BİYOKİMYA ALANINDA ÖZGÜN KONULAR

Editör: BAŞAK HANEDAN

BİDGE

BİDGE Yayınları

Biyokimya Alanında Özgün Konular

Editör: BAŞAK HANEDAN

ISBN: 978-625-5474-19-3

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-03-25
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

ÖNSÖZ

Hücre ölümü, yalnızca patolojik durumlarla ilişkili bir olgu olmayıp, aynı zamanda organizmanın normal yaşam döngüsü ve gelişimi sırasında hücresel homeostazın sürdürülmesinde temel bir biyolojik süreç olarak görev yapmaktadır. Bu bölümde ferroptozun temel özellikleri, sistein/GSH/GPX4 ekseni, demir metabolizması, lipit peroksidasyonu ve ferroptozis ve kanser kapsamlı şekilde ele alındı.

Parkinson hastalığı, ilerleyici dopaminerjik nöron kaybı ile karakterize edilen ve dünya genelinde en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. Bu kapsamda Parkinson hastalığının moleküler mekanizmaları, oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun rolü detaylı şekilde derlendi.

Sirtuin protein ailesi, hücresel enerji metabolizması ile gen ekspresyonu arasındaki bağlantıyı kuran NAD^+ bağımlı enzimlerden oluşan bir düzenleyici sistemdir. Bu kitap bölümünde ise sirtuin protein ailesi, moleküler mekanizmalar, hücresel fonksiyonlar ve hastalıklardaki rolü ayrıntılı şekilde incelendi.

Prof. Dr. BAŞAK HANEDAN

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

Sirtuin protein ailesi: moleküler mekanizmalar hücresel fonksiyonlar ve hastalıklardaki rolü. 1

HASAN TOZ

Parkinson Hastalığında Moleküler Mekanizmalar: Oksidatif Stres ve Mitokondriyal Disfonksiyonun Rolü 16

AYHAN BEYAZPOLAT

Ferroptozis ve Kanser 32

AYHAN BEYAZPOLAT

BÖLÜM 1

SİRTUİN PROTEİN AİLESİ: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR HÜCRESEL FONKSİYONLAR VE HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

HASAN TOZ[1]

Giriş

Sirtuin protein ailesi, hücresel enerji metabolizması ile gen ekspresyonu arasındaki bağlantıyı kuran NAD^+ bağımlı enzimlerden oluşan bir düzenleyici sistemdir. Bu proteinlerin biyolojik önemi, yalnızca tek bir hücresel süreçte değil, metabolizma, epigenetik düzenleme, stres yanıtı ve yaşlanma gibi birbirine bağlı sistemlerin koordinasyonunda görev almalarından kaynaklanmaktadır (Haigis & Sinclair, 2010:253).

Sirtuinlerin keşfi, maya modeli Saccharomyces cerevisiae türünde Sir2 geninin tanımlanmasıyla başlamıştır. Başlangıçta bu genin sessiz kromatin bölgelerinde gen susturma ile ilişkili olduğu gösterilmiş, ancak daha sonra yapılan çalışmalar Sir2'nin hücresel yaşam süresini uzatabildiğini ortaya koymuştur (Vassilopoulos ve ark., 2011:485). Bu bulgu, yaşlanmanın genetik ve epigenetik düzeyde düzenlenebilir bir süreç olduğu fikrini güçlendirmiştir.

Memelilerde tanımlanan SIRT1–SIRT7 proteinleri, hücresel lokalizasyonlarına göre fonksiyonel olarak ayrışmaktadır. SIRT1, SIRT6 ve SIRT7 çekirdekte; SIRT2 sitoplazmada; SIRT3, SIRT4

[1] Biyolog. Yüzüncüyıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarı, Orcid:0000-0002-7203-3544.

ve SIRT5 ise mitokondride lokalizedir (Wu ve ark., 2022:402). Bu dağılım, sirtuinlerin farklı hücresel süreçlere özgü roller üstlenmesini sağlar. Sirtuinlerin biyolojik etkilerinin merkezinde NAD^+ molekülü yer almaktadır. NAD^+, yalnızca redoks reaksiyonlarında görev alan bir koenzim değil, aynı zamanda hücrenin enerji durumunu yansıtan bir metabolik sensördür. Hücrede enerji kıtlığı oluştuğunda NAD^+/NADH oranı artar ve bu durum sirtuin aktivasyonunu tetikler (Imai & Guarente, 2014:464). Böylece sirtuinler, enerji kısıtlılığına adaptif yanıtların başlatılmasında kilit rol oynar.

Kalori kısıtlamasının yaşam süresi üzerindeki etkileri incelendiğinde, bu etkinin önemli ölçüde sirtuin aktivasyonu ile ilişkili olduğu görülmektedir. Kalori kısıtlaması, NAD^+ seviyelerini artırarak SIRT1 ve SIRT3 gibi proteinlerin aktivitesini yükseltir ve bu durum mitokondriyal fonksiyonların iyileşmesi, oksidatif stresin azalması ve metabolik verimliliğin artması ile sonuçlanır (Guarente, 2013:2072). Bununla birlikte sirtuinlerin etkileri yalnızca fizyolojik süreçlerle sınırlı değildir.

Günümüzde yapılan çalışmalar, sirtuinlerin kanser, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom gibi birçok patolojik durumda rol oynadığını göstermektedir (Verdin, 2015:1208). Bu durum, sirtuinlerin yalnızca biyolojik düzenleyici değil, aynı zamanda terapötik hedef olarak da değerlendirilmesine yol açmıştır.

Moleküler Yapı ve Katalitik Mekanizma

Sirtuin proteinlerinin temel yapısal özelliği, yüksek derecede korunmuş bir katalitik çekirdeğe sahip olmalarıdır. Bu çekirdek yapı, NAD^+ bağlanmasını sağlayan Rossmann fold domaini ile çinko iyonu içeren yapısal bir motiften oluşur (Vassilopoulos ve ark., 2011:485). Bu iki bileşen, enzimatik aktivitenin gerçekleşmesi

için gerekli olan üç boyutlu konformasyonu sağlar. Sirtuinlerin katalitik mekanizması, klasik histon deasetilazlardan belirgin şekilde farklıdır. Bu enzimler, substrat protein üzerindeki asetillenmiş lizin kalıntılarını hedef alırken NAD^+ molekülünü reaksiyonun bir parçası olarak kullanır. Reaksiyon sırasında NAD^+ molekülü parçalanarak nikotinamid ve O-asetil-ADP-riboz oluşur (Milne & Denu, 2008:11). Bu mekanizma, sirtuin aktivitesinin doğrudan metabolik durum ile bağlantılı olmasını sağlar.

Sirtuinlerin enzimatik fonksiyonları yalnızca deasetilasyon ile sınırlı değildir. SIRT5'in desüksinilasyon ve demalonilasyon aktiviteleri, proteinlerin fonksiyonel durumunu farklı bir düzeyde düzenler (Houtkooper ve ark., 2012:225). Bu tür modifikasyonlar, özellikle mitokondriyal metabolik enzimlerin aktivitesini belirlemede kritik rol oynar. Ayrıca sirtuinlerin farklı substrat özgüllükleri, onların hücresel süreçlerde spesifik roller üstlenmesini sağlar. Örneğin SIRT1 daha çok transkripsiyon faktörlerini hedef alırken, SIRT3 metabolik enzimleri düzenler. Bu durum, sirtuinlerin hücresel sistemde işlevsel bir ağ oluşturduğunu göstermektedir.

Alt Tipler ve Fonksiyonel Farklılaşma

Sirtuin ailesi üyeleri (SIRT1–SIRT7), ortak bir katalitik çekirdeğe sahip olmalarına rağmen, hücresel lokalizasyonları, substrat tercihleri ve enzimatik aktiviteleri açısından belirgin farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar, her bir sirtuinin spesifik biyolojik süreçlerde uzmanlaşmasına olanak tanır.

SIRT1: Transkripsiyonel ve Metabolik Entegratör

SIRT1, çekirdek ve sitoplazma arasında dinamik olarak yer değiştirebilen bir proteindir ve çok sayıda transkripsiyon faktörünü hedef alarak geniş kapsamlı düzenleyici etkiler oluşturur. Bu protein, özellikle enerji kısıtlılığı durumlarında aktive olarak hücresel adaptasyon mekanizmalarını başlatır (Cantó & Auwerx, 2012:619).

SIRT1'in p53 üzerindeki etkisi, hücre kaderinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. p53'ün deasetilasyonu, apoptoz sinyallerini baskılayarak hücrelerin stres koşullarında hayatta kalmasına olanak tanır. Ancak bu mekanizma, hasarlı hücrelerin eliminasyonunu geciktirebileceği için tümör gelişimi açısından çift yönlü bir etki yaratır (Chalkiadaki & Guarente, 2015:608). Ayrıca SIRT1 proteini PGC-1α ile etkileşime girerek mitokondriyal biyogenezi artırır. Bu etkileşim, özellikle kas ve karaciğer dokusunda enerji üretiminin artırılması açısından kritik bir rol oynar. Bununla birlikte SIRT1'in NF-κB üzerindeki baskılayıcı etkisi, inflamasyonun kontrol altına alınmasına katkı sağlar.

SIRT2: Hücre Döngüsü ve Protein Dinamiği

SIRT2'nin en belirgin özelliği, sitoplazmik lokalizasyonu ve mikrotübül proteinleri üzerindeki etkisidir. α-tübülinin deasetilasyonu yoluyla mikrotübül stabilitesini düzenleyen SIRT 2, hücre bölünmesi sırasında kromozomların doğru dağılımını sağlar (Vassilopoulos ve ark., 2011:485). Bunun yanı sıra SIRT2, metabolik enzimler üzerinde de etkili olup glikoz metabolizması ve yağ asidi oksidasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle enerji dengesinin bozulduğu durumlarda SIRT2 aktivitesinin değiştiği gösterilmiştir (Wu ve ark., 2022:402).

SIRT3: Mitokondriyal Ana Düzenleyici

SIRT3, mitokondri matriksinde bulunan ve enerji üretiminin optimizasyonunda temel rol oynayan bir sirtuindir. Elektron transport zincirinde görev alan komplekslerin deasetilasyonu, ATP üretim verimliliğini artırır (Houtkooper ve ark., 2012:225). SIRT3'ün en önemli fonksiyonlarından biri, oksidatif stresin kontrolüdür. MnSOD enziminin aktivasyonunu sağlayarak reaktif oksijen türlerinin birikimini engeller. Bu özellik, özellikle yaşlanma

ve nörodejeneratif hastalıklar açısından büyük önem taşır (Finkel ve ark., 2009:587).

Ayrıca SIRT3, yağ asidi oksidasyonu ve ketogenez süreçlerini düzenleyerek enerji üretiminin sürdürülebilirliğini sağlar. Bu mekanizma, açlık ve uzun süreli enerji kısıtlılığı durumlarında kritik hale gelir.

SIRT4 VE SIRT5: Metabolik Kontrolün İnce Ayarı

SIRT4, klasik deasetilaz aktivitesinden ziyade ADP-riboziltransferaz aktivitesi ile öne çıkar. Glutamat dehidrogenaz enziminin inhibisyonu yoluyla amino asit metabolizmasını düzenler ve böylece enerji üretiminde aşırı aktivasyonu sınırlar (Carafa ve ark., 2016:61).

SIRT5 ise sirtuin ailesi içerisinde en geniş enzimatik çeşitliliğe sahip üyelerden biridir. Desüksinilasyon, demalonilasyon ve deglutarylasyon aktiviteleri sayesinde metabolik enzimlerin fonksiyonlarını doğrudan etkiler. Bu özellik, SIRT5'i özellikle mitokondriyal metabolizmanın ince ayarında kritik bir konuma yerleştirir (Wu ve ark., 2022:402).

SIRT6: Epigenetik ve DNA Onarım Merkezi

SIRT6, çekirdek lokalizasyonlu bir sirtuin olup kromatin yapısının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Histon deasetilasyonu yoluyla gen ekspresyonunu kontrol eder ve özellikle metabolik genlerin düzenlenmesinde etkili olur (Haigis & Sinclair, 2010:253). SIRT6'nın DNA onarım mekanizmalarındaki rolü, onu genom stabilitesinin korunmasında anahtar bir protein haline getirir. DNA çift zincir kırıklarının onarımına katılması, hücresel yaşlanmanın geciktirilmesinde önemli bir faktördür (Wu ve ark., 2022:402).

SIRT7: Nükleolar Fonksiyon ve Protein Sentezi

SIRT7, nükleolus bölgesinde lokalize olup ribozomal RNA sentezini düzenler. RNA polimeraz I aktivitesini artırarak ribozomal biyogenezi destekler (Carafa ve ark., 2016:61). Bu özellik, hücresel protein sentez kapasitesinin belirlenmesinde kritik rol oynar ve özellikle hızlı proliferasyon gösteren hücrelerde önem kazanır.

NAD^+ Metabolizması ve Hücresel Enerji Sensörleri

NAD^+, sirtuin aktivitesinin merkezinde yer alan bir moleküldür ve hücresel metabolizmanın en önemli düzenleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Hücre içerisinde NAD^+/NADH oranı, enerji durumunun belirlenmesinde kritik bir parametredir (Verdin, 2015:1208).

NAD^+ biyosentezi üç ana yol üzerinden gerçekleşir: de novo yol, Preiss-Handler yolu ve salvage yolu. Bu yollar arasında özellikle salvage yolu, sirtuin aktivitesinin sürdürülebilirliği açısından en önemli mekanizmadır. NAMPT enzimi, bu süreçte hız kısıtlayıcı basamak olarak görev yapar (Imai & Guarente, 2014:464). Yaşlanma sürecinde NAD^+ seviyelerinin azalması, sirtuin aktivitesinin düşmesine yol açar. Bu durum, mitokondriyal disfonksiyon, artan oksidatif stres ve metabolik bozukluklar ile ilişkilidir (Gomes ve ark., 2013:1624).

Metabolik Homeostaz ve Enerji Dengesi

Sirtuinler, hücresel metabolizmanın dinamik bir şekilde düzenlenmesinde anahtar rol oynar. SIRT1, karaciğerde glikoneogenezi artırırken lipogenezi baskılayarak enerji dengesini sağlar (Cantó & Auwerx, 2012:619). SIRT3 ise mitokondriyal fonksiyonları optimize ederek enerji üretim verimliliğini artırır. Bu durum, özellikle yüksek enerji ihtiyacı olan dokularda belirgin hale gelir. SIRT6'nın glikoz metabolizması üzerindeki etkisi, bu proteini metabolik hastalıklar açısından önemli bir hedef haline

getirmektedir. HIF-1α sinyal yolunun baskılanması, glikolitik aktivitenin kontrol altına alınmasını sağlar (Wu ve ark., 2022:402).

Enflamasyon ve Bağışıklık Sistemi Düzenlenmesi

Sirtuin proteinleri, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde yalnızca yardımcı değil, doğrudan belirleyici rol oynayan moleküller olarak kabul edilmektedir. Özellikle kronik inflamasyonun kontrolünde sirtuinlerin etkisi, son yıllarda yapılan çalışmalarla daha net ortaya konmuştur.

Enflamatuar yanıtın merkezinde yer alan NF-κB sinyal yolu, sirtuinler tarafından doğrudan modüle edilmektedir. SIRT1, NF-κB'nin p65 alt birimini deasetile ederek bu transkripsiyon faktörünün DNA'ya bağlanma kapasitesini azaltır ve böylece proinflamatuar genlerin ekspresyonunu baskılar (Tao ve ark., 2023:1186231). Bu etki, yalnızca inflamasyonun azalması ile sınırlı kalmaz; aynı zamanda kronik inflamasyona bağlı doku hasarının önlenmesine de katkı sağlar. SIRT6 da benzer şekilde inflamatuar genlerin epigenetik düzeyde baskılanmasında rol oynar. Histon H3K9 deasetilasyonu yoluyla inflamasyonla ilişkili genlerin ekspresyonunu azaltarak daha uzun vadeli bir anti-inflamatuar etki oluşturur (Wu ve ark., 2022:402).

Bağışıklık hücreleri açısından değerlendirildiğinde, sirtuinlerin T hücre farklılaşması üzerinde de etkili olduğu görülmektedir. SIRT1, proinflamatuar Th17 hücrelerinin gelişimini baskılarken, düzenleyici T hücrelerini (Treg) destekler. Bu denge, otoimmün hastalıkların gelişimini doğrudan etkileyen kritik bir mekanizmadır (Tao ve ark., 2023:1186231).

SIRT3 ve SIRT6'nın inflammasom kompleksleri üzerindeki etkisi de dikkat çekicidir. Bu proteinler, özellikle NLRP3 inflammasomunun aşırı aktivasyonunu engelleyerek kontrolsüz

inflamatuar yanıtları sınırlar. Bu durum, yaşlanma ile ilişkili kronik inflamasyonun (inflammaging) önlenmesinde önemli bir rol oynar.

Oksidatif Stres ve Hücresel Hasar Mekanizmaları

Oksidatif stres, hücresel yaşlanma ve birçok kronik hastalığın temel mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir. Sirtuinler, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve eliminasyonu arasındaki dengeyi sağlayarak hücresel bütünlüğün korunmasına katkıda bulunur.

SIRT1 ve SIRT3, antioksidan savunma sistemlerinin aktivasyonunda merkezi rol oynar. FOXO transkripsiyon faktörlerinin deasetilasyonu, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi enzimlerin ekspresyonunu artırır (Finkel ve ark., 2009:587). Bu durum, hücre içi ROS seviyelerinin düşürülmesine yardımcı olur. SIRT3'ün mitokondride lokalize olması, onu oksidatif stres kontrolünde özellikle önemli hale getirir. Elektron transport zincirindeki proteinlerin düzenlenmesi, serbest radikal oluşumunu azaltarak mitokondriyal fonksiyonların korunmasını sağlar (Houtkooper ve ark., 2012:225). SIRT6'nın DNA onarım mekanizmalarındaki rolü, genom stabilitesinin korunmasında kritik öneme sahiptir. DNA çift zincir kırıklarının onarımına katılması, hücresel yaşlanmanın geciktirilmesine katkıda bulunur (Vassilopoulos ve ark., 2011:485).

Sinyal Yolakları: AMPK, mTOR ve Metabolik Ağlar

Sirtuinlerin hücresel etkilerini anlamak için onları tek başına değil, diğer sinyal yolakları ile birlikte değerlendirmek gerekmektedir. Bu bağlamda AMPK ve mTOR, sirtuinlerle en yakın ilişkili iki temel sinyal yoludur. AMPK, hücresel enerji seviyelerinin düştüğü durumlarda aktive olan bir kinazdır. AMPK aktivasyonu, NAD^+ seviyelerini artırarak SIRT1 aktivasyonunu tetikler (Cantó

& Auwerx, 2012:619). Bu durum, mitokondriyal biyogenezin artmasına ve enerji üretiminin optimize edilmesine yol açar.

mTOR sinyal yolu ise hücresel büyüme ve anabolik süreçleri düzenler. mTOR aktivitesinin baskılanması, otofaji sürecini başlatır ve hasarlı hücresel bileşenlerin temizlenmesini sağlar. Sirtuinler, özellikle SIRT1 ve SIRT6 aracılığıyla otofaji süreçlerini destekler.

İnsülin/IGF-1 sinyal yolu ile sirtuinler arasındaki etkileşim, metabolik düzenleme açısından büyük önem taşır. Bu yolak üzerinden hücresel büyüme, enerji kullanımı ve yaşlanma süreçleri koordine edilir (Wu ve ark., 2022:402).

Bu üç yolak arasındaki denge, hücresel homeostazın korunmasında belirleyici rol oynar ve sirtuinler bu dengenin merkezinde yer alır

Hastalıklarla İlişki: Analitik Yaklaşım

Sirtuin protein ailesinin hastalıklarla ilişkisi incelendiğinde, bu proteinlerin tek yönlü değil, bağlama ve dokuya özgü olarak değişken etkiler gösterdiği görülmektedir. Bu durum, sirtuinlerin hem koruyucu hem de bazı koşullarda patolojik süreçleri destekleyici roller üstlenebileceğini göstermektedir. Bu nedenle sirtuinlerin hastalık patogenezindeki rolü, sistem biyolojisi perspektifinden değerlendirilmelidir.

Kanser Biyolojisinde Sirtuinler: Çift Yönlü Rol

Sirtuinlerin kanser üzerindeki etkileri oldukça karmaşıktır ve “dual rol” olarak tanımlanmaktadır. Bu proteinler, hücresel bağlama bağlı olarak hem tümör baskılayıcı hem de onkojenik etki gösterebilir.

SIRT1, p53 tümör baskılayıcı proteininin deasetilasyonunu sağlayarak onun transkripsiyonel aktivitesini azaltır. Bu durum, hücrelerin apoptozdan kaçmasına neden olabilir ve tümör gelişimini

destekleyebilir (Chalkiadaki & Guarente, 2015:608). Ancak aynı SIRT1, DNA hasarına karşı koruyucu mekanizmaları destekleyerek erken aşamada tümör oluşumunu engelleyebilir. Bu nedenle SIRT1'in etkisi, tümörün evresine ve hücresel bağlama göre değişmektedir.

SIRT3 ve SIRT6 genellikle tümör baskılayıcı olarak değerlendirilmektedir. SIRT3, mitokondriyal fonksiyonları koruyarak reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimini engeller ve böylece DNA hasarını azaltır. SIRT6 ise glikolitik metabolizmayı baskılayarak "Warburg etkisini" sınırlar ve tümör hücrelerinin enerji üretimini kısıtlar (Wu ve ark., 2022:402).

SIRT7'nin ise bazı kanser türlerinde hücre proliferasyonunu artırdığı ve ribozomal biyogenezi destekleyerek tümör büyümesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle sirtuinlerin kanserdeki rolü, hedeflenebilirlik açısından dikkatli analiz gerektiren bir alan oluşturmaktadır.

Nörodejeneratif Hastalıklarda Sirtuinler

Nörodejeneratif hastalıklar, protein agregasyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres ile karakterizedir. Sirtuinler bu süreçlerin birçoğunu düzenleyerek nöroprotektif etkiler gösterebilir.

SIRT1'in Alzheimer hastalığında amiloid-beta üretimini azalttığı ve nöronal hücrelerin hayatta kalmasını desteklediği gösterilmiştir (Verdin, 2015:1208). Bu etki, hem antioksidan savunmanın artırılması hem de inflamatuar yanıtın baskılanması ile ilişkilidir. Parkinson hastalığında ise SIRT2 inhibisyonunun nöroprotektif olduğu bildirilmiştir. SIRT2'nin mikrotübül dinamikleri üzerindeki etkisi, nöronal hücrelerde protein agregasyonunu etkileyebilir. Bu nedenle SIRT2, terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir. SIRT3'ün mitokondriyal fonksiyonları

koruyarak nöronal hücrelerde enerji üretimini sürdürmesi, nörodejeneratif süreçlerin yavaşlatılmasında önemli bir mekanizmadır.

Kardiyovasküler Hastalıklar

Sirtuinler, kardiyovasküler sistemde hem damar fonksiyonlarının korunmasında hem de kalp kası hücrelerinin adaptasyonunda önemli rol oynar. SIRT1, endotelyal hücrelerde nitrik oksit (NO) üretimini artırarak damar genişlemesini destekler ve ateroskleroz gelişimini azaltır. Ayrıca oksidatif stresin azaltılması yoluyla damar duvarı hasarını sınırlar (Houtkooper ve ark., 2012:225). SIRT3, kalp kasında mitokondriyal fonksiyonları düzenleyerek kardiyak hipertrofiyi ve kalp yetmezliğini önleyici etki gösterir. Mitokondriyal ROS üretiminin kontrol altına alınması, kardiyomiyositlerin korunmasında kritik rol oynar. SIRT6'nın inflamasyonu baskılayıcı etkisi de vasküler hastalıklarda önemli bir koruyucu mekanizma olarak değerlendirilmektedir.

Metabolik Hastalıklar ve Diyabet

Sirtuinler, metabolik hastalıkların patogenezinde merkezi rol oynayan proteinlerdir. Özellikle tip 2 diyabet ve obezite gibi hastalıklarda sirtuin aktivitesinin bozulduğu gösterilmiştir.

SIRT1, karaciğerde glukoz üretimini düzenleyerek ve insülin duyarlılığını artırarak metabolik dengeyi sağlar. Ayrıca yağ dokusunda lipolizi artırarak enerji kullanımını destekler (Cantó & Auwerx, 2012:619). SIRT3, mitokondriyal fonksiyonları iyileştirerek enerji metabolizmasını optimize eder ve insülin direncinin azalmasına katkıda bulunur. SIRT4'ün insülin sekresyonunu baskılayıcı etkisi ise metabolik denge açısından çift yönlü bir rol oluşturur. Bu durum, sirtuinlerin metabolik hastalıklardaki etkisinin bağlama bağlı olduğunu bir kez daha göstermektedir.

Solunum Sistemi ve Kronik Enflamatuar Hastalıklar

Sirtuinlerin kronik inflamatuar hastalıklardaki rolü, özellikle KOAH (COPD) gibi hastalıklarda belirgin hale gelmektedir. KOAH hastalarında SIRT1 ve SIRT6 seviyelerinin azaldığı ve bunun artmış inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2022:66). SIRT1 eksikliği, NF-κB aktivitesinin artmasına ve proinflamatuar sitokinlerin yükselmesine neden olur. Bu durum, akciğer dokusunda kronik hasara yol açar. Ayrıca sirtuinlerin fibrotik süreçlerde rol oynadığı ve TGF-β sinyal yolunu modüle ederek doku yeniden yapılanmasını etkilediği gösterilmiştir.

Yaşlanma ve "Inflammaging"

Sirtuinlerin en önemli rollerinden biri, yaşlanma sürecinin düzenlenmesidir. Yaşlanma ile birlikte NAD^+ seviyelerinin azalması, sirtuin aktivitesinin düşmesine ve hücresel savunma mekanizmalarının zayıflamasına yol açar (Gomes ve ark., 2013:1624). Bu durum, kronik düşük dereceli inflamasyonun artmasına neden olur ve bu süreç "inflammaging" olarak adlandırılır. Sirtuinler, inflamasyonu baskılayarak ve DNA onarımını destekleyerek bu süreci yavaşlatabilir.

Sonuç

Sirtuin proteinlerinin fonksiyonları incelendiğinde, bu proteinlerin hücresel sistemde merkezi bir koordinasyon ağı oluşturduğu görülmektedir. Metabolik süreçler, epigenetik düzenleme ve stres yanıtı gibi farklı mekanizmaların tek bir protein ailesi tarafından düzenlenmesi, sirtuinlerin sistem biyolojisi açısından değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Ancak sirtuinlerin etkileri bağlama bağımlıdır. Örneğin SIRT1'in hücre hayatta kalmasını artırıcı etkisi, bazı durumlarda faydalı iken, kanser bağlamında olumsuz sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle sirtuinlerin

terapötik hedef olarak kullanımı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Gelecekte yapılacak çalışmaların, sirtuinlerin dokuya özgü etkilerini daha net ortaya koyması ve klinik uygulamalarda güvenli kullanım stratejileri geliştirmesi beklenmektedir.

Sonuç olarak Sirtuin protein ailesi, hücresel homeostazın korunmasında çok yönlü ve kritik rol oynayan bir düzenleyici sistemdir. Metabolik süreçlerden DNA onarımına kadar geniş bir etki alanına sahip olmaları, bu proteinleri modern biyomedikal araştırmaların merkezine yerleştirmiştir. Bu özellikler, sirtuinleri modern tıpta hem umut verici hem de kompleks bir hedef haline getirmektedir.

KAYNAKLAR

Baur, J. A., & Sinclair, D. A. (2006). Therapeutic potential of resveratrol: The in vivo evidence. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(6), 493–506. https://doi.org/10.1038/nrd2060

Cantó, C., & Auwerx, J. (2012). Targeting sirtuin 1 to improve metabolism: All you need is NAD^+? *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(8), 619–631. https://doi.org/10.1038/nrd3802

Carafa, V., Rotili, D., Forgione, M., Cuomo, F., Serretiello, E., Hailu, G. S., Jarho, E., Lahtela-Kakkonen, M., Mai, A., & Altucci, L. (2016). Sirtuin functions and modulation: From chemistry to the clinic. *Clinical Epigenetics*, 8(1), 61. https://doi.org/10.1186/s13148-016-0224-3

Chalkiadaki, A., & Guarente, L. (2015). The multifaceted functions of sirtuins in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 15(10), 608–624. https://doi.org/10.1038/nrc3985

Costa-Machado, L. F., & Fernandez-Marcos, P. J. (2019). The sirtuin family in cancer. *Cell Cycle*, 18(18), 2164–2196. https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1634953

Finkel, T., Deng, C. X., & Mostoslavsky, R. (2009). Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*, 460(7255), 587–591. https://doi.org/10.1038/nature08197

Gomes, A. P., Price, N. L., Ling, A. J. Y., Moslehi, J. J., Montgomery, M. K., Rajman, L., White, J. P., Teodoro, J. S., Wrann, C. D., Hubbard, B. P., Mercken, E. M., Palmeira, C. M., de Cabo, R., Rolo, A. P., Turner, N., Bell, E. L., & Sinclair, D. A. (2013). Declining NAD^+ induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell*, 155(7), 1624–1638. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.037

Guarente, L. (2013). Calorie restriction and sirtuins revisited. *Genes & Development*, 27(19), 2072–2085. https://doi.org/10.1101/gad.227439.113

Haigis, M. C., & Sinclair, D. A. (2010). Mammalian sirtuins: Biological insights and disease relevance. Annual Review of Pathology: *Mechanisms of Disease*, 5, 253–295. https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092250

Houtkooper, R. H., Pirinen, E., & Auwerx, J. (2012). Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(4), 225–238. https://doi.org/10.1038/nrm3293

Imai, S., & Guarente, L. (2014). NAD^+ and sirtuins in aging and disease. *Trends in Cell Biology,* 24(8), 464–471. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.04.002

Milne, J. C., & Denu, J. M. (2008). The sirtuin family: Therapeutic targets to treat diseases of aging. *Current Opinion in Chemical Biology*, 12(1), 11–17. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2008.01.019

Tao, Z., Jin, Z., Wu, J., Cai, G., & Yu, X. (2023). Sirtuin family in autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 14, 1186231. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1186231

Vassilopoulos, A., Fritz, K. S., Petersen, D. R., & Gius, D. (2011). The human sirtuin family: Evolutionary divergences and functions. *Human Genomics*, 5(5), 485–496. https://doi.org/10.1186/1479-7364-5-5-485

Verdin, E. (2015). NAD^+ in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science*, 350(6265), 1208–1213. https://doi.org/10.1126/science.aac4854

Wu, Q. J., Zhang, T. N., Chen, H. H., Yu, X. F., Lv, J. L., Liu, Y. Y., Liu, Y. S., Zheng, G., Zhao, J. Q., Wei, Y. F., Guo, J. I., Liu, F. H., Chang, Q., Zhang, Y. X., Liu, C. G., & Zhao, Y. H. (2022). The sirtuin family in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 402. https://doi.org/10.1038/s41392-022-01257-8

Zhang, X. Y., Li, W., Zhang, J. R., Li, C. Y., Zhang, J., & Lv, X. J. (2022). Roles of sirtuin family members in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*, 23(1), 66. https://doi.org/10.1186/s12931-022-01986-y

BÖLÜM 2

PARKİNSON HASTALIĞINDA MOLEKÜLER MEKANİZMALAR: OKSİDATİF STRES VE MİTOKONDRİYAL DİSFONKSİYONUN ROLÜ

AYHAN BEYAZPOLAT[1]

Giriş

Parkinson hastalığı (PH), ilerleyici dopaminerjik nöron kaybı ile karakterize edilen ve dünya genelinde en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın temel patolojik özelliği, substantia nigra pars compacta bölgesindeki dopamin üreten nöronların kaybı ve α-sinüklein proteininden oluşan Lewy cisimciklerinin birikimidir. Klinik olarak bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postüral instabilite ile seyreden bu hastalık, yalnızca motor semptomlarla sınırlı olmayıp bilişsel bozukluklar ve otonom disfonksiyon gibi non-motor belirtileri de içerir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, Parkinson hastalığının yalnızca dopamin eksikliği ile açıklanamayacağını, aksine çok sayıda hücresel ve moleküler mekanizmanın etkileşimi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir (Kalia & Lang, 2015:896; Poewe ve ark., 2017).

[1] Öğr. Gör. Hakkari Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Orcid: 0000-0002-7222-0956

Parkinson hastalığının patogenezinde oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, protein agregasyonu, otofaji bozuklukları ve nöroinflamasyonun merkezi roller oynadığı kabul edilmektedir. Özellikle dopaminerjik nöronların yüksek metabolik aktiviteye sahip olması, demir açısından zengin bir ortamda bulunmaları ve dopamin metabolizması sırasında reaktif oksijen türlerinin (ROS) açığa çıkması, bu hücreleri oksidatif hasara karşı daha savunmasız hâle getirmektedir. Bu nedenle oksidatif stres, Parkinson hastalığının hem başlatıcı hem de ilerletici faktörlerinden biri olarak değerlendirilmektedir (Dexter & Jenner, 2013:132).

Parkinson Hastalığında Oksidatif Stres

Oksidatif stres, hücrede üretilen reaktif oksijen ve azot türlerinin, antioksidan savunma sistemlerinin kapasitesini aşması sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Parkinson hastalığında substantia nigra dokusunda artmış lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gösterilmiştir. Postmortem beyin dokularında yapılan çalışmalar, Parkinson hastalarında glutatyon (GSH) seviyelerinin belirgin şekilde azaldığını ve bunun hastalığın erken evrelerinde ortaya çıktığını ortaya koymuştur. Bu durum, oksidatif stresin hastalığın bir sonucu değil, erken patogenetik bir olay olabileceğini düşündürmektedir (Jenner, 2003:26).

Dopamin metabolizması, Parkinson hastalığında oksidatif stresin önemli bir kaynağıdır. Dopaminin monoamin oksidaz (MAO) aracılığıyla yıkımı sırasında hidrojen peroksit oluşur ve demir varlığında Fenton reaksiyonu yoluyla oldukça reaktif hidroksil radikalleri meydana gelir. Substantia nigra'nın demir açısından zengin olması, bu bölgedeki nöronların oksidatif hasara karşı duyarlılığını artırmaktadır. Artan oksidatif yük, hücresel proteinlerin yanlış katlanmasına, mitokondriyal DNA hasarına ve nöronal fonksiyon kaybına yol açmaktadır (Hare & Double, 2016:1026).

Oksidatif stresin Parkinson hastalığındaki rolü, hayvan modelleri ve hücre kültürü çalışmalarıyla da desteklenmiştir. MPTP ve rotenon gibi toksinlerle oluşturulan Parkinson modellerinde, mitokondriyal kompleks I inhibisyonu ve artmış ROS üretimi gözlenmiştir. Bu modellerde antioksidan tedavilerin nöronal kaybı kısmen azaltması, oksidatif stresin hastalık patogenezindeki nedensel rolünü desteklemektedir (Dias ve ark., 2013:461).

Mitokondriyal Disfonksiyonun Parkinson Hastalığındaki Rolü

Mitokondriler, nöronal hücrelerde enerji üretiminin yanı sıra kalsiyum homeostazı ve apoptotik sinyalleşmenin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Parkinson hastalığında mitokondriyal fonksiyon bozuklukları uzun süredir bilinmektedir. İlk kanıtlar, Parkinson hastalarının substantia nigra dokusunda mitokondriyal solunum zinciri kompleks I aktivitesinin azaldığını gösteren çalışmalardan elde edilmiştir. Bu durum, ATP üretiminde azalma ve artmış ROS üretimi ile sonuçlanmaktadır (Schapira ve ark., 1989).

Genetik çalışmalar, mitokondriyal disfonksiyonun Parkinson hastalığındaki önemini daha da pekiştirmiştir. PINK1, Parkin ve DJ-1 gibi ailesel Parkinson ile ilişkili genlerin, mitokondriyal kalite kontrol ve oksidatif stres yanıtında görev aldığı gösterilmiştir. Özellikle PINK1/Parkin aracılı mitofaji mekanizmasının bozulması, hasarlı mitokondrilerin birikmesine ve nöronal ölümün hızlanmasına neden olmaktadır. Bu bulgular, mitokondriyal homeostazın Parkinson hastalığında merkezi bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (Pickrell & Youle, 2015:257).

Mitokondriyal disfonksiyon ile oksidatif stres arasındaki ilişki çift yönlüdür. Hasarlı mitokondriler daha fazla ROS üretirken, artmış oksidatif stres de mitokondriyal DNA, protein ve lipidlere zarar vererek mitokondriyal fonksiyonları daha da bozmaktadır. Bu kısır döngü, dopaminerjik nöronların ilerleyici kaybına katkıda

bulunmaktadır ve Parkinson hastalığının ilerlemesinde temel bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (Exner ve ark., 2012:3038).

α-Sinüklein Agregasyonu ve Protein Homeostazının Bozulması

Parkinson hastalığı, substansiya nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronların ilerleyici kaybı ve hücre içinde α-sinüklein (α-syn) proteininden oluşan anormal agregatların (Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritleri) birikimi ile karakterize edilen bir nörodejeneratif bozukluktur. Normalde presinaptik terminallerde sinaptik vezikül döngüsü ve nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde rol alan α-sinüklein, yanlış katlanma ve agregasyon eğilimi kazandığında toksik oligomerler ve fibriller oluşturur. Bu anormal agregatlar mitokondriyal işlev bozukluğu, sinaptik disfonksiyon ve hücresel stresle ilişkilendirilmiş olup dopaminerjik nöronların fonksiyon kaybı ve ölümü ile sonuçlanmaktadır. Aggregatların nöronlar arası yayılımı ve proteolitik sistemlerle olan etkileşimleri de hastalık progresyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu patolojik süreçler Parkinson hastalığının moleküler temelini oluşturmaktadır (Rissardo ve ark., 2025).

α-Sinüklein agregasyonunun Parkinson hastalığında yalnızca bir sonuç değil, aynı zamanda patogenezin aktif bir bileşeni olduğu düşünülmektedir. Oligomerik α-sinüklein formlarının, membran bütünlüğünü bozduğu, mitokondriyal fonksiyonları olumsuz etkilediği ve kalsiyum homeostazını bozarak nöronal toksisiteyi artırdığı gösterilmiştir. Bu oligomerlerin fibrillerden daha toksik olduğu ve erken hastalık evrelerinde önemli rol oynadığı öne sürülmektedir (Winner ve ark., 2011:4194).

Protein homeostazının sürdürülmesinde ubiquitin–proteazom sistemi (UPS) ve otofaji–lizozomal yolaklar kritik öneme sahiptir. Parkinson hastalığında her iki sistemin de işlevinin bozulduğu gösterilmiştir. α-Sinüklein agregatlarının proteazom aktivitesini inhibe ettiği ve böylece diğer yanlış katlanmış

proteinlerin de birikimine neden olduğu bildirilmiştir. Bu durum, hücre içinde toksik protein yükünün artmasına ve nöronal stresin derinleşmesine yol açmaktadır (Ciechanover & Kwon, 2015:147).

Otofaji ve Mitofaji Bozuklukları

Otofaji, hücresel homeostazın korunmasında görev alan temel bir lizozomal yıkım mekanizmasıdır ve uzun ömürlü proteinlerin, hasarlı organellerin ve protein agregatlarının uzaklaştırılmasını sağlar. Nöronlar post-mitotik hücreler olduklarından, otofajik aktiviteye özellikle bağımlıdırlar. Parkinson hastalığında otofajik akışın bozulması, α-sinüklein agregatlarının ve hasarlı mitokondrilerin birikimine katkıda bulunmaktadır (Menzies ve ark., 2015:345).

Mitofaji, mitokondrilerin seçici otofajisi olup, mitokondriyal kalite kontrolün temel bir bileşenidir. Parkinson hastalığı ile ilişkili PINK1 ve Parkin genlerinin mitofaji sürecinde kritik roller oynadığı gösterilmiştir. Hasarlı mitokondrilerde PINK1 birikimi Parkin'i aktive ederek bu organellerin otofagozomlar aracılığıyla lizozomal yıkıma yönlendirilmesini sağlar. Bu mekanizmanın bozulması, mitokondriyal disfonksiyonun ilerlemesine ve nöronal hasarın artmasına neden olur (Narendra ve ark., 2008:795).

Otofaji bozukluklarının Parkinson patogenezindeki önemi, postmortem beyin dokularında ve deneysel modellerde gösterilmiştir. Parkinson hastalarının beyinlerinde otofagozom birikimi gözlenmesi, otofajinin başlatılmasına rağmen lizozomal yıkımın etkin şekilde tamamlanamadığını düşündürmektedir. Bu durum, otofajik stres olarak adlandırılan ve hücresel toksisiteyi artıran bir sürece yol açmaktadır (Nixon, 2013:983).

Parkinson Hastalığında Nöroinflamasyon

Nöroinflamasyon, Parkinson hastalığının (PH) patogenezinde oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon ile

birlikte merkezi bir rol oynayan süreçlerden biridir. Postmortem Parkinson beyinlerinde mikroglial hücre aktivasyonunun belirgin şekilde arttığı, özellikle substantia nigra bölgesinde yoğunlaştığı gösterilmiştir. Mikroglia aktivasyonu başlangıçta nöronal hasara karşı koruyucu bir yanıt olarak ortaya çıkabilse de, kronikleştiğinde proinflamatuvar ve nörotoksik bir fenotipe dönüşerek dopaminerjik nöron kaybını hızlandırmaktadır (Hirsch & Hunot, 2009:382).

Aktive mikroglial hücreler, Parkinson hastalığında tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), interlökin-1β (IL-1β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinleri yüksek miktarda salgılar. Bu sitokinler, nöronal sinyal iletimini bozmanın yanı sıra mitokondriyal fonksiyonları olumsuz etkileyerek hücre içi ROS üretimini artırır. Böylece inflamasyon ve oksidatif stres arasında karşılıklı olarak birbirini güçlendiren patolojik bir döngü oluşur (Glass ve ark., 2010:918).

α-Sinüklein agregatlarının nöroinflamasyonun tetiklenmesinde doğrudan rol oynadığı gösterilmiştir. Yanlış katlanmış veya oligomerik α-sinüklein formları, mikroglial hücreler üzerindeki toll-like reseptörler (özellikle TLR2 ve TLR4) aracılığıyla tanınarak inflamatuvar yanıtı başlatır. Bu etkileşim, mikroglial hücrelerin M1-tip proinflamatuvar fenotipe yönelmesine ve nöronal toksisitenin artmasına yol açar (Stefanova ve ark., 2011:954).

Nöroinflamasyonun Parkinson hastalığındaki rolü yalnızca merkezi sinir sistemi ile sınırlı değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, periferik bağışıklık sisteminin de hastalık patogenezine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Parkinson hastalarında periferik monosit aktivasyonunun arttığı ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin bozulmasıyla inflamatuvar hücrelerin beyne geçişinin kolaylaştığı bildirilmiştir. Bu durum, merkezi ve periferik inflamatuvar süreçlerin birlikte hastalık progresyonunu etkilediğini düşündürmektedir (Tansey & Goldberg, 2010:510).

Otofaji ve nöroinflamasyon arasındaki ilişki Parkinson hastalığında özel bir önem taşımaktadır. Otofaji, inflamatuvar sinyalleşmenin negatif düzenlenmesinde görev alırken, otofajik akışın bozulması inflamasyonun artmasına neden olmaktadır. Özellikle otofajinin inflammasom aktivasyonunu baskıladığı, otofaji yetersizliğinin ise IL-1β üretimini artırdığı gösterilmiştir. Bu bağlamda otofaji bozuklukları, Parkinson hastalığında kronik inflamatuvar ortamın sürdürülmesine katkı sağlamaktadır (Deretic ve ark., 2013:722).

Nöroinflamasyonun terapötik olarak hedeflenmesi Parkinson hastalığında umut vadeden bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), mikroglial aktiviteyi baskılayan ajanlar ve sitokin sinyalleşmesini modüle eden biyolojik tedaviler üzerinde çalışmalar sürmektedir. Ancak inflamasyonun hem koruyucu hem de zararlı yönleri olması, bu tedavilerin dikkatli şekilde optimize edilmesini gerekli kılmaktadır (Tansey ve ark., 2022:657).

Parkinson Hastalığında Terapötik Yaklaşımlar

Parkinson hastalığının tedavisinde güncel klinik uygulamalar ağırlıklı olarak semptomatik yaklaşımlara dayanmaktadır. Levodopa ve dopamin agonistleri, motor semptomların kontrolünde etkili olmakla birlikte hastalığın ilerleyişini durduramamaktadır. Bu nedenle son yıllarda Parkinson hastalığının moleküler patogenezini hedefleyen hastalık modifiye edici tedavilere olan ilgi artmıştır. Oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve otofaji bozuklukları gibi mekanizmaların hedeflenmesi, yeni tedavi stratejilerinin temelini oluşturmaktadır (Armstrong & Okun, 2020:548).

Antioksidan tedaviler, Parkinson hastalığında oksidatif stresin azaltılması amacıyla uzun süredir araştırılmaktadır. Koenzim Q10, E vitamini ve glutatyon gibi antioksidanların deneysel modellerde nöroprotektif etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Ancak

klinik çalışmalarda elde edilen sonuçlar tutarsızdır ve birçok antioksidanın klinik faydasının sınırlı olduğu görülmüştür. Bu durum, oksidatif stresin Parkinson patogenezinde karmaşık ve çok faktörlü bir rol oynadığını düşündürmektedir (Vila & Przedborski, 2004:58).

Mitokondriyi hedefleyen tedavi stratejileri de Parkinson hastalığında umut vadeden yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Mitokondriyal biyogenezi artıran ajanlar, kompleks I fonksiyonunu destekleyen bileşikler ve mitokondriyal antioksidanlar üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Özellikle mitokondriye özgü antioksidanların, sistemik antioksidanlara kıyasla daha etkili olabileceği öne sürülmektedir (Exner ve ark., 2012:3038).

Otofaji ve Mitofajiyi Hedefleyen Tedaviler

Otofaji, hücresel homeostazın korunmasında kritik bir mekanizmadır ve Parkinson hastalığı (PH) patogenezinde önemli bir rol oynar. Normal koşullarda otofaji, hasarlı organelleri ve toksik protein agregatlarını temizleyerek nöron sağlığını destekler. Parkinson hastalığında özellikle α-sinüklein birikimi ve mitokondriyal disfonksiyon, otofajik akışın bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu bozulma, hem proteostaz hem de enerji metabolizması üzerinde olumsuz etkiler yaratarak dopaminerjik nöron kaybını hızlandırır (Menzies ve ark., 2015:345).

Otofajiyi modüle eden farmakolojik ajanlar, Parkinson hastalığında potansiyel terapötik araçlar olarak araştırılmaktadır. mTOR inhibitörleri, özellikle rapamisin ve türevleri, otofajiyi indükleyerek α-sinüklein agregatlarının temizlenmesini artırır. Hayvan modellerinde rapamisin tedavisinin dopaminerjik nöron kaybını azalttığı ve motor fonksiyonları koruduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte mTOR yolunun kronik inhibisyonu, hücresel metabolizma ve immün yanıt üzerinde yan etkilere yol açabileceği için dikkatle optimize edilmelidir (Sarkar ve ark., 2009:46).

Mitofaji, mitokondrilerin selektif olarak uzaklaştırılması süreci, özellikle PINK1/Parkin yolakları üzerinden Parkinson hastalığında önemli bir hedef olarak öne çıkmaktadır. Hasarlı mitokondriler, PINK1 birikimi ve Parkin aktivasyonu ile otofajiye yönlendirilir. PINK1 veya Parkin mutasyonları, mitofajiyi bozarak hücresel enerji dengesizliği ve ROS birikimine yol açar. Bu nedenle mitofajiyi güçlendiren terapötik stratejiler, dopaminerjik nöronların hayatta kalmasını destekleyebilir (Pickrell & Youle, 2015:257).

Son yıllarda doğal bileşiklerin otofaji ve mitofaji üzerindeki etkileri yoğun olarak araştırılmıştır. Polifenoller, resveratrol ve kurkumin gibi ajanların otofajiyi modüle ederek nöronal hayatta kalmayı desteklediği gösterilmiştir. Örneğin, resveratrolün SIRT1 aracılığıyla mTOR bağımlı ve bağımsız yolları etkileyerek α-sinüklein birikimini azalttığı bildirilmiştir. Bu tür doğal bileşikler, düşük toksisite profilleri nedeniyle destekleyici tedavi olarak potansiyel taşır (Filomeni ve ark., 2015:377).

Farmakolojik hedeflerin ötesinde, gen terapisi ve RNA tabanlı yaklaşımlar da otofaji ve mitofaji modülasyonu için umut vaat etmektedir. PINK1 veya Parkin ekspresyonunu artıran viral vektörler, mitofajiyi aktive ederek hasarlı mitokondrilerin temizlenmesini sağlayabilir. Ayrıca, α-sinüklein ekspresyonunu baskılayan siRNA ve antisense oligonükleotidlerin otofajiyi destekleyici etkileri üzerine preklinik çalışmalar sürmektedir (Ebrahimi-Fakhari ve ark., 2012:153).

Otofaji ve mitofaji hedefli tedavilerin klinik uygulanabilirliği üzerinde de araştırmalar devam etmektedir. Şu anda bazı mTOR inhibitörleri ve otofaji indükleyici ajanlar, Parkinson hastalarında faz I/II klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. Bu çalışmalar, otofaji modülasyonunun güvenliğini, farmakokinetiğini ve nöroprotektif potansiyelini incelemektedir. Sonuçlar, erken evre Parkinson hastalığında bu stratejilerin motor ve non-motor semptomlar

üzerinde koruyucu etkiler sağlayabileceğine işaret etmektedir (Bové ve ark., 2011:51).

Otofaji ve mitofaji süreçleri arasındaki çapraz iletişim de Parkinson hastalığında dikkate değerdir. Mitofaji bozuklukları sadece mitokondri sağlığını bozmakla kalmaz, aynı zamanda makromoleküler agregat birikimini artırarak proteostaz dengesini de etkiler. Bu nedenle hem genel otofaji hem de selektif mitofaji süreçlerinin birlikte hedeflenmesi, Parkinson hastalığında daha etkili terapötik yaklaşımlar geliştirilmesine olanak sağlayabilir (Geisler ve ark., 2010:119).

Gelecek Perspektifler ve Biyobelirteçler

Oksidatif stres, Parkinson hastalığında dopaminerjik nöron kaybının temel mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir. Dopamin metabolizması sırasında oluşan ROS (reaktif oksijen türleri), substantia nigra bölgesindeki nöronlarda DNA, protein ve lipid peroksidasyonuna yol açar. Ayrıca, mitokondriyal kompleks I disfonksiyonu ve demir birikimi oksidatif stresi artıran diğer önemli faktörlerdir. Bu bağlamda, oksidatif stresin nörodejenerasyonu hızlandırdığı ve Parkinson semptomlarının progresyonuna katkıda bulunduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Dias ve ark., 2013:461).

Endojen antioksidan savunma sistemleri, Parkinson hastalığında genellikle yetersiz kalmaktadır. Glutatyon, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi enzimler, ROS'un etkilerini nötralize ederek nöronal sağlığı korur. Ancak substantia nigra'daki dopaminerjik nöronlarda glutatyon seviyeleri Parkinson hastalığı ilerledikçe düşer ve oksidatif hasar artar. Bu nedenle antioksidan kapasitenin artırılması, nöroprotektif terapötik stratejilerin temel taşlarından biri olarak öne çıkar (Jenner, 2003:26).

Farmakolojik antioksidanlar, Parkinson hastalığında ROS'un neden olduğu hücresel hasarı azaltmak için araştırılmıştır. Coenzim Q10, vitamin E ve N-asetil sistein gibi ajanlar, hayvan modellerinde

dopaminerjik nöron kaybını azalttığı ve motor fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak insan klinik çalışmalarında sonuçlar karışık olup, doz ve tedavi süresi gibi faktörlerin optimizasyonu gerekmektedir. Bu durum, antioksidan terapilerin hâlâ preklinik ve erken klinik değerlendirme aşamasında olduğunu göstermektedir (Vila & Przedborski, 2004:58).

Oksidatif stres ile inflamasyon arasında karşılıklı bir etkileşim mevcuttur. ROS, mikroglial hücreleri aktive ederek proinflamatuvar sitokin üretimini artırırken, kronik inflamasyon da ROS üretimini yükselterek döngüyü sürdürür. Bu nedenle antioksidan stratejiler yalnızca doğrudan ROS'u azaltmakla kalmayıp, inflamatuvar yanıtları da modüle ederek dopaminerjik nöronların korunmasına katkı sağlayabilir (Hirsch & Hunot, 2009:382).

Antioksidan yaklaşımların klinik uygulanabilirliği üzerinde yapılan çalışmalar, Parkinson hastalığının erken evrelerinde daha etkin olabileceğini göstermektedir. Hastalık ilerledikçe dopaminerjik nöron kaybı ve α-sinüklein birikimi artar, dolayısıyla antioksidan müdahaleler tek başına yeterli koruma sağlayamayabilir. Bu nedenle antioksidan terapiler, otofaji indüksiyonu veya anti-inflamatuvar stratejiler ile kombine edilerek çok yönlü yaklaşımlar geliştirilmesi önerilmektedir (Hindle, 2010:156).

Son olarak, oksidatif stres belirteçlerinin klinik izlemde kullanımı, Parkinson hastalığında tedavi yanıtını değerlendirmek için önemli bir araçtır. Lipid peroksidasyonu ürünleri, protein karbonilasyonları ve DNA oksidatif hasar markerları, antioksidan tedavi etkinliğini izlemek için biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. Bu yaklaşımlar, kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirmek ve hastalık progresyonunu izlemek açısından kritik öneme sahiptir (Dias ve ark., 2013:461).

Sonuç

Parkinson hastalığı, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, protein agregasyonu, otofaji bozuklukları ve nöroinflamasyonun karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkan çok faktörlü bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu mekanizmalar arasındaki karşılıklı etkileşimler, dopaminerjik nöronların seçici hassasiyetini ve hastalığın ilerleyici doğasını açıklamada önemli ipuçları sunmaktadır (Poewe ve ark., 2017:1).

Sonuç olarak, Parkinson hastalığının moleküler temellerinin daha iyi anlaşılması, yalnızca hastalığın patogenezine ışık tutmakla kalmayacak, aynı zamanda hastalık modifiye edici yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de katkı sağlayacaktır. Oksidatif stres, mitokondri ve otofaji eksenini hedefleyen yaklaşımlar, gelecekte Parkinson hastalığının tedavisinde önemli bir yer tutabilir (Menzies ve ark., 2015:345).

KAYNAKÇA

Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*, *323*(6), 548-560.

Bové, J., & Perier, C. (2012). Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. *Neuroscience*, *211*, 51-76.

Ciechanover, A., & Kwon, Y. T. (2015). Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Experimental ve Molecular Medicine*, *47*(3), e147-e147.

Deretic, V., Saitoh, T., & Akira, S. (2013). Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, *13*(10), 722-737.

Dexter, D. T., & Jenner, P. (2013). Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radical Biology and Medicine*, *62*, 132-144.

Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M. M. (2013). The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *3*(4), 461-491.

Ebrahimi-Fakhari, D., Wahlster, L., & McLean, P. J. (2012). Protein degradation pathways in Parkinson's disease: curse or blessing. *Acta Neuropathologica*, *124*(2), 153-172.

Exner, N., Lutz, A. K., Haass, C., & Winklhofer, K. F. (2012). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: molecular mechanisms and pathophysiological consequences. *The EMBO Journal*, *31*(14), 3038-3062.

Filomeni, G., De Zio, D., & Cecconi, F. (2015). Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death ve Differentiation*, *22*(3), 377-388.

Geisler, S., Holmström, K. M., Skujat, D., Fiesel, F. C., Rothfuss, O. C., Kahle, P. J., & Springer, W. (2010). PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nature Cell Biology*, *12*(2), 119-131.

Glass, C. K., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, M. C., & Gage, F. H. (2010). Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*, *140*(6), 918-934.

Hare, D. J., & Double, K. L. (2016). Iron and dopamine: a toxic couple. *Brain*, *139*(4), 1026-1035.

Hindle, J. V. (2010). Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age and Ageing*, *39*(2), 156-161.

Hirsch, E. C., & Hunot, S. (2009). Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection?. *The Lancet Neurology*, *8*(4), 382-397.

Jenner, P. (2003). Oxidative stress in Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *53*(S3), S26-S38.

Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, *386*(9996), 896-912.

Menzies, F. M., Fleming, A., & Rubinsztein, D. C. (2015). Compromised autophagy and neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(6), 345-357.

Vila, M., & Przedborski, S. (2004). Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nature Medicine*, *10*(Suppl 7), S58-S62.

Narendra, D., Tanaka, A., Suen, D. F., & Youle, R. J. (2008). Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *The Journal of Cell Biology*, *183*(5), 795-803.

Nixon, R. A. (2013). The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nature Medicine*, *19*(8), 983-997.

Pickrell, A. M., & Youle, R. J. (2015). The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron*, *85*(2), 257-273.

Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkmann, J., ... & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*(1), 1-21.

Rissardo, J. P., McGarry, A., Shi, Y., Caprara, A. L. F., & Kannarkat, G. T. (2025). *Alpha-Synuclein Neurobiology in Parkinson's Disease: A Comprehensive Review of Its Role, Mechanisms, and Therapeutic Perspectives*. *Brain Sciences, 15*(12), 1260.

Sarkar, S., Ravikumar, B., Floto, R. A., & Rubinsztein, D. C. (2009). Rapamycin and mTOR-independent autophagy inducers ameliorate toxicity of polyglutamine-expanded huntingtin and related proteinopathies. *Cell Death ve Differentiation*, *16*(1), 46-56.

Schapira, A. H. V., Cooper, J. M., Dexter, D., Jenner, P., Clark, J. B., & Marsden, C. D. (1989). Mitochondrial complex I defi ciency in Parkinson's disease.

Stefanova, N., Fellner, L., Reindl, M., Masliah, E., Poewe, W., &Wenning, G. K. (2011). Toll-like receptor 4 promotes α-synuclein clearance and survival of nigral dopaminergic neurons. *The American Journal of Pathology*, *179*(2), 954-963.

Tansey, M. G., & Goldberg, M. S. (2010). Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiology of Disease*, *37*(3), 510-518.

Tansey, M. G., Wallings, R. L., Houser, M. C., Herrick, M. K., Keating, C. E., & Joers, V. (2022). Inflammation and immune

dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Immunology*, *22*(11), 657-673.

Winner, B., Jappelli, R., Maji, S. K., Desplats, P. A., Boyer, L., Aigner, S., ... & Riek, R. (2011). In vivo demonstration that α-synuclein oligomers are toxic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(10), 4194-4199.

BÖLÜM 3

FERROPTOZİS VE KANSER

AYHAN BEYAZPOLAT[1]

Giriş

Hücre ölümü, organizmanın homeostazını sürdürmek için kritik olup genel olarak kazara (ACD) veya moleküler düzeyde kontrol edilen düzenlenmiş hücre ölümü (RCD) olarak ikiye ayrılmaktadır (Galluzzi ve ark., 2018: 486; Han ve ark., 2020). Geleneksel olarak apoptoz, nekroz ve otofaji olarak sınıflandırılan bu mekanizmalara, 2012 yılında demire bağımlı ve lipid peroksidasyonu ile karakterize edilen ferroptozis eklenmiştir (Dixon ve ark., 2012: 1060).

Morfolojik açıdan ferroptotik hücreler; mitokondriyal hacmin azalması ve kristaların kaybı ile apoptozdan net bir şekilde ayrılmaktadır (Xie ve ark., 2016:369; Li ve ark., 2020). Sürecin temelinde, hücresel savunma hattını oluşturan sistein/GSH/GPX4 ekseninin bozulması yer alır (Shi ve ark., 2022; Dixon & Olzmann, 2024: 424). GPX4 enziminin işlev kaybı ve serbest Fe^{2+} iyonlarının Fenton reaksiyonları aracılığıyla reaktif oksijen türlerini (ROS)

[1] Öğr. Gör. Hakkari Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Orcid: 0000-0002-7222-0956.

artırması, geri dönüşümsüz lipid peroksidasyonuna ve hücre ölümüne yol açmaktadır (Yang ve ark., 2008:234; Salnikow, 2021: 189).

Kanser biyolojisinde ferroptozis, tedaviye dirençli tümörlerin ortadan kaldırılmasında tümör baskılayıcı bir strateji olarak öne çıkmaktadır (Akbal ve ark., 2024: 293 ;Tang ve ark., 2024: 199). Örneğin, P53 proteininin SLC7A11 ekspresyonunu baskılayarak hücreleri bu ölüm türüne duyarlı hale getirdiği bilinmektedir (Li ve ark., 2020; Akbal ve ark., 2024: 293). Sonuç olarak ferroptozis, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde ve yeni nesil tedavi yöntemlerinde kritik bir rol oynamaktadır (Costa ve ark., 2023).

Ferroptozis

Hücre ölümü, yalnızca patolojik durumlarla ilişkili bir olgu olmayıp, aynı zamanda organizmanın normal yaşam döngüsü ve gelişimi sırasında hücresel homeostazın sürdürülmesinde temel bir biyolojik süreç olarak görev yapmaktadır. Hücre ölümü genel olarak iki ana başlık altında ele alınmaktadır: kazara hücre ölümü (accidental cell death; ACD) ve düzenlenmiş hücre ölümü (regulated cell death; RCD) (Han ve ark., 2020). ACD, hücrelerin kimyasal, fiziksel ya da mekanik etkenler sonucu kontrolsüz ve ani biçimde hasar görerek ölmesiyle karakterizedir. Buna karşılık RCD, belirli sinyal yolakları ve moleküler düzenleyiciler aracılığıyla kontrol edilen, genetik veya farmakolojik müdahalelerle yönlendirilebilen bir hücre ölümü sürecini ifade etmektedir (Galluzzi ve ark., 2018: 486).

Hücre ölümüne ilişkin ilk sistematik sınıflandırmalar 1970'li yıllara uzanmaktadır. Bu sınıflandırmada hücre ölümünün üç temel formu tanımlanmıştır: apoptoz, nekroz ve otofaji (Schweichel ve Merker, 1973: 253). Apoptoz, hücre içi veya hücre dışı mikroçevrede meydana gelen bozulmalar sonucunda aktive edilen, kontrollü bir

düzenlenmiş hücre ölümü biçimidir. En ayrıntılı şekilde tanımlanmış hücre ölümü mekanizmalarından biri olan apoptozda, hücreler programlı bir süreçle ortadan kaldırılırken çevre dokuların bütünlüğü korunur. Bu süreçte özellikle BCL-2 protein ailesi ile kaspaz enzimleri, apoptotik sinyal iletiminde merkezi rol oynamaktadır (Han ve ark., 2020).

Nekroz, genellikle kazara hücre ölümü kapsamında değerlendirilen ve apoptozdan farklı olarak inflamatuvar yanıtın gelişmesine yol açabilen, kaspazlardan bağımsız bir hücre ölümü biçimidir. Bu süreçte, reseptör etkileşimli protein kinazları 1 ve 3 (RIPK1 ve RIPK3) ile karışık soy kinaz alanı benzeri protein (MLKL) temel düzenleyici moleküller olarak görev almaktadır (Wang ve ark., 2014:133; Galluzzi ve ark., 2018: 486).

Demir metabolizmasıyla yakından ilişkili olan ferroptozis, özellikle nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi patolojik durumlarda öne çıkan, lipid peroksidasyonunun aşırı artışıyla tetiklenen özgün bir düzenlenmiş hücre ölümü türüdür. Bu süreçte glutatyon peroksidaz 4 (GPX4) enziminin işlev kaybı ve malondialdehit (MDA) ile 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin birikimi hücresel hasarın temel belirleyicileri arasında yer almaktadır (Han ve ark., 2020).

Ferroptozis, apoptozdan bağımsız bir hücre ölümü mekanizması olarak ilk kez Dixon ve ark., (2012) tarafından tanımlanmıştır. Bu hücre ölümü biçimi, hücre içi demir depolarının artışıyla ilişkili olup, diğer metal iyonlarına bağımlı değildir. Ferroptozis; morfolojik, biyokimyasal ve genetik özellikleri bakımından apoptoz, nekroz ve otofajiden belirgin şekilde ayrılmaktadır. Sürecin ayırt edici moleküler mekanizmaları arasında demir aracılı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, lipid peroksidasyonunun (LPO) birikimi, indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeylerinin azalması ve sistein/glutamat taşıma sistemlerindeki

bozulmalar yer almaktadır (Dixon ve ark., 2012: 1060 ; Jiang ve ark., 2021: 266).

Başlangıçta ferroptozis, kanserle ilişkili bir hücre ölümü yolu olarak tanımlanmış olsa da, güncel araştırmalar bu mekanizmanın dopaminerjik nöronlar açısından da kritik bir hücre ölüm süreci olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle nörodejeneratif hastalık modellerinde ferroptozisin aktivasyonu, nöronal kayıp ile ilişkilendirilmiş ve bu sürecin nörolojik hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Costa ve ark., 2023).

Ferroptozun Temel Özellikleri

Ferroptozis, çok sayıda gen tarafından sıkı bir şekilde düzenlenen bir hücre ölümü süreci olup, temel mekanizmasında demir homeostazı ve lipid peroksidasyon metabolizmasına ilişkin genetik düzenlemelerde meydana gelen değişiklikler yer almaktadır (Li ve ark.,2020). Ferroptotik hücrelerde gözlenen morfolojik özellikler arasında mitokondriyal hacimde belirgin azalma, mitokondri çift katmanlı zarının yoğunluğunda artış ile birlikte mitokondriyal kristaların azalması ya da tamamen kaybolması dikkat çekmektedir (Xie ve ark.,2016:369). Buna karşılık, hücre zarının bütünlüğü korunmakta, çekirdek yapısı normal boyutunu muhafaza etmekte ve kromatin yoğunlaşması gözlenmemektedir (Li ve ark.,2020).

Biyokimyasal düzeyde ferroptozis, hücre içi glutatyon (GSH) rezervlerinin tükenmesi ve buna paralel olarak glutatyon peroksidaz 4 (GPX4) enziminin aktivitesinde azalma ile karakterizedir (Yang ve ark., 2008:234; Li ve ark.,2020). Bunun yanı sıra, hücre içi serbest demir düzeylerinin artması, Fe^{2+} iyonlarının Fenton benzeri reaksiyonlar aracılığıyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırmasına neden olmaktadır. Artan oksidatif yük, geri dönüşümsüz lipid peroksidasyonunu tetikleyerek ferroptotik

hücre ölümünün gerçekleşmesine yol açmaktadır (Salnikow, 2021: 189).

Sistein/GSH/GPX4 Ekseni

Ferroptozis, fizyolojik koşullar altında membran lipid peroksitlerinin toksik düzeylere ulaşmasını engelleyen enzimatik ve metabolik savunma sistemlerinin koordineli aktivitesi sayesinde baskılanmaktadır (Dixon & Olzmann, 2024: 424). Bu bağlamda, sistein/GSH/GPX4 ekseni, lipid peroksit oluşumunun sınırlandırılmasında ve ferroptotik hücre ölümünün önlenmesinde temel düzenleyici mekanizma olarak öne çıkmaktadır (Shi ve ark., 2022: 3655). Glutatyon peroksidaz 4 (GPX4), indirgenmiş glutatyonu (GSH) oksitlenmiş forma (GSSG) dönüştürürken, sitotoksik lipid hidroperoksitleri (LOOH) daha az zararlı olan lipid alkollere (L-OH) indirgemekte ve böylece hücresel bütünlüğün korunmasına katkı sağlamaktadır (Li ve ark.,2020).

Hücresel redoks dengesinin sürdürülmesi ve sistein temininin sağlanması açısından sistin–glutamat değişimi kritik öneme sahiptir (Tang ve ark., 2024: 199). Bu değişim, çift katmanlı fosfolipid membranlarda yaygın olarak bulunan bir amino asit antiporteri olan sistem Xc^- aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Sistem Xc^-, hücrelerin antioksidan savunma mekanizmasının önemli bir bileşeni olup, SLC7A11 ve SLC3A2 alt birimlerinden oluşan heterodimerik bir yapıya sahiptir (Li ve ark.,2020). Bu kompleks içerisinde SLC7A11, taşıyıcı sistemin temel fonksiyonel bileşeni olarak görev yapmakta ve sistin ile glutamatın taşınmasından sorumlu bulunmaktadır (Tang ve ark., 2024: 199) .

Hücre içine alınan sistin, sitozolde sisteine indirgenmekte ve bu amino asit, GPX4 için gerekli olan temel antioksidan glutatyonun (GSH) biyosentezinde öncül molekül olarak kullanılmaktadır (Li ve ark., 2020; Tang ve ark., 2024:199). Sistem Xc^- aracılığıyla sistin ve glutamat, 1:1 oranında hücre içine ve dışına taşınmakta; sentezlenen

GSH ise glutatyon peroksidazların katalitik etkisi altında reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türlerinin oluşumunu sınırlandırmaktadır (Li ve ark., 2020).

GPX4 enzimi, sitozol, mitokondri ve çekirdek gibi farklı hücresel kompartmanlarda lokalize olabilmekle birlikte (Xie ve ark., 2023:2621), mevcut veriler özellikle sitozolde ferroptozisin baskılanmasında merkezi bir role sahip olduğunu göstermektedir (Yang ve ark., 2014:317). Deneysel çalışmalarda, GPX4 ekspresyonunun aşağı regülasyonunun hücreleri ferroptozise daha duyarlı hâle getirdiği; buna karşın GPX4'ün yukarı regülasyonunun ferroptotik hücre ölümünü belirgin biçimde inhibe ettiği ortaya konmuştur (Yang ve ark., 2008:234).

Lipid hidroperoksitler, oksidatif stres koşulları altında hücre zarlarında yer alan çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonu sonucunda oluşan reaktif moleküllerdir (Yang ve ark., 2014:317). GPX4, bu lipid hidroperoksitleri doğrudan indirgeme ve detoksifiye etme kapasitesine sahip olması sayesinde, hücreleri oksidatif stres kaynaklı lipid peroksidasyonuna karşı koruyan temel enzimlerden biri olarak kabul edilmektedir (Tang ve ark., 2024: 199).

Ferroptozis, mekanistik açıdan ekstrinsik ve intrinsik (enzim ilişkili) olmak üzere iki ana yol üzerinden tetiklenebilmektedir. Ekstrinsik yol, başlıca SLC7A11 inhibisyonu ile aktive edilirken; intrinsik yol ise GPX4 aktivitesinin baskılanması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu moleküler mekanizmalar ve sinyal düzenleme ağları, özellikle kanser hücrelerinde yapılan çalışmalarla aydınlatılmış; sırasıyla SLC7A11'i inhibe eden erastin ve GPX4'ü hedef alan RSL3 gibi küçük moleküllerin tanımlanması ferroptozisin temel biyolojik çerçevesinin anlaşılmasına önemli katkı sağlamıştır (Tang ve ark., 2024: 199).

Demir Metabolizması

Demir, organizmada hayati öneme sahip bir eser elementtir. Bununla birlikte, vücutta demirin anormal dağılımı veya aşırı birikimi, normal fizyolojik süreçlerin işleyişini olumsuz etkileyebilir (Li ve ark., 2020). Bağırsaktan emilen veya eritrosit yıkımı sonucu açığa çıkan Fe^{2+}, seruloplazmin aracılığıyla Fe^{3+}'e oksitlenir. Fe^{3+}, hücre zarındaki transferrin (TF) proteini ile bağlanarak TF-Fe^{3+} kompleksi oluşturur ve bu kompleks, TF reseptör 1 (TFR1) ile etkileşime girerek endositoz yoluyla hücre içine alınır (Tang ve ark., 2024: 199). Hücre içine alınan Fe^{3+}, STEAP3 (metaloredüktaz ailesi üyesi) tarafından tekrar Fe^{2+} formuna indirgenir. Bu Fe^{2+}, DMT1 (çift yönlü metal taşıyıcısı) veya ZIP8/14 aracılığıyla kararsız demir havuzunda veya ferritinde depolanabilir; fazla miktardaki Fe^{2+} ise ferroportin (FPN) aracılığıyla Fe^{3+} formuna oksitlenir (Tang ve ark., 2024: 199).

İnternal demirin bu dönüşüm süreci, hücresel demir homeostazının sıkı bir şekilde düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar, TFR1'i kodlayan FRC geninin baskılanmasının, erastin kaynaklı ferroptozisi inhibe edebileceğini göstermektedir. Öte yandan, hem oksijenaz-1 (HO-1) enzimi aracılığıyla demir takviyesi sağlanması, erastin kaynaklı ferroptozisi hızlandırabilmektedir. Ayrıca, ısı şok proteini beta 1 (HSPB1)'in TFRC aracılı demir alımını baskıladığı ve aşırı eksprese edildiğinde ferroptozisi belirgin biçimde inhibe edebildiği ortaya konmuştur (Li ve ark., 2020).

Lipit Peroksidasyonu

Lipit peroksidasyonu, ferroptoz sırasında membran oksidatif hasarını başlatan temel sinyallerden biridir (Dixon ve ark., 2012: 1060). Lipit peroksidasyonu, enzimatik olmayan lipit peroksidasyonu (oto-oksidasyon) ve serbest radikaller tarafından katalize edilen bir reaksiyon olan enzimatik lipit peroksidasyonu

olmak üzere ikiye ayrılabilir. Oto-oksidasyondaki ROS, özellikle araşidonik asit peroksit ve adrenalin olmak üzere çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'lar) oksidasyonunu başlatarak peroksitlerin birikmesine yol açar. Enzimatik lipit peroksidasyonu, LOX aktivitesi tarafından düzenlenir (Hassannia ve ark., 2019: 830). PUFA'lardan çeşitli lipit hidroperoksitlerin üretimini katalize edebilir. Yağ asitleri arasında doymuş yağ asitleri (çift bağ yok), tekli doymamış yağ asitleri (MUFA'lar, bir çift bağ) ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar, >1 çift bağ) bulunur (Tang ve ark., 2021: 107). PUFA'lar (linoleik asit ve araşidonik asit dahil) RSL3 kaynaklı ferroptozu uyarabilirken, tekli doymamış yağ asidi (MUFA) olan oleik asit, nötralizasyon yoluyla hücreleri ferroptozdan koruyabilir (Yang ve ark., 2016:4966). Bu nedenle, ferroptoz üzerinde engelleyici bir etkisi vardır.

Ferroptozis ve Kanser

İmmün sistem, kanserli hücrelerin tanınması ve ortadan kaldırılmasında merkezi bir rol oynayarak, tümör büyümesinin gözetimi ve kontrolüne önemli katkılarda bulunmaktadır (Tang ve ark., 2024: 199). Araştırmalar, ferroptotik yanıtların tümör bağışıklığında çok yönlü etkiler ortaya koyduğunu ve bu etkilerin tümörün evresi, kullanılan model ve tedavi bağlamına bağlı olarak farklılık gösterdiğini göstermektedir (Shi ve ark., 2022: 3655). Ferroptozisin tümör fizyopatolojisindeki kritik rolü dikkate alındığında, kanserin baskılanmasına yönelik ferroptoz temelli terapötik yaklaşımlar, güncel araştırmalarda önemli bir ilgi odağı haline gelmiştir.

Ferroptozisin immünostimülatör veya immünosupresif etkileri, bağlama bağlı olarak hem faydalı hem de olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Bazı durumlarda ferroptozis, patojenlere veya tümör hücrelerine karşı immün savunmayı desteklerken, diğer

durumlarda kronik inflamasyon, doku hasarı veya otoimmün yanıtları tetikleyebilmektedir (Tang ve ark., 2024: 199).

Örneğin, tümör mikroçevresinde açığa çıkan tehlike sinyalleri (DAMP'lar), immün hücrelerin fonksiyonlarını etkileyebilir ve tümörün immün yanıtı aşarak kaçmasına yol açabilir (Shi ve ark., 2022: 3655). Ayrıca, inflamasyon patojenlere ve doku hasarına karşı kritik bir savunma mekanizması olmasına rağmen, tümör mikroçevresinde kronik inflamasyon, tümör ilerlemesi için uygun bir ortam sağlayabilmektedir (Tang ve ark., 2024:199).

Ferroptozisin immünostimülatör veya immünosupresif etkileri, bağlama bağlı olarak hem olumlu hem de olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Bazı durumlarda ferroptozis, patojenlere veya tümör hücrelerine karşı immün savunmayı güçlendirerek koruyucu rol oynarken; diğer durumlarda kronik inflamasyon, doku hasarı veya otoimmün yanıtların tetiklenmesine neden olabilmektedir (Tang ve ark., 2024:199). Örneğin, tümör mikroçevresinde açığa çıkan tehlike sinyalleri (DAMP'lar), immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyerek, tümörün immün yanıtı aşmasına ve kaçmasına olanak sağlayabilmektedir (Shi ve ark., 2022: 3655). Bunun yanı sıra, inflamasyon patojenlere ve doku hasarına karşı kritik bir savunma mekanizması olmasına rağmen, tümör mikroçevresinde kronik inflamasyon, tümör ilerlemesi için elverişli bir ortam oluşturabilmektedir (Tang ve ark., 2024:199).

Ferroptotik hücre ölümü ile immünoterapi arasındaki ilişki oldukça karmaşık ve çok yönlüdür. İmmünoterapi ile aktive edilen sitotoksik T lenfositler tarafından salgılanan IFN-γ, hedef hücrelerde ferroptozisi indükleyebilirken; ferroptotik immün hücrelerde meydana gelen bozuk yanıtlar, tümör metastazına zemin hazırlayabilir ve antitümör yanıtların etkinliğini azaltabilir (Shi ve ark., 2022: 3655).

Moleküler düzeyde, P53 proteini, SLC7A11 ekspresyonunu baskılayarak, sistem Xc^- aracılığıyla sistein alımını engelleyebilmekte; bu durum GPX4 aktivitesinin azalmasına, antioksidan kapasitenin düşmesine, reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesine ve sonucunda ferroptozise yol açmaktadır (Akbal ve ark., 2024: 293). Ayrıca, P53–SAT1–ALOX15 (araşidonat lipoksijenaz 15) yolu, ferroptozisin düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. SAT1, P53'ün transkripsiyonel hedeflerinden biri olup, poliamin katabolizması için hız sınırlayıcı bir enzim olarak görev yapmaktadır (Li ve ark., 2020).

Jiang ve ark. (2021), susturulmuş P53 genine sahip H1299 hücrelerinin, ROS ile muamele edildiğinde hayatta kalma oranının değişmediğini; buna karşın, P53 aktivasyonu sağlandıktan sonra ROS ile muamele edildiğinde, hücrelerin yaklaşık %90'ının öldüğünü gözlemlemişlerdir. Bu bulgu, P53 aktivasyonunun, hücrelerin antioksidan kapasitesini önemli ölçüde azalttığını ve böylece ROS kaynaklı hücre ölümünü artırdığını düşündürmektedir. Bu sonuçlar, P53'ün kanser hücrelerinde ferroptozisin tetiklenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Buna karşılık, Xie ve ark. (2016), kolorektal kanser hücrelerinde P53 ekspresyonunun, ferroptozisin inhibisyonunda rol oynayabileceğini bildirmiştir. Önceki araştırmalar, mitokondriyal kompleks I'in inhibisyonunun mitokondriye bağlı reaktif oksijen türleri (ROS) düzeylerinde artışa neden olduğunu ve bu artışın melanom hücrelerinde ferroptotik hücre ölümünü tetiklediğini ortaya koymuştur (Tablo 1) (Li ve ark.,2020).

Tablo 1: *Ferroptoz ve çeşitli kanser mekanizmaları arasındaki ilişkiler (Li ve ark.,2020)*

KANSER TÜRÜ	**MEKANİZMA**
Beyin Kanseri	Bazı beyin kanseri hücreleri, hücre dışı GSH'nin γglutamiltransferaz1(GGT1) aracılı katabolizması yoluyla sistem Xc- aracılı sistin transportu ihtiyacının üstesinden gelmektedir.
Kolorektal Kanser	OTUD1 eksikliği, T hücrelerinin toplanmasının kısıtlanması ile kolon kanseri gelişimine zemin hazırlamaktadır.
Malign Melanom	Mitokondriyal kompleks I'in inhibe edilmesinin ile artan ROS seviyeleri melanom hücrelerinde ferroptoza yol açmaktadır.
Over Kanseri	Demir metabolizmasındaki değişikliklerin neticesinde, yüksek dereceli seröz over kanseri hücrelerinde aşırı demir birikimesinin ferroptoza zemin hazırladığı gösterilmiştir.
Meme Kanseri	Üçlü negatif meme kanseri hücrelerinde, selenyumun hücre içine alınmasında rol oynayan LRP8 reseptörlerinin nakavtı hücreleri ferroptoz indükleyicilerine karşı hassaslaştırmaktadır.
Akciğer Kanseri	NFS1'in yukarı regülasyonun ise primer akciğer tümör hücrelerinin in vitro büyümesini desteklediği gösterilmiştir
Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom	Berrak hücreli renal karsinom hücrelerinin lipid peroksidasyonunu ve hücre ölümünü önleyebilmesinin büyük ölçüde GSH/GPX yoluna bağlı olması neticesinde, bu hücrelerin GSH sentezinin inhibisyonu ile ferrroptoza gidişlerinin indüklenebildiği ve tümör büyümesinin inhibe edilebildiği gösterilmiştir.

Sonuç

Ferroptozis, 2012 yılında tanımlanmasından itibaren hücre ölümü araştırmalarında yeni bir paradigma oluşturmuş; demire bağımlı yapısı ve lipid peroksidasyonu ile karakterize edilen özgün bir düzenlenmiş hücre ölümü (RCD) türü olarak kabul edilmiştir. Morfolojik olarak mitokondriyal hacmin azalması ve kristaların kaybı ile kendini gösteren bu süreç, apoptoz ve nekroz gibi diğer ölüm türlerinden biyokimyasal ve genetik düzeyde net bir şekilde ayrılmaktadır.

Araştırmalar, hücresel bütünlüğün korunmasında sistein/GSH/GPX4 ekseninin merkezi bir savunma mekanizması olduğunu ve bu sistemin bozulmasının geri dönüşümsüz hücresel hasarı tetiklediğini ortaya koymaktadır. Özellikle GPX4 enziminin işlevini yitirmesi ve serbest Fe^{2+} iyonlarının artışıyla tetiklenen oksidatif yük, ferroptozun kanser hücrelerini yok etmedeki potansiyel gücünü oluşturmaktadır.

Kanser biyolojisi açısından bakıldığında, P53 gibi tümör baskılayıcıların ferroptozu aktive etme yeteneği, geleneksel tedavilere dirençli kanser türleri için umut verici bir kapı aralamaktadır. Beyin, meme, akciğer ve over kanseri gibi pek çok farklı kanser türünde ferroptozun özgün mekanizmalar üzerinden (örneğin; over kanserinde demir birikimi, melanomda ROS artışı) tümör büyümesini baskılayabildiği gösterilmiştir. Ayrıca ferroptozun immün sistem üzerindeki çift yönlü etkileri, immünoterapi yaklaşımlarının etkinliğini artırmada stratejik bir öneme sahiptir.

Sonuç olarak ferroptozis, sadece temel bir biyolojik süreç değil, aynı zamanda kanser başta olmak üzere pek çok hastalığın patogenezinde kritik bir oyuncudur. Gelecekte bu mekanizmanın moleküler detaylarının daha derinlemesine anlaşılması, hedeflenmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve tedaviye dirençli tümörlerin alt edilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Akbal, N., Kırkık, D., & Taş, S. K. (2024). Ferroptoz: Mekanizmaları ve kanser metabolizmasındaki rolü. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 38*(3), 293–302.

Costa, I., Barbosa, D. J., Benfeito, S., Silva, V., Chavarria, D., Borges, F., & Silva, R. (2023). Molecular mechanisms of ferroptosis and their involvement in brain diseases. *Pharmacology & Therapeutics, 244*, 108373.

Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., & Stockwell, B. R. (2012). Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell, 149*(5), 1060–1072.

Dixon, S. J., & Olzmann, J. A. (2024). The cell biology of ferroptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 25*(6), 424–442.

Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., … Turk, B. (2018). Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation, 25*(3), 486–541.

Han, C., Liu, Y., Dai, R., Ismail, N., Su, W., & Li, B. (2020). Ferroptosis and its potential role in human diseases. *Frontiers in Pharmacology, 11*, 239.

Hassannia, B., Vandenabeele, P., & Vanden Berghe, T. (2019). Targeting ferroptosis to iron out cancer. *Cancer Cell, 35*(6), 830–849.

Jiang, X., Stockwell, B. R., & Conrad, M. (2021). Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 22*(4), 266–282.

Li, J., Cao, F., Yin, H. L., Huang, Z. J., Lin, Z. T., Mao, N., & Sun, B. (2020). Ferroptosis: Past, present and future. *Cell Death & Disease, 11*, 88.

Salnikow, K. (2021). Role of iron in cancer. *Seminars in Cancer Biology, 76*, 189–194.

Schweichel, J. U., & Merker, H. J. (1973). The morphology of various types of cell death in prenatal tissues. *Teratology, 7*(3), 253–266.

Shi, L., Liu, Y., Li, M., & Luo, Z. (2022). Emerging roles of ferroptosis in the tumor immune landscape: From danger signals to anti-tumor immunity. *The FEBS Journal, 289*(13), 3655–3665.

Tang, D., Chen, X., Kang, R., & Kroemer, G. (2021). Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications. *Cell Research, 31*(2), 107–125.

Tang, D., Kroemer, G., & Kang, R. (2024). Ferroptosis in immunostimulation and immunosuppression. *Immunological Reviews, 321*, 199–210.

Wang, H., Sun, L., Su, L., Rizo, J., Liu, L., Wang, L. F., & Wang, X. (2014). Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3. *Molecular Cell, 54*(1), 133–146.

Xie, Y., Hou, W., Song, X., Yu, Y., Huang, J., Sun, X., … Tang, D. (2016). Ferroptosis: Process and function. *Cell Death & Differentiation, 23*, 369–379.

Xie, Y., Kang, R., Klionsky, D. J., & Tang, D. (2023). GPX4 in cell death, autophagy, and disease. *Autophagy, 19*(10), 2621–2638.

Yang, W. S., Kim, K. J., Gaschler, M. M., Patel, M., Shchepinov, M. S., & Stockwell, B. R. (2016). Peroxidation of polyunsaturated fatty

acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 113*(34), E4966–E4975.

Yang, W. S., & Stockwell, B. R. (2008). Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chemistry & Biology, 15*(3), 234–245.

Yang, W. S., SriRamaratnam, R., Welsch, M. E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V. S., … Stockwell, B. R. (2014). Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell, 156*(1), 317–331.

BİDGE