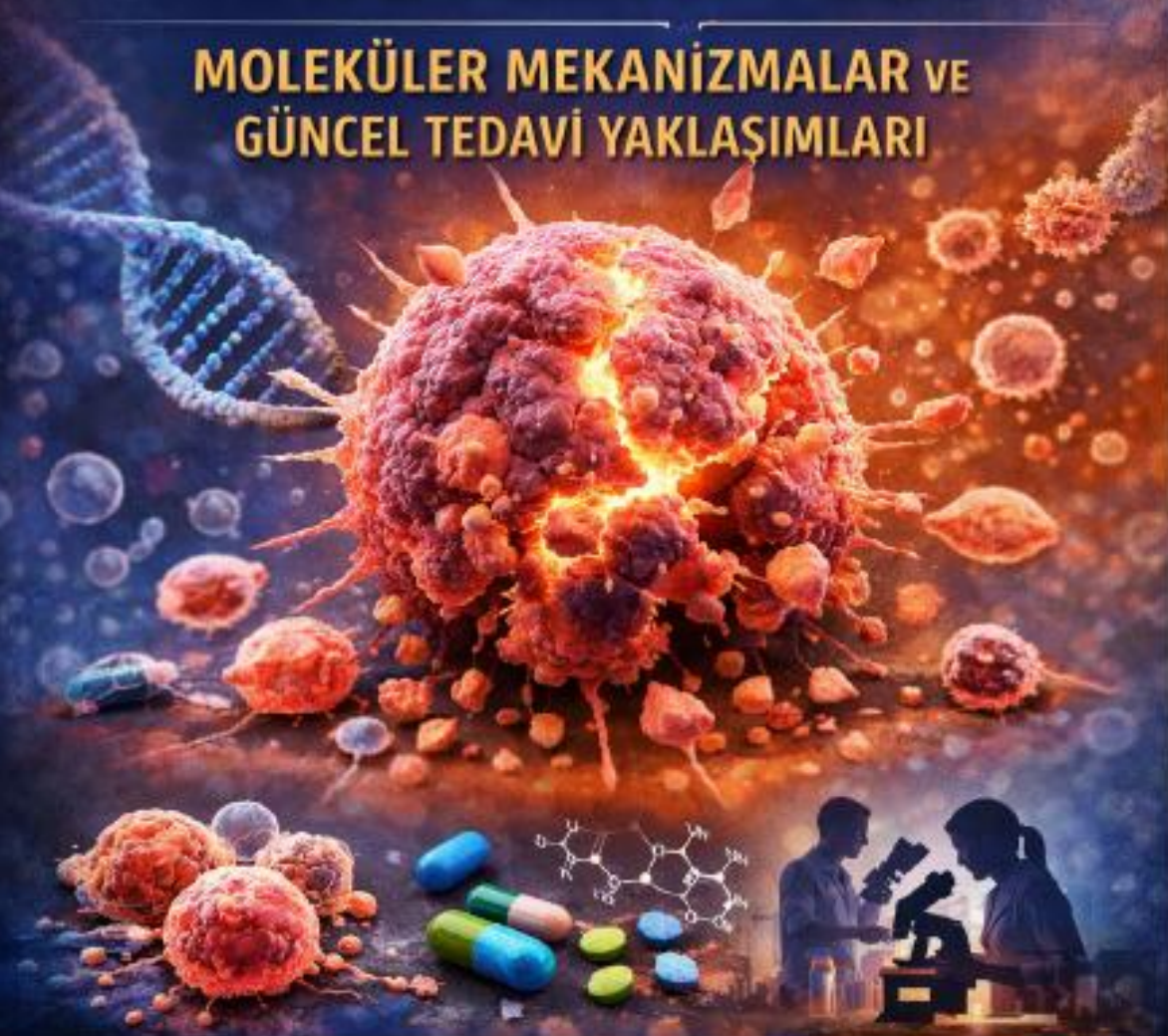


KANSERDE APOPTOZUN HEDEFLENMESİ:

MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE
GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI



Yazar: Doç. Dr. Aysun EKİNCİ
Editör: Prof. Dr. Genap EKİNCİ



BİDGE Yayınları

KANSERDE APOPTOZUN HEDEFLENMESİ: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Yazar: Doç. Dr. Aysun EKİNCİ

Editör: Prof. Dr. Cenap EKİNCİ

ISBN: 978-625-8673-79-1

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 02.02.2026

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



İçindekiler

ÖNSÖZ	7
KISALTMALAR LİSTESİ	9
BÖLÜM 1	11
1. Apoptozun Moleküler Temelleri	11
1.1. Programlanmış Hücre Ölümü Kavramı ve Biyolojik Önemi	11
1.2. Apoptozun Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri	12
1.3. İntrinsik (Mitokondriyal) Apoptoz Yolu	12
1.4. Ekstrinsik (Ölüm Reseptörü) Apoptoz Yolu	13
1.5. Apoptoz, Kanser ve Tedavi Direnci Arasındaki İlişki ...	14
1.6. Bölüm Özeti.....	14
BÖLÜM 2	15
2. Meme Kanserinde Apoptotik Mekanizmalar	15
2.1. Meme Kanserinin Moleküler Heterojenitesi ve Apoptoz	15
2.2. BCL-2 Ailesi Proteinleri ve Meme Kanseri	16
2.3. PI3K/AKT/mTOR Sinyal Yolu ve Apoptoz Baskılanması	16
2.4. Üçlü Negatif Meme Kanserinde Apoptoz ve Direnç Mekanizmaları.....	17
2.5. TRIP13 ve Apoptotik Düzenleme.....	18
2.6. Ferroptoz–Apoptoz Etkileşimi ve Meme Kanseri	18
2.7. Klinik Yansımalar ve Tedavi Stratejileri.....	18

2.8. Bölüm Özeti.....	19
BÖLÜM 3	20
3. Pankreas Kanserinde Apoptoz ve KRAS Hedefleri.....	20
3.1. Pankreas Kanserinin Biyolojik Özellikleri ve Klinik Önemi.....	20
3.2. KRAS Mutasyonları ve Apoptotik Sinyalizasyon	20
3.3. Mitokondriyal Apoptoz ve BCL-2 Ailesi Proteinleri	21
3.4. KRAS ve BCL-2 Hedeflerinin Kombinasyonel Yaklaşımı	22
3.5. Apoptoz, Tümör Mikroçevresi ve Tedavi Direnci	22
3.6. Doğal Bileşikler ve Apoptotik Modülasyon	23
3.7. Klinik Perspektifler ve Gelecek Yönelimler.....	23
3.8. Bölüm Özeti.....	23
BÖLÜM 4	25
4. Glioblastoma Multiforme (GBM) ve Apoptotik Direnç**	25
4.1. Glioblastoma Multiforme'nin Biyolojik Özellikleri.....	25
4.2. GBM'de Apoptozdan Kaçış Mekanizmaları	25
4.3. Glioma Kök Hücreleri ve Apoptotik Direnç.....	26
4.4. Metformin ve AMPK–FOXO3 Ekseni	27
4.5. Apoptoz ve Otofaji Arasındaki Etkileşim	27
4.6. Tedavi Direnci ve Kombinasyon Yaklaşımları	27
4.7. Klinik Perspektifler ve Gelecek Yönelimler.....	28
4.8. Bölüm Özeti.....	28

BÖLÜM 5	29
5. Hematolojik Malignitelerde Apoptozun Hedeflenmesi	29
5.1. Hematolojik Malignitelerde Apoptozun Merkezi Rolü	29
5.2. BCL-2 Ailesi Proteinleri ve Hematolojik Kanserler.....	29
5.3. Venetoklaks: Klinik Bir Dönüm Noktası.....	30
5.4. Direnç Mekanizmaları ve Kombinasyon Tedavileri.....	31
5.5. Sphingosine Kinase ve Apoptoz Regülasyonu	31
5.6. Klinik Perspektifler ve Kişiselleştirilmiş Yaklaşımlar...	32
5.6. Klinik Perspektifler ve Kişiselleştirilmiş Yaklaşımlar...	32
BÖLÜM 6	33
6. Doğal Bileşikler ve Apoptozun Farmakolojik Modülasyonu	33
6.1. Doğal Bileşiklerin Antikanser Potansiyeli.....	33
6.2. Apigenin ve Apoptoz İndüksiyonu	33
6.3. Magnolol ve Ekstrinsik Apoptozun Aktivasyonu	34
6.4. Kurkumin ve Türevleri: Çoklu Yolak Modülasyonu	34
6.5. Guggulsterone ve Apoptotik Sinyalizasyon	35
6.6. Kombinasyon Tedavileri ve Doğal Ajanlar	35
6.7. Klinik Potansiyel ve Gelecek Perspektifler	36
6.8. Bölüm Özeti.....	36
BÖLÜM 7	37
7. Tedavi Direnci, Tümör Mikroçevresi ve Kombinasyon Yaklaşımları	37
7.1. Kanser Tedavisinde Direnç Kavramı.....	37
7.2. Apoptozdan Kaçış ve Çoklu İlaç Direnci (MDR)	37

7.3. Tümör Mikroçevresi ve Apoptotik Yanıtın Baskılanması	38
7.4. Metabolik Yeniden Programlanma ve Apoptoz.....	39
7.5. Kombinasyon Tedavileri: Rasyonel Yaklaşımlar.....	39
7.6. Klinik Uygulamalar ve Zorluklar	39
7.7. Gelecek Perspektifler.....	40
7.8. Bölüm Özeti.....	40
BÖLÜM 8	41
8. Gelecek Perspektifler ve Kişiselleştirilmiş Apoptoz Temelli Tedaviler.....	41
8.1. Kanser Tedavisinde Paradigma Değişimi ve Apoptoz... ..	41
8.2. Omik Teknolojiler ve Apoptotik Ağların Haritalanması.....	41
8.3. Biyobelirteçler ve Tedavi Yanıtının Öngörülmesi	42
8.4. Apoptoz, Diğer Hücre Ölüm Mekanizmaları ve Entegratif Yaklaşımlar.....	43
8.5. Yapay Zekâ, Sistem Biyolojisi ve Apoptoz	43
8.6. Klinik Translasyon ve Etik Boyutlar	44
8.7. Geleceğe Bakış: Apoptozun Klinik Onkolojideki Yeri..	44
8.8. Bölüm Özeti ve Kitabın Genel Değerlendirmesi.....	44
KAYNAKÇA	45

ÖNSÖZ

Kanser, hücresel homeostazın bozulması sonucu ortaya çıkan, çok basamaklı ve çok boyutlu bir hastalık grubudur. Son yıllarda kanser biyolojisine ilişkin bilgi birikiminin artması, hastalığın yalnızca kontrolsüz hücre proliferasyonu ile değil; aynı zamanda programlanmış hücre ölüm mekanizmalarından kaçış ile karakterize olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Bu bağlamda apoptoz, hem tümör gelişiminin anlaşılmasında hem de modern tedavi stratejilerinin şekillendirilmesinde merkezi bir konuma sahiptir.

Bu kitap, apoptozun moleküler temellerini ve kanser biyolojisindeki kritik rolünü, güncel bilimsel literatür ışığında kapsamlı ve sistematik bir biçimde ele almak amacıyla hazırlanmıştır. İntrinsik ve ekstrinsik apoptotik yolların ayrıntılı olarak incelenmesinin ardından, farklı kanser türlerinde apoptozun nasıl yeniden programlandığı ve bu durumun tedavi direnci ile nasıl ilişkilendiği, kanser türlerine özgü örnekler üzerinden tartışılmıştır. Meme kanseri, pankreas kanseri, glioblastoma multiforme ve hematolojik maligniteler başta olmak üzere çeşitli tümör tiplerinde apoptotik mekanizmaların rolü, moleküler ve klinik düzeyde ele alınmıştır.

Kitabın hazırlanmasında, son on yıl içerisinde yayımlanmış, yüksek etki değerine sahip ve alanında referans kabul edilen çalışmalar esas alınmıştır. Metin boyunca apoptozun yalnızca tek bir

hücre ölüm yolu olarak değil; ferroptoz, otofaji ve diğer düzenlenmiş hücre ölüm mekanizmalarıyla etkileşim içinde olan dinamik bir ağın parçası olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca apoptoz temelli tedavi yaklaşımlarının, kişiselleştirilmiş onkoloji perspektifi içinde nasıl değerlendirilebileceğine ilişkin güncel yaklaşımlara yer verilmiştir. Bu eser; tıp, biyoloji, biyokimya ve moleküler onkoloji alanlarında çalışan araştırmacılar, lisansüstü öğrenciler ve klinisyenler için hem temel bir başvuru kaynağı hem de güncel gelişmeleri bütüncül bir bakış açısıyla sunan bir akademik monografi olarak tasarlanmıştır. Kitabın, apoptozun kanser biyolojisindeki yerini daha derinlemesine anlamaya ve gelecekte geliştirilecek tedavi stratejilerine bilimsel bir zemin oluşturmaya katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Bilimsel ilerlemenin kolektif bir çabanın ürünü olduğu bilinciyle, bu alana katkı sunan tüm araştırmacılara ve yayımlanan çalışmalarıyla bu kitabın oluşmasına temel teşkil eden bilim insanlarına teşekkür ederiz.

Prof. Dr. Cenap EKİNCİ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Histoloji ve Embriyoloji AD

KISALTMALAR LİSTESİ

ABC – ATP-Binding Cassette

AKT – Protein Kinaz B

AML – Akut Miyeloid Lösemi

AMPK – AMP-Aktive Protein Kinaz

Apaf-1 – Apoptotic Protease Activating Factor-1

BAX – Bcl-2 Associated X Protein

BAK – Bcl-2 Antagonist/Killer

BCL-2 – B-cell Lymphoma 2

BCL-XL – B-cell Lymphoma Extra Large

BH3 – Bcl-2 Homology 3

CAD – Caspase-Activated DNase

c-FLIP – Cellular FLICE-like Inhibitory Protein

CLL / KLL – Kronik Lenfositik Lösemi

DISC – Death-Inducing Signaling Complex

DNA – Deoksiribonükleik Asit

DR5 – Death Receptor 5

ER – Endoplazmik Retikulum

FOXO3 – Forkhead Box O3

GBM – Glioblastoma Multiforme

GSC – Glioma Stem Cell (Glioma Kök Hücresi)

HIF-1 α – Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha

IAP – Inhibitor of Apoptosis Protein

KRAS – Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene

KRAS^(G12D) – KRAS G12D Mutasyonu

MAPK – Mitogen-Activated Protein Kinase

MCL-1 – Myeloid Cell Leukemia 1

MDR – Multidrug Resistance (Çoklu İlaç Direnci)

MOMP – Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization

mTOR – Mechanistic Target of Rapamycin

NF- κ B – Nuclear Factor Kappa B

PARP – Poly (ADP-ribose) Polymerase

PDAC – Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

PI3K – Phosphoinositide 3-Kinase

ROS – Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)

SK1 – Sphingosine Kinase 1

STAT3 – Signal Transducer and Activator of Transcription 3

TAM – Tumor-Associated Macrophage

TNBC – Triple-Negative Breast Cancer

TRAIL – TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand

TRIP13 – Thyroid Hormone Receptor Interactor 13

USP7 – Ubiquitin-Specific Protease 7

XIAP – X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein

14-3-3 ζ – 14-3-3 Zeta Protein (apoptoz ve hücre sinyalizasyonunda görevli adaptor protein)

BÖLÜM 1

1. Apoptozun Moleküler Temelleri

1.1. Programlanmış Hücre Ölümü Kavramı ve Biyolojik Önemi

Çok hücreli organizmalarda doku homeostazının sağlanması, hücre proliferasyonu ile hücre ölümünün dengeli bir şekilde düzenlenmesine bağlıdır. Bu bağlamda apoptoz, fizyolojik ve patolojik süreçlerde merkezi rol oynayan, enerji bağımlı ve genetik olarak programlanmış bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Apoptoz, embriyogenezden immün sistem olgunlaşmasına, hasarlı hücrelerin eliminasyonundan tümör baskılanmasına kadar geniş bir biyolojik yelpazede işlev görmektedir (Kashyap, Garg & Goel, 2021).

Apoptozun temel ayırt edici özelliği, hücresel içeriğin çevre dokuya zarar vermeden kontrollü biçimde ortadan kaldırılmasıdır. Nekrozdan farklı olarak, apoptoz sırasında hücre membran bütünlüğü büyük ölçüde korunur; hücre büzüşmesi, kromatin yoğunlaşması ve apoptotik cisimciklerin oluşumu gözlenir. Bu süreç, inflamatuvar yanıt oluşturmaksızın fagositik hücreler tarafından temizlenme ile sonuçlanır (Xu, Lai & Hua, 2019).

Kanser biyolojisi açısından bakıldığında, apoptozdan kaçış “kanserinin temel özellikleri” arasında yer almakta olup, tümör hücrelerinin sınırsız proliferasyon yeteneği kazanmasında kritik bir basamak olarak kabul edilmektedir (Moyer, Tanaka & Cheng, 2025). Bu nedenle apoptozun moleküler temellerinin ayrıntılı biçimde anlaşılması, hedefe yönelik antikanser tedavilerin geliştirilmesi açısından stratejik önem taşımaktadır.

1.2. Apoptozun Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

Apoptozun morfolojik süreci belirli ve tekrarlanabilir basamaklardan oluşur. Erken evrede hücre hacminde küçülme (cell shrinkage), sitoplazmik yoğunlaşma ve membran blebbing gözlenirken; geç evrede nükleer fragmentasyon, DNA parçalanması ve apoptotik cisimciklerin oluşumu meydana gelir. Bu cisimcikler, fosfatidilserin ekspresyonu sayesinde makrofajlar tarafından tanınarak fagosite edilir (Lossi, 2022).

Biyokimyasal düzeyde apoptoz, kaspaz adı verilen sistein proteazlarının ardışık aktivasyonu ile yürütülür. Kaspazlar, substrat özgüllüklerine göre başlatıcı (initiator) ve yürütücü (executioner) kaspazlar olarak sınıflandırılır. Başlatıcı kaspazlar (kaspaz-8, -9), apoptotik sinyallerin alınmasında rol oynarken; yürütücü kaspazlar (kaspaz-3, -6, -7) hücrel proteinleri parçalayarak hücre ölümünü tamamlar (Kashyap et al., 2021).

DNA fragmentasyonu, kaspaz-aktif DNaz (CAD) aracılığıyla gerçekleşir ve apoptozun moleküler imzalarından biri olarak kabul edilir. Ayrıca PARP (poly ADP-ribose polymerase) gibi DNA onarım proteinlerinin kaspazlar tarafından parçalanması, hücrenin geri dönüşsüz ölüm kararını pekiştirir (Morana, Wood & Gregory, 2022).

1.3. İntrinsik (Mitokondriyal) Apoptoz Yolu

İntrinsik apoptoz yolu, hücre içi stres sinyallerine yanıt olarak aktive edilen mitokondri merkezli bir mekanizmadır. DNA hasarı, oksidatif stres, hipoksi, endoplazmik retikulum stresi ve onkogen aktivasyonu bu yolun başlıca tetikleyicileri arasında yer alır (Lossi, 2022). Bu yolun temel düzenleyicileri BCL-2 protein ailesidir. Bu aile, anti-apoptotik (BCL-2, BCL-XL, MCL-1) ve pro-apoptotik (BAX, BAK, BID, BIM, PUMA, NOXA) üyelerden oluşur. Hücrel kader, bu proteinler arasındaki dengeye bağlıdır.

Pro-apoptotik sinyallerin baskın hâle gelmesi durumunda mitokondri dış membran permeabilizasyonu (MOMP) gerçekleşir (Roberts, Wei & Huang, 2021). MOMP sonrası sitokrom c sitozole salınır ve Apaf-1 ile birleşerek apoptosom kompleksini oluşturur. Bu kompleks, kaspaz-9'un aktivasyonunu sağlar ve yürütücü kaspazların aktive edilmesiyle apoptoz geri dönüşsüz bir şekilde ilerler (Kashyap et al., 2021).

Kanser hücrelerinde sıklıkla anti-apoptotik BCL-2 proteinlerinin aşırı ekspresyonu gözlenir. Bu durum mitokondriyal geçirgenliği engelleyerek hücrelerin apoptozdan kaçmasına yol açar. BCL-2 inhibitörleri (örneğin venetoklaks), bu dengenin yeniden kurulmasını hedefleyen modern tedavi yaklaşımlarının temelini oluşturur (Becker et al., 2024).

1.4. Ekstrinsik (Ölüm Reseptörü) Apoptoz Yolu

Ekstrinsik yol, hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerinin ligant bağlanmasıyla aktive edilir. Fas (CD95), TNF reseptörü ve TRAIL reseptörleri bu yolun başlıca bileşenleridir. Ligant-reseptör etkileşimi, ölüm indükleyici sinyal kompleksi (DISC) oluşumuna yol açar ve kaspaz-8 aktivasyonu ile süreç başlar (Lossi, 2022). Aktive edilen kaspaz-8, doğrudan yürütücü kaspazları aktive edebileceği gibi BID proteininin kırılması yoluyla intrinsik yolu da tetikleyebilir. Bu çapraz konuşma, hücrel ölüm yanıtının güçlendirilmesini sağlar (Binju et al., 2019).

Kanser hücrelerinde ekstrinsik yol sıklıkla c-FLIP gibi inhibitör proteinlerin aşırı ekspresyonu ile baskılanır. Bu durum TRAIL bazlı tedavilerin etkinliğini sınırlayan önemli bir direnç mekanizmasıdır. Güncel çalışmalar, ekstrinsik yolun farmakolojik olarak yeniden duyarlı hâle getirilebileceğini göstermektedir (Valentini et al., 2023).

1.5. Apoptoz, Kanser ve Tedavi Direnci Arasındaki İlişki

Apoptozun baskılanması, tümör hücrelerinin hayatta kalmasını kolaylaştırmakla kalmaz; aynı zamanda kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik ajanlara karşı direnç gelişimine de katkıda bulunur. DNA hasarına yanıt olarak apoptozun aktive edilememesi, tümör hücrelerinin genetik instabilitesini artırarak daha agresif fenotiplere yol açar (Morana et al., 2022). Tümör mikroçevresi, hipoksi ve besin kısıtı gibi stres faktörleri aracılığıyla apoptoz yollarını yeniden programlayabilir. Bu bağlamda, anti-apoptotik sinyallerin baskın hâle gelmesi tedavi başarısızlıklarının temel nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Al-Akra et al., 2019).

Bu nedenle modern onkolojide apoptoz, yalnızca bir biyolojik fenomen değil; aynı zamanda terapötik bir hedef olarak ele alınmaktadır. Apoptotik yolların farmakolojik modülasyonu, kanser tedavisinde kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Moyer et al., 2025).

1.6. Bölüm Özeti

Bu bölümde apoptozun temel biyolojik özellikleri, intrinsik ve ekstrinsik yolları ile kanser biyolojisindeki merkezi rolü ayrıntılı biçimde ele alınmıştır. Apoptozdan kaçışın tümör gelişimi ve tedavi direnci ile olan ilişkisi, sonraki bölümlerde kanser türlerine özgü örneklerle daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

BÖLÜM 2

2. Meme Kanserinde Apoptotik Mekanizmalar

2.1. Meme Kanserinin Moleküler Heterojenitesi ve Apoptoz

Meme kanseri, moleküler düzeyde belirgin heterojenite gösteren ve bu nedenle biyolojik davranışı, tedaviye yanıtı ve prognozu büyük ölçüde değişkenlik arz eden bir malignitedir. Güncel sınıflandırmalar meme kanserini; hormon reseptörü pozitif (ER/PR+), HER2 pozitif ve üçlü negatif meme kanseri (TNBC) olmak üzere başlıca alt gruplara ayırmaktadır.

Bu alt tipler arasındaki temel farklardan biri, apoptotik yolların aktivasyon düzeyi ve düzenlenme biçimidir (Sung et al., 2021). Apoptoz, meme epitel dokusunun fizyolojik yenilenmesinde önemli rol oynarken, malign transformasyon sürecinde bu mekanizmanın baskılanması tümör gelişiminin temel basamaklarından biri olarak kabul edilmektedir.

Meme kanseri hücrelerinde apoptozdan kaçış, genetik mutasyonlar, epigenetik değişiklikler ve sinyal yollarındaki yeniden programlanma sonucu ortaya çıkmaktadır (Binju et al., 2019). Özellikle anti-apoptotik proteinlerin aşırı ekspresyonu ve pro-apoptotik sinyallerin baskılanması, meme kanserinin progresyonu ve tedaviye direnç gelişiminde merkezi rol oynamaktadır. Bu nedenle apoptotik mekanizmaların ayrıntılı biçimde anlaşılması, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Miricescu et al., 2021).

2.2. BCL-2 Ailesi Proteinleri ve Meme Kanseri

BCL-2 protein ailesi, meme kanserinde apoptoz regülasyonunun temel belirleyicilerinden biridir. Bu proteinler mitokondriyal dış membran permeabilitesini kontrol ederek intrinsik apoptotik yolun aktivasyonunu doğrudan etkiler. Meme kanserinde özellikle BCL-2 ve BCL-XL gibi anti-apoptotik üyelerin aşırı ekspresyonu sıklıkla rapor edilmiştir (Suvarna, Singh & Murahari, 2019).

Hormon reseptörü pozitif meme kanserlerinde BCL-2 ekspresyonu genellikle yüksek düzeyde olup, bu durum paradoksal biçimde bazı çalışmalarda daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bunun nedeni, BCL-2 ekspresyonunun hormon bağımlı proliferasyonla birlikte seyretmesi ve daha diferansiye tümör fenotipini yansıtmaması olarak açıklanmaktadır (Miricescu et al., 2021). Buna karşın, üçlü negatif meme kanserinde (TNBC) BCL-XL ve MCL-1 gibi proteinlerin baskınlığı, agresif biyolojik davranış ve tedavi direnci ile ilişkilendirilmektedir.

BCL-2 ailesinin farmakolojik olarak hedeflenmesi, meme kanserinde apoptozu yeniden aktive etmeye yönelik umut verici bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Ancak tek başına BCL-2 inhibisyonunun sınırlı etkinliği, kombinasyon tedavilerinin gerekliliğini ortaya koymuştur (Valentini et al., 2023).

2.3. PI3K/AKT/mTOR Sinyal Yolu ve Apoptoz Baskılanması

PI3K/AKT/mTOR sinyal yolu, meme kanserinde hücre proliferasyonu, metabolizma ve hayatta kalma sinyallerinin düzenlenmesinde merkezi rol oynar. Bu yolun aşırı aktivasyonu, apoptotik mekanizmaların baskılanmasına ve hücrelerin tedaviye direnç kazanmasına yol açmaktadır (Miricescu et al., 2021). AKT aktivasyonu, BAD gibi pro-apoptotik BCL-2 ailesi üyelerinin fosforilasyonu yoluyla mitokondriyal apoptozu inhibe eder. Ayrıca

AKT, FOXO transkripsiyon faktörlerini inaktive ederek pro-apoptotik genlerin ekspresyonunu baskılar. mTOR aktivasyonu ise hücrel büyüme ve protein sentezini artırarak tümör progresyonunu destekler (Ashrafizadeh et al., 2020).

Meme kanserinde PI3K mutasyonları ve PTEN kaybı sık görülen genetik olaylar olup, bu değişiklikler apoptotik yanıtın zayıflamasına neden olur. Bu nedenle PI3K/AKT/mTOR yolunun hedeflenmesi, apoptozun yeniden aktive edilmesi açısından önemli bir terapötik yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Miricescu et al., 2021).

2.4. Üçlü Negatif Meme Kanserinde Apoptoz ve Direnç Mekanizmaları

Üçlü negatif meme kanseri, hormon reseptörleri ve HER2 ekspresyonunun olmaması nedeniyle hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu bir alt tiptir. Bu alt tipte apoptozdan kaçış mekanizmaları belirgin şekilde aktive olmuş durumdadır ve bu durum agresif klinik seyirle ilişkilidir (Yao et al., 2017). TNBC hücrelerinde c-FLIP, survivin ve XIAP gibi apoptoz inhibitörlerinin aşırı ekspresyonu, hem intrinsik hem de ekstrinsik apoptotik yolların baskılanmasına yol açar. Ayrıca ABC taşıyıcı proteinlerin artışı, kemoterapötik ajanların hücre dışına atılmasını sağlayarak dolaylı biçimde apoptotik yanıtı zayıflatır (Duan et al., 2023).

Son yıllarda TNBC’de ferroptoz, nekroptoz ve apoptoz arasındaki etkileşimler yoğun şekilde araştırılmaktadır. Bu hücre ölüm mekanizmalarının birlikte hedeflenmesi, dirençli tümör hücrelerinin eliminasyonu açısından yeni fırsatlar sunmaktadır (An et al., 2024).

2.5. TRIP13 ve Apoptotik Düzenleme

TRIP13 (thyroid hormone receptor interactor 13), son yıllarda meme kanserinde prognostik ve terapötik bir hedef olarak öne çıkan bir proteindir. TRIP13' n aşırı ekspresyonu, hücre döngüsü kontrolünün bozulması, DNA hasar yanıtının zayıflaması ve apoptozun baskılanması ile ilişkilendirilmiştir (Lan et al., 2022).

Meme kanseri hücrelerinde TRIP13, c-FLIP stabilitesini artırarak ekstrasik apoptotik yolun inhibisyonuna katkıda bulunur. Ayrıca USP7 ile etkileşimi yoluyla apoptotik proteinlerin ubiquitinasyonunu düzenlediği gösterilmiştir. TRIP13 hedeflenmesi, apoptozun yeniden aktive edilmesine ve tümör hücrelerinin tedaviye duyarlılığının artırılmasına olanak tanımaktadır (Sun et al., 2024).

Bu bulgular, TRIP13' n yalnızca bir biyobelirteç değil, aynı zamanda doğrudan hedeflenebilir bir moleküler düzenleyici olduğunu ortaya koymaktadır.

2.6. Ferroptoz–Apoptoz Etkileşimi ve Meme Kanseri

Ferroptoz, demir bağımlı lipid peroksidasyonu ile karakterize edilen düzenlenmiş bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Meme kanserinde ferroptoz ve apoptoz arasındaki etkileşim, hücre ölüm yanıtının karmaşıklığını artırmaktadır (Bai et al., 2019).

Bazı çalışmalarda ferroptozun indüklenmesi, apoptotik yolakların aktivasyonunu kolaylaştırmakta; bazı durumlarda ise apoptozdan bağımsız hücre ölümü sağlamaktadır. Bu  ift yönlü etkileşim, özellikle tedaviye dirençli meme kanseri alt tiplerinde yeni kombinasyon stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (An et al., 2024).

2.7. Klinik Yansımalar ve Tedavi Stratejileri

Meme kanserinde apoptotik mekanizmaların hedeflenmesi, klasik kemoterapiye ek olarak hedefe yönelik ve immünoterapötik

yaklaşımlarla birlikte değerlendirilmektedir. BCL-2 inhibitörleri, PI3K/AKT/mTOR yol inhibitörleri ve ölüm reseptör agonistleri bu stratejilerin başlıca örnekleridir (Valentini et al., 2023). Kombinasyon tedavileri, apoptotik eşik değerini düşürerek tümör hücrelerinin tedaviye yanıtını artırmayı amaçlamaktadır. Bu bağlamda apoptoz, meme kanserinde kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının merkezinde yer almaktadır.

2.8. Bölüm Özeti

Bu bölümde meme kanserinde apoptotik mekanizmalar, moleküler alt tipler, sinyal yolları ve güncel terapötik hedefler çerçevesinde ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Apoptozdan kaçışın meme kanserinin agresif seyri ve tedavi direnci ile olan ilişkisi, sonraki bölümlerde diğer kanser türleri bağlamında karşılaştırmalı olarak tartışılacaktır.

BÖLÜM 3

3. Pankreas Kanserinde Apoptoz ve KRAS Hedefleri

3.1. Pankreas Kanserinin Biyolojik Özellikleri ve Klinik Önemi

Pankreas duktal adenokarsinomu (PDAC), en agresif solid tümörlerden biri olarak kabul edilmekte olup, beş yıllık sağkalım oranlarının %10'un altında seyretmesi nedeniyle küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Hastalığın erken evrede tanı konulamaması, hızlı metastaz potansiyeli ve kemoterapiye karşı belirgin direnç geliştirmesi, bu kötü prognozun başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (Sung et al., 2021).

Pankreas kanserinin moleküler patogenezinde apoptozdan kaçış merkezi bir rol oynamaktadır. Tümör hücreleri, hem intrinsik hem de ekstrinsik apoptotik yolları baskılayarak DNA hasarı ve metabolik stres koşullarında dahi hayatta kalabilmektedir. Bu bağlamda apoptoz mekanizmalarının yeniden aktive edilmesi, pankreas kanserinde etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Moyer, Tanaka & Cheng, 2025).

3.2. KRAS Mutasyonları ve Apoptotik Sinyalizasyon

KRAS mutasyonları, pankreas kanserinin en ayırt edici moleküler özelliklerinden biridir ve olguların yaklaşık %90'ında KRAS geninde aktivasyon mutasyonları saptanmaktadır. Özellikle KRAS^{G12D} mutasyonu, hücre proliferasyonu, metabolizma ve

hayatta kalma sinyallerinin sürekli aktif hâlde tutulmasına neden olmaktadır (Wei et al., 2024).

Aktive KRAS, MAPK ve PI3K/AKT yolaklarını uyararak apoptotik sinyalleri baskılar. Bu durum, mitokondriyal apoptozun inhibisyonu ve hücrelerin kemoterapiye direnç kazanması ile sonuçlanır. KRAS sinyalizasyonunun baskınlığı, pankreas kanserinde apoptozdan kaçışın moleküler temelini oluşturmaktadır (Wei et al., 2024).

Uzun yıllar boyunca KRAS “ilaçlanamaz” (undruggable) bir hedef olarak kabul edilmiş olsa da, son dönemde geliştirilen küçük moleküllü inhibitörler bu paradigmayı değiştirmiştir. KRAS^{G12D} mutasyonunu hedefleyen MRTX1133 gibi ajanlar, pankreas kanserinde apoptozun yeniden aktive edilmesine yönelik yeni umutlar doğurmuştur (Becker et al., 2024).

3.3. Mitokondriyal Apoptoz ve BCL-2 Ailesi Proteinleri

Pankreas kanseri hücrelerinde mitokondriyal apoptoz, anti-apoptotik BCL-2 ailesi proteinlerinin aşırı ekspresyonu nedeniyle baskılanmış durumdadır. BCL-XL ve MCL-1, pankreas tümörlerinde sıklıkla yüksek düzeyde eksprese edilmekte ve pro-apoptotik BAX/BAK aktivasyonunu engellemektedir (Roberts, Wei & Huang, 2021). Bu proteinlerin aşırı aktivitesi, sitokrom c salınımını önleyerek kaspaz kaskadının başlatılmasını engeller. Sonuç olarak pankreas kanseri hücreleri, ciddi genotoksik stres koşullarında dahi apoptozdan kaçabilmektedir. Bu mekanizma, kemoterapiye karşı gelişen primer ve sekonder direncin temel nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Hu et al., 2023).

BCL-2 inhibitörleri, bu dengeyi pro-apoptotik yönde yeniden düzenlemeyi amaçlamaktadır. Venetoklaks, BCL-2’yi seçici olarak inhibe ederek mitokondriyal geçirgenliği artırmakta ve apoptozu tetiklemektedir. Ancak pankreas kanserinde tek başına venetoklaks

kullanımı sınırlı etki göstermiştir; bu durum kombinasyon tedavilerinin gerekliliğini ortaya koymuştur (Becker et al., 2024).

3.4. KRAS ve BCL-2 Hedeflerinin Kombinasyonel Yaklaşımı

Son yıllarda yapılan çalışmalar, KRAS inhibitörleri ile BCL-2 hedefli ajanların birlikte kullanılmasının sinerjistik etki oluşturabileceğini göstermektedir. KRAS^{G12D} inhibitörü MRTX1133 ile venetoklaks kombinasyonu, pankreas kanseri hücrelerinde apoptotik eşik değerini düşürerek belirgin hücre ölümü sağlamıştır (Becker et al., 2024).

Bu kombinasyon, hem proliferatif sinyallerin baskılanması hem de mitokondriyal apoptozun yeniden aktive edilmesi yoluyla çift yönlü etki göstermektedir. KRAS sinyalizasyonunun baskılanması, MCL-1 ekspresyonunun azalmasına katkı sağlarken; venetoklaks BCL-2 aracılı hayatta kalma sinyallerini ortadan kaldırmaktadır (Wei et al., 2024).

Bu bulgular, pankreas kanserinde monoterapilerin yetersizliğini ve rasyonel kombinasyon stratejilerinin önemini açıkça ortaya koymaktadır.

3.5. Apoptoz, Tümör Mikroçevresi ve Tedavi Direnci

Pankreas kanseri, yoğun desmoplastik stroma ve immün baskılayıcı mikroçevre ile karakterizedir. Bu mikroçevre, hipoksi ve besin kısıtı gibi stres faktörleri aracılığıyla apoptotik yolların baskılanmasına katkıda bulunmaktadır (Al-Akra et al., 2019).

Hipoksik koşullar altında HIF-1 α aktivasyonu, anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu artırarak hücrelerin hayatta kalmasını destekler. Ayrıca stromal hücreler tarafından salgılanan sitokinler ve büyüme faktörleri, apoptotik sinyallerin zayıflamasına yol açmaktadır. Bu durum, pankreas kanserinde tedavi direncinin çok boyutlu bir problem olduğunu göstermektedir (Anwanwan et al., 2020).

Bu bağlamda apoptozun yalnızca tümör hücreleri düzeyinde değil, tümör mikroçevresi ile etkileşim içinde değerlendirilmesi gerekmektedir.

3.6. Doğal Bileşikler ve Apoptotik Modülasyon

Son yıllarda pankreas kanserinde doğal bileşiklerin apoptotik yollar üzerindeki etkileri yoğun şekilde araştırılmaktadır. Kurkumin ve türevleri, mitokondriyal apoptozu aktive ederek pankreas kanseri hücrelerinde hücre ölümünü indükleyebilmektedir (Ashrafizadeh et al., 2020).

Bu bileşiklerin tek başına sınırlı biyoyararlanıma sahip olması, nanoteknolojik taşıyıcı sistemler ve kombinasyon tedavileri ile aşılmaya çalışılmaktadır. Doğal ajanların klasik kemoterapilerle birlikte kullanılması, apoptotik yanıtın güçlendirilmesine katkı sağlayabilir (Ranaware et al., 2018).

3.7. Klinik Perspektifler ve Gelecek Yönelimler

Pankreas kanserinde apoptozu hedefleyen tedaviler henüz erken klinik aşamalarda olsa da, elde edilen veriler umut vericidir. KRAS hedefli ajanların klinik kullanıma girmesi, pankreas kanseri tedavisinde paradigma değişikliğine yol açma potansiyeline sahiptir (Wei et al., 2024).

Gelecekte, hastaya özgü moleküler profillemeye dayalı olarak apoptotik yolların hedeflenmesi, pankreas kanserinde kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının temelini oluşturacaktır. Bu süreçte apoptoz, tedavi başarısının belirleyici unsurlarından biri olmaya devam edecektir (Moyer et al., 2025).

3.8. Bölüm Özeti

Bu bölümde pankreas kanserinde apoptozun baskılanma mekanizmaları, KRAS mutasyonlarının rolü ve güncel hedefe

yönelik tedavi stratejileri ayrıntılı biçimde ele alınmıştır. Apoptozun yeniden aktive edilmesine yönelik kombinasyon yaklaşımları, bu ölümcül hastalıkta tedavi başarısının artırılması açısından önemli bir potansiyel taşımaktadır.

BÖLÜM 4

4. Glioblastoma Multiforme (GBM) ve Apoptotik Direnç**

4.1. Glioblastoma Multiforme'nin Biyolojik Özellikleri

Glioblastoma multiforme (GBM), erişkinlerde görülen en agresif primer beyin tümörü olup, Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre derece IV gliomalar arasında yer almaktadır. Standart tedavi yaklaşımlarına (cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve temozolomid temelli kemoterapi) rağmen median sağkalım süresinin 12–15 ay ile sınırlı olması, GBM'nin biyolojik olarak son derece dirençli bir tümör olduğunu göstermektedir (Sung et al., 2021).

GBM'nin bu dirençli doğası, yüksek intratümöral heterojenite, kan-beyin bariyeri, tümör mikroçevresi ve özellikle programlanmış hücre ölüm mekanizmalarındaki bozulmalarla yakından ilişkilidir. Apoptozdan kaçış, GBM hücrelerinin tedaviye direnç kazanmasında merkezi bir rol oynamakta ve bu durum hastalığın agresif seyriyle doğrudan bağlantılıdır (Moyer, Tanaka & Cheng, 2025).

4.2. GBM'de Apoptozdan Kaçış Mekanizmaları

GBM hücrelerinde hem intrinsik hem de ekstrinsik apoptotik yolların baskılandığı gösterilmiştir. Anti-apoptotik BCL-2 ailesi proteinlerinin (özellikle BCL-XL ve MCL-1) aşırı ekspresyonu, mitokondriyal geçirgenliği engelleyerek sitokrom c salınımını

önlemektedir. Bu durum kaspaz aktivasyonunun bloke edilmesine ve hücrelerin ölüm sinyallerine direnç göstermesine yol açmaktadır (Roberts, Wei & Huang, 2021).

Ek olarak, p53 tümör baskılayıcı genindeki mutasyonlar GBM'de oldukça yaygındır. p53 fonksiyon kaybı, DNA hasarına yanıt olarak apoptozun aktive edilememesine neden olur. Bu durum genetik instabilitenin artmasına ve tümör progresyonunun hızlanmasına katkı sağlamaktadır (Anwanwan et al., 2020).

GBM hücrelerinde ayrıca ölüm reseptörü yollarının da baskılandığı gösterilmiştir. c-FLIP ve survivin gibi inhibitör proteinlerin aşırı ekspresyonu, ekstrinsik apoptotik sinyallerin etkisiz hâle gelmesine neden olmaktadır (Binju et al., 2019).

4.3. Glioma Kök Hücreleri ve Apoptotik Direnç

GBM'nin tedaviye dirençli yapısının temel nedenlerinden biri, glioma kök hücreleri (GSC'ler) olarak adlandırılan hücre alt popülasyonunun varlığıdır. Bu hücreler, kendini yenileme kapasitesi, farklılaşma potansiyeli ve klasik tedavilere karşı yüksek direnç özellikleri ile karakterizedir (Sato et al., 2012).

GSC'lerde apoptotik eşik değeri oldukça yüksektir. Anti-apoptotik proteinlerin aşırı ekspresyonu ve DNA onarım mekanizmalarının etkinliği, bu hücrelerin radyoterapi ve kemoterapiye karşı hayatta kalmasını sağlar. Bu durum, tümör nüksünün en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Sunayama et al., 2011).

Apoptozdan kaçışın yanı sıra GSC'lerde otofaji mekanizmasının da aktif olduğu gösterilmiştir. Otofaji, stres koşullarında hücrelerin hayatta kalmasını destekleyen bir adaptasyon mekanizması olarak işlev görmektedir. Bu iki yolak arasındaki etkileşim, GBM tedavisinde hedeflenmesi gereken karmaşık bir ağ oluşturmaktadır (Zhang, Cui & Wang, 2023).

4.4. Metformin ve AMPK–FOXO3 Ekseni

Metformin, tip 2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir biguanid olup, son yıllarda antikanser etkileri nedeniyle yoğun ilgi görmektedir. GBM hücrelerinde metforminin, AMP-aktif protein kinaz (AMPK) yolunu aktive ederek apoptotik yanıtı artırdığı gösterilmiştir (Sato et al., 2012).

AMPK aktivasyonu, FOXO3 transkripsiyon faktörünün nükleer lokalizasyonunu artırarak pro-apoptotik genlerin ekspresyonunu indükler. Bu mekanizma, özellikle glioma kök hücrelerinde apoptotik duyarlılığın artırılmasında kritik rol oynamaktadır (Sunayama et al., 2011). Ayrıca metforminin, mTOR sinyal yolunu baskılayarak hücresel proliferasyonu azalttığı ve otofaji–apoptoz dengesini apoptotik yönde kaydıracağı bildirilmiştir.

Bu özellikler, metformini GBM tedavisinde potansiyel bir adjuvan ajan hâline getirmektedir (Moretti et al., 2023).

4.5. Apoptoz ve Otofaji Arasındaki Etkileşim

GBM hücrelerinde apoptoz ve otofaji arasındaki ilişki, hücresel kaderin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Otofaji, bazı koşullarda hücre ölümünü destekleyici bir mekanizma olarak işlev görürken, GBM’de sıklıkla hücrelerin hayatta kalmasını destekleyen bir adaptasyon yanıtı olarak ortaya çıkmaktadır (Zhang et al., 2023).

Otofajinin aşırı aktivasyonu, apoptotik yolların baskılanmasına ve tedavi direncinin artmasına neden olabilir. Bu nedenle otofaji inhibitörleri ile apoptoz indükleyicilerin birlikte kullanılması, GBM tedavisinde rasyonel bir kombinasyon stratejisi olarak değerlendirilmektedir (Moyer et al., 2025).

4.6. Tedavi Direnci ve Kombinasyon Yaklaşımları

GBM’de tedavi direnci çok faktörlü bir olgudur. Kan-beyin bariyeri, ilaçların tümör dokusuna ulaşmasını sınırlandırırken; tümör

mikroçevresi ve hipoksik koşullar apoptotik yanıtı zayıflatmaktadır. Bu nedenle monoterapilerin başarısı sınırlı kalmaktadır (Al-Akra et al., 2019).

Son yıllarda apoptozu hedefleyen ajanların, metabolik düzenleyiciler ve epigenetik modölatörlerle kombinasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Bu yaklaşımlar, apoptotik eşik değerinin düşürülmesini ve dirençli hücre popülasyonlarının elimine edilmesini amaçlamaktadır (Moyer et al., 2025).

4.7. Klinik Perspektifler ve Gelecek Yönelimler

GBM tedavisinde apoptozun hedeflenmesi, henüz klinik uygulamada sınırlı başarı göstermiş olsa da, prelinik veriler umut vericidir. Özellikle glioma kök hücrelerini hedefleyen stratejiler, uzun dönemli tedavi başarısı açısından kritik öneme sahiptir (Sato et al., 2012).

Gelecekte, moleküler profillemeye dayalı hasta seçimi ve apoptoz–otofaji dengesini hedefleyen kombinasyon tedavileri, GBM tedavisinde yeni bir dönemin kapılarını aralayabilir.

4.8. Bölüm Özeti

Bu bölümde GBM’de apoptozdan kaçış mekanizmaları, glioma kök hücrelerinin rolü ve metformin temelli metabolik müdahaleler ayrıntılı biçimde ele alınmıştır. GBM’nin yüksek apoptotik direnç göstermesi, bu tümör tipinde çoklu hedefli tedavi stratejilerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

BÖLÜM 5

5. Hematolojik Malignitelerde Apoptozun Hedeflenmesi

5.1. Hematolojik Malignitelerde Apoptozun Merkezi Rolü

Hematolojik maligniteler; lösemiler, lenfomalar ve multipl miyelom gibi kemik iliği ve lenfoid dokudan köken alan heterojen bir hastalık grubunu kapsamaktadır. Bu malignitelerin biyolojisinde apoptoz, hücre sayısının fizyolojik sınırlar içinde tutulması ve immün homeostazın sağlanması açısından kritik öneme sahiptir. Normal hematopoezde hücrelerin yaşam süresi sıkı biçimde düzenlenirken, malign transformasyon sürecinde apoptotik yolların baskılanması patolojik hücre birikimine yol açmaktadır (Moyer, Tanaka & Cheng, 2025).

Hematolojik kanserlerin önemli bir kısmı, intrinsik apoptotik yolun baskılanması ile karakterizedir. Özellikle anti-apoptotik BCL-2 ailesi proteinlerinin aşırı ekspresyonu, malign hücrelerin kemoterapiye ve immün aracılı hücre ölümüne direnç kazanmasında temel mekanizma olarak kabul edilmektedir (Roberts, Wei & Huang, 2021). Bu nedenle apoptozun farmakolojik olarak hedeflenmesi, hematolojik malignitelerde tedavi paradigmasını kökten değiştirmiştir.

5.2. BCL-2 Ailesi Proteinleri ve Hematolojik Kanserler

BCL-2 proteini ilk kez foliküler lenfomada tanımlanmış ve t(14;18) kromozomal translokasyonu ile aşırı eksprese edildiği

gösterilmiştir. Bu keşif, apoptozun kanser biyolojisindeki rolünü ortaya koyan dönüm noktalarından biri olarak kabul edilmektedir. BCL-2 aşırı ekspresyonu, hücre proliferasyonunu artırmaktan ziyade hücre ölümünü engelleyerek malign hücre birikimine yol açmaktadır (Suvarna, Singh & Murahari, 2019).

Akut miyeloid lösemi (AML), kronik lenfositik lösemi (KLL) ve bazı non-Hodgkin lenfoma alt tiplerinde BCL-2 ekspresyonunun yüksek olduğu bildirilmiştir. Buna karşın MCL-1 ve BCL-XL gibi diğer anti-apoptotik proteinlerin ekspresyon düzeyi, hastalığın alt tipine ve genetik özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir (Roberts et al., 2021).

Bu heterojen yapı, tek bir anti-apoptotik proteinin hedeflenmesinin neden her hastada aynı klinik yanıt oluşturmadığını açıklamaktadır.

5.3. Venetoklaks: Klinik Bir Dönüm Noktası

Venetoklaks, seçici bir BCL-2 inhibitörü olarak geliştirilen ve hematolojik malignitelerde klinik kullanıma giren ilk apoptoz hedefli ajanlardan biridir. Venetoklaksın bağlanma bölgesi, BCL-2'nin BH3 bağlanma oluşunu hedefleyerek pro-apoptotik proteinlerin serbest kalmasını sağlar ve mitokondriyal apoptozu tetikler (Deeks, 2016).

Kronik lenfositik lösemide venetoklaks, özellikle TP53 mutasyonu veya 17p delesyonu bulunan hastalarda yüksek yanıt oranları göstermiştir. Bu hasta grubunda klasik kemoterapilerin sınırlı etkinliği göz önüne alındığında, venetoklaks apoptoz temelli tedavilerin klinik başarısını kanıtlayan önemli bir örnek olarak değerlendirilmektedir (Roberts et al., 2021).

Akut miyeloid lösemide ise venetoklaks, hipometilasyon ajanları veya düşük doz sitarabin ile kombinasyon hâlinde kullanıldığında anlamlı sağkalım avantajı sağlamıştır. Bu kombinasyonlar, özellikle yaşlı ve yoğun kemoterapiye uygun

olmayan hastalar için yeni bir tedavi standardı oluşturmuştur (Hu et al., 2023).

5.4. Direnç Mekanizmaları ve Kombinasyon Tedavileri

Venetoklaks tedavisine karşı gelişen direnç, hematolojik malignitelerde önemli bir klinik sorundur. Bu direnç sıklıkla MCL-1 veya BCL-XL ekspresyonunun artışı ile ilişkilidir. Bu proteinler, BCL-2 inhibisyonu sonrası mitokondriyal bütünlüğü koruyarak apoptozu engellemektedir (Roberts et al., 2021).

Direnç mekanizmalarının aşılması amacıyla çok sayıda kombinasyon stratejisi geliştirilmiştir. MCL-1 inhibitörleri, CDK9 inhibitörleri ve proteazom inhibitörleri, venetoklaks ile birlikte kullanılarak apoptotik eşik değerinin düşürülmesini hedeflemektedir. Bu yaklaşımlar, apoptoz ağının çoklu düğümlerinin eş zamanlı olarak hedeflenmesi gerektiğini göstermektedir (Moyer et al., 2025).

5.5. Sphingosine Kinase ve Apoptoz Regülasyonu

Son yıllarda hematolojik malignitelerde sphingosine kinase (SK) yolunun apoptoz regülasyonundaki rolü dikkat çekmektedir. SK1 aktivasyonu, anti-apoptotik sinyallerin artmasına ve hücrelerin hayatta kalmasına katkıda bulunmaktadır. SK inhibitörlerinin, özellikle venetoklaks ile kombinasyon hâlinde kullanıldığında sinerjistik apoptotik etki oluşturduğu bildirilmiştir (Nguyen et al., 2024).

Bu kombinasyonlar, lipid sinyalizasyonu ile mitokondriyal apoptoz arasındaki karmaşık etkileşimi hedefleyerek hematolojik kanserlerde yeni tedavi ufukları açmaktadır.

5.6. Klinik Perspektifler ve Kişiselleştirilmiş Yaklaşımlar

Hematolojik malignitelerde apoptoz temelli tedavilerin başarısı, hastaya özgü moleküler özelliklerin dikkate alınmasını zorunlu kılmaktadır. BCL-2, MCL-1 ve BCL-XL ekspresyon profilleri, tedavi seçimini ve yanıtın öngörülmesini etkileyen önemli biyobelirteçlerdir (Hu et al., 2023).

Gelecekte, apoptoz ağının bireysel hasta profiline göre hedeflenmesi, hematolojik kanserlerde kişiselleştirilmiş tıbbın temel taşlarından biri olacaktır. Bu yaklaşım, hem tedavi etkinliğini artırmayı hem de toksisiteyi azaltmayı amaçlamaktadır.

5.6. Klinik Perspektifler ve Kişiselleştirilmiş Yaklaşımlar

Hematolojik malignitelerde apoptoz temelli tedavilerin başarısı, hastaya özgü moleküler özelliklerin dikkate alınmasını zorunlu kılmaktadır. BCL-2, MCL-1 ve BCL-XL ekspresyon profilleri, tedavi seçimini ve yanıtın öngörülmesini etkileyen önemli biyobelirteçlerdir (Hu et al., 2023).

Gelecekte, apoptoz ağının bireysel hasta profiline göre hedeflenmesi, hematolojik kanserlerde kişiselleştirilmiş tıbbın temel taşlarından biri olacaktır. Bu yaklaşım, hem tedavi etkinliğini artırmayı hem de toksisiteyi azaltmayı amaçlamaktadır.

BÖLÜM 6

6. Doğal Bileşikler ve Apoptozun Farmakolojik Modülasyonu

6.1. Doğal Bileşiklerin Antikanser Potansiyeli

Doğal ürünler, modern farmakolojinin tarihsel olarak en önemli ilaç kaynaklarından biri olmuştur. Antikanser ilaçların önemli bir kısmı, bitkisel veya mikrobiyal kökenli moleküllerden türetilmiştir. Günümüzde doğal bileşikler, özellikle çoklu sinyal yollarını eş zamanlı olarak modüle edebilme kapasiteleri nedeniyle kanser tedavisinde yeniden ilgi odağı hâline gelmiştir (Ranaware et al., 2018).

Doğal bileşiklerin apoptoz üzerindeki etkileri, çoğunlukla mitokondriyal disfonksiyonun indüklenmesi, ölüm reseptörü sinyalizasyonunun aktive edilmesi ve anti-apoptotik proteinlerin baskılanması yoluyla ortaya çıkmaktadır. Bu özellikler, doğal ajanları özellikle tedaviye dirençli kanser hücreleri için cazip terapötik adaylar hâline getirmektedir (Ashrafizadeh et al., 2020).

6.2. Apigenin ve Apoptoz İndüksiyonu

Apigenin, flavonoid sınıfına ait doğal bir bileşik olup; anti-inflamatuvar, antioksidan ve antikanser özellikleri ile tanınmaktadır. Gastrik, meme ve pankreas kanseri hücre hatlarında yapılan çalışmalarda apigeninin, hem intrinsik hem de ekstrinsik apoptotik yolları aktive ettiği gösterilmiştir (Pratas et al., 2024).

Apigenin, mitokondriyal membran potansiyelini bozarak sitokrom c salınımını artırmakta ve kaspaz-9 ile kaspaz-3 aktivasyonunu tetiklemektedir. Ayrıca ölüm reseptörü DR5 ekspresyonunu artırarak ekstrinsik apoptozu güçlendirdiği bildirilmiştir (Kim et al., 2020).

PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun baskılanması, apigeninin apoptotik etkilerinin önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Bu yolun inhibisyonu, pro-apoptotik genlerin ekspresyonunu artırarak hücrel ölüm yanıtını güçlendirmektedir (Pratas et al., 2024).

6.3. Magnolol ve Ekstrinsik Apoptozun Aktivasyonu

Magnolol, Magnolia türlerinden izole edilen bir neolignan olup, çeşitli kanser hücrelerinde apoptotik etkiler göstermektedir. Magnololün özellikle TRAIL aracılı ekstrinsik apoptotik yolu duyarlı hâle getirdiği bildirilmiştir (Woo, Min & Kwon, 2020).

Magnolol, c-FLIP ve MCL-1 gibi apoptoz inhibitörlerinin ekspresyonunu azaltarak ölüm reseptörü sinyalizasyonunun etkinliğini artırmaktadır. Bu mekanizma, TRAIL temelli tedavilerin etkinliğini artırabilecek potansiyel bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Woo et al., 2020).

Ayrıca magnololün mitokondriyal apoptozu da desteklediği ve BAX/BAK aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu çift yönlü etki, magnolölü çoklu apoptotik yolları hedefleyen bir doğal ajan hâline getirmektedir (Lv et al., 2021).

6.4. Kurkumin ve Türevleri: Çoklu Yolak Modülasyonu

Kurkumin, Curcuma longa bitkisinden elde edilen polifenolik bir bileşik olup, antikanser etkileri en çok çalışılmış doğal ajanlardan biridir. Kurkumin ve türevleri, NF- κ B, STAT3, PI3K/AKT ve mTOR gibi birçok pro-survival sinyal yolunu baskılayarak apoptozu indüklemektedir (Ashrafizadeh et al., 2020).

Kurkuminin intrinsik apoptozu aktive etmesi, mitokondriyal membran permeabilizasyonunun artışı ve kaspaz kaskadının tetiklenmesi ile ilişkilidir. Ayrıca ekstrinsik yol üzerinden ölüm reseptörü ekspresyonunu artırdığı ve hücreleri apoptotik ligantlara duyarlı hâle getirdiği bildirilmiştir (Ranaware et al., 2018).

Bununla birlikte kurkuminin düşük biyoyararlanımı, klinik uygulamalardaki en önemli sınırlayıcı faktörlerden biridir. Bu sorunun aşılması amacıyla nanopartikül bazlı taşıyıcı sistemler ve yapısal türevler geliştirilmektedir.

6.5. Guggulsterone ve Apoptotik Sinyalizasyon

Guggulsterone, Commiphora mukul reçinesinden elde edilen bir fitosteroid olup, çeşitli kanser hücrelerinde apoptotik etkiler göstermektedir. Guggulsteronenin mitokondriyal yol üzerinden intrinsik apoptozu indüklediği ve kaspaz aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir (Lv et al., 2021).

Bu bileşik, 14-3-3 gibi hayatta kalma proteinlerini hedefleyerek apoptotik eşik değerini düşürmektedir. Bu mekanizma, özellikle tedaviye dirençli kanser hücrelerinin eliminasyonu açısından önem taşımaktadır (Macha et al., 2010).

6.6. Kombinasyon Tedavileri ve Doğal Ajanlar

Doğal bileşiklerin tek başına kullanımının sınırlı etkinliği, bu ajanların klasik kemoterapötikler veya hedefe yönelik tedavilerle kombinasyon hâlinde değerlendirilmesini gündeme getirmiştir. Apoptozu modüle eden doğal ajanlar, kemoterapinin indüklediği apoptotik sinyalleri güçlendirebilir ve direnç mekanizmalarını zayıflatabilir (Duan et al., 2023).

Bu kombinasyonlar, özellikle multidrug resistance (MDR) mekanizmalarının aşılmasında potansiyel fayda sağlamaktadır. Doğal bileşiklerin ABC taşıyıcılarını baskılaması, ilaç birikimini artırarak apoptotik yanıtı güçlendirebilir (Pote & Gacche, 2023).

6.7. Klinik Potansiyel ve Gelecek Perspektifler

Doğal bileşiklerin klinik uygulamaya entegrasyonu, standardizasyon, doz optimizasyonu ve toksisite değerlendirmesi gibi önemli zorluklar içermektedir. Bununla birlikte, doğal ajanların çoklu hedeflere yönelik etkileri, kompleks apoptotik ağların modülasyonu açısından önemli avantajlar sunmaktadır (Moyer et al., 2025).

Gelecekte, doğal bileşiklerin moleküler hedeflerinin daha iyi tanımlanması ve biyoyararlanım sorunlarının aşılması, bu ajanların kanser tedavisinde tamamlayıcı veya adjuvan olarak kullanımını mümkün kılabilir.

6.8. Bölüm Özeti

Bu bölümde doğal bileşiklerin apoptoz üzerindeki etkileri, moleküler mekanizmalar ve klinik potansiyel bağlamında ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Apigenin, magnolol ve kurkumin gibi ajanlar, çoklu apoptotik yolları hedefleyerek kanser tedavisinde umut verici stratejiler sunmaktadır.

BÖLÜM 7

7. Tedavi Direnci, Tümör Mikroçevresi ve Kombinasyon Yaklaşımları

7.1. Kanser Tedavisinde Direnç Kavramı

Kanser tedavisinde elde edilen klinik başarılarla rağmen, primer veya kazanılmış tedavi direnci tümör kontrolünün önündeki en büyük engellerden biri olmaya devam etmektedir. Tedavi direnci, kanser hücrelerinin sitotoksik, hedefe yönelik veya immünoterapötik ajanlara karşı hayatta kalma kapasitesini sürdürmesiyle karakterizedir. Bu durum, tedavi başarısızlığı ve hastalık nüksü ile doğrudan ilişkilidir (Duan et al., 2023).

Direnç mekanizmaları, genetik mutasyonlardan epigenetik yeniden programlanmaya, hücre içi sinyal yollarındaki değişikliklerden tümör mikroçevresinin etkilerine kadar çok boyutlu bir yapıya sahiptir. Apoptozdan kaçış, bu direnç ağının merkezinde yer almakta ve farklı mekanizmalarla desteklenmektedir (Morana, Wood & Gregory, 2022).

7.2. Apoptozdan Kaçış ve Çoklu İlaç Direnci (MDR)

Çoklu ilaç direnci (multidrug resistance, MDR), kanser hücrelerinin yapısal olarak farklı kemoterapötik ajanlara karşı eş zamanlı direnç geliştirmesiyle tanımlanır. MDR'nin en iyi karakterize edilmiş mekanizmalarından biri, ATP-bağımlı taşıyıcı proteinlerin aşırı ekspresyonudur. Bu taşıyıcılar, hücre içine giren

ilaçların sitoplazmadan aktif olarak dışarı atılmasını sağlar (Pote & Gacche, 2023).

ABC (ATP-binding cassette) taşıyıcı ailesi üyeleri olan P-gp (ABCB1), MRP1 (ABCC1) ve BCRP (ABCG2), MDR fenotipinin oluşumunda merkezi rol oynamaktadır. Bu proteinlerin aşırı ekspresyonu, hücre içi ilaç konsantrasyonunu azaltarak apoptotik eşik değerinin aşılmasını engeller (Duan et al., 2023).

Apoptozdan kaçış ile MDR arasındaki ilişki çift yönlüdür. MDR mekanizmaları apoptotik sinyalleri zayıflatırken, anti-apoptotik proteinlerin artışı da MDR gelişimini desteklemektedir. Bu etkileşim, dirençli tümörlerin tedavisini daha da karmaşık hâle getirmektedir.

7.3. Tümör Mikroçevresi ve Apoptotik Yanıtın Baskılanması

Tümör mikroçevresi; stromal hücreler, immün hücreler, damar yapıları ve ekstrasellüler matriksten oluşan dinamik bir ekosistemdir. Bu mikroçevre, tümör hücrelerinin hayatta kalmasını destekleyen sinyaller sağlayarak apoptotik yanıtı baskılamaktadır (Al-Akra et al., 2019).

Hipoksi, tümör mikroçevresinin en önemli özelliklerinden biridir. Hipoksik koşullar altında aktive olan HIF-1 α , anti-apoptotik genlerin ekspresyonunu artırarak hücrelerin ölüm sinyallerine direnç göstermesine neden olur. Ayrıca hipoksi, metabolik yeniden programlanmayı tetikleyerek hücrelerin stres koşullarına adaptasyonunu kolaylaştırır (Anwanwan et al., 2020).

İmmün hücrelerle etkileşim de apoptotik yanıtı etkileyen önemli bir faktördür. Tümörle ilişkili makrofajlar (TAM'lar) ve düzenleyici T hücreleri (Treg'ler), immün baskılayıcı sitokinler salgılayarak apoptotik sinyallerin zayıflamasına katkıda bulunur.

7.4. Metabolik Yeniden Programlanma ve Apoptoz

Kanser hücreleri, hızlı proliferasyon ve stres koşullarına adaptasyon amacıyla metabolik yollarını yeniden programlar. Warburg etkisi, glikolizin artışı ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun baskılanması ile karakterizedir. Bu metabolik değişiklikler, apoptozun düzenlenmesinde önemli sonuçlar doğurur (Forchhammer, Selim & Huergo, 2022).

Mitokondriyal fonksiyonun değişmesi, intrinsik apoptotik yolun etkinliğini doğrudan etkiler. Enerji metabolizmasının yeniden düzenlenmesi, anti-apoptotik sinyallerin baskın hâle gelmesine katkı sağlar. Bu durum, metabolik hedeflerin apoptoz temelli tedavilerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

7.5. Kombinasyon Tedavileri: Rasyonel Yaklaşımlar

Tek hedefli tedavilerin sınırlı etkinliği, kombinasyon stratejilerinin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Kombinasyon tedavileri, farklı apoptotik düğümlerin eş zamanlı olarak hedeflenmesini sağlayarak direnç mekanizmalarının aşılmasını amaçlamaktadır (Moyer et al., 2025).

Apoptoz indükleyiciler ile MDR inhibitörlerinin birlikte kullanılması, hücre içi ilaç birikimini artırarak apoptotik yanıtı güçlendirebilir. Benzer şekilde metabolik düzenleyiciler, epigenetik modülatörler ve immünoterapötik ajanlarla yapılan kombinasyonlar, apoptotik eşik değerinin düşürülmesine katkı sağlamaktadır. Bu rasyonel kombinasyonlar, toksisiteyi artırmadan etkinliği maksimize etmeyi hedeflemektedir.

7.6. Klinik Uygulamalar ve Zorluklar

Kombinasyon tedavilerinin klinik uygulamaya entegrasyonu, doz optimizasyonu, yan etki profilleri ve hasta uyumu gibi önemli zorluklar içermektedir. Ayrıca, tüm hastaların aynı

kombinasyonlardan fayda görmemesi, biyobelirteç temelli hasta seçiminin önemini ortaya koymaktadır (Duan et al., 2023).

Bu bağlamda, apoptotik yolların bireysel hasta profiline göre hedeflenmesi, kişiselleştirilmiş onkolojinin temel taşlarından biri olarak değerlendirilmektedir.

7.7. Gelecek Perspektifler

Gelecekte, sistem biyolojisi yaklaşımları ve çoklu omik teknolojiler, apoptotik ağların daha kapsamlı biçimde haritalanmasını sağlayacaktır. Bu bilgiler, daha etkili ve rasyonel kombinasyon tedavilerinin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır (Moyer et al., 2025).

Apoptozun tümör mikroçevresi ve metabolik ağlarla birlikte değerlendirilmesi, kanser tedavisinde yeni bir paradigma oluşturma potansiyeline sahiptir.

7.8. Bölüm Özeti

Bu bölümde kanser tedavisinde direnç mekanizmaları, tümör mikroçevresinin rolü ve kombinasyon yaklaşımları apoptoz merkezli bir perspektifle ele alınmıştır. Apoptozdan kaçışın çok boyutlu doğası, tek hedefli tedavilerin yetersizliğini ve çoklu stratejilerin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

BÖLÜM 8

8. Gelecek Perspektifler ve Kişiselleştirilmiş Apoptoz Temelli Tedaviler

8.1. Kanser Tedavisinde Paradigma Değişimi ve Apoptoz

Son yirmi yılda kanser tedavisinde yaşanan gelişmeler, “tek hedef–tek ilaç” yaklaşımının yerini giderek daha karmaşık ve bütüncül stratejilere bıraktığını göstermektedir. Moleküler onkolojinin ilerlemesiyle birlikte, tümörlerin biyolojik heterojenitesi ve bireyler arası farklılıklar daha net biçimde ortaya konmuştur. Bu bağlamda apoptoz, yalnızca bir hücre ölüm mekanizması değil; aynı zamanda tümör biyolojisinin merkezinde yer alan, çoklu sinyal ağlarıyla entegre bir düzenleyici sistem olarak değerlendirilmektedir (Moyer, Tanaka & Cheng, 2025).

Klasik kemoterapilerin büyük ölçüde apoptotik mekanizmalar üzerinden etki göstermesine rağmen, bu yanıtın tüm hastalarda benzer olmaması, apoptozun bireysel düzeyde farklı biçimlerde düzenlendiğini ortaya koymuştur. Bu durum, apoptozun kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında temel bir hedef hâline gelmesine zemin hazırlamıştır.

8.2. Omik Teknolojiler ve Apoptotik Ağların Haritalanması

Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik yaklaşımlar (çoklu omik teknolojiler), kanser hücrelerindeki apoptotik ağların detaylı biçimde analiz edilmesine olanak

tanımlanmaktadır. Bu teknolojiler sayesinde, hangi apoptotik yolların baskılandığı, hangi anti-apoptotik proteinlerin baskın olduğu ve hangi pro-apoptotik sinyallerin potansiyel olarak yeniden aktive edilebileceği belirlenebilmektedir (Morana, Wood & Gregory, 2022).

Örneğin genomik analizler, BCL-2 ailesi genlerindeki amplifikasyonları veya TP53 mutasyonlarını ortaya koyarken; proteomik yaklaşımlar fonksiyonel protein düzeylerini ve post-translasyonel modifikasyonları değerlendirmeye olanak tanır. Bu verilerin entegrasyonu, hastaya özgü apoptotik imzaların tanımlanmasını mümkün kılmaktadır (Roberts, Wei & Huang, 2021). Bu bağlamda apoptoz, “tek bir yolak” değil; kişiye özgü yeniden düzenlenmiş bir ağ olarak ele alınmaktadır.

8.3. Biyobelirteçler ve Tedavi Yanıtının Öngörülmesi

Apoptoz temelli tedavilerin klinik başarısı, uygun hasta seçimi ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle apoptotik yollara ait biyobelirteçlerin tanımlanması, tedavi yanıtının öngörülmesi açısından kritik öneme sahiptir. BCL-2, MCL-1, BCL-XL ekspresyon düzeyleri; kaspaz aktivitesi; p53 fonksiyon durumu ve ölüm reseptörü ekspresyonu, potansiyel biyobelirteçler arasında yer almaktadır (Hu et al., 2023).

Hematolojik malignitelerde BCL-2 ekspresyonunun venetoklaks yanıtı ile korele olması, apoptoz temelli biyobelirteçlerin klinik değerini açıkça ortaya koymuştur. Benzer yaklaşımların solid tümörlerde de uygulanması, tedavi etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir (Moyer et al., 2025).

Biyobelirteç temelli yaklaşımlar, aynı zamanda gereksiz toksisite riskini azaltarak hasta güvenliğini artırmaktadır.

8.4. Apoptoz, Diğer Hücre Ölüm Mekanizmaları ve Entegratif Yaklaşımlar

Güncel literatür, apoptozun ferroptoz, nekroptoz ve otofaji gibi diğer düzenlenmiş hücre ölüm mekanizmalarıyla sıkı etkileşim içinde olduğunu göstermektedir. Bu mekanizmalar arasındaki çapraz konuşma, hücresel kaderin belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır (Zhang, Cui & Wang, 2023).

Tedaviye dirençli kanser hücrelerinde apoptozun baskılanması durumunda, alternatif hücre ölüm yollarının hedeflenmesi rasyonel bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Bu yaklaşım, “ölüm yolaklarının yeniden yönlendirilmesi” kavramını ortaya çıkarmış ve kombinasyon tedavilerine yeni bir boyut kazandırmıştır (An et al., 2024). Bu bağlamda geleceğin kanser tedavileri, tek bir hücre ölüm mekanizmasını değil; birden fazla yolun birlikte hedeflenmesini içeren entegratif stratejilere dayanacaktır.

8.5. Yapay Zekâ, Sistem Biyolojisi ve Apoptoz

Yapay zekâ ve makine öğrenmesi algoritmaları, büyük ölçekli omik verilerin analizinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu teknolojiler, apoptotik ağların karmaşık yapısını çözümleyerek hangi düğümlerin terapötik olarak hedeflenebilir olduğunu öngörebilmektedir (Morana et al., 2022).

Sistem biyolojisi yaklaşımları, apoptozun tüm hücresel ağlarla birlikte modellenmesine olanak tanımakta ve tedavi yanıtının simülasyonunu mümkün kılmaktadır. Bu yaklaşımlar, klinik öncesi aşamada en etkili kombinasyonların belirlenmesine katkı sağlayabilir.

8.6. Klinik Translasyon ve Etik Boyutlar

Apoptoz temelli tedavilerin klinik uygulamaya aktarılması, yalnızca bilimsel değil; aynı zamanda etik ve ekonomik boyutlar da içermektedir. Kişiselleştirilmiş tedavilerin maliyeti, erişilebilirliği ve sağlık sistemlerine entegrasyonu önemli tartışma konuları arasında yer almaktadır (Moyer et al., 2025).

Ayrıca yoğun moleküler testlerin hasta mahremiyeti ve veri güvenliği açısından dikkatle ele alınması gerekmektedir. Bu nedenle apoptoz temelli kişiselleştirilmiş tedaviler, multidisipliner bir yaklaşım çerçevesinde değerlendirilmelidir.

8.7. Geleceğe Bakış: Apoptozun Klinik Onkolojideki Yeri

Gelecekte apoptoz, kanser tedavisinin merkezinde yer almaya devam edecektir. Ancak bu rol, tek başına apoptozun indüklenmesinden ziyade, hücresel ağların bütüncül biçimde yeniden programlanmasını içerecektir. Kişiselleştirilmiş apoptoz temelli stratejiler, kanser tedavisinde etkinliği artırırken toksisiteyi azaltma potansiyeline sahiptir (Moyer et al., 2025).

Bu kitapta ele alınan moleküler mekanizmalar ve klinik yaklaşımlar, apoptozun kanser biyolojisindeki vazgeçilmez konumunu ortaya koymakta ve gelecekteki araştırmalar için sağlam bir teorik zemin sunmaktadır.

8.8. Bölüm Özeti ve Kitabın Genel Değerlendirmesi

Bu son bölümde, apoptoz temelli kanser tedavilerinin geleceği; omik teknolojiler, biyobelirteçler, integratif hücre ölüm yaklaşımları ve yapay zekâ perspektifleri çerçevesinde ele alınmıştır. Apoptozun bireysel hasta profiline göre hedeflenmesi, modern onkolojinin en güçlü araçlarından biri olmaya adaydır.

KAYNAKÇA

Al-Akra, L., Bae, D. H., Leck, L. Y. W., Richardson, D. R., & Jansson, P. J. (2019). The biochemical and molecular mechanisms involved in the role of tumor micro-environment stress in development of drug resistance. *Biochimica et Biophysica Acta – General Subjects*, 1863(9), 1390–1397. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.06.007>

An, W. X., Gupta, R., Zhai, K., Wang, Y. R., Xu, W. H., & Cui, Y. (2024). Current and potential roles of ferroptosis in bladder cancer. *Current Medical Science*, 44(1), 51–63. <https://doi.org/10.1007/s11596-023-2814-6>

Anwanwan, D., Singh, S. K., Singh, S., Saikam, V., & Singh, R. (2020). Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. *Biochimica et Biophysica Acta – Reviews on Cancer*, 1873(1), 188314. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188314>

Ashrafizadeh, M., Najafi, M., Makvandi, P., Zarrabi, A., Farkhondeh, T., & Samarghandian, S. (2020). Versatile role of curcumin and its derivatives in lung cancer therapy. *Journal of Cellular Physiology*, 235(12), 9241–9268. <https://doi.org/10.1002/jcp.29819>

Bai, T., Lei, P., Zhou, H., Liang, R., Zhu, R., Wang, W., et al. (2019). Sigma-1 receptor protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(11), 7349–7359. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14594>

Becker, J. H., Metropulos, A. E., Spaulding, C., Marinelarena, A. M., Shields, M. A., Principe, D. R., et al. (2024). Targeting BCL2 with venetoclax enhances the efficacy of the KRASG12D inhibitor MRTX1133 in pancreatic cancer. *Cancer Research*, 84(4), 655–662. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-3574>

Binju, M., Amaya-Padilla, M. A., Wan, G., Gunosewoyo, H., Rahmanto, Y. S., & Yu, Y. (2019). Therapeutic inducers of apoptosis

in ovarian cancer. *Cancers*, 11(11), 1786.
<https://doi.org/10.3390/cancers11111786>

Chen, C., Li, P., Fan, G., Yang, E., Jing, S., Shi, Y., et al. (2024). Role of TRIP13 in human cancer development. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 1088. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-10012-x>

Deeks, E. D. (2016). Venetoclax: First global approval. *Drugs*, 76(9), 979–987. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0596-x>

Duan, C., Yu, M., Xu, J., Li, B. Y., Zhao, Y., & Kankala, R. K. (2023). Overcoming cancer multidrug resistance (MDR): Reasons, mechanisms, nanotherapeutic solutions, and challenges. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 162, 114643. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114643>

Forchhammer, K., Selim, K. A., & Huergo, L. F. (2022). New views on PII signaling: From nitrogen sensing to global metabolic control. *Trends in Microbiology*, 30(7), 722–735. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.12.014>

Hu, M., Li, W., Zhang, Y., Liang, C., Tan, J., & Wang, Y. (2023). Venetoclax in adult acute myeloid leukemia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 168, 115820. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115820>

Kashyap, D., Garg, V. K., & Goel, N. (2021). Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 125, 73–120. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2021.01.003>

Kim, S. M., Vetrivel, P., Ha, S. E., Kim, H. H., Kim, J. A., & Kim, G. S. (2020). Apigenin induces extrinsic apoptosis, autophagy and G2/M phase cell cycle arrest through PI3K/AKT/mTOR pathway in AGS human gastric cancer cells. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 83, 108427. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108427>

Lan, J., Huang, J., Tao, X., Gao, Y., Zhang, L., Huang, W., et al. (2022). Evaluation of the TRIP13 level in breast cancer and insights into potential molecular pathways. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 26(10), 2673–2685. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17278>

Lossi, L. (2022). The concept of intrinsic versus extrinsic apoptosis. *Biochemical Journal*, 479(3), 357–384. <https://doi.org/10.1042/BCJ20210854>

Morana, O., Wood, W., & Gregory, C. D. (2022). The apoptosis paradox in cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1328. <https://doi.org/10.3390/ijms23031328>

Moyer, A., Tanaka, K., & Cheng, E. H. (2025). Apoptosis in cancer biology and therapy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 20, 303–328. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-051222-115023>

Nguyen, T. M., Joyce, P., Ross, D. M., Bremmell, K., Jambhrunkar, M., Wong, S. S., et al. (2024). Combating acute myeloid leukemia via sphingosine kinase 1 inhibitor-nanomedicine combination therapy with cytarabine or venetoclax. *Pharmaceutics*, 16(2), 209. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020209>

Pote, M. S., & Gacche, R. N. (2023). ATP-binding cassette efflux transporters and MDR in cancer. *Drug Discovery Today*, 28(4), 103537. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103537>

Pratas, A., Malhão, B., Palma, R., Mendonça, P., Cervantes, R., & Marques-Ramos, A. (2024). Effects of apigenin on gastric cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 172, 116251. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116251>

Roberts, A. W., Wei, A. H., & Huang, D. C. S. (2021). BCL2 and MCL1 inhibitors for hematologic malignancies. *Blood*, 138(13), 1120–1136. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006785>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2021). Global cancer statistics 2020:

GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Valentini, E., Di Martile, M., Brignone, M., Di Caprio, M., Manni, I., Chiappa, M., et al. (2023). Bcl-2 family inhibitors sensitize human cancer models to therapy. *Cell Death & Disease*, 14, 631. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05963-1>

Wei, D., Wang, L., Zuo, X., Maitra, A., & Bresalier, R. S. (2024). A small molecule with big impact: MRTX1133 targets the KRASG12D mutation in pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research*, 30(4), 655–662. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-2098>

Woo, S. M., Min, K. J., & Kwon, T. K. (2020). Magnolol enhances the therapeutic effects of TRAIL through DR5 upregulation and downregulation of c-FLIP and Mcl-1 proteins in cancer cells. *Molecules*, 25(19), 4591. <https://doi.org/10.3390/molecules25194591>

Zhang, L., Cui, T., & Wang, X. (2023). The interplay between autophagy and regulated necrosis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 38(7–9), 550–580. <https://doi.org/10.1089/ars.2022.0110>

