).

İnsülin Direnci İnflamasyonu Nasıl Besler?

İnflamasyon insülin direncini başlatabilse de ilişki çift yönlüdür: bir kez oluştuğunda, insülin direnci inflamasyon tepkilerini daha da artırarak kendi kendini güçlendiren kısır bir döngü meydana gelir. Erken dönem insülin direnci, sempatik ve MAPK sinyallemesini aktive ederek, anjiyojenik ve lökosit toplayıcı yolları destekleyerek ve bağışıklık hücrelerinin kendilerinde insülin direncine neden olarak pro-inflamatuar etkiler gösterebilen hiperinsülinemi ile birlikte görülür. Azalan insülin duyarlılığına karşı telafi edici bir yanıt olmana ek olarak, kronik hiperinsülinemi, bağışıklık ve inflammatuar yollar için aktif bir modülatör rolü oynar (Shoelson ve ark., 2006). İnsülin direncinden kaynaklanan hiperglisemi, NF- κ B'yi ve RAGE sinyallemesi yoluyla oksidatif stresi aktive eden ve böylece doğrudan inflamasyonu destekleyen ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) oluşumunu hızlandırır (Goldin ve ark., 2006). Eş zamanlı olarak, IR ile ilişkili dislipidemi, dolaşımdaki serbest yağ asitlerini ve okside lipoproteinleri artırır; bu da doğuştan gelen bağışıklık reseptörlerini (örneğin, TLR4) aktive eder ve makrofaj kaynaklı inflamasyon ve ateroskleroza besler (Glass ve Olefsky, 2012; Shi ve ark, 2006).

Ayrıca yüksek yağlı ve insülin direncine yatkın diyetler bağırsak geçirgenliğini ve mikrobiyotayı değiştirerek gram-negatif bakterilerden kaynaklanan az miktarda LPS'nin (lipopolisakkarit) kronik olarak dolaşıma sızmasına neden olur (metabolik endotoksemi) (Cani ve ark., 2007). İnsülin direncinde, kısmen GLP-2 düzensizliği ve bozulan sıkı bağlantılar yoluyla bağırsak geçirgenliğini artırmaktadır. Zonulin gibi bağırsak bariyer disfonksiyonu belirteçleri, obez ve insülin dirençli bireylerde yüksektir. Sepsise neden olmayacak düzeydeki LPS (kronik olarak ~2-3 kat yüksek) artışı sistemik inflammatuar sinyalleşmeyi aktive etmektedir (Cani ve ark., 2007). İnsülin direnci, bağırsak hareketliliğini yavaşlatarak ve mikrobiyom bileşimini değiştirerek

LPS maruziyetini artırabilir ve bu da inflamasyonu daha da arttırabilir. Bu durum, bağırsak kaynaklı inflamasyonun metabolik inflamasyona katkıda bulunduğu kısır bir döngüye dönüşür (Cani ve ark., 2008; Tilg ve Moschen, 2014).

Karaciğerde, aşırı serbest yağ asitleri (FFA) ve sitokinler akut faz yanıtını (özellikle CRP üretimini) tetikler ve steatozu teşvik ederek inflamatuvar sinyalleşmeyi daha da artırır. İnsülin direnci durumunda, özellikle visceral obezitede, karaciğer portal ven yoluyla yağ dokusundan yüksek miktarda serbest yağ asidi (FFA) ve inflamatuvar sitokinlere maruz kalır (Rytka ve ark., 2011). Karaciğer, CRP, serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobin vb. gibi akut faz reaktanlarının üretimini artırarak yanıt verir (Schmidt-Arras ve Rose-John, 2016; Sproston ve Ashworth, 2018). Özellikle CRP, IL-6 uyarımı altında hepatositlerde sentezlenir. İnsülin dirençli bireylerde tipik olarak yüksek CRP seviyeleri bulunur. CRP kendisi pro-inflamatuvar değildir, ancak inflamasyonun bir belirteci ve güçlendiricisidir (Visser ve ark., 1999).

Son olarak, insülin dirençli yağ dokusu, insülinin anti-lipolitik ve anti-inflamatuvar kontrolünü kaybederek, serbest yağ asitlerinin ve pro-inflamatuvar adipokinlerin kontrolsüz salınımına yol açar. Bu mekanizmalar birlikte, insülin direncinin sadece inflamasyondan kaynaklanmakla kalmayıp, onu aktif olarak nasıl sürdürdüğünü açıklamaktadır.

Özetle, insülin direnci hem inflamasyonu artırır hem de inflamasyon tarafından artırılır. İnsülin etkisi bozulduğunda, metabolik dokular temel anti-inflamatuvar kısıtlamaları kaybederken, fazla insülin, glikoz ve lipidler bağışıklık yollarını aktif olarak uyarır. İnsülin dirençli yağ dokusu, karaciğer ve kaslarda insülin direncini yayan yağ asitleri ve sitokinler salgılar; bu da hiperglisemi ve dislipidemiye yol açarak inflamasyonu daha da körükler. İnsülin duyarlılığını artıran müdahaleler sürekli olarak pro-inflamatuvar

belirteçleri azaltırken, anti-inflamatuar tedaviler mütevazı metabolik faydalar sağlar; bu da insülin direnci ve inflamasyonun çift yönlü ve birbirine bağımlı doğasını vurgulamaktadır.

Kaynaklar

Al-Daghri, N. M., Al-Attas, O. S., Alokail, M., Draz, H. M., Bamakhramah, A., & Sabico, S. (2009). Retinol binding protein-4 is associated with TNF-alpha and not insulin resistance in subjects with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Disease markers*, 26(3), 135–140. <https://doi.org/10.3233/DMA-2009-0623>

Ballena-Caicedo, J., Zuzunaga-Montoya, F. E., Loayza-Castro, J. A., Bustamante-Rodríguez, J. C., Vásquez Romero, L. E. M., Tapia-Limonchi, R., De Carrillo, C. I. G., & Vera-Ponce, V. J. (2025). Global prevalence of insulin resistance in the adult population: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 16, 1646258. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1646258>

Bloom, M. J., Saksena, S. D., Swain, G. P., Behar, M. S., Yankeeelov, T. E., & Sorace, A. G. (2019). The effects of IKK-beta inhibition on early NF-kappa-B activation and transcription of downstream genes. *Cellular signalling*, 55, 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.12.004>

Boura-Halfon, S., & Zick, Y. (2009). Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 296(4), E581–E591. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90437.2008>

Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., Delzenne, N. M., ... Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761–1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>

Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57(6), 1470–1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>

Chandrasekaran, P., Weiskirchen, R. (2024). Cellular and Molecular Mechanisms of Insulin Resistance. *Curr. Tissue Microenviron. Rep.* 5, 79–90. <https://doi.org/10.1007/s43152-024-00056-3>

Demir, A. K., Şahin, Ş., Kaya, S. U., Bütün, İ., Çıtıl, R., Önder, Y., Taşlıyurt, T., Demir, O., Deveci, K., & Kutlutürk, F. (2020). Prevalence of insulin resistance and identifying HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in the Middle Black Sea region of Turkey. *African health sciences*, 20(1), 277–286. <https://doi.org/10.4314/ahs.v20i1.33>

Feuerer, M., Herrero, L., Cipolletta, D., Naaz, A., Wong, J., Nayer, A., Lee, J., Goldfine, A. B., Benoist, C., Shoelson, S., & Mathis, D. (2009). Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nature medicine*, 15(8), 930–939. <https://doi.org/10.1038/nm.2002>

Glass, C. K., & Olefsky, J. M. (2012). Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell metabolism*, 15(5), 635–645. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.001>

Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M., & Creager, M. A. (2006). Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 114(6), 597–605. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854>

Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2007). Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic

reticulum and metabolic disease. *Journal of lipid research*, 48(9), 1905–1914. <https://doi.org/10.1194/jlr.R700007-JLR200>

Halberg, N., Khan, T., Trujillo, M. E., Wernstedt-Asterholm, I., Attie, A. D., Sherwani, S., Wang, Z. V., Landskroner-Eiger, S., Dineen, S., Magalang, U. J., Brekken, R. A., & Scherer, P. E. (2009). Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Molecular and cellular biology*, 29(16), 4467–4483. <https://doi.org/10.1128/MCB.00192-09>

Hançer, N. J., Qiu, W., Cherella, C., Li, Y., Copps, K. D., & White, M. F. (2014). Insulin and metabolic stress stimulate multisite serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 and inhibit tyrosine phosphorylation. *The Journal of biological chemistry*, 289(18), 12467–12484. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.554162>

Hirosumi, J., Tuncman, G., Chang, L., Görgün, C. Z., Uysal, K. T., Maeda, K., Karin, M., & Hotamisligil, G. S. (2002). A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, 420(6913), 333–336. <https://doi.org/10.1038/nature01137>

Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science (New York, N.Y.)*, 259(5091), 87–91. <https://doi.org/10.1126/science.7678183>

Houstis, N., Rosen, E. D., & Lander, E. S. (2006). Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*, 440(7086), 944–948. <https://doi.org/10.1038/nature04634>

Iikuni, N., Lam, Q. L., Lu, L., Matarese, G., & La Cava, A. (2008). Leptin and Inflammation. *Current immunology reviews*, 4(2), 70–79. <https://doi.org/10.2174/157339508784325046>

Kalupahana, N. S., Massiera, F., Quignard-Boulange, A., Ailhaud, G., Voy, B. H., Wasserman, D. H., & Moustaid-Moussa, N. (2012). Overproduction of angiotensinogen from adipose tissue induces adipose inflammation, glucose intolerance, and insulin resistance. *Obesity* (Silver Spring, Md.), 20(1), 48–56. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.299>

Kanda, H., Tateya, S., Tamori, Y., Kotani, K., Hiasa, K., Kitazawa, R., Kitazawa, S., Miyachi, H., Maeda, S., Egashira, K., & Kasuga, M. (2006). MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *The Journal of clinical investigation*, 116(6), 1494–1505. <https://doi.org/10.1172/JCI26498>

Kasai, S., Kokubu, D., Mizukami, H., & Itoh, K. (2023). Mitochondrial Reactive Oxygen Species, Insulin Resistance, and Nrf2-Mediated Oxidative Stress Response-Toward an Actionable Strategy for Anti-Aging. *Biomolecules*, 13(10), 1544. <https://doi.org/10.3390/biom13101544>

Katz, A., Nambi, S. S., Mather, K., Baron, A. D., Follmann, D. A., Sullivan, G., & Quon, M. J. (2000). Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(7), 2402–2410. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6661>

Kaya, A., Turan, E., Uyar, M., Bayram, F., & Turan, Y. (2017). The prevalence of insulin resistance in the Turkish population: a study conducted with 3331 participants. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*, 1(4), 202-206.

Kim, J. A., Wei, Y., & Sowers, J. R. (2008). Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circulation*

research, 102(4), 401–414.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.165472>

Kwon, H., & Pessin, J. E. (2013). Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*, 4, 71. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00071>

Larsen, G. L., & Henson, P. M. (1983). Mediators of inflammation. *Annual review of immunology*, 1, 335–359. <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.01.040183.002003>

Lennicke, C., & Cochemé, H. M. (2021). Redox regulation of the insulin signalling pathway. *Redox biology*, 42, 101964. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101964>

Lin, D., Chun, T. H., & Kang, L. (2016). Adipose extracellular matrix remodelling in obesity and insulin resistance. *Biochemical pharmacology*, 119, 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.05.005>

Loffreda, S., Yang, S. Q., Lin, H. Z., Karp, C. L., Brengman, M. L., Wang, D. J., Klein, A. S., Bulkley, G. B., Bao, C., Noble, P. W., Lane, M. D., & Diehl, A. M. (1998). Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 12(1), 57–65.

Lumeng, C. N., Bodzin, J. L., & Saltiel, A. R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of clinical investigation*, 117(1), 175–184. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>

Makki, K., Froguel, P., & Wolowczuk, I. (2013). Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN inflammation*, 2013, 139239. <https://doi.org/10.1155/2013/139239>

Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>

Murano, I., Barbatelli, G., Parisani, V., Latini, C., Muzzonigro, G., Castellucci, M., & Cinti, S. (2008). Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *Journal of lipid research*, 49(7), 1562–1568. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800019-JLR200>

Nishimoto, S., Fukuda, D., Higashikuni, Y., Tanaka, K., Hirata, Y., Murata, C., Kim-Kaneyama, J. R., Sato, F., Bando, M., Yagi, S., Soeki, T., Hayashi, T., Imoto, I., Sakaue, H., Shimabukuro, M., & Sata, M. (2016). Obesity-induced DNA released from adipocytes stimulates chronic adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Science advances*, 2(3), e1501332. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1501332>

Nishimura, S., Manabe, I., Nagasaki, M., Eto, K., Yamashita, H., Ohsugi, M., Otsu, M., Hara, K., Ueki, K., Sugiura, S., Yoshimura, K., Kadowaki, T., & Nagai, R. (2009). CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nature medicine*, 15(8), 914–920. <https://doi.org/10.1038/nm.1964>

Odegaard, J. I., & Chawla, A. (2013). Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science* (New York, N.Y.), 339(6116), 172–177. <https://doi.org/10.1126/science.1230721>

Okamoto, Y., Kihara, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., & Libby, P. (2006). Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic

syndrome. *Clinical science* (London, England : 1979), 110(3), 267–278. <https://doi.org/10.1042/CS20050182>

Ouchi, N., & Walsh, K. (2007). Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 380(1-2), 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.01.026>

Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological reviews*, 98(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>

Rask-Madsen, C., & Kahn, C. R. (2012). Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 32(9), 2052–2059. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.241919>

Rytka, J. M., Wuest, S., Schoenle, E. J., & Konrad, D. (2011). The portal theory supported by venous drainage-selective fat transplantation. *Diabetes*, 60(1), 56–63. <https://doi.org/10.2337/db10-0697>

Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799–806. <https://doi.org/10.1038/414799a>

Schmidt-Arras, D., & Rose-John, S. (2016). IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *Journal of hepatology*, 64(6), 1403–1415. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.004>

Shi, H., Kokoeva, M. V., Inouye, K., Tzameli, I., Yin, H., & Flier, J. S. (2006). TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 116(11), 3015–3025. <https://doi.org/10.1172/JCI28898>

Shoelson, S. E., Lee, J., & Goldfine, A. B. (2006). Inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 116(7), 1793–1801. <https://doi.org/10.1172/JCI29069>

Shoelson, S. E., Lee, J., & Yuan, M. (2003). Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 27 Suppl 3, S49–S52. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802501>

Solinas, G., & Becattini, B. (2016). JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response. *Molecular metabolism*, 6(2), 174–184. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.12.001>

Song, H. Y., Régnier, C. H., Kirschning, C. J., Goeddel, D. V., & Rothe, M. (1997). Tumor necrosis factor (TNF)-mediated kinase cascades: bifurcation of nuclear factor-kappaB and c-jun N-terminal kinase (JNK/SAPK) pathways at TNF receptor-associated factor 2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(18), 9792–9796. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.18.9792>

Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>

Steppan, C. M., & Lazar, M. A. (2002). Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 13(1), 18–23. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(01\)00522-7](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(01)00522-7)

Stienstra, R., van Diepen, J. A., Tack, C. J., Zaki, M. H., van de Veerdonk, F. L., Perera, D., Neale, G. A., Hooiveld, G. J., Hijmans, A., Vroegrijk, I., van den Berg, S., Romijn, J., Rensen, P.

C., Joosten, L. A., Netea, M. G., & Kanneganti, T. D. (2011). Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(37), 15324–15329. <https://doi.org/10.1073/pnas.1100255108>

Talukdar, S., Oh, D. Y., Bandyopadhyay, G., Li, D., Xu, J., McNelis, J., Lu, M., Li, P., Yan, Q., Zhu, Y., Ofrecio, J., Lin, M., Brenner, M. B., & Olefsky, J. M. (2012). Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nature medicine*, 18(9), 1407–1412. <https://doi.org/10.1038/nm.2885>

Tilg, H., & Moschen, A. R. (2014). Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*, 63(9), 1513–1521. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928>

Trayhurn P. (2013). Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiological reviews*, 93(1), 1–21. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2012>

Trayhurn, P., & Wood, I. S. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *The British journal of nutrition*, 92(3), 347–355. <https://doi.org/10.1079/bjn20041213>

Uysal, K. T., Wiesbrock, S. M., Marino, M. W., & Hotamisligil, G. S. (1997). Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*, 389(6651), 610–614. <https://doi.org/10.1038/39335>

Vandanmagsar, B., Youm, Y. H., Ravussin, A., Galgani, J. E., Stadler, K., Mynatt, R. L., Ravussin, E., Stephens, J. M., & Dixit, V. D. (2011). The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature medicine*, 17(2), 179–188. <https://doi.org/10.1038/nm.2279>

Visser, M., Bouter, L. M., McQuillan, G. M., Wener, M. H., & Harris, T. B. (1999). Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, 282(22), 2131–2135. <https://doi.org/10.1001/jama.282.22.2131>

Winer, D. A., Winer, S., Shen, L., Wadia, P. P., Yantha, J., Paltser, G., Tsui, H., Wu, P., Davidson, M. G., Alonso, M. N., Leong, H. X., Glassford, A., Caimol, M., Kenkel, J. A., Tedder, T. F., McLaughlin, T., Miklos, D. B., Dosch, H. M., & Engleman, E. G. (2011). B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nature medicine*, 17(5), 610–617. <https://doi.org/10.1038/nm.2353>

HASTALIKLARIN MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ

