

TEMEL VE TANISAL BİYOKİMYA

Editör
SEMA MISIR



BİDGE Yayınları

TEMEL VE TANISAL BİYOKİMYA

Editör: SEMA MISIR

ISBN: 978-625-372-725-3

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-06-25

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

Bu kitap üç bölüm altında kaleme alınmıştır. Yazarların uzmanlık alanlarına göre ele aldıkları konular güncel olup, bilgiyi öğrenme ve akılda kalıcı olmasını sağlayabilmek için mümkün olduğunca konular kolay anlaşılabilir ve akıcı şekilde sunulmuştur.

Kitabımızın sizlere ulaşmasında emeği geçen tüm bölüm yazarı hocalarımıza ve basımında büyük özen gösteren Bidge yayınevi çalışanlarına teşekkür ederim.

Doç. Dr. Sema MISIR

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

INFLAMASYON İÇİN POTANSİYEL BİYOBELİRTEÇLER .. 1

TURAN AKDAĞ, SÜLEYMAN DOĞU

PROLAKTİN15

EMİNE EMSAL DEMİREL, NURULLAH AY

PANKREATİK DUKTAL ADENOKARSİNOMADA
GLİKOLİZ VE POLİAMİN METABOLİZMASININ
KOMBİNE HEDEFLENMESİ: PFKFB3 VE ODC1'İN
TERAPÖTİK POTANSİYELİ 50

AYBİKE SARIOĞLU BOZKURT, NAZMIYE GÜNEŞ, ABDULLAH YALÇIN

BÖLÜM 1

İNFLAMASYON İÇİN POTANSİYEL BİYOBELİRTEÇLER

TURAN AKDAĞ¹
SÜLEYMAN DOĞU²

Giriş

İnsan vücudunun çeşitli tehditlere karşı hayati bir savunma mekanizması vardır: ‘inflamasyon’. Yaralanma, enfeksiyon veya tahrişe karşı verilen bu karmaşık yanıt, iyileşme sürecinin ilk adımlarından biridir. Kızarıklık, şişme, ısı artışı ve ağrı gibi belirtilerle kendini gösteren inflamasyon, bağışıklık hücrelerini hasarlı bölgeye göndererek ve doku onarımını başlatarak zararlı etkenleri ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır. Ancak bazen bu doğal süreç kontrolden çıkabilir veya kronikleşerek bir dizi sağlık sorununa yol açabilir. İnflamasyonun ne olduğunu, nasıl oluştuğunu ve vücudumuzu nasıl etkilediğini anlamak, sağlığımızı korumak ve potansiyel sorunların farkında olunması açısından oldukça önemlidir.

İnflamatuvar süreç, sitokinlerin salgılanmasını da içeren bir dizi hücresel yanıtın yanı sıra biyokimyasal değişikliklerle de karakterize edilir. Biyobelirteçler, hastalıkların teşhisi, hastalık aktivitesinin belirlenmesi, ve prognozun değerlendirilmesi gibi birincil işlevleri ile bu tür süreçlerin izlenmesinde çok önemli rol oynamaktadır. Bu bölüm, yeni tanımlanan biyobelirteçler ve inflamasyon arasındaki ilişkileri vurgulayarak yeni bakış açıları sağlamayı amaçlamaktadır.

¹Asst. Prof. Dr., Necmettin Erbakan University, Meram Vocational School, ORCID: 0000-0003-3175-6751

²Assoc. Prof. Dr., Necmettin Erbakan University, Meram Vocational School, ORCID: 0000-0002-5352-9288

Presepsin (P-SEP)

Farklılaşma kümesi 14 (CD14), lökosit diferansasyon antijenlerinden biridir. Makrofajların, monositlerin, granülositlerin ve hücre membranlarının hücre yüzeylerinde bulunur. Bu madde (CD14), lipopolisakkarit (LPS)-LPS bağlayıcı protein (LBP) kompleksleri için bir reseptör görevi görür ve böylece mikrobiyal tehditlere yanıt olarak çoklu sinyal yollarını ve inflamatuvar kaskadları aktive eder (Sharygin vd., 2023). Çözünebilir CD14 (sCD14) olarak bilinen CD14'ün hücre zarından salınımı, lipopolisakkarit-LBP-CD14 kompleksinin kan dolaşımına salınmasıyla sonuçlandığı belirtilmektedir (Zou ve ark., 2014).

Son yıllarda ortaya çıkan immünolojik bir biyobelirteç olarak presepsin (P-SEP), ilk olarak CD14 alt tipi olarak tanımlanarak enfeksiyonları tespit etmek için erken bir gösterge olarak kabul edilmektedir (Kouroupis ve ark., 2025). P-SEP, 13 kDa moleküler ağırlığa sahip olup, 105 amino asitten oluşan bir proteindir. P-SEP'in biyolojik aktivitesi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte CD14'ün çözünür formu (sCD14), plazmada katepsin D tarafından parçalanır ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonunda rol oynar (Maddaloni ve ark., 2021). Ayrıca, Toll benzeri reseptör 4'ün (TLR4) aktivasyonunda ve ardından lipopolisakkarit uyarımına yanıt olarak TNF- α salınımında rol oynamaktadır (Yaegashi ve ark., 2005).

Günümüzde mikroorganizmaların ve toksinlerinin kan dolaşımına girdiği ve konakçı yanıtı ile birlikte genel inflamasyonun oluştuğu durum olarak tanımlanan sepsis, gelişen tedavi yöntemlerine rağmen mortalitesi yüksek bir hastalık olmaya devam etmektedir (Jarczак ve ark., 2021). P-SEP'in sepsisin erken teşhisi için bir biyobelirteç olarak umut vaat ettiği birçok çalışma ile gösterilmiştir (Maddaloni ve ark., 2021). P-SEP'in prokalsitonin, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızından (ESR) daha iyi prognostik geçerliliğe sahip olabileceği ve hem laktat hem de ESR'ye kıyasla enfeksiyon için daha spesifik olduğu da belirtilmektedir (Velissaris ve ark., 2021).

P-SEP seviyeleri sadece sepsis ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu (SIRS) ayırt etmeye yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda bakteriyel sepsiste prognostik bir araç olarak da hizmet eder

(Yaegashi ve ark., 2005). sCD14-ST ilk olarak 2005 yılında sepsisli hastaları sağlıklı kontrollerden ve SIRS'li hastalardan ayırt etmek için belirlenmiştir. Sepsisli bireylerde Sepsis D14-ST seviyesi SIRS'li ve sağlıklı kontrollerden çok daha yüksek olduğu görülmektedir. P-SEP üzerine yapılan bir meta-analiz, sepsis tanısı için bir biyobelirteç olarak kullanıldığında daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermektedir (Zhang, 2015). Tahmaz ve arkadaşları sepsiste plazma P-SEP (scd14-st) düzeylerini araştırmıştır. P-SEP'in hızlı tanı ve tedavinin mümkün olduğu SIRS, sepsis ve septik şok hastalarının erken tanısında faydalı bir biyobelirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir (Tahmaz ve ark., 2022).

Karaciğer sirozu, normal parankimal dokunun kaybı, bağ dokusunda artış, rejenerasyon nodüllerinin oluşumu ve vasküler yapının bozulması ile karakterize inflamatuvar ve ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır (Sharma ve ark., 2022). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, P-SEP ve prokalsitoninin sirozlu hastalarda bakteriyel enfeksiyonları tespit etmek için yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahip olduğunu öne sürmektedir (Wejnaruemarn ve ark., 2025). Yapılan bir diğer çalışmada, P-SEP'in karaciğer sirozu olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon tanısında rol oynayabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, P-SEP ve CRP'nin sirotik hastalarda bakteriyel enfeksiyonun tanısallı doğruluğunu artırdığı da ayrıca belirtilmektedir (Abdelmaksoud, 2024).

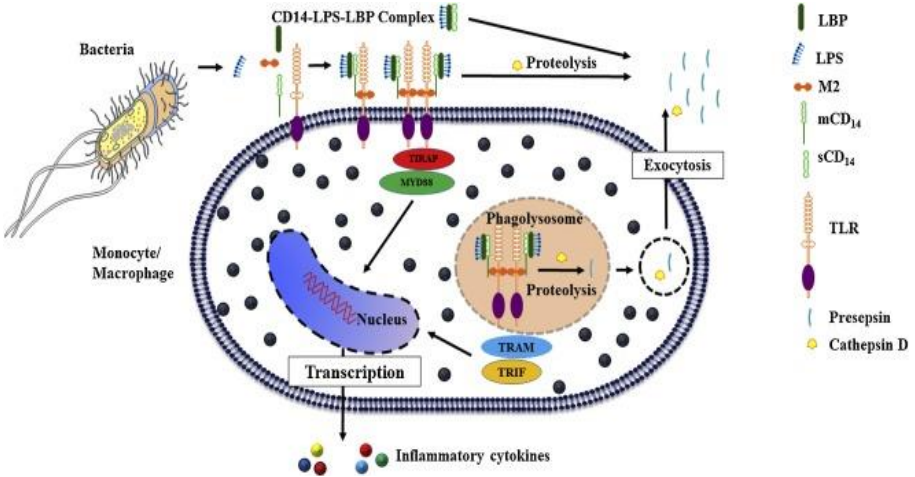
Akut-kronik karaciğer yetmezliği olan sirotik hastalarda bakteriyel enfeksiyonların erken tanısında P-SEP ve prokalsitoninin rolünü araştıran bir çalışmada, P-SEP düzeyleri ≥ 2300 pg/mL, prokalsitonin (PCT) düzeyleri ise $\geq 0,9$ ng/mL olarak belirlenmiştir. Çalışmada, bu bulguların akut-kronik karaciğer yetmezliği olan sirotiklerde enfeksiyonların erken teşhisi için non-invaziv araçlar için yeterli olabileceği öne sürülmüştür (Igna ve ark., 2022).

Pnömoni, çeşitli faktörlerle ilişkili akciğer parankiminin iltihaplanmasıdır. Yapılan bir çalışmada, P-SEP seviyelerinin pnömoni hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmada araştırmacılar, P-SEP'in acil servise başvuran kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akut alevlenmesi olan hastalarda pnömoni tanısı koymak için kullanılabileceğini öne sürmektedirler (Halıcı ve ark., 2020). Zhao ve arkadaşları, sepsisle ilişkili akut

solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) hastalarının, sepsisle ilişkili olmayan ARDS'ye göre daha yüksek P-SEP seviyelerine sahip olduğunu belirlemiştir. Çalışmada ayrıca, P-SEP'in sepsis ilişkili ARDS'nin erken teşhisi için değerli bir biyobelirteç olduğunu öne sürmüşlerdir. Daha yüksek plazma P-SEP seviyeleri, sepsisle ilişkili ARDS'de artmış mortalite ile ilişkili görünmektedir (Zhao ve ark., 2020).

Sistemik inflamasyon, diabetes mellitusta (DM) metabolik düzensizliğin hem bir nedeni hem de bir sonucu olarak bilinmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, P-SEP'in diabetes mellituslu (DM) bireylerde inflamasyon ve metabolik kontrolün bir belirtisi olarak hizmet edebileceğini göstermektedir. P-SEP, hastalık süresi ile ilişkili görünmektedir ve tip 2 diyabet (T2DM) hastalarında seviyesi düşüktür (Kouroupis ve ark., 2024). Botnariu ve arkadaşları DM ve sepsisli 60 hastayı incelemiş; P-SEP düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (Botnariu ve ark., 2015). Bu bulgular, P-SEP'in DM'li hastalarda sepsisin erken ve doğru tespiti için değerli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürülebilir.

Şekil 1: Bakteriyel enfeksiyonda P-SEP'in rolü



Kaynak: Memar, M.; Baghi, H., (2019).

Paraskevas ve arkadaşları (2023), yetişkin hastalarda bakteriyel ve fungal enfeksiyonların tanısı için P-SEP'in PCT, CRP ve kan kültürleri gibi diğer biyobelirteçlerle birlikte yapılmasını

önermektedirler. Yapılan deneysel bir çalışmada P-SEP'in *S. pyogenes* ve *C. striatum* gibi gram-pozitif bakterilerin neden olduğu sepsis vakaları için bir tanı aracı olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Koizumi ve ark., 2020).

Güncel çalışmalar P-SEP ve enfeksiyonlar arasındaki ilişkiye odaklanmaktadır. Yapılan bir çalışma, plazma P-SEP seviyelerinin fungemi ve bakteriyel enfeksiyonlarda artabileceğini ve ayrıca fungal enfeksiyonların şiddetini yansıtabileceğini göstermektedir (Bamba ve ark., 2018). Puspaningtyas ve arkadaşları, enfeksiyon grubunda (100 post-operatif pediatrik hastayı içeren) plazma P-SEP seviyelerinin enfeksiyon olmayan gruba kıyasla yükseldiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca, P-SEP seviyelerinin klinisyenler için çocuklarda ameliyat sonrası enfeksiyöz komplikasyonları tespit etmede yardımcı tanı belirteçleri olarak hizmet edebileceği sonucuna varmışlardır (Puspaningtyas ve ark., 2023).

Galektin-3 (Gal-3)

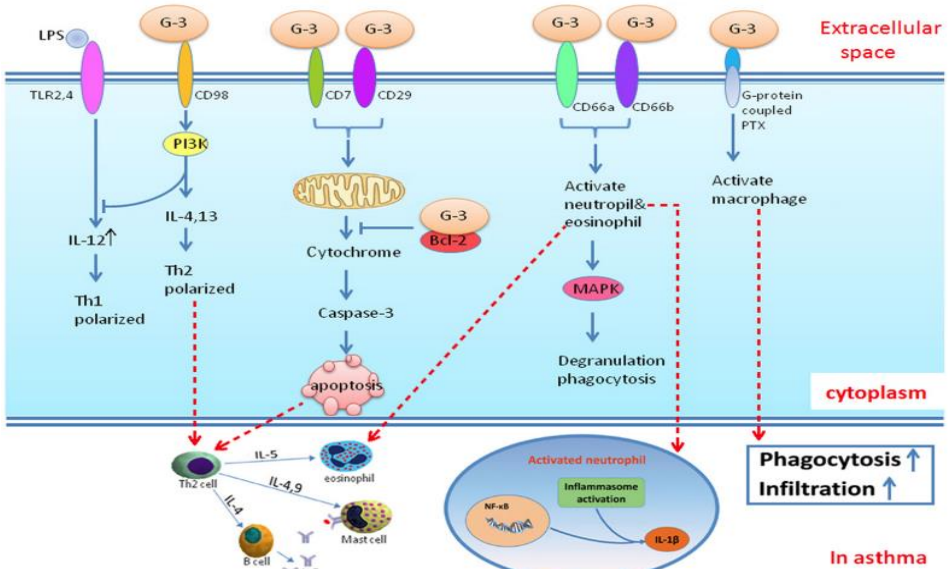
Galektinler, özellikle galaktoz oligosakkaritlerine bağlanan iyi korunmuş bir karbonhidrat tanıma alanı (KTA) ile karakterize edilen bir protein ailesidir. Tipik KTA dizisi, yaklaşık 135 amino asit içeren lektinler, galaktozid bağlayıcı (LGALS) geni tarafından kodlanan iki sıkıca katlanmış zincirden (beş veya altı) oluşur (Zhang ve ark., 2025). Galektin ailesinin bir üyesi olan galektin-3 (Gal-3), bağışıklık hücrelerinde yaygın olarak ifade edilir ve inflamasyon, otoimmünite ve kemotaksiste dikkate değer bir rol oynamaktadır (Grujcic ve ark., 2024). Büyüme, çoğalma, apoptoz, farklılaşma, yapışma ve doku onarımı dahil olmak üzere çeşitli hücresel işlevlerin düzenlenmesinde ayrıca önemli rol oynamaktadır. Gal-3, doku fibrozu ve anjiyogenez gibi süreçlerde de önemli ölçüde yer almaktadır (Pasmazti ve ark., 2019). Gal-3, tipik olarak endoplazmik retikulum ve Golgi aparatı yoluyla sinyal trafiğini yönlendirecek bir sinyal dizisinin olmamasına rağmen çeşitli hücre tiplerinde bulunur.

Hücre dışı ortamda Gal-3, KTA aracılığıyla çeşitli hücre dışı matris (ESM) ve hücre yüzeyi glikoproteinlerinde bulunan β -galaktosid kalıntılarına bağlanarak lektin-glikokonjugat etkileşimlerine girer. Buna karşılık, hücre içi Gal-3 etkileşimlerine peptit-peptit birliktelikleri aracılık eder (Bänfer ve ark., 2018). Gal-3 geni, 14. kromozom

üzerindeki q21-q22 lokusunda yer almaktadır. Gal-3, 29 ila 35 kilodalton arasında bir moleküler ağırlığa sahiptir ve bir KTA içeren çift-domainli bir yapıya sahiptir. Ayrıca, N-terminal alanı farklı bir kısa uca sahiptir ve prolin, glisin, alanin ve tirozin (PGAY) bakımından zengin olarak tekrarlanan bir motif içerir (Sundqvist ve ark., 2018).

Gal-3 hem hücre içi hem de hücre dışı olmak üzere hücrelerin farklı bölgelerinde bulunur. Hücre içi alanda, iltihaplanma, alerji tepkileri, ileri glikasyon son ürünleri reseptörlerinin işlevi ve hücreler arası bağlantı dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarda yer alır. Hücre dışı ortamda Gal-3, pre-mRNA splicing, hücre döngüsü düzenlemesi ve apoptozda önemli rol oynamaktadır (Gallate ve ark., 2023). Gal-3, epitelial ve endotelial hücrelerde ifade edilmesinin yanı sıra, inflammatuar tepkileri düzenlemek için önemli olan makrofajlar, monositler ve dendritik hücreler gibi çeşitli bağışıklık hücresi tiplerinde de bulunur. Ayrıca, Gal-3, nötrofillerin aktivasyonu ve yapışması da dahil olmak üzere akut enflammatuar yanıtın çeşitli yönlerine önemli ölçüde katkıda bulunur (Hara ve ark., 2020).

Şekil 2: Gal-3'ün hücre içi ve hücre dışı fonksiyonları



Kaynak: Gao et al. (2013).

Plazma Gal-3 düzeyleri yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, vücut kitle indeksi, böbrek fonksiyonu ve sigara kullanımı gibi yerleşik kardiyovasküler risk faktörleriyle güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle Gal-3, yüksek riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olacak ek bir prognostik faktör olarak önerilmiştir (Martuszewski ve ark., 2025). Son yapılan çalışmalar, yağ dokusundaki işlev bozukluğunun kardiyomiyositlerde hipertrofi, fibrozis, artmış sertlik ve bozulmuş gevşeme gibi değişikliklere yol açtığını doğrulamaktadır. Gal-3, yüksek kalorili diyetlerle ilişkili miyokardiyal fonksiyon ve fibrozis değişikliklerini tespit etmek için değerli bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bulgu, Gal-3 ve kardiyak fibrozis arasındaki bağlantının yanı sıra, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyonla sonuçlanabilecek bozulmuş miyokardiyal yeniden şekillenmeyi vurgulamaktadır. Gal-3, kalp yetmezliği için potansiyel bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir. Gal-3'ün inhibe edilmesi, kardiyak inflamasyon ve fibrozisin önlenmesine yardımcı olabilir (Saeed ve ark., 2021).

Son çalışmalar, obezite ve diyabet dahil olmak üzere çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklardan muzdarip hastaların serum ve plazmalarında, bu durumlarla ilişkili komplikasyonlara ek olarak yüksek Gal-3 seviyelerinin mevcut olduğunu göstermiştir. Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarının önemli ölçüde yüksek Gal-3 seviyeleri görülmektedir. Yüksek Gal-3 seviyeleri, insüline duyarlı organlarda insülin sinyal yolunu bozar ve pankreas adacıklarının β -hücrelerinde iltihabı artırır. Bu durum, Gal-3'ün T2DM gelişiminde önemli bir belirteç olarak hizmet edebileceğini düşündürmektedir. T2DM'li bireylerde Gal-3 seviyeleri belirgin şekilde yükseken, prediyabet vakalarında bu seviyelerin sürekli olarak artmadığı gözlemlenmiştir (Li ve ark., 2022).

Alzheimer Hastalığı (AH), tüm demans vakalarının %50 ila %80'ini oluşturan ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluktur. AD hastalarını içeren yeni bir çalışmada, Gal-3 seviyesinin AD grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar, Gal-3'ün AD gelişiminde inflamasyon ve oksidatif stresin bir göstergesi olabileceğini öne sürmüşlerdir (Güner ve ark., 2024). Benzer şekilde, klinik çalışmalar idiyopatik Parkinson hastalığı (PH) olan hastalarda serum Gal-3 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre

daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca, Gal-3 seviyeleri ile Hoehn-Yahr skorları arasında anlamlı bir korelasyon vardır ve bu da Gal-3'ün PH'nin tespiti ve hastalık şiddetinin öngörülmesi için biyobelirteç olarak hizmet edebileceğini göstermektedir (Yazar ve ark., 2019).

Tip-2 T yardımcı lenfositler (Th2) astımla ilişkili inflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır. Th2 sitokin üretimine yol açan mekanizmaların anlaşılması, yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için çok önemlidir. Günümüzde, Gal-3'ün alerjik inflamasyondaki rolüne ilişkin sınırlı bilgi bulunmaktadır. Gal-3, IgE bağlayıcı bir protein olarak tanınır ve inflamasyonun, aktivasyonun ve infiltrasyon yapan hücrelerin düzenleyicisi olarak işlev görür. Gal-3, alerjik yanıtlar, eozinofil aktivasyonu ve Th2 dışı inflamasyon dahil olmak üzere astım patofizyolojisinin çeşitli yönlerinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle Gal-3, astım teşhisi ve uzun vadeli prognoz için umut verici bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (Portacci ve ark., 2024). Elkolaly ve Ali, astım grubundaki serum Gal-3 konsantrasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu, ancak astım grubundaki bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısındaki Gal-3 konsantrasyonunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmektedirler (Elkolaly ve Ali, 2018).

Sepsis ve septik şok, yüksek mortalite oranına ve artan prevalansa sahip klinik durumlardır. Bu nedenle erken tanı bu hastalıkların tedavisi için oldukça önemlidir. Septik hastalarda serum gal-3 proteininin yüksek seviyesinin artmış inflamasyon ile ilişkili olduğu ve bunun da mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada serum Gal-3 düzeylerinin septik şok grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Gal-3 düzeyleri 6,94 ng/mL'nin altında olan hastaların sağkalım süresi daha uzundur [31,4'e karşı 23,1 gün; $p=0,03$] (Karabacak, 2023). Gal-3, çeşitli bağışıklık hücresi tiplerinin yanı sıra fibroblastlar, epitel hücreleri ve endotel hücrelerinde viral enfeksiyonlar sırasında bol miktarda ifade edilir. Bu proteinin sadece viral girişi ve bağlanmayı düzenlemekle kalmayıp, aynı zamanda proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde bir dengesizliği indüklemeye potansiyeli ile inflamatuvar tepkiler için bir aracı görevi gördüğü gösterilmiştir (Wang ve ark., 2020).

Viral enfeksiyon sürecinin ilk aşaması, virüsün konak hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlandığı viral bağlanmadır. Bu, viral replikasyon sürecini başlatır. KTA Gal-3'ün bir bileşenidir ve proteinin konak hücreler ve viral glikoproteinler üzerinde bulunan β -galaktozidlere bağlanmasını kolaylaştırır (Troncoso ve ark., 2023). Gal-3 ekspresyonu, enfekte olmuş deri hücrelerinde Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüsü (KSHV) tarafından azaltılır ve Gal-3'ün KSHV enfeksiyonunun erken tespiti ve ilerlemesi için değerli bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir (Alcendor ve ark., 2010). Gal-3'ün *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*' dan lipopolisakkarite (LPS) bağlanabildiği de gösterilmiştir. Dahası, Gal-3 üzerinde LPS için iki bağımsız bağlanma bölgesinin bulunduğu varsayılmıştır; laktoz tarafından inhibe edilebilen bunlardan biri, Gal-3'ün KTA'sinin LPS'nin polisakkarit kısmının β -galaktozitleri ile etkileşimini sağlarken, Gal-3'ün N-terminal alanında bulunan diğer bölge, LPS'nin iç çekirdeği (lipid A) ile etkileşime girmektedir (Díaz-Alvarez & Ortega, 2017).

Sonuç

Erken tanı, prognoz ve tedavi yanıtlarının izlenmesi gibi çeşitli klinik alanlarda potansiyel biyobelirteçlerin belirlenmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Ayrıca, çok merkezli ve uzun vadeli araştırmalar bu biyobelirteçlerin klinik karar verme süreçlerindeki rolünün daha kesin bir şekilde tanımlanmasına hizmet edecektir. Yeni inflamasyon biyobelirteçlerinin keşfi, hem teşhis hem de tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir.

Kaynakça

Sharygin, D., Koniaris, L. G., Wells, C., Zimmers, T. A., & Hamidi, T. (2023). Role of CD14 in human disease. *Immunology*, 169(3), 260–270.

Zou, Q., Wen, W., & Zhang, X. C. (2014). Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World journal of emergency medicine*, 5(1), 16–19.

Kouroupis, D., Zografou, I., Doukelis, P., Patoulis, D., Popovic, D. S., Karakasis, P., et al. (2025). Presepsin: An Emerging Biomarker in the Management of Cardiometabolic Disorders. *Journal of Personalized Medicine*, 15(4), 125.

Maddaloni, C., De Rose, D. U., Santisi, A., Martini, L., Caoci, S., Bersani, et al. (2021). The Emerging Role of Presepsin (P-SEP) in the Diagnosis of Sepsis in the Critically Ill Infant: A Literature Review. *International journal of molecular sciences*, 22(22), 12154. <https://doi.org/10.3390/ijms222212154>.

Yaegashi, Y., Shirakawa, K., Sato, N., Suzuki, Y., Kojika, M., Imai, S., et al. (2005). Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 11(5), 234–238. <https://doi.org/10.1007/s10156-005-0400-4>.

Jarczak, D., Kluge, S., & Nierhaus, A. (2021). Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Frontiers in medicine*, 8, 628302. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.628302>

Velissaris, D., Zareifopoulos, N., Karamouzos, V., Karanikolas, E., Pierrakos, C., Koniari, I. et al. (2021). Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus*, 13(5), e15019. <https://doi.org/10.7759/cureus.15019>.

Zhang, X., Liu, D., Liu, Y. N., Wang, R., & Xie, L. X. (2015). The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Critical care (London)*, 19(1), 323. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1032-4>.

Tahmaz, A., Öztoprak, N., Kızılateş, F. (2022). Investigation of Plasma Presepsin (sCD14-ST) Levels in Sepsis. *Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials*, 11(1), 11-11.

Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis. [Updated 2022 Oct 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available

Wejnaruemarn, S., Susantitaphong, P., Komolmit, P., Treeprasertsuk, S., & Thanapirom, K. (2025). Procalcitonin and presepsin for detecting bacterial infection and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology*, 31(6), 99506. <https://doi.org/10.3748/wjg.v31.i6.99506>.

Abdelmaksoud, A., Fathy, T., Pasha, H. F., & Saeed, M. (2024). Diagnostic Role of Presepsin in Patients with Liver Cirrhosis and Bacterial Infection. *Zagazig University Medical Journal*, 30(4), 1244-1256. doi: 10.21608/zumj.2023.241525.2944.

Ignă, R., Gîrleanu, I., Cojocariu, C., Huiban, L., Muzîca, C., Sîngeap, A.-M., et al. (2022). The Role of Presepsin and Procalcitonin in Early Diagnosis of Bacterial Infections in Cirrhotic Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure. *Journal of Clinical Medicine*, 11(18), 5410.

Halıcı, A., Hür, İ., Abatay, K., Çetin, E., Halıcı, F., & Özkan, S. (2020). The role of presepsin in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbation with pneumonia. *Biomarkers in medicine*, 14(1), 31–41. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0183>.

Zhao, J., Tan, Y., Wang, L., & Shi, Y. (2020). Discriminatory ability and prognostic evaluation of presepsin for sepsis-related acute respiratory distress syndrome. *Scientific reports*, 10(1), 9114. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66121-7>.

Kouroupis, D., Zografou, I., Balaska, A., Reklou, A., Varouktsi, A., Paschala, A., et al. (2024). Presepsin Levels in Infection-Free Subjects with Diabetes Mellitus: An Exploratory Study. *Biomedicines*, 12(9), 1960.

Botnariu, E. G., Forna, N. C., Popa, A. D., Antohe, I., Lacatusu, C., & Mihai, B. (2015). Presepsin as a biomarker for sepsis evolutions in diabetis. *Rev. Chim. (Bucharest)*, 66(12), 2057-2059.

Paraskevas, T., Chourpiliadi, C., Demiri, S., Micahilides, C., Karanikolas, E., Lagadinou, M. et al. (2023). Presepsin in the diagnosis of sepsis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 550, 117588.

Koizumi, Y., Sakanashi, D., Mohri, T., Watanabe, H., Shiota, A., Asai, N., et al. (2020). Can presepsin uniformly respond to various pathogens? - an in vitro assay of new sepsis marker. *BMC immunology*, 21(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s12865-020-00362-z>.

Bamba, Y., Moro, H., Aoki, N., Koizumi, T., Ohshima, Y., Watanabe, S., et al. (2018). Increased presepsin levels are associated with the severity of fungal bloodstream infections. *PloS one*, 13(10), e0206089.

Puspaningtyas, N. W., Karyanti, M. R., Paramita, T. N., Sjakti, H. A., Putri, N. D., Tridjaja, et al. (2023). Presepsin as a promising biomarker for early detection of post-operative infection in children. *Frontiers in pediatrics*, 11, 1036993. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1036993>.

Memar, M. Y., & Baghi, H. B. (2019). Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomedicine & pharmacotherapy=Biomedecine & pharmacotherapie*, 111, 649–656.

Zhang, N., Liu, Q., Wang, D., Wang, X., Pan, Z., Han, B., et al. (2025). Multifaceted roles of Galectins: from carbohydrate binding to targeted cancer therapy. *Biomarker research*, 13(1), 49.

Pasmatzi, E., Papadionysiou, C., Monastirli, A., Badavanis, G., & Tsambaos, D. (2019). Galectin 3: an extraordinary multifunctional protein in dermatology. Current knowledge and perspectives. *Anais brasileiros de dermatologia*, 94(3), 348–354.

Grujcic, M., Milovanovic, M., Nedeljkovic, J., Jovanovic, D., Arsenijevic, D., Solovjova, N., et al. (2024). The Possible Effects of Galectin-3 on Mechanisms of Renal and Hepatocellular Injury Induced by Intravascular Hemolysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15), 8129.

Bänfer, S., Schneider, D., Dewes, J., Strauss, M. T., Freibert, S. A., Heimerl, T., et al. (2018). Molecular mechanism to recruit galectin-3 into multivesicular bodies for polarized exosomal secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(19), E4396–E4405.

Sundqvist, M., Welin, A., Elmwall, J., Osla, V., Nilsson, U. J., et al. (2018). Galectin-3 type-C self-association on neutrophil surfaces; The carbohydrate recognition domain regulates cell function. *Journal of leukocyte biology*, 103(2), 341–353.

Gallate, Z. S., D'Erminio, D. N., Nasser, P., Laudier, D. M., & Iatridis, J. C. (2023). Galectin-3 and RAGE differentially control advanced glycation endproduct-induced collagen damage in murine intervertebral disc organ culture. *JOR spine*, 6(2), e1254.

Hara, A., Niwa, M., Noguchi, K., Kanayama, T., Niwa, A., Matsuo, et al. (2020). Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases. *Biomolecules*, 10(3), 389.

Gao, P., Simpson, J. L., Zhang, J., & Gibson, P. G. (2013). Galectin-3: its role in asthma and potential as an anti-inflammatory target. *Respiratory research*, 14(1), 136.

Martuszewski, A., Paluszkiwicz, P., Poręba, R., & Gać, P. (2025). Galectin-3 in Cardiovascular Health: A Narrative Review Based on Life's Essential 8 and Life's Simple 7 Frameworks. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(5), 332. <https://doi.org/10.3390/cimb47050332>.

Saeed, M., Tapia, G., Ariansen, I., Stene, L. C., et al. (2021). Serum Galectin-3 and Subsequent Risk of Coronary Heart Disease in Subjects with Childhood-Onset Type 1 Diabetes: A Cohort Study. *Diabetes care*, 44(3), 810–816.

Li, Y., Li, T., Zhou, Z., & Xiao, Y. (2022). Emerging roles of Galectin-3 in diabetes and diabetes complications: A snapshot. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 23(3), 569–577.

Güner, G., Doğu, B. B., Kılıç, M. K., Kızırlarşlanoğlu, M. C., vd. (2024). Galectin-3, an Indicator of Inflammation and Oxidation, is Linked with the Severity of Alzheimer's Disease. *Eskisehir Medical Journal*, 5(1), 1-8.

Yazar, H. O., Yazar, T., & Cihan, M. (2019). A preliminary data: Evaluation of serum Galectin-3 levels in patients with Idiopathic Parkinson's Disease. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 70, 164–168. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.032>.

Portacci, A., Iorillo, I., Maselli, L., Amendolara, M., et al. (2024). The Role of Galectins in Asthma Pathophysiology: A Comprehensive Review. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(5), 4271-4285.

Elkolaly, R., Ali, D. (2018). Galectin-3: marker of airway inflammation in bronchial asthma. *European Respiratory Journal* 2018 52(suppl 62): PA954.

Karabacak P. (2023). Serum galectin-3 levels predict poor prognosis in sepsis and septic shock patients. *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992), 69(8), e20220940. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220940>.

Wang, W. H., Lin, C. Y., Chang, M. R., Urbina, A. N., Assavalapsakul, W., Thitithanyanont, A., et al. (2020). The role of galectins in virus infection - A systemic literature review. *Journal of microbiology, immunology, and infection=Wei mian yu gan ran za zhi*, 53(6), 925–935.

Troncoso, M. F., Elola, M. T., Blidner, A. G., Sarrias, L., Espelt, M. V., & Rabinovich, G. A. (2023). The universe of galectin-binding partners and their functions in health and disease. *The Journal of biological chemistry*, 299(12), 105400. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105400>

Alcendor, D. J., Knobel, S. M., Desai, P., Zhu, W. Q., Vigil, H. E., et al. (2010). KSHV downregulation of galectin-3 in Kaposi's sarcoma. *Glycobiology*, 20(5), 521–532.

Díaz-Alvarez, L., & Ortega, E. (2017). The Many Roles of Galectin-3, a Multifaceted Molecule, in Innate Immune Responses against Pathogens. *Mediators of inflammation*, 2017, 9247574. <https://doi.org/10.1155/2017/9247574>.

BÖLÜM 2

PROLAKTİN

EMİNE EMSAL DEMİREL¹
NURULLAH AY²

Giriş

Prolaktin (PRL), yapısal olarak polipeptid sınıfına ait bir hormon olup, ilk olarak memenin gelişimi ve laktasyon üzerindeki etkileriyle tanımlanmıştır. PRL, ön hipofiz bezinin laktotrof hücreleri tarafından sentezlenmekte ve sistemik dolaşıma salgılanmaktadır (Stricker, 1980). Bununla birlikte, son yıllarda yapılan araştırmalar hipofiz dışı dokularda da PRL üretiminin gerçekleştiğini ortaya koymuş, bu form ekstrapitüiter prolaktin (ePRL) olarak adlandırılmıştır (Bole-Feysot ve ark., 1998; Goffin, 2017). PRL ve ePRL'nin biyolojik etkileri, hücre yüzeyinde bulunan ve hematopoetik tip 1 sitokin reseptör ailesine ait olan prolaktin reseptörü (PRLR) aracılığıyla hücresel yanıtları tetikler (Bernichtein, 2017). PRLR, farklı dokularda değişen ekspresyon profili ve izoform çeşitliliği ile PRL'nin çok yönlü fizyolojik işlevlerini yönlendirmektedir (Clevenger, 2009).

¹Op.Dr, Mudanya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Medicalpark Hastanesi Bursa, Kadın Doğum ve Hastalıkları, Orcid: 0009-0003-9077-4906

²Dr.Öğr.Üyesi, Mudanya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Medicalpark Hastanesi Bursa ,Tıbbi Biyokimya, Orcid: 0000-0002-0122-5725

PRL'nin keşfi ve tanımlanmasından sonra hem deneysel hayvan modellerinde hem de klinik insan çalışmalarında elde edilen veriler, bu hormonun çeşitli biyolojik süreçlerde rol aldığını göstermiştir (Freeman, 2000; Bole-Feysot ve ark., 1998). Günümüzde PRL'nin, türler arasında değişmekle birlikte, 300'den fazla ayrı biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde etkili olabileceği kabul edilmektedir. Bu fonksiyonlar yalnızca üreme sistemi ile sınırlı kalmayıp, metabolizma, bağışıklık sistemi, stres yanıtları ve davranışsal adaptasyonlar gibi geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır (Grattan, 2015).

Fizyolojik işlevlerinin ötesinde, PRL'nin metabolik sendrom, stresle ilişkili psikiyatrik bozukluklar, immün ve inflamatuvar hastalıklar ile kardiyovasküler sistem patolojilerindeki rolü giderek daha fazla araştırılmaktadır. Artan klinik veriler, hiperprolaktinemi ve düşük PRL düzeylerinin çeşitli hastalık tablolarının patogeneğinde önemli etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle PRL, hem temel hem de klinik bilimlerde yoğun bir ilgi odağı haline gelmiştir (Martínez, 2025).

Bu bölümde PRL ve reseptörüne ilişkin moleküler yapılar, sinyal yolları ve regülasyon mekanizmaları detaylandırılacaktır. Ayrıca, PRL'nin üreme sağlığı, bakım davranışları ve annelik gibi temel fizyolojik işlevlerine dair güncel bulgular aktarılacak; migren, metabolik bozukluklar, vasküler hastalıklar, otoimmün osteoartiküler hastalıklar ve kanser gibi patolojik durumlarda PRL'nin potansiyel etkileri ve mekanizmaları son araştırmalar ışığında incelenecektir.

PRL'nin Yapısı ve Sekresyonu

PRL'nin Yapısı ve Protein Varyantları

PRL, omurgalı türlerinde korunan tek bir gen tarafından kodlanan, dört antiparalel alfa heliks içeren üç boyutlu yapıya sahip bir hormondur (Chen, 1991). Hematopoetik tip 1 sitokin ailesine

dahil olan PRL, yapısal olarak büyüme hormonu (GH) ve plasental laktojene (PL) benzerlik gösterir ve bu hormonların ortak bir atasal gen kökeninden türediğı düşünölmektedir (Kavarthapu, 2022).

İnsan prolaktini, 199 amino asitten oluşan olgun bir peptid olup moleküler ağırlığı yaklaşık 23 kDa'dır. PRL'nin biyolojik işlevleri, çeşitli post-translasyonel modifikasyonlar ile çeşitlilik kazanır. Bunlar arasında dimerizasyon, polimerizasyon, fosforilasyon, glikozilasyon, sülfatlama ve deamidasyon gibi kimyasal değışiklikler bulunmaktadır (Wei, 2003). Dolaşımında bulunan başlıca PRL formları; monomerik 23 kDa'lık formun yanı sıra "büyük PRL" (big PRL) ve "çok büyük PRL" (big, big PRL) olarak adlandırılan yüksek moleküler ağırlıklı varyantlardır. Çok büyük PRL, genellikle makroprolaktin olarak bilinir ve 23 kDa'lık PRL ile IgG otoantikorunun oluşturduğu komplekslerden meydana gelir. Makroprolaktin moleküler ağırlığı 100 kDa'nın üzerinde olup, immünolojik testlerle değışen derecelerde tespit edilebilir. Ancak biyolojik aktivitesi oldukça düşüktür ve patolojik bir rolü henüz kesin olarak belirlenmemiştir (Tairep, 2017).

Makroprolaktinin klinikte önemli bir yer tutmasının nedeni, serum prolaktin düzeylerinde yanlış hiperprolaktinemiye yol açabilmesidir. Bu durum, menstrüel düzensizlik, galaktore gibi spesifik olmayan klinik bulgularla karışarak yanlış tanı ve gereksiz tedavi uygulamalarına neden olabilir. Bu nedenle, hiperprolaktinemi tanısı konulan hastalarda makroprolaktin varlığı mutlaka değeriendirilmelidir (Khan,2024).

PRL'nin diğeri bir önemli varyantı ise proteolitik enzimler tarafından oluşturulan 16 kDa'lık fragmandır. Bu izoform, PRL'nin N-terminal bölgesinden oluşur ve prolaktin reseptörüne bağlanma yeteneğine sahip değildir. Kathepsin D ve matriks metalloproteinazlar gibi enzimler tarafından üretilen bu parçanın, retinada, miyokardda, kondrositlerde ve meme bezinde sentezlenebildiğı gösterilmiştir. 16 kDa PRL, endotelyal hücreler

üzerinde anti-anjiyojenik etkiler sergileyerek “vasoinhibin” olarak tanımlanmıştır (Ishida, 2014).

Prolaktin Salgılanmasının Düzenlenmesi

PRL, başlıca ön hipofizde bulunan laktotrof hücreler tarafından sentezlenip salgılanır. Sağlıklı yetişkinlerde, ön hipofizdeki laktotrof hücreler toplam hücre popülasyonunun yaklaşık %15–25’ini oluşturur (Martin, 1976). Bu oran, cinsiyetler arasında belirgin farklılık göstermez ve yaşlanmayla anlamlı bir değişim kaydetmez. Laktotrof hücreler, hormon salgısının tekrarlayan uyarılara yanıt verebilmesi için kompleks bir ağ yapısı içerisinde organize olmuştur (Han, 2024).

Gebelik süreci boyunca ve hemen sonrasında laktotrof hücrelerde belirgin hiperplazi gözlenir; bu hücresel artış, doğumu takiben birkaç ay devam edebilir ve laktasyonun devamını destekler (Ladyman 2021).

PRL salgısının düzenlenmesinde benzersiz olarak hipotalamik inhibitör tonus ön plandadır. Dopamin, hipotalamusun tüberoinfundibular nöronları tarafından sentezlenir ve hipofiz portal dolaşımına salgılanır. Dopamin, laktotrof hücrelerde bulunan D2 dopamin reseptörlerine bağlanarak prolaktin salgısını etkin biçimde baskılar. Böylece dopamin, PRL salgısının başlıca negatif düzenleyicisidir (Zhao, 2022).

Ayrıca PRL, salgısını negatif geri bildirim mekanizması ile kendi üzerinden de kontrol eder. Bu mekanizma büyük ölçüde hipotalamik dopamin salınımını artırması yoluyla dolaylı gerçekleşirken, laktotrof hücreler üzerinde doğrudan otokrin veya parakrin etkiler de söz konusudur. Destekleyici deneysel veriler arasında, dopamin D2 reseptörü (D2r^{-/-}) veya prolaktin reseptörü (Prlr^{-/-}) genetik olarak yok edilmiş farelerde gelişen hiperprolaktinemi ve prolaktinom oluşumu yer almaktadır. Bu bulgular, dopaminerjik inhibitör tonusun ve PRL’nin kendisinin

laktotrof hücre homeostazında merkezi roller üstlendiğini göstermektedir (Gorvin, 2019).

PRL salgısı, dopamin inhibitörlüğünün yanı sıra bazı endojen uyarıcı faktörlerle de artırılabilir. Östrojenler, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve vazoaktif intestinal peptit (VIP) gibi moleküller prolaktin salgısını pozitif yönde modüle eder. Ayrıca stres, anksiyete, uyku bozuklukları, çeşitli ilaçlar ve kimyasal maddeler gibi çevresel faktörler de PRL düzeylerini etkileyebilir. Bu faktörlerin çoğu dopaminerjik yollarla etkileşime girerek prolaktin salınımını dolaylı yoldan düzenler. Klinik değerlendirmelerde bu endojen ve eksojen etkilerin heterojenliği, hiperprolaktinemi tanısının karmaşıklığını artırır ve dikkatli değerlendirme gerektirir (Albano, 2021).

Hipofiz kaynaklı PRL dışında, ePRL üretimi ve salgılanması da çeşitli dokularda gerçekleşmektedir. Bu dokular arasında desidua, meme bezi, over, prostat, testis, lenfositler, endotelyal hücreler, beyin ve adipositler sayılabilir. Dolaşımdaki prolaktinin büyük çoğunluğu hipofiz kökenli olmakla birlikte, hipofizektomize bireyler ve hayvan modellerinde düşük düzeyde PRL tespit edilmesi, ePRL'nin varlığını desteklemektedir. Ancak ePRL'nin fizyolojik ve klinik önemi halen tartışmalı olup, bu konuda net kanıtlar sınırlıdır (Barrett, 2018).

Hipofiz ve ePRL moleküler yapısal olarak aynıdır ve her iki form da aynı prolaktin reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir. Bununla birlikte, ePRL salgısının regülasyonu hipofiz kaynaklı PRL'den farklı mekanizmalarla kontrol edilmektedir. Özellikle meme bezinde, geç gebelik döneminde ePRL, epitel hücrelerin son diferansiyasyonunu otokrin ve parakrin yollarla destekleyerek lokal işlevlerde rol oynar. Ancak ePRL'nin kapsamlı fizyolojik rollerine dair bilgiler halen sınırlıdır ve hipofizden salınan PRL'nin geniş etkileriyle karşılaştırıldığında ePRL'nin fonksiyonları hakkında önemli boşluklar bulunmaktadır (Muthuswamy, 2012).

Prolaktin Reseptörü ve Sinyal İletimi

PRL, büyüme hormonu (GH) reseptörünü de içeren sınıf 1 sitokin reseptör süperaillesine ait olan özgül bir transmembran reseptöre, PRLR bağlanarak etkilerini gösterir. PRLR geni sadece memelilere özgüdür ve en az 10 ekzon içeren kompleks bir yapıya sahiptir. İnsan PRLR'sinin yapısı yakın zamanda detaylı biçimde aydınlatılmıştır ve bu yapı; PRL bağlanması için gerekli olan ekstrasellüler bir bölge, tek geçişli bir transmembran alan ve sinyal iletiminden sorumlu intrasellüler bir domaine sahiptir (Zhou, 2012).

İnsanlarda ve kemirgenlerde, PRLR geninden transkribe edilen birincil mRNA'nın alternatif ekleme yoluyla işlenmesi sonucunda farklı izoformlarda PRLR proteinleri sentezlenebilir. Bu izoformlar, ortak bir dış hücre alanına sahip olmalarına rağmen, intrasellüler bölümlerinin uzunluğu ve aminoasit diziliminde farklılık gösterir. PRLR'nin kısa, orta ve uzun formları tanımlanmıştır. Bunlara ek olarak, hücre membranına bağlı olmayan ve sadece PRLR'nin dış kısmını içeren çözünür reseptör formları da mevcuttur; bu yapılar "PRL bağlayıcı proteinler (PRLbp)" olarak adlandırılır (Haxholm, 2015).

İnsan dokularında en yaygın bulunan PRLR formu yaklaşık 598 amino asitten oluşan uzun izoformdur ve neredeyse tüm dokularda eksprese edilir. Bu reseptör sadece PRL'ye değil, aynı zamanda plasental laktojen (PL) ve GH gibi diğer sitokin benzeri hormonlara da bağlanabilmektedir. Bu bağlanma çokluğu, in vivo ortamda PRL'ye özgü etkilerin diğer ligandların etkilerinden ayrıştırılmasını zorlaştırmaktadır (Begon, 2022).

PRLR, hücre membranı üzerinde preform homodimer yapılar şeklinde bulunur. Ligand bağlanması, dimerleşmiş reseptörün iki farklı bölgesine yüksek afiniteye sahip bağlanma bölgesi 1 (D1) ve düşük afiniteye sahip bağlanma bölgesi 2 (D2) – etkileşim ile başlar. İn vitro çalışmalar, PRL, GH ve PL'nin D1 bölgesine nanomolar

düzeyde, D2 bölgesine ise mikromolar düzeyde bağlandığını göstermiştir. Bu farklı bağlanma afiniteleri, özellikle GH'nin yüksek düzeyde bulunduğu durumlarda normal PRL düzeylerine rağmen galaktore ve menstrüel bozuklukların gelişmesini açıklayabilir; bu da GH'nin doğrudan PRLR'yi etkileyebileceğini düşündürmektedir (Tani, 2024).

Ligand bağlanması, PRLR dimeri içerisinde konformasyonel değişikliklere yol açar. Bu konformasyon değişimi, intrasellüler sinyal iletim yollarını başlatır. PRLR'nin intrasellüler domeni, yapısal olarak kendiliğinden düzensiz bir proteindir ve özgül bir kinaz aktivitesi içermez. Bu nedenle, sinyal iletimi için hücre sitoplazmasında bulunan Janus kinaz 2 (JAK2) gibi tirozin kinazlara bağımlıdır (Kavarthapu, 2022).

İnsan PRLR'sinin yapısal analizlerinde, hücre içi domeninde kısa etkileşim motiflerinin varlığı saptanmıştır. Bu, reseptörün çok sayıda sinyal proteinine aynı anda bağlanabilme kapasitesine işaret eder. Ayrıca, PRLR'nin intrasellüler alanında, negatif yüklü lipidlerle (örneğin fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat [PI(4,5)P2]) etkileşime giren lipid bağlanma bölgeleri de tanımlanmıştır. İlginç şekilde, bu lipid etkileşim bölgeleri, JAK2 ile bağlanma alanları olan BOX1 ve BOX2 motifleri ile örtüşmektedir (Theisen, 2025).

Bu bağlamda PRLR, JAK2 ve hücre zarındaki PI(4,5)P2 molekülü ile birlikte sinyal iletiminde görev yapan ortak bir moleküler kompleks oluşturur. Bu kompleksin aktivasyonu sonucunda çeşitli sinyal iletim yolları tetiklenir (Pogozheva, 2023).

PRLR aracılığıyla gerçekleşen sinyalleşmede en baskın yol, JAK2/STAT5 (signal transducer and activator of transcription 5) yoludur. STAT5'in aktivasyonu, nükleusa taşınarak PRL'ye özgü hedef genlerin transkripsiyonunu başlatır. Bununla birlikte, PRL sinyal iletimi sadece bu yol ile sınırlı değildir; aynı zamanda MAPK (mitojen-aktive edici protein kinaz) yolları, PI3-kinaz/Akt yolu ve

Nek3-Vav2-Rac1 gibi küçük GTPazlara dayalı alternatif sinyal yolları da aktive edilebilir. Bu yollar aracılığıyla hücre çoğalması, farklılaşması, anti-apoptotik mekanizmalar ve hücre hareketlilik gibi çok sayıda biyolojik süreç düzenlenmektedir (Theisen, 2025).

Prolaktin'in Roller ve İşlevleri

PRL, memelilerde laktasyonun düzenlenmesindeki temel rolü ile tanınmakla birlikte, normal üreme fonksiyonlarının sürdürülmesinde de kritik öneme sahip bir hormondur. Meme bezi gelişimi ve süt üretiminin başlatılmasındaki etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Ancak son yıllarda, PRL'nin bu klasik rollerinin ötesinde birçok fizyolojik süreçte görev aldığı ortaya konmuştur. Bu bulgular, hem hayvan modelleri hem de PRL sinyal iletiminin genetik olarak inaktif olduğu insan vakaları temelinde elde edilmiştir (Kobatahi,2018). PRL'nin üreme dışı işlevleri türler arasında farklılık gösterebildiğinden, bu bölümde hormonun başlıca etkilerine ve son dönemde elde edilen önemli yeni bakış açılarına odaklanılmıştır.

PRL ve Üreme

PRL'nin Gonadotropin Ekseni Üzerindeki Etkisi

Hiperprolaktinemi, özellikle kadınlarda anovülasyon, amenore ve hipogonadotropik hipogonadizmin en önemli nedenlerinden biridir. PRL düzeylerindeki artışın üreme üzerindeki baskılayıcı etkisi uzun süredir bilinmektedir ve yakın zamanda bu etkilerin nöroendokrin mekanizmaları daha iyi anlaşılmıştır (Crosignani, 2006).

Klinik ve deneysel veriler, hiperprolaktineminin hipotalamustan salınan Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) üzerinde baskılayıcı etkisi olduğunu göstermektedir. Bu gözlemi destekleyen en önemli bulgulardan biri, nabızsal GnRH uygulamasının hiperprolaktinematik kadınlarda gonadotropin

sekresyonunu yeniden başlatabilmesi ve fertilitiyi geri kazandırabilmesidir (Bernard, 2015).

Başlangıçta, PRL'nin GnRH nöronlarını doğrudan mı yoksa dolaylı mı etkilediği konusu netlik kazanmamıştı. İmmünohistokimyasal analizlerde, GnRH nöronlarında PRLR ekspresyonunun oldukça düşük olduğu gösterilmişti. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, GnRH salımını doğrudan tetikleyen “kisspeptin” üreten nöronların PRLR taşıdığı ortaya konmuştur. Bu nöronların PRL tarafından inhibe edilmesi, PRL fazlalığının GnRH salımını nasıl baskıladığına dair güçlü bir açıklama sunmaktadır (McKenna, 2021).

Hiperprolaktinematik dişi fare modellerinde hipotalamik kisspeptin düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır. Bu hayvanlara sistemik kisspeptin uygulandığında GnRH ve gonadotropin salımı yeniden başlamış, yumurtlama döngüsü normale dönmüştür. Bu bulgular, kisspeptin nöronlarının hiperprolaktinemiye bağlı anovülasyon gelişiminde merkezi bir rol oynadığını ortaya koymuştur (Castle, 2024).

Bu mekanizma insanlarda da benzer şekilde doğrulanmıştır. Prolaktinoma nedeniyle anovülasyon gelişen kadın hastalara intravenöz kisspeptin infüzyonu uygulandığında, hipofizden gonadotropin ve yumurtalıklardan steroid salınımı sağlanmış ve ovulatuvar sikluslar yeniden başlamıştır. Çok merkezli klinik gözlemlerde, bu etki 11 farklı hastada tekrarlanabilir şekilde elde edilmiştir. Dolayısıyla, hem hayvan modelleri hem de insan çalışmaları, hiperprolaktinemiye bağlı hipogonadizmin altında yatan temel nedenin hipotalamik kisspeptin sinyalinin baskılanması olduğunu güçlü şekilde desteklemektedir. Bununla birlikte, PRL'nin GnRH eksenini yalnızca kisspeptin aracılığıyla değil, başka nöronlar veya nöronal olmayan mekanizmalar üzerinden de etkileyebileceği göz ardı edilmemelidir (Meszekalski, 2024).

PRL ve Laktasyon

PRL, meme bezi gelişimi ve laktasyonun başlatılması ve sürdürülmesinde merkezi bir rol oynar. Gebelik boyunca serum PRL düzeyleri giderek artar ve bu artış, meme bezlerinin lobuloalveoler gelişiminin tamamlanmasını destekler. Doğum sonrası laktasyonun başlaması için PRL düzeylerinin yüksekliği gereklidir (Crosignani, 2006).

PRL, meme epitel hücrelerinde süt proteinleri ve diğer bileşenlerin sentezini uyarır. Ayrıca emzirme sürecinde mekanik uyarıya yanıt olarak PRL sekresyonu artar ve bu sayede süt üretimi devam eder. Bu süreçte PRL, epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların kapanmasını sağlayarak sızıntıyı önler ve laktasyonu başlatır (Svennersten, 2005).

Fare modellerinde PRLR'nin genetik olarak silinmesi, meme bezlerinin gelişiminin erken evrelerinde durmasına ve laktasyonun başarısız olmasına yol açar. İnsanlarda yapılan genetik analizler de bu mekanizmayı desteklemektedir. PRLR'nin her iki alelinde işlev kaybına neden olan bir mutasyon taşıyan bir bireyde, yüksek serum PRL düzeylerine rağmen süt üretilmemesi gözlenmiştir. Bu, PRL'ye karşı tam direnç durumunu yansıtmaktadır (Hannan, 2023).

Diğer taraftan, PRLR geninin yalnızca tek bir alelinde işlev kaybı bulunan bir bireyde ise hiperprolaktinemi ve doğum sonrası sürekli galaktore gelişmiştir. Bu bulgu, tek işlevsel PRLR alelinin laktasyon için yeterli olabileceğini düşündürmektedir (Fradet, 2025).

PRL genine ait son yıllarda tanımlanan heterozigot bir nonsense mutasyonu, süt üretilmemesiyle sonuçlanan ilk PRL eksikliği vakası olarak bildirilmiştir. Bu mutasyon, PRL proteininde C-terminaldeki son yedi amino asidin eksik olmasına neden olur. Araştırmacılar, bu eksik formun laktotrof hücrelerde agregasyon yaparak endojen PRL salınımını baskılayabileceğini ve dominant

negatif bir etki gösterebileceğini ileri sürmüştür. Benzer dominant negatif etkiler, büyüme hormonu eksikliklerinde de tanımlanmıştır. Bu nadir ancak önemli mutasyon, PRL'nin laktasyon için vazgeçilmez olduğunu genetik düzeyde güçlü biçimde doğrulamaktadır (Yang, 2025).

PRL ve Anne Davranışı

PRL yalnızca fizyolojik süreçlerde değil, aynı zamanda davranışsal düzeyde de önemli roller üstlenmektedir. Özellikle doğum sonrası annelik ve bakım davranışlarının düzenlenmesinde PRL'nin ve onun sinyal iletim yollarının etkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, PRLR eksikliği bulunan deneysel hayvan modellerinde yapılan davranışsal çalışmalarla desteklenmektedir (Georgescu, 2020).

PRLR geninin tamamen inaktive edildiği (PRLR^{-/-}) dişi farelerde, doğum sonrası dönemde annelik davranışlarının (örneğin yavruları tanıma, alma, taşıma ve yuva yapma) başlamasında gecikmeler ve davranış bozuklukları gözlenmiştir. Bu davranışsal bozuklukların özellikle medial preoptik alan (MPOA) adı verilen hipotalamik bir bölgedeki PRL'ye duyarlı nöronların aktivitesindeki bozulmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir. MPOA, annelik davranışlarının organizasyonu açısından memelilerde kritik bir beyin bölgesidir (Swart, 2021).

Dikkat çekici bir başka bulgu, gebelik süresince fetüsün PRL'ye maruziyetinin, yavrunun erişkin dönemdeki bakım davranışlarını şekillendirebileceğine işaret etmektedir. PRL sinyalinden yoksun olarak gelişen embriyolar, doğum sonrası dönemde doğurganlıklarını sürdürebilseler bile, annelik davranışlarında eksiklik sergileyebilmektedir. Bu durum, prenatal dönemde PRL'nin sinirsel devrelerin gelişiminde programlayıcı rol oynayabileceğini göstermektedir (Hidema, 2024).

PRL sinyalleşmesinin bu davranışsal etkileri moleküler düzeyde de gösterilmiştir. Özellikle pSTAT5 (fosforile sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü 5) proteininin medial preoptik alanda ve posterior intralaminar talamik çekirdeklerdeki yoğunluğu, annelik davranışlarının derecesi ile korelasyon göstermektedir. Bu protein, PRL reseptörü aracılığıyla aktive edilen JAK2/STAT5 yolunun temel bileşenlerinden biridir ve PRL'nin nöronal etkilerini yansıtan önemli bir belirteçtir (Abellan, 2021).

Son yıllarda, PRL'nin “annelik saldırganlığı” (maternal aggression) üzerindeki etkileri de yeniden değerlendirilmiştir. Daha önce yavruyu koruma içgüdüsünü artırdığı düşünülen PRL'nin, aslında bu saldırgan davranışları sınırladığı ve düzenlediği ortaya konmuştur. Bu etki, ventromedial hipotalamus bölgesinde yer alan glutamaterjik nöronlar üzerinde PRL'nin doğrudan etkisi ile açıklanmaktadır. PRL'nin bu bölgede inhibe edici bir rol üstlenmesi, bakım davranışlarının aşırıya kaçan saldırganlıktan ayrılmasını ve optimal annelik tepkilerinin gelişmesini sağlar. Medial preoptik alandaki düzenleyici etkilerle birlikte değerlendirildiğinde, PRL'nin tüm annelik repertuarının şekillenmesinde bütüncül bir rol üstlendiği anlaşılmaktadır (Teodora, 2022).

Ancak bu bulguların primat türleri ve özellikle insanlardaki karşılıklarına dair bilgiler sınırlıdır. İnsanlarda PRL düzeylerinin davranışsal etkilerini ortaya koymak amacıyla doğum sonrası hipopitüitarizmi bulunan ve dolayısıyla düşük PRL düzeylerine sahip bireylerin incelenmesi önerilmiştir. Ancak mevcut sınırlı veriler, PRL eksikliğinin etkisinin, plasental laktojenler gibi diğer hormonlar tarafından telafi edilebildiğini düşündürmektedir. Plasental kaynaklı bu hormonların benzer sinyal yollarını aktive ederek merkezi sinir sistemi üzerindeki PRL eksikliğini kısmen kompanse edebileceği öne sürülmektedir (Wang,2024).

Sonuç olarak, hayvan modellerinde elde edilen veriler, PRL'nin yalnızca fizyolojik değil, aynı zamanda davranışsal annelik

süreçlerinde de önemli bir düzenleyici olduğunu göstermektedir. İnsanlarda bu mekanizmaların tam olarak nasıl işlediğini anlamak için daha ileri nöroendokrinolojik ve psikobiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır (Teodora, 2022).

PRL ve Gonadal Fonksiyon

PRL, gonadal fonksiyonları yalnızca hipotalamik-hipofizer aks üzerinden değil, aynı zamanda doğrudan gonad düzeyinde de modüle etme kapasitesine sahiptir. Bu periferik etkiler, türler arasında farklılık göstermekle birlikte, özellikle kemirgen modellerde daha belirgindir. Kadınlarda ise PRL'nin gonad üzerindeki doğrudan etkileri daha sınırlı ve türler arası farklılıklar nedeniyle daha az belirgindir (Bouilly, 2012).

Kemirgenlerde, özellikle farelerde, PRL temel luteotropik hormon olarak tanımlanmıştır. Yumurtlamayı takiben gelişen korpus luteumun devamlılığı, PRL sinyallesine bağımlıdır. PRLR geninin fonksiyonel olmadığı (PRLR^{-/-}) dişi farelerde, yumurtlama ve erken luteinizasyon gerçekleşmekte; ancak gelişen korpus luteumlar yaklaşık 2,5 gün içinde regresyona uğramakta ve bu nedenle gebelik sürdürülememektedir. Bu bulgular, PRL'nin farelerde korpus luteumun idamesi için vazgeçilmez olduğunu göstermektedir (Haxholm, 2015).

Buna karşın insanlarda PRL'nin benzer bir luteotropik rol üstlendiğine dair güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Kadınlarda luteal faz boyunca korpus luteumun fonksiyonunu sürdürmesi esas olarak hipofizden salınan luteinize edici hormon (LH) tarafından desteklenir. Gebelik oluşuktan sonra ise bu görevi, trofoblast hücrelerinden salgılanan insan koryonik gonadotropini (hCG) üstlenir. Bu iki gonadotropin, insan korpus luteumunun steroidogenezini ve devamlılığını sağlayan başlıca etkenlerdir (Bernichtein, 2017).

Yakın zamanda bildirilen nadir bir klinik vakada, PRLR geninde çift alelli fonksiyon kaybı mutasyonu bulunan bir kadın hastada, herhangi bir farmakolojik destek tedavisi uygulanmadan spontan gebelik ve doğum gerçekleşmiştir. Bu bulgu, insanlarda korpus luteumun devamlılığı ve gebeliğin idamesi için PRL'nin mutlak gerekli olmadığını ve diğer hormonların bu görevi telafi edebileceğini göstermektedir (Hannan, 2023).

Bununla birlikte, PRL ve PRLR'nin insan over dokusunda özellikle luteinize olmuş granüloza hücrelerinde ifade edildiği gösterilmiştir. Bu durum, PRL'nin insan gonadlarında parakrin veya otokrin mekanizmalarla fonksiyon gösterebileceğine işaret etmektedir. Bazı araştırmalar, PRL düzeylerinin artmasının doğrudan progesteron sekresyonunu baskılayabileceğini öne sürmüştür. Hafif düzeyde hiperprolaktinemiye sahip kadınlarda luteal yetmezlik belirtilerinin görülmesi, bu hormonal disfonksiyona bağlı olarak endometriyumun yetersiz gelişimi ve embriyo implantasyonunun başarısızlığına yol açabilir (Tani, 2024).

Ayrıca bazı klinik çalışmalarda, tekrarlayan gebelik kayıplarında serum PRL düzeylerinin yüksekliğinin etkili bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bu konuda yapılan bir Cochrane derlemesi, yalnızca düşükleri önlemek amacıyla PRL düzeylerini düşürmenin etkinliğini destekleyen yeterli kanıt olmadığını belirtmiştir. Bu durum, hiperprolaktineminin gebelik başarısızlıklarındaki rolünün henüz netlik kazanmadığını ve daha fazla prospektif, kontrollü klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır (Hannan, 2023).

Sonuç olarak, insanlarda PRL'nin gonadal fonksiyonlar üzerindeki etkileri, kemirgen modellerine göre daha sınırlıdır. Ancak over düzeyinde PRL ve reseptörlerinin varlığı, hormonun lokal regülasyon süreçlerinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Bu potansiyel etkilerin klinik sonuçlara ne ölçüde yansıdığı ise

gelecekte yapılacak hedefe yönelik çalışmalarda daha net anlaşılabilir olacaktır (Tani, 2024).

PRL'nin Üreme Dışı İşlevleri

PRL ve Migren

PRL, klasik üreme rolleri dışında, çeşitli nöroendokrin ve nöroimmün mekanizmalar aracılığıyla merkezi sinir sistemi işlevleri üzerinde de etkili olabilmektedir. Bu bağlamda PRL'nin ağrı fizyolojisine ve özellikle migren gelişimine potansiyel katkısı son yıllarda ilgi çekici bir araştırma konusu haline gelmiştir (Romijn, 2014).

PRL salınımı hipotalamik dopaminerjik tonus tarafından baskılanmakla birlikte, psikolojik ve fiziksel stres gibi çevresel faktörlerle de modüle edilebilmektedir. Hem hayvan modellerinde hem de insan çalışmalarında, stresin PRL düzeylerini fizyolojik sınırlar içerisinde ya da hafifçe üzerinde artırabildiği gösterilmiştir. Bu bulgular, stres kaynaklı PRL artışının belirli duyuşal sistemler üzerindeki etkilerini gündeme getirmiştir (Bosco, 2008).

Migren, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık üç kat daha sık görülen ve cinsiyete özgü nörovasküler bir bozukluktur. Aynı zamanda migren atakları ile psikolojik stres arasında güçlü bir ilişki bulunduğu bilinmektedir. Bu doğrultuda, strese bağlı PRL düzeylerindeki artışın, özellikle kadınlarda, migren patofizyolojisine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Bu hipotez, PRL'nin duyuşal nöronlardaki PRLR'ini aktive ederek ağrı duyarlılığını artırabileceği yönündedir (Karagholi, 2023).

Yeni veriler, PRL ve kalsitonin genine bağlı peptid (CGRP) arasındaki moleküler etkileşimlerin bu süreçte belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. CGRP, trigeminal sinir aktivasyonunu takiben salınan ve migren patogeneğinde merkezi rol oynayan bir nöropeptiddir. Hayvan çalışmalarında, dura mater

üzerine uygulanan PRL'nin, özellikle dişi farelerde, periorbital hassasiyeti artırdığı gözlemlenmiştir. Bu davranışsal yanıt, migren benzeri ağrı ile ilişkilendirilmektedir ve dişi farelerde, erkeklere kıyasla daha belirgindir. Bu cinsiyet farkı, dura mater ve duysal liflerdeki PRLR ekspresyonunun dişilerde daha yoğun olmasına bağlanmıştır (Szewczyk, 2023).

Ayrıca, PRL'ye önceden maruz bırakılan dişi farelerde, CGRP salınımına verilen yanıt anlamlı şekilde artmıştır. Erkek farelerde ise bu tür bir etki gözlenmemiştir. Bu durum, PRL'nin cinsiyete özgü bir şekilde ağrıya duyarlılığı artırabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, PRL'nin kaynağından bağımsız olarak duysal nöronlarda pronosiseptif sinyal yolları üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu hipotezin doğrulanabilmesi için daha fazla kanıt gerekmektedir. Mevcut klinik gözlemler bazı önemli sınırlamalar taşımaktadır: Migrenli hastalarla sağlıklı kontroller arasında bazal PRL düzeyleri genellikle anlamlı fark göstermemektedir. PRL salınımı günün saatine, menstrüel döngü fazına, stres düzeyine ve farmakolojik ajanlara duyarlıdır; bu da ölçümlerde standardizasyonu zorlaştırmaktadır. Prolaktinomlu hastalarda PRL düzeyleri oldukça yüksek olmasına rağmen migren veya baş ağrısı prevalansının belirgin biçimde artmadığı bildirilmektedir. Mikroprolaktinomalı bireylerde baş ağrısı ya da migren benzeri semptomlar oldukça nadirdir ve bu semptomların doğrudan PRL fazlalığına mı yoksa diğer fizyopatolojik süreçlere mi bağlı olduğu net değildir (Togha, 2023).

Sonuç olarak, PRL'nin migren gelişimindeki olası rolü fizyolojik düzeyde anlamlı olabilecek moleküler etkileşimlere işaret etse de, bu bağlantının klinik yansımaları henüz açık değildir. Bu nedenle, PRL–migren ilişkisini daha iyi anlamak için cinsiyete özgü mekanizmaları içeren prospektif klinik ve translasyonel araştırmalara ihtiyaç vardır (Szewczyk, 2023).

PRL ve Metabolik Homeostaz

PRL, klasik üreme işlevlerinin ötesinde enerji dengesi ve glukoz metabolizması üzerinde de önemli etkiler gösteren pleiotropik bir hormondur. Uzun yıllardır diyabetojenik potansiyeli nedeniyle dikkat çeken PRL, hem fizyolojik hem de patolojik hiperprolaktinemi durumlarında metabolik homeostazı etkileyebilmektedir (Martínez-Rodríguez, 2025).

Gebelik sırasında fizyolojik olarak yükselen PRL düzeyleri, belirgin metabolik adaptasyonlarla ilişkilidir. Bu adaptasyonlar: Artmış yağ kütlesi ve leptin direnci, Hiperfaji, Vücut ağırlığında artış, Pankreatik beta hücre proliferasyonu, Periferik insülin direnci, gibi değişimleri içerir. Bu yanıtlar, gebelik ve laktasyon süresince artan enerji gereksinimlerine yönelik fizyolojik bir uyum mekanizması olarak tanımlanır ve “homeoretik” yanıtlar kapsamında değerlendirilir (Szukiewicz, 2023).

Buna karşın, patolojik hiperprolaktinemi hipofiz adenomları gibi endokrin bozukluklarda görülen çeşitli metabolik bozulmalarla ilişkilendirilmiştir. Gerek hayvan modellerinde gerekse insan çalışmalarında yüksek PRL düzeylerinin; artan gıda alımı, vücut kitle indeksinde yükselme ve metabolik sendrom gelişimi doğurabileceği saptanmıştır. Bu etkilerin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hipotalamustaki PRLR ekspresyonunun artışı ve oreksijenik genlerin özellikle nöropeptid Y (NPY) aktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. PRL'nin hipotalamik sinyali, iştah ve enerji homeostazı üzerinde dolaylı düzenleyici bir role sahip olabilir. İlginç biçimde, PRL'nin yalnızca yüksek değil, düşük düzeylerinin de metabolik açıdan olumsuz sonuçlar doğurabileceği yönünde artan sayıda bulgu ortaya konmuştur. Düşük PRL düzeylerine sahip bireylerde: Gestasyonel diyabet riski, Doğum sonrası insülin direnci, Glukoz metabolizmasında bozulma gibi metabolik bozuklukların görülme sıklığı artmıştır. Ayrıca bazı epidemiyolojik çalışmalarda,

normal aralık içerisindeki düşük PRL düzeylerinin, artmış tip 2 diyabet ve metabolik sendrom riski ile ters orantılı ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum, PRL'nin sadece fazlalığının değil, eksikliğinin de metabolik denge üzerinde bozulmalara neden olabileceğini ortaya koymaktadır (Lee, 2023)

Bu gözlemler doğrultusunda, PRL'nin metabolik etkilerinin doz bağımlı ve çift yönlü olabileceği düşünülmektedir. Özellikle fizyolojik sınırlar içerisindeki orta düzeydeki PRL'nin, metabolik parametreler açısından koruyucu etkiler gösterebileceği öne sürülmektedir. Bu bağlamda, yakın tarihli bazı araştırmalar, belirli metabolik stres durumlarında gözlenen PRL artışını patolojik değil, adaptif bir fizyolojik yanıt olarak yorumlamaktadır. Bu konsept, “Homeostatik Fonksiyonel Artmış Geçici Prolaktinemi” (*Homeo-FIT PRL*) olarak tanımlanmıştır. Bu modelde, PRL düzeyinin geçici ve sınırlı bir artış göstermesi, homeostatik dengenin yeniden sağlanmasına yardımcı olan bir mekanizma olarak değerlendirilir (Lee, 2023).

Sonuç olarak, PRL'nin metabolik homeostaz üzerindeki etkileri oldukça karmaşıktır ve hem konsantrasyon düzeyi hem de bağlam (gebelik, hastalık, obezite, stres vs.) dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Bu alandaki mekanistik bilgilerin derinleşmesi, PRL'nin metabolik hastalıkların patogenezi ve tedavisi açısından potansiyel bir biyobelirteç veya hedef olarak kullanılabilmesinin önünü açabilir (González, 2024).

Vasoinhibin Sistemi ve 16-kDa PRL

PRL, yalnızca tam uzunluktaki hormon formuyla değil, aynı zamanda proteolitik yıkımı sonucu ortaya çıkan fragmanlarıyla da biyolojik işlev gösterir. Bu fragmanlardan en iyi tanımlanmış olanı, yaklaşık 16 kilodalton (kDa) moleküler ağırlığa sahip olan ve *vasoinhibin* olarak adlandırılan PRL türevidir. Vasoaktif özellikler sergileyen bu peptid, PRL'nin klasik endokrin etkilerinden farklı

biyolojik roller üstlenmektedir. Vasoinhibinler, antianjiyojenik, vazokonstriktif, antipermeabilite ve profibrinolitik etkileriyle bilinmektedir. Bu etkiler, özellikle bazı vasküler hastalıkların fizyopatolojisinde önemli rol oynayabilecek potansiyele sahiptir (Zamora, 2024).

Diyabetik retinopati, kronik hiperglisemiye bağılı olarak gelişen retinal mikrovasküler komplikasyonlardan biridir. Bu hastalıkta vasoinhibin sistemi, damar geçirgenliğini ve vazodilatasyonu sınırlamak, MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) sinyal yolunun inhibisyonu aracılığıyla hücre döngüsünü durdurmak ve apoptoz yollarını aktive etmek suretiyle anormal hücre proliferasyonunu baskılayarak etkisini gösterir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, vasoinhibin uygulamasının, retinada anjiyogenezi baskıladığı ve patolojik damar oluşumunu sınırlayarak diyabetik retinopatinin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Retinal dokuda PRL ekspresyonunun artması, lokal olarak daha fazla vasoinhibin üretimiyle sonuçlanmakta ve bu durum terapötik müdahale için yeni bir hedef olarak değerlendirilmektedir. Bu alanda, vasoinhibin düzeylerini modüle etmeye yönelik klinik çalışmalar halen sürmektedir (Adan, 2022).

Peripartum kardiyomiyopati (PPCM), gebeliğin son trimesterinde ya da doğum sonrası ilk aylar içinde gelişen, kalp kası fonksiyonlarında ciddi azalma ile karakterize nadir fakat potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir kardiyovasküler bozukluktur. Hastalığın kesin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, PRL ve vasoinhibin sisteminin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Ejim, 2024).

Gebelik ve doğum sonrası dönemde PRL düzeyleri fizyolojik olarak artar. Ancak bu artış, kardiyak doku içinde PRL'nin proteolitik parçalanmasına ve 16-kDa vasoinhibin oluşumuna neden olabilir. Bu fragman, endotel hücre hasarını ve inflamasyonu tetikleyerek kardiyomiyosit fonksiyonlarını bozabilir. Ayrıca,

mikroRNA-146a ekspresyonunun artışıyla birlikte, kardiyomiyosit yenilenmesi ve kontraktilitesi olumsuz etkilenmektedir (Feyen, 2021)

Bu patofizyolojik sürece müdahale amacıyla, PRL salınımını baskılayan dopamin agonistleri terapötik olarak kullanılmaktadır. Yapılan bazı klinik çalışmalarda, bromokriptin tedavisi alan PPCM hastalarında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda %24'e kadar iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Bu bulgular, PRL kaynaklı vasoinhibin oluşumunun baskılanmasının, kardiyak fonksiyonların korunması açısından yararlı olabileceğini göstermektedir (Kleiner 2022).

Vasoinhibin sistemi, PRL'nin klasik endokrin işlevlerinin ötesine geçen, daha önce tanımlanmamış parakrin ve otokrin rollerini ortaya koymaktadır. Diyabetik retinopati ve peripartum kardiyomiyopati gibi iki farklı klinik tabloda, PRL'den türetilen 16-kDa fragmanın hastalık patogeneğinde belirgin rol oynaması, PRL biyolojisinde yeni bir anlayışın gelişmesine neden olmuştur (Feyen, 2021).

Gelecekte, vasoinhibinlerin düzenlenmesine yönelik farmakolojik yaklaşımlar, vasküler hastalıkların tedavisinde hedefe yönelik yeni stratejiler sunabilir. Ancak bu sistemin karmaşık yapısı, fizyolojik ve patolojik koşullarda farklı etkiler gösterebilmesi nedeniyle, terapötik müdahaleler dikkatle planlanmalı ve bireyselleştirilmiş olmalıdır (Ejim, 2024).

PRL'nin Kemik Sağlığı ve Osteoartiküler Hastalıklar Üzerine Etkisi

PRL, klasik üreme dışı etkilerinin ötesinde, kemik metabolizması ve osteoartiküler sistem üzerinde de önemli düzenleyici roller üstlenmektedir. Hiperprolaktinemi durumunda görülen kemik sağlığı bozuklukları, uzun süre yalnızca sekonder hipogonadizme ve buna bağlı seks steroid eksikliklerine

atfedilmektedir. Ancak son yıllarda PRL'nin kemik dokusu üzerinde doğrudan etkileri olduğuna dair artan sayıda bulgu, bu hormonun kemik homeostazında daha aktif bir rol oynadığını düşündürmektedir (Kavarthapu, 2022).

Preklinik modellerde, özellikle PRLR genetik olarak silindiği farelerde, osteoblast fonksiyonlarında azalma ve buna bağlı olarak kemik oluşumunda bozulma gözlemlenmiştir. Bu bulgular, PRL'nin osteoblastlar aracılığıyla kemik mineral yoğunluğunun korunmasına katkı sağladığını desteklemektedir (Joo, 2024).

Hiperprolaktinemili bireylerde osteopeni ve osteoporoz insidansının artması da bu ilişkinin klinik karşılığıdır. Ancak burada yalnızca östrojen eksikliği değil, PRL'nin kemik hücreleri üzerindeki doğrudan etkileri de dikkate alınmalıdır. Eklem yapıları; kıkırdak, sinoviyum, damar endoteli ve bağ dokusu hücrelerini içerir. Bu dokular, hem tam uzunluktaki 23-kDa PRL'ye hem de yerel proteolitik süreçler sonucu oluşan 16-kDa vasoinhibin izoformuna duyarlıdır. İn vitro modellerde PRL'nin: Anjiyogenezi uyurabildiği, Kondrositlerin farklılaşmasını ve yaşamsal fonksiyonlarını desteklediği, Bağışıklık hücrelerinin proliferasyon, hayatta kalma ve fonksiyonlarını modüle edebildiği gösterilmiştir. Buna karşın vasoinhibinler, genellikle bu etkilerin zıttını göstererek anjiyogenezi baskılayabilir ve bağ dokusu hücrelerinde farklı regülasyonlara yol açabilir (Szukiewicz, 2024).

PRL'nin *bağışıklık sistemi* üzerindeki etkileri, tıpkı metabolik homeostazdaki rolünde olduğu gibi, konsantrasyon düzeyine bağlıdır: Fizyolojik PRL düzeyleri, lenfosit fonksiyonlarını ve doğal bağışıklık yanıtlarını destekleyerek immunostimülatör etki gösterebilir. Patolojik PRL düzeyleri ise lenfosit farklılaşmasını bozarak otoimmünite riskini artırabilir. Bu ikili etkiler, PRL'nin inflamatuvar ve otoimmün hastalıklardaki olası rolünü gündeme getirmiştir. Özellikle sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) gibi hastalıklarda PRL düzeylerinin artmış olabileceği ve

hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilebileceği öne sürülmektedir (Jakubaszek, 2023).

RA, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülen, kronik sistemik bir otoimmün hastalıktır. Laktasyon döneminde ve stres altında hastalığın şiddetlendiği bildirilmiştir. Bu gözlemler, PRL'nin RA fizyopatolojisinde rolü olabileceğini düşündürmüştür. Klinik çalışmalarda PRL düzeylerinin RA hastalarında değişkenlik gösterdiği ve hastalık şiddetiyle korelasyon gösteren çalışmaların yanı sıra, hiçbir ilişki bulamayan raporlar da mevcuttur. Hayvan modelleri bu konuda daha net sonuçlar sunmaktadır: Hipofizektomize edilen sıçanlarda Freund'un tam adjuvanıyla oluşturulan artrit modeli uygulanmış ve bu hayvanların hastalığa karşı dirençli olduğu gözlenmiştir. Ancak PRL uygulanmasıyla bu koruyucu etki ortadan kalkmıştır. Bu bulgular, PRL'nin otoimmün enflamasyona yatkınlığı artırabileceğini düşündürse de translasyonel geçerliliği sınırlıdır. Çünkü hayvan modelleri insan fizyolojisini tam olarak yansıtmaz. PRL düzeyleri çevresel, hormonal ve immünolojik pek çok faktörden etkilenir. PRL'nin etkileri, bağışıklık hücre tipine, doku mikroçevresine ve reseptör yoğunluğuna göre farklılık gösterebilir (Flores, 2023).

PRL'nin kemik sağlığı, eklem dokusu ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri çok boyutludur. Sekonder hipogonadizme bağlı etkilerin yanı sıra, PRL'nin doğrudan osteoblast, kondrosit ve immün hücreler üzerindeki etkileri de dikkate alınmalıdır. Ayrıca vasoinhibin gibi PRL türevlerinin bu sistemler üzerindeki zıt etkileri, prolaktin sinyalinin daha karmaşık bir regülasyona sahip olduğunu göstermektedir. Gelecekte, osteoimmünolojik hastalıkların tedavisinde PRL düzeylerinin modülasyonu veya PRL/vasoinhibin dengesinin hedeflenmesi, yeni terapötik yaklaşımların gelişmesine katkı sağlayabilir (Lou, 2024).

PRL ve Kanser

PRL ve onun sinyal iletim yollarının kanser gelişimindeki rolü, günümüzde hâlen tartışmalı ve araştırılmaya devam eden bir konudur. Bu alandaki zorluk, laboratuvar ortamında yapılan in vitro çalışmalar, hayvan modelleri ve insan epidemiyolojik veriler arasındaki tutarsızlıklardan kaynaklanmaktadır (Ghoreshi, 2024).

Meme kanseri hücre hatları üzerinde yapılan in vitro deneylerde, PRL'nin hücre proliferasyonu, hayatta kalma ve motiliteyi artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, PRL'nin aşırı ekspresyonuna sahip transgenik farelerde, meme tümörü gelişme sıklığında belirgin bir artış gözlenmiştir. Bu bulgular, PRL'nin kanser hücreleri üzerinde doğrudan tümör destekleyici etkileri olabileceğini düşündürmektedir (Kavarthapu, 2022).

İnsan çalışmalarında ise durum daha karmaşıktır. Bazı epidemiyolojik araştırmalar, normal referans aralığında bulunan yüksek PRL düzeyleri ile meme kanseri riski arasında pozitif korelasyonlar bildirmiştir. Ancak, hiperprolaktinemisi olan hastalarda kanser insidansında belirgin bir artış saptanmaması, PRL'nin sistemik düzeydeki yüksekliğinin kanser riskini mutlaka artırmadığını göstermektedir. Bu durum, PRL'nin etkilerinin lokal düzeyde veya hücre içi sinyalizasyon mekanizmaları aracılığıyla şekillenebileceğini işaret etmektedir (Niu,2023).

Son dönem araştırmalar ePRL'nin; otokrin veya parakrin mekanizmalarla kanser hücrelerinin göçü, invazyonu ve anjiyogenezini artırabildiğini bildirmiştir. Bu yerel PRL sinyalleri, tümör mikroçevresinde önemli bir role sahip olabilir ve sistemik PRL ölçümlerinde görülemeyen etkiler doğurabilir (Hammer, 2024).

PRL sinyal yollarını hedefleyen terapötik ajanlar, özellikle PRLR antagonisti moleküller ve STAT5 fosforilasyonunu engelleyen ilaçlar, kanser tedavisinde potansiyel stratejiler olarak incelenmektedir. Ancak, klinik araştırmalarda PRLR antagonisti

uygulamalarının önündeki teknik ve farmakodinamik engeller henüz aşılabilmiş değildir (Pedroza, 2024).

Meme kanseri dokularında tanımlanan alternatif PRL reseptörü izoformları, STAT5'in tirozin fosforilasyonunu azaltarak farklı sinyal yollarını aktive etmektedir. Bu durum, hücre proliferasyonu ve hayatta kalması üzerinde olumlu etkiler yaratmaktadır. Ayrıca, bu alternatif izoformların B hücreli neoplazmalarda da benzer şekilde işlev görebileceği düşünülmektedir (Clevenger, 2022).

Prolaktin ve kanser ilişkisi, PRL'nin moleküler varyantları, yerel üretimi ve sinyal ağlarıyla çok katmanlı ve karmaşık bir yapı sergilemektedir. Sistemik PRL düzeylerinin kanser riskini tek başına belirlemediği, bununla birlikte hücre içi ve mikro çevresel sinyalizasyonun kritik öneme sahip olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, PRL'nin tümör biyolojisindeki rolü hâlen tam anlamıyla netleşmemiştir ve ileri araştırmalar gerekmektedir (Jensik, 2025).

Sonuç

PRL, klasik olarak hipofiz kökenli bir laktasyon hormonu olarak tanımlanmışsa da günümüzde çok sayıda fizyolojik ve patofizyolojik süreçte rol aldığı kabul edilen pleiotropik bir biyomoleküldür. Meme bezi gelişimi ve süt üretiminin başlatılması gibi geleneksel rollerine ek olarak, PRL'nin nöroendokrin, metabolik, immün, davranışsal ve kardiyovasküler alanlarda işlev gördüğü, hem deneysel modeller hem de klinik gözlemlerle giderek daha iyi anlaşılmaktadır.

PRL'nin etkileri, yalnızca endokrin değil; parakrin ve otokrin yollarla da gerçekleşmekte, bu durum hormonun sistemik ve lokal düzeyde farklı doku ve hücreler üzerindeki geniş etki yelpazesini açıklamaktadır. PRLR izoformlarının dokulara özgü ekspresyon paternleri ve bu reseptörler aracılığıyla aktive edilen çok sayıda

sinyal iletim yolu (JAK/STAT, MAPK, PI3K/Akt gibi) PRL'nin biyolojik çeşitliliğini oluşturan temel unsurlardır.

Ayrıca, PRL'nin sadece 23 kDa'lık monomerik formuyla değil, posttranslasyonel modifikasyonlarla oluşan vasoinhibin gibi izoformları aracılığıyla da etki gösterdiği ortaya konmuştur. Bu izoformların farklı fizyolojik sistemlerde karşıt ya da tamamlayıcı roller üstlenebileceği yönündeki bulgular, PRL biyolojisinin karmaşıklığını artırmaktadır.

Bununla birlikte, PRL'nin fizyolojik ya da patolojik koşullarda ne şekilde ve hangi düzeylerde etkili olduğuna ilişkin bilgiler henüz bütüncül bir çerçeveye oturtulabilmiş değildir. Dokuya özgü PRLR ekspresyonu, hormon düzeyi, maruziyet süresi ve eş zamanlı diğer sinyal molekülleri gibi birçok değişkenin, PRL'nin biyolojik etkilerini yönlendirdiği anlaşılmaktadır. Bu durum, PRL'nin bazen koruyucu, bazen ise hastalığa katkı sunan bir molekül olarak davranabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, PRL sadece bir laktasyon hormonu değil, aynı zamanda metabolik homeostazdan stres tepkilerine, davranışsal yanıtların düzenlenmesinden bağışıklık sisteminin modülasyonuna kadar pek çok temel biyolojik işlevin merkezinde yer alan, sistemler arası bir düzenleyicidir. Gelecekte yapılacak disiplinler arası çalışmalar; PRL düzeylerinin tanı ve tedavide biyobelirteç olarak kullanımını, PRLR'ye özgü ilaçların geliştirilmesini ve PRL sinyalinin hedeflenmesini içeren yeni terapötik yaklaşımların kapılarını aralayabilir.

Kaynakça

Abellán-Álvaro M, Ayala G, Barneo-Muñoz M, Martínez-García F, Agustín-Pavón C, Lanuza E. Motherhood-induced gene expression in the mouse medial amygdala: Changes induced by pregnancy and lactation but not by pup stimuli. *FASEB J.* 2021 Sep;35(9):e21806.

Adán-Castro E, Siqueiros-Márquez L, Ramírez-Hernández G, Díaz-Lezama N, Ruíz-Herrera X, Núñez FF, Núñez-Amaro CD, Robles-Osorio ML, Bertsch T, Triebel J, Martínez de la Escalera G, Clapp C. Sulpiride-induced hyperprolactinaemia increases retinal vasoinhibin and protects against diabetic retinopathy in rats. *J Neuroendocrinol.* 2022 Apr;34(4):e13091. doi: 10.1111/jne.13091. Epub 2022 Jan 25.

Albano L, Losa M, Barzaghi LR, Niranjana A, Siddiqui Z, Flickinger JC, Lunsford LD, Mortini P. Gamma Knife Radiosurgery for Pituitary Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021 Oct 5;13(19):4998. doi: 10.3390/cancers13194998.

Barrett R, Narasimhulu CA, Parthasarathy S. Adrenergic hormones induce extrapituitary prolactin gene expression in leukocytes-potential implications in obesity. *Sci Rep.* 2018 Jan 31;8(1):1936. doi: 10.1038/s41598-018-20378-1

Begon E, Bernard V. Prolactin and its receptor: From animal models to pituitary pathophysiology. *Biol Aujourd'hui.* 2022;216(3-4):105-110. doi: 10.1051/jbio/2022019. Epub 2023 Feb 6.

Bernichtein, S., Touraine, P., & Goffin, V. (2017). New concepts in prolactin biology. *Journal of Endocrinology*, 233(1), R1–R12.

Bernard V, Young J, Chanson P, Binart N. New insights in prolactin: pathological implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 May;11(5):265-75. doi: 10.1038/nrendo.2015.36. Epub 2015 Mar 17.

Bole-Feysot, C., Goffin, V., Edery, M., Binart, N., & Kelly, P. A. (1998). Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocrine Reviews*, 19(3), 225–268.

Bosco D, Belfiore A, Fava A, De Rose M, Plastino M, Ceccotti C, Mungari P, Iannacchero R, Lavano A. Relationship between high prolactin levels and migraine attacks in patients with microprolactinoma. *J Headache Pain*. 2008 Apr;9(2):103-7. doi: 10.1007/s10194-008-0016-z. Epub 2008 Feb 7.

Bouilly J, Sonigo C, Auffret J, Gibori G, Binart N. Prolactin signaling mechanisms in ovary. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Jun 5;356(1-2):80-7. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.004. Epub 2011 Jun 1.

Castle-Kirszbaum M, Biermasz N, Kam J, Goldschlager T. Quality of life in Prolactinoma: A systematic review. *Pituitary*. 2024 Jun;27(3):239-247. doi: 10.1007/s11102-024-01392-1. Epub 2024 Apr 24.

Chen HT, Chiou CS, Chang WC. Cloning and characterization of the carp prolactin gene. *Biochim Biophys Acta*. 1991 Feb 16;1088(2):315-8. doi: 10.1016/0167-4781(91)90071-s.

Clevenger, C. V., Pringle, K. G., & Maudsley, S. (2009). The role of prolactin receptor signaling in disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 1796(1), 96–105.

Clevenger CV, Rui H. Breast Cancer and Prolactin - New Mechanisms and Models. *Endocrinology*. 2022 Oct 1;163(10):bqac122.

Crosignani PG, Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Apr 1;125(2):152-64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.10.005. Epub 2005 Nov 9.

Ejim EC, Karaye KM, Antia S, Isiguzo GC, Njoku PO. Peripartum cardiomyopathy in low- and middle-income countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024 Mar;93:102476. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102476. Epub 2024 Feb 17.

Fradet A, Berthiaume L, Laroche LA, Dugas C, Perron J, Doyen A, Audet-Walsh É, Robitaille J. Variations in Human Milk Metabolites After Gestational Diabetes: Associations with Infant Growth. *Nutrients*. 2025 Apr 26;17(9):1466. doi: 10.3390/nu17091466.

Feyen E, Ricke-Hoch M, Van Fraeyenhove J, Vermeulen Z, Scherr M, Dugaucquier L, Viereck J, Bruyns T, Thum T, Segers VFM, Hilfiker-Kleiner D, De Keulenaer GW. ERBB4 and Multiple MicroRNAs That Target ERBB4 Participate in Pregnancy-Related Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2021 Jul;14(7):e006898. doi: 10.1161/Circheartfailure.120.006898. Epub 2021 Jul 12.

Flores-Espinosa P, Méndez I, Irlés C, Olmos-Ortiz A, Helguera-Repetto C, Mancilla-Herrera I, Ortuño-Sahagún D, Goffin V, Zaga-Clavellina V. Immunomodulatory role of decidual prolactin on the human fetal membranes and placenta. *Front Immunol*. 2023 Jun 9;14:1212736. doi: 10.3389/fimmu.2023.1212736. eCollection 2023.

Georgescu T, Ladyman SR, Brown RSE, Grattan DR. Acute effects of prolactin on hypothalamic prolactin receptor expressing neurones in the mouse. *J Neuroendocrinol*. 2020 Nov;32(11):e12908. doi: 10.1111/jne.12908. Epub 2020 Oct 8.

Ghoreshi ZA, Akbari H, Sharif-Zak M, Arefinia N, Abbasi-Jorjandi M, Asadikaram G. Recent findings on hyperprolactinemia and its pathological implications: a literature review. *J Investig Med*. 2022 Oct;70(7):1443-1451. doi: 10.1136/jim-2022-002351. Epub 2022 Jun 29.

Goffin, V. (2017). Prolactin: The new biology of an old hormone. *Annual Review of Physiology*, 79, 137–160.

González, A., Fernández, M., & Ruiz, E. (2024). Role of prolactin in metabolic adaptations during pregnancy. *Journal of Endocrinological Investigation*, 47(3), 587–601.

Gorvin CM, Newey PJ, Rogers A, Stokes V, Neville MJ, Lines KE, Ntali G, Lees P, Morrison PJ, Singhellakis PN, Malandrinou FC, Karavitaki N, Grossman AB, Karpe F, Thakker RV. Association of prolactin receptor (PRLR) variants with prolactinomas. *Hum Mol Genet*. 2019 Mar 15;28(6):1023-1037.

Hammer A, Diakonova M. Prolactin-induced tyrosyl phosphorylation of PAK1 facilitates epithelial-mesenchymal transition. *MicroPubl Biol*. 2024 Apr 9;2024:10.17912/micropub.biology.001136. doi: 10.17912/micropub.biology.001136.

Han TS, Antonio L, Bartfai G, O'Neill TW, Punab M, Rastrelli G, Maggi M, Słowikowska-Hilczer J, Tournoy J, Vanderschueren D, Lean MEJ, Huhtaniemi IT, Wu FCW, Castro AI, Carreira MC, Casanueva FF. Evidence-based definition of hypoprolactinemia in European men aged 40-86 years: the European male ageing study.

Hannan FM, Elajnaf T, Vandenberg LN, Kennedy SH, Thakker RV. Hormonal regulation of mammary gland development an lactation. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(1):46–61.

Haxholm GW, Nikolajsen LF, Olsen JG, Fredsted J, Larsen FH, Goffin V, Pedersen SF, Brooks AJ, Waters MJ, Kragelund BB. Intrinsically disordered cytoplasmic domains of two cytokine receptors mediate conserved interactions with membranes. *Biochem J*. 2015 Jun 15;468(3):495-506. doi: 10.1042/BJ20141243. Epub 2015 Apr 7.

Hidema S, Sato K, Mizukami H, Takahashi Y, Maejima Y, Shimomura K, Nishimori K. Oxytocin Receptor-Expressing Neurons in the Medial Preoptic Area Are Essential for Lactation, whereas Those in the Lateral Septum Are Not Critical for Maternal Behavior. *Neuroendocrinology*. 2024;114(6):517-537. doi: 10.1159/000535362. Epub 2023 Dec 10.

Ishida M, Maehara M, Watanabe T, Yanagisawa Y, Takata Y, Nakajima R, Suzuki M, Harigaya T. Vasoinhibins, N-terminal mouse prolactin fragments, participate in mammary gland involution, *J Mol Endocrinol*. 2014 Apr 28;52(3):279-87. doi: 10.1530/JME-13-0189. Print 2014 Jun

Jakubaszek MP. The significance of prolactin in systemic connective tissue diseases. *Reumatologia*. 2023;61(4):264-270. doi: 10.5114/reum/170319. Epub 2023 Aug 31.

Jensik PJ, Arbogast LA. Prolactin Mediates Distinct Time Course Regulation of Tyrosine Hydroxylase Phosphorylation and Gene Expression in Tuberoinfundibular Dopaminergic Neurons of Female Rats. *Cells*. 2025 Apr 27;14(9):642.

Joo SH, Chun KS. Therapeutic strategies for colorectal cancer: antitumor efficacy of dopamine D2 receptor antagonists. *Toxicol Res*. 2024 Aug 7;40(4):533-540. doi: 10.1007/s43188-024-00259-8. eCollection 2024 Oct.

Karagholi MA, Kalatharan V, Ghanizada H, Dussor G, Ashina M. Prolactin in headache and migraine: A systematic review of preclinical studies. *Headache*. 2023 May;63(5):577-584. doi: 10.1111/head.14412. Epub 2023 Feb 8.

Kavarthapu R ,Maria L. Dufau, Prolactin receptor gene transcriptional control,regulatory modalities relevant to breast cancer resistance and invasiveness, *Front. Endocrinol*. 13:949396. doi: 10.3389/fendo.2022.949396

Kavarthapu R, Dufau ML. Prolactin receptor gene transcriptional control, regulatory modalities relevant to breast cancer resistance and invasiveness. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 15;13:949396. doi: 10.3389/fendo.2022.949396. eCollection 2022.

Khan A, Di Dalmazi G, Najafian Zahmatkeshan K, Caturegli P. Isolated hypoprolactinemia: The rarest of the rare? *Rev Endocr Metab Disord*. 2024 Dec;25(6):1047-1064. doi: 10.1007/s11154-024-09901-0. Epub 2024 Sep 13.

Kleiner D, Bauersachs J, Ricke-Hoch M. Cabergoline treatment promotes myocardial recovery in peripartum cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2023 Feb;10(1):465-477. doi: 10.1002/ehf2.14210. Epub 2022 Oct 27.

Kobayashi T, Usui H, Tanaka H, Shozu M. Variant prolactin receptor in Agalactia and Hyperprolactinemia. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2230–6.

Ladyman SR, Larsen CM, Taylor RS, Grattan DR, McCowan LME. Case-control study of prolactin and placental lactogen in SGA pregnancies. *Reprod Fertil*. 2021 Sep 10;2(4):244-250. doi: 10.1530/RAF-21-0020. eCollection 2021 Dec.

Lee, H. J., & Kim, S. Y. (2023). High prolactin in metabolic syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Diabetes & Metabolism*, 49(1), 101243.

Lou Y, Xu H, Lu Z, Wang B, Liu X. Immune regulation: a new strategy for traditional Chinese medicine-based treatment of granulomatous lobular mastitis. *Front Immunol*. 2024 Oct 31;15:1494155. doi: 10.3389/fimmu.2024.1494155. eCollection 2024.

Martínez-Rodríguez, J., López, J., & Herrera, F. (2025). Clinical implications of prolactin imbalance in inflammatory and

autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 24(1), 103349. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103349>

Martin-Comin J, Robyn C.J, Comparative immunoenzymatic localization of prolactin and growth hormone in human and rat pituitaries, *Histochem Cytochem*. 1976 Sep;24(9):1012-6. doi: 10.1177/24.9.61240.

Martínez-Rodríguez, J., López, J., & Herrera, F. (2025). Low prolactin levels and postpartum glucose intolerance: A prospective cohort study. *Diabetologia*, 68(2), 327–339.

McKenna J, Bellofiore N, Dimitriadis E, Temple-Smith P. Postpartum ovulation and early pregnancy in the menstruating spiny mouse, *Acomys cahirinus*. *Sci Rep*. 2021 Mar 5;11(1):5344. doi: 10.1038/s41598-021-84361-z.

Meczekalski B, Nowicka A, Bochynska S, Szczesnowicz A, Bala G, Szeliga A. Kisspeptin and Endometriosis-Is There a Link? *J Clin Med*. 2024 Dec 17;13(24):7683. doi: 10.3390/jcm13247683.

Muthuswamy SK. Autocrine prolactin: an emerging market for homegrown (prolactin) despite the imports. *Genes Dev*. 2012 Oct 15;26(20):2253-8. doi: 10.1101/gad.204636.112.

Niu D, Li C, Yan X, Qu H, Zheng Y. The relationship between antidepressants and breast cancer: evidence from Mendelian randomization. *Cancer Causes Control*. 2024 Jan;35(1):55-62. doi: 10.1007/s10552-023-01766-z. Epub 2023 Aug 4.

Pedroza DA, Gao Y, Zhang XH, Rosen JM. Leveraging preclinical models of metastatic breast cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2024 Sep;1879(5):189163.

Pfeffer, T. J., Mueller, J. H., Haebel, L., Erschow, S., Yalman, K. C., Talbot, S. R., et al. (2023). Cabergoline treatment promotes

myocardial recovery in peripartum cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.*, 10(1), 465–477.

Pogozheva ID, Cherepanov S, Park SJ, Raghavan M, Im W, Lomize AL. Structural modeling of cytokine-receptor-JAK2 signaling complexes using AlphaFold Multimer. *bioRxiv [Preprint]*. 2023 Jun 14:2023.06.14.544971.

Romijn JA. Hyperprolactinemia and prolactinoma. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:185-95. doi: 10.1016/B978-0-444-59602-4.00013-7.

Svennersten-Sjaunja K, Olsson K. Endocrinology of milk production. *Domest Anim Endocrinol.* 2005 Aug;29(2):241-58. doi: 10.1016/j.domaniend.2005.03.006. Epub 2005 Apr 7.

Swart JM, Grattan DR, Ladyman SR, Brown RSE. Changes in maternal motivation across reproductive states in mice: A role for prolactin receptor activation on GABA neurons. *Horm Behav.* 2021 Sep;135:105041. doi: 10.1016/j.yhbeh.2021.105041. Epub 2021 Aug 9.

Szukiewicz, D. (2023). Prolactin dynamics in metabolic stress responses: Revisiting Homeo-FIT PRL theory. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 116789.

Szewczyk, A. K., Ulutas, S., Aktürk, T., Al-Hassany, L., Börner, C., Cernigliaro, F., Kodounis, M., lo Cascio, S., Mikolajek, D., Onan, D., Ragaglini, C., Ratti, S., Rivera-Mancilla, E., Tsanoula, S., Villino, R., Messlinger, K., Maassen Van Den Brink, A., & de Vries, T. (2023). Prolactin and oxytocin: potential targets for migraine treatment. In *Journal of Headache and Pain* (Vol. 24, Issue 1).

Szukiewicz D. Current Insights in Prolactin Signaling and Ovulatory Function. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 6;25(4):1976. doi: 10.3390/ijms25041976.

Stricker, P.; Grüter, F. Action du lobe antérieur de l'hypophyse sur la montée laiteuse. *CR Soc Biol.* 1928, 99, 1978–1980.

Taieb A, Maha KN, El Abed YH, Beizig AM, Chadli MC, Ach K. Macroprolactinemia and Empty Sella Syndrome. *Pan Afr Med J.* 2017 Aug 14;27:278. doi: 10.11604/pamj.2017.27.278.11361. eCollection 2017

Tani N, Ikeda T, Ishikawa T. Effects of Prolactin on Brain Neurons under Hypoxia. *Life (Basel).* 2024 Jan 21;14(1):152. doi: 10.3390/life14010152.

Theisen FF, Prestel A, Jacobsen NL, Nyhegn-Eriksen OK, Olsen JG, Kragelund BB. Proline cis/trans Conformational Selection Controls 14-3-3 Binding. *J Am Chem Soc.* 2025 Feb 19;147(7):5714-5724. doi: 10.1021/jacs.4c13462. Epub 2025 Feb 5.

Teodora G, Zin Khant A, David R G, Rosemary S E. Prolactin-mediated restraint of maternal aggression in lactation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 Feb 8;119(6):e2116972119. doi: 10.1073/pnas.2116972119.

Togha, M., Nematgorgani, S., Ghorbani, Z., Rafiee, P., & Haghighi, S. (2023). Increased serum prolactin level may indicate more migraine attack frequency. *Brain and Behavior*, 13(7).

Wang WQ, Zhao HX, Shen XL, Zeng LZ, Geng HY. Estrogen Receptor Alpha-Expressing Neurons in Bed Nucleus of the Stria Terminalis and Hypothalamus Encoding Aggression and Mating. *eNeuro.* 2024 Nov 26;11(11):ENEURO.0218-24.2024. doi: 10.1523/ENEURO.0218-24.2024. Print 2024 Nov.

Wei Wu , Djurdjica Coss, Mary Y Lorenson, C Benson Kuo, Xiaolei Xu, Ameae M Walker, Different biological effects of unmodified prolactin and a molecular mimic of phosphorylated prolactin involve

different signaling pathways, *Biochemistry*. 2003 Jun 24;42(24):7561-70.

Yang Q, Chen D, Liu X, Li W, Zheng H, Cai X, Li R, Identification of nanoparticle infiltration in human breast milk: Chemical profiles and trajectory pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2025 May 20;122(20):e2500552122. doi: 10.1073/pnas.2500552122. Epub 2025 May 12.

Zamora, M., Harris, D., Davies, N., Ebnet, J., Radermacher, P., Brucker, C., et al. (2024). Immunometric and functional measurement of endogenous vasoinhibin in human sera. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1345996.

Zhao H, Gong S, Shi Y, Luo C, Qiu H, He J, Sun Y, Huang Y, Wang S, Miao Y, Wu W. The role of prolactin/vasoinhibins in cardiovascular diseases. *Animal Model Exp Med*. 2023 Apr;6(2):81-91. doi: 10.1002/ame2.12264. Epub 2022 Aug 3.

Zhou W, Li S, Liu Y, Qi X, Chen H, Cheng CH, Liu X, Zhang Y, Lin H. The evolution of tachykinin/tachykinin receptor (TAC/TACR) in vertebrates and molecular identification of the TAC3/TACR3 system in zebrafish (*Danio rerio*). *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Sep 25;361(1-2):202-12. doi: 10.1016/j.mce.2012.04.007. Epub 2012 May 2.

Pankreatik Duktal Adenokarsinomada Glikoliz ve Poliamin Metabolizma Bölmüne Kombine Hedeflenmesi: PFKFB3 ve ODC1'in Terapötik Potansiyeli

Aybike SARIOĞLU BOZKURT¹

Nazmiye GÜNEŞ²

Abdullah YALÇIN³

Bu kitap bölümü, Aybike SARIOĞLU BOZKURT tarafından 2024 yılında hazırlanmış "Poliamin Biyosentezi ve Glikoliz Yolaklarının İnhibisyonunun Pankreatik Adenokarsinoma Tedavisindeki Etkinliğinin Değerlendirilmesi" başlıklı doktora tezinden türetilmiştir.

Giriş

Pankreas kanserlerinin yaklaşık %95'ini oluşturan Pankreatik Duktal Adenokarsinom (PDAK), %6–8 düzeyindeki 5 yıllık sağkalım oranı ile en ölümcül kanser türlerinden biridir (Diab ve ark., 2019:1; Park ve ark., 2022:1). Hastaların büyük çoğunluğunda (%80'den fazlası) cerrahi uygulanamayacak düzeyde lokal invazyon ya da metastaz mevcut olmaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri çoğunlukla palyatif kemoterapiye dayanmakta olup; gemsitabin ile albümin bağlı paklitaksel kombinasyonu (GEM+nab-P) ya da FOLFIRINOX protokolü (5-fluorourasil, lökovorin, okzaliptatin ve irinotekan) standart tedavi olarak kullanılmaktadır (Diab ve ark., 2019:1). Fakat diğer bazı kanser türlerinde umut vaat eden hedefe yönelik tedavi yaklaşımları, PDAK için henüz klinik

¹Dr. Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı. ORCID: 0000-0002-8287-6617.

²Prof. Dr. Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı. ORCID: 0000-0002-8096-1316.

³Prof. Dr. Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı. ORCID: 0000-0001-8519-8375.

uygulamaya girmemiştir (Baudino, 2015:1). Bu nedenle PDAK'a özgü moleküler hedeflerin belirlenmesi, tedaviye yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

PDAK vakalarının %90'ından fazlasında KRAS proto-onkogeninde aktive edici mutasyonlar gözlenmekte ve bu hücreler onkojenik fenotiplerini sürdürebilmek için hiperaktif KRAS sinyaline bağımlı hale gelmektedir (Bryant ve ark., 2014:1; Kawada ve ark., 2017:651). KRAS'ın doğrudan hedeflenmesine yönelik klinik girişimler (KRAS^{G12C} mutasyonu hariç) genellikle başarısız olmuştur (Bryant ve ark., 2014:1; Mann ve ark., 2016:30; Strickler ve ark., 202:3). Bu nedenle, KRAS'ın aşağı akımındaki (downstream) sinyal yollarının ve bunlara bağlı metabolik süreçlerin tanımlanması, PDAK tedavisinde yeni terapötik müdahaleler için alternatif bir yaklaşım sağlayabilir. (Kawada ve ark., 2017:651; Liang ve ark., 2016:178; Perera & Bardeesy, 2015:2).

Son dönemde yapılan çalışmalar, mutasyona uğramış KRAS'ın PDAK hücrelerinde gözlenen metabolik yeniden programlamadan sorumlu olduğunu ve bu hücrelerin bazı metabolik enzimlere “bağımlı” hale geldiğini göstermektedir (Suzuki ve ark., 2022:506). Klinik kullanıma girmiş anti-metabolitlerin sayısı sınırlı olup, bunların da PDAK'ta etkinliği kısıtlıdır (Stine ve ark., 2022:141). Bu bağlamda, PDAK'ta görülen temel metabolik değişimlerin daha yakından anlaşılması ve yeni hedeflere odaklanan metabolik yaklaşımların geliştirilmesi, önümüzdeki yılların en kritik araştırma alanlarından biri olarak öne çıkmaktadır.

Kanser hücrelerinde sık rastlanan metabolik değişimlerden biri, glikoz metabolizmasının Warburg etkisi (aerobik glikoliz) aracılığıyla hızlandırılmasıdır (Hanahan & Weinberg, 2011:659; De Berardinis & Chandel, 2016:1). Bu süreçte rol oynayan en önemli

enzim gruplarından biri 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bisfosfataz (PFKFB) ailesidir. Çift fonksiyonlu (kinaz/fosfataz) bu enzimler, glikolizin hız sınırlayıcı enzimlerinden biri olan fosfofruktokinaz-1'in (PFK1) allosterik aktivatörü fruktoz-2,6-bisfosfat (F2,6BP) molekülünün yapım ve yıkımından sorumludurlar (Chesney, 2006:536). Özellikle PFKFB3 izoenzimi, birçok insan tümöründe aşırı düzeyde eksprese edilmekte ve bu artış; hücre proliferasyonu (Yalcin ve ark., 2009: 24223), onkojenik dönüşüm (Telang ve ark., 2006:7226), anjiyogenez (Xu ve ark., 2013:1480), ilaç direnci (Lu ve ark., 2021:2) ve tümör mikroçevresinin düzenlenmesi (Da ve ark., 2023:4533) gibi birçok tümörojenik özellik ile ilişkilendirilmektedir.

PFKFB3'ün yüksek kinaz aktivitesine sahip olması ve tümörlerde yaygın eksprese edilmesi, onu önemli bir terapötik hedef haline getirmektedir (Bartrons ve ark., 2018:7; Cantelmo ve ark., 2016:3; Clem ve ark., 2013:2; Dasgupta ve ark., 2018:9). Bununla birlikte, metabolik plastisitesi yüksek olan PDAK gibi kanserlerde yalnızca glikoliz yolağını hedeflemenin sınırlı bir etki yaratabileceği öngörülmektedir (Liang ve ark., 2016:180). Bu nedenle PFKFB3 ile çalışabilecek, alternatif metabolik hedeflerin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Glikoliz kadar önemli bir diğer metabolik yolak ise poliamin biyosentezidir. Tümör hücrelerinde yüksek düzeyde üretilen poliaminler (putresin, spermin, spermidin), hücre büyümesi, proliferasyon, farklılaşma, bağışıklık, DNA stabilitesi ve gen ekspresyonu gibi birçok yaşamsal sürecin düzenlenmesinde rol oynar (Moinard ve ark., 2005:193; Pegg, 2009:7). Bu yolakta görev yapan temel enzimlerden biri olan ornitin dekarboksilaz (ODC1), poliamin sentezinin hız sınırlayıcı adımını katalizler (Gerner & Meyskens, 2004:782). Onkojenik KRAS ve MYC, ODC1 gen

ekspresyonunu artırmakta ve böylece poliamin sentezini tetiklemektedir (Linsalata ve ark., 2004:473).

ODC1'in geri dönüşümsüz inhibitörü olan diflorometilornitin (DFMO), KRAS-mutant fare modellerinde tümör oluşumunu baskılamıştır (Mohammed ve ark., 2014:6); ancak oluşmuş tümörlerdeki etkinliği sınırlı kalmıştır (Alexiou ve ark., 2017:7). Bu durum, tümör hücrelerinin alternatif yollarla poliamin elde etmesi ya da metabolik adaptasyonları ile açıklanmaktadır. Bu nedenle, ODC1'in tek başına değil, diğer metabolik hedeflerle birlikte baskılanması daha etkili sonuçlar verebilir.

Hem glikoliz hem de poliamin biyosentezinin PDAK hücre proliferasyonu için kritik olduğu bilinmekle beraber (Alexiou ve ark., 2017:7; Hamanaka & Chandel, 2012:211) her iki yolağın birlikte hedeflenmesinin tümör hücreleri üzerindeki etkisi yeterince araştırılmamıştır. Ruiz-Pérez ve arkadaşlarının (2015:6107) yaptığı çalışma, bu iki yol arasında bir bağlantı olabileceğine işaret etmektedir. Glikolizin erken adımlarında yapılan inhibisyonun, ODC1 aktivitesini ve buna bağlı olarak poliamin üretimini düşürdüğü gösterilmiştir. Aynı zamanda, her iki yolağın da p21/p27 üzerinden hücre döngüsü regülasyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Yalcin ve ark., 2014:4; (Mohammed ve ark., 2014:1).

Bu bilgiler ışığında, glikoliz ve poliamin sentez yollarının PFKFB3 ve ODC1 üzerinden kombine şekilde hedeflenmesi; PDAK hücrelerinin proliferasyonunu baskılayan, çok yönlü bir anti-tümörojenik etki potansiyeli taşımaktadır. Bu kitap bölümünde, bu iki metabolik hedefe yönelik yapılan deneysel çalışmaların bulguları sunulmakta ve PDAK'a karşı yeni kombinatorial tedavi yaklaşımlarının gelecekteki potansiyeli tartışılmaktadır.

Tümör Gelişiminde Glikolizin Önemi

Kanser hücrelerinde enerji üretimi ve biyosentetik süreçlerde meydana gelen metabolik yeniden programlama, malign transformasyonun ayırt edici özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir (De Berardinis & Chandel, 2016:3; Hanahan & Weinberg, 2011:658). Normal hücrelerle karşılaştırıldığında, tümör hücreleri kontrolsüz proliferasyonları nedeniyle daha fazla enerjiye ve biyosentez için gerekli yapı taşlarına ihtiyaç duyar. Bu ihtiyaç doğrultusunda, glikozun hücreye alınması ve glikoliz yolu üzerinden metabolize edilmesi belirgin biçimde artış gösterir (Lin ve ark., 2020:2).

Fizyolojik koşullarda, glikoliz sonucu oluşan pirüvat molekülleri mitokondriye taşınarak oksidatif fosforilasyon yoluyla tamamen oksitlenir ve yaklaşık 36 ATP molekülü sentezlenir (Liberti & Locasale, 2016:212). Ancak onkojenik dönüşüm geçirmiş hücrelerde, pirüvatın büyük bölümü sitozolik laktat dehidrojenaz (LDH) enzimi aracılığıyla laktata dönüştürülür. Bu dönüşümün dikkat çekici yönü, oksijen varlığında dahi devam etmesidir. Bu fenomen, Otto Warburg tarafından tanımlandığı şekliyle "aerobik glikoliz" ya da "Warburg etkisi" olarak adlandırılmakta ve kanser metabolizmasındaki yeniden yapılanmanın temel bir parçası olarak kabul edilmektedir (Schwartz ve ark., 2017:6).

Artmış glikoz alımı ve glikoliz aktivitesi, klinik pratikte de önemli bir yere sahiptir. Pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET), glikozun radyoaktif analoglarının tümör hücrelerince yüksek oranda tutulmasına dayanarak pek çok solid tümörün tanısında ve tedavi yanıtının takibinde kullanılmaktadır (Miles & Williams, 2008:81). Aerobik glikoliz sonucunda glikozdan sadece 2 ATP üretilmesine karşın, bu yolun oldukça hızlı ilerlemesi (yaklaşık 100 kat daha hızlı) tümör hücrelerinin enerji ihtiyacını karşılamada yeterli hale gelir

(Liberti & Locasale, 2016:212). Bu nedenle, mitokondriyal oksidatif fosforilasyona göre daha düşük verimli olsa da glikoliz kanser hücrelerinin metabolik ihtiyaçlarını hem nicelik hem hız açısından karşılayabilmektedir (De Berardinis & Chandel, 2016:3; Hanahan & Weinberg, 2011:660).

Glikolizin sadece enerji üretimi için değil, aynı zamanda hücre büyümesi ve çoğalması için gerekli biyosentetik yollara ara metabolit sağlaması açısından da özel bir yeri vardır. Örneğin, glikolizin erken bir ara ürünü olan glikoz-6-fosfat, pentoz fosfat yoluna yönelerek antioksidan NADPH üretimi ve nükleotid sentezi için gerekli olan riboz-5-fosfatın kaynağını oluşturur. Diğer glikolitik ara ürünler olan dihidroksi-asetonfosfat ve 3-fosfoglisarat, sırasıyla trigliserit sentezinde gliserol öncüsü ve serin sentezi için kullanılmaktadır. Bu şekilde glikoliz, kanser hücrelerinin sadece enerji değil, aynı zamanda yapı taşı ihtiyacını da karşılamaktadır.

Öte yandan, LDH enzimi aracılığıyla üretilen laktik asit, sadece enerji metabolizmasında değil, tümör mikroçevresinin şekillendirilmesinde de aktif bir rol oynar. Laktat; asidik mikroçevre oluşturarak invazyonu kolaylaştırabilir, bağışıklık sisteminden kaçışı destekleyebilir ve apoptoz direncine katkı sağlayabilir (Liberti & Locasale, 2016:213).

Moleküler düzeyde bakıldığında, glikoz metabolizmasının bu yeniden programlanmış hali çok sayıda onkojen ve tümör baskılayıcı genin kontrolü altındadır. RAS, MYC ve HIF-1 α gibi onkojenler glikolizi ve laktat üretimini artırırken; p53 ve PTEN gibi tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu da bu sürece katkı sağlar (Yu ve ark., 2017:3434). Ayrıca glikoz alımı ve glikoliz yolunda görevli enzimlerin çoğu, PI3K/AKT/mTOR ve MAPK gibi büyüme faktörü ile ilişkili sinyal yollarının doğrudan ya da dolaylı hedefleri arasında yer alır (Thompson & Bielska, 2019:17884).

Glikolizin Anti-Tümörojenik Bir Hedef Olarak Değerlendirilmesi

Son 20 yıl içerisinde gerçekleştirilen araştırmalar, aerobik glikolizin moleküler temelinde yer alan onkojenetik faktörlerin (örneğin RAS, HIF-1 α , MYC) ve hücre içi sinyal yollarının (örneğin PI3K/AKT/mTOR) bu metabolik yolun kanserin agresif özelliklerine katkı sağladığını ortaya koymuştur. Bu bilgiler doğrultusunda, glikolizin tümör hücreleri için taşıdığı kritik rol, onu terapötik olarak hedeflenebilir bir metabolik süreç haline getirmiştir (Doherty & Cleveland, 2013:3690).

Bu amaçla yapılan çalışmalarda, glikolizin düzenlenmesinde rol oynayan bazı enzimler—özellikle heksokinaz (HK), pirüvat kinaz (PK) ve laktat dehidrojenaz (LDH)—ile glikozun hücre içine alımını sağlayan GLUT1 taşıyıcısı öncelikli hedefler arasında yer almıştır (Fortunato ve ark., 2018:15). Normal hücrelere kıyasla tümörlerde daha yoğun şekilde ifade edilen HK2 enziminin inhibisyonu üzerine geliştirilen bileşikler, bu alanda önemli adımlar atılmasına katkı sağlamıştır. Örneğin, 2-deoksi-D-glikoz (2-DG), 3-bromopirüvat (3-BrPA), genistein-27 ve lonidamin gibi ajanlar, in vitro ve hayvan modellerinde glikolizi baskılayarak hücre proliferasyonunu engelleme potansiyeli göstermiştir (Kubik ve ark., 2022:4).

Özellikle hipoksik ortamda veya mitokondriyal fonksiyonları zayıf olan tümör hücrelerinde 3-BrPA'nın ATP üretimini azaltarak sitotoksik etki oluşturduğu gösterilmiştir (Ko ve ark., 2001:89). Fakat klinik aşamaya ulaşabilen nadir bileşiklerden biri olan 2-DG'nin, fizyolojik koşullarda yüksek glikoz konsantrasyonu nedeniyle yüksek dozda kullanılması gerekmiş ve bu durum toksisite sorunlarını da beraberinde getirmiştir (Raez ve ark., 2013:529; Stein ve ark., 2014:2). Özellikle beyin gibi enerji ihtiyacını büyük ölçüde

glikoliz üzerinden karşılayan dokuların varlığı ve glikozun pentoz fosfat yolu gibi diğer yaşamsal metabolik süreçlerde kullanılması, glikoliz yolunun erken basamaklarının sistemik olarak hedeflenmesini klinik açıdan sorunlu hale getirmektedir.

Glikolizin son basamağında görev yapan LDH enzimi, pirüvatı laktata çevirerek tümör hücrelerinde glikolitik aktivitenin sürdürülmesine katkı sağlar. Laktatın sadece enerji metabolizmasında değil, aynı zamanda anaplerotik substrat olarak kullanılabilmesi, immün kaçışa ve radyoterapi direncine katkı sağlaması, LDH'yi ön plana çıkarmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ZINC molekül kütüphanesinden seçilen ZINC13469319 adlı bileşiğin pankreas kanseri hücre hatlarında LDH aktivitesini inhibe ettiği ve düşük mikromolar düzeylerde sitotoksik etki yarattığı bildirilmiştir (Sharma ve ark., 2023:1029).

Her ne kadar çeşitli anti-glikolitik ajanlar hücre kültürü ve hayvan modellerinde tümör hücrelerinin çoğalması ve invazyonunu baskılamada etkili görünse de bu bileşiklerin büyük çoğunluğu sistemik toksisite nedeniyle klinik denemelere geçememiştir (Abdel-Wahab ve ark., 2019:2; Zhang ve ark., 2022:19). Bu toksisite, glikolize yüksek derecede bağımlı olan sağlıklı hücre popülasyonlarının (örneğin nöronlar, kardiyomiyositler, hematopoietik kök hücreler) da hedeflenmesinden kaynaklanmaktadır.

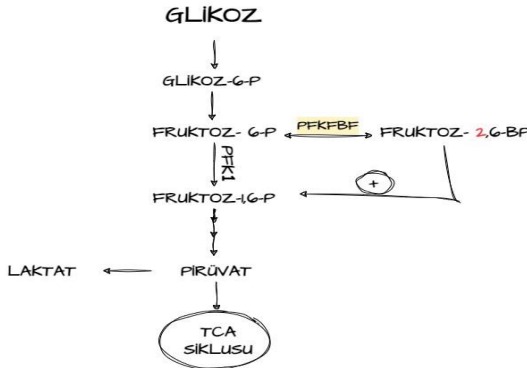
Bu nedenle, glikolizin tamamen baskılanmasından ziyade, bu yolun onkojenik aktivite ile aşırı aktive olmuş kısımlarını hedeflemek daha makul bir strateji olarak görülmektedir. Özellikle glikolitik akışın hız kontrol noktalarında yer alan ve farklı sinyal yolları ile regüle edilen enzimlerin seçici inhibisyonu, sistemik yan etkilerden kaçınırken anti-tümörojenik etkinliği artırabilir.

Tümör Hücrelerinde Glikolizin PFKFB Enzimleri ile Düzenlenmesi

Glikolitik yolda yer alan fruktoz-6-fosfatın (F6P), fruktoz-1,6-bisfosfata (F1,6BP) dönüşümü, glikolizin en kritik düzenleyici basamaklarından birini oluşturur. Bu basamak, fosfofruktokinaz-1 (PFK1) enzimi tarafından katalizlenir. Memeli organizmalarda PFK1 enziminin üç farklı izoformu tanımlanmıştır: kas dokusunda PFK-M, karaciğerde PFK-L ve trombositlerde PFK-P olarak ifade edilir (Mor ve ark., 2011:211). Tümör hücrelerinde bu enzimin aktivitesinde gözlenen artış, glikolitik akışın hızlanmasına ve enerji metabolizmasının yeniden şekillenmesine katkıda bulunur.

PFK1 tetramerik yapıda olup çeşitli allosterik moleküller tarafından hassas bir şekilde düzenlenir. Hücre içinde ATP ve sitrat düzeylerinin artması, PFK1'i inhibe ederken; F2,6BP molekülü PFK1'in en güçlü pozitif düzenleyicisidir. F2,6BP, PFK1'in substratı olan F6P'ye bağlanma afinitesini artırırken ATP'nin inhibe edici etkisini ortadan kaldırır (Chesney, 2006:536). Böylece glikolitik akışı önemli ölçüde destekleyen bir sinyal görevi görür (Şekil 1).

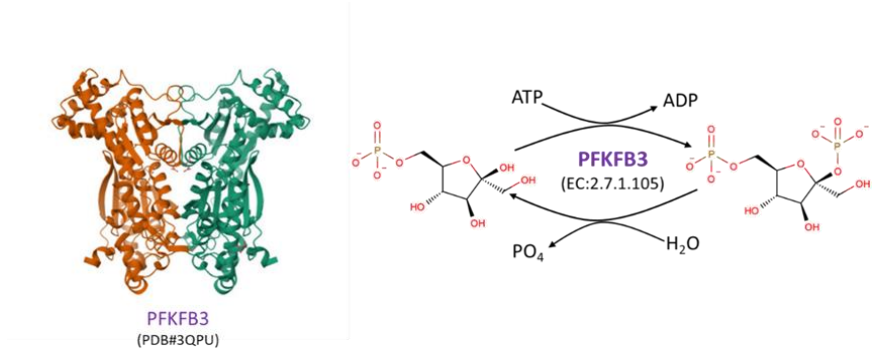
Şekil 1: PFKFB enzimleri tarafından sentezlenen F2,6BP, glikolizin hız sınırlayıcı enzimi PFK1'i allosterik olarak aktive eder.



Kaynak: Bozkurt, A. S. (2024:12).

F2,6BP'nin hücre içindeki düzeyleri, PFKFB ailesine ait enzimler tarafından belirlenir (Okar & Lange, 1999:1; Pilkis ve ark., 1995:800). Bu enzim ailesi, hem F6P'nin F2,6BP'ye fosforilasyonunu sağlayan kinaz aktivitesine hem de F2,6BP'nin tekrar F6P'ye dönüştürülmesini gerçekleştiren fosfataz aktivitesine sahip çift fonksiyonlu proteinlerdir. Homodimer olarak fonksiyon gösteren bu proteinler aynı polipeptit zinciri üzerinde N-terminal kinaz ve C-terminal fosfataz bölgelerine sahiptir (Okar ve ark., 2001:32; Pilkis ve ark., 1995:801) (Şekil 2).

Şekil 2: PFKFB3 Enziminin Kristal Yapısı ve Katalizlediği Reaksiyon



Kaynak: Bozkurt, A. S. (2024:12).

PFKFB ailesi dört farklı gen (PFKFB1–4) tarafından kodlanır. Bu enzimler yaklaşık %85 oranında homolog çekirdek dizilere sahip olmalarına rağmen, enzimatik kinetikleri, dokuya özgü ekspresyonları ve regülasyon biçimleri açısından birbirinden ayrılır (Li ve ark., 1992:21590; Rider ve ark., 2004:566). Ailenin öne çıkan üyesi PFKFB3, yüksek kinaz/fosfataz aktivite oranına sahip olmasıyla dikkat çeker (~%85). Bu nedenle, hücre içi F2,6BP düzeylerinin artırılmasında ve dolayısıyla PFK1 aktivasyonunun desteklenmesinde önemli rol oynar (Sakakibara ve ark., 1997:127).

PFKFB3 enziminin ekspresyonu çeşitli hücrel stres ve uyarılara yanıt olarak artar. Özellikle mitojenik sinyaller, inflamatuvar durumlar ve hipoksik çevresel koşullar, bu enzimin sentezini tetikleyebilir. Ayrıca hücre döngüsünün S fazı gibi DNA replikasyonunun yoğun olduğu dönemlerde PFKFB3 seviyeleri belirgin şekilde yükselir ve hücre proliferasyonunun metabolik gereksinimlerini karşılamak üzere glikoliz hızlanır (Shi ve ark., 2017:1-2).

PFKFB enzim ailesi üyelerinin hem solid tümörlerde hem de hematolojik malignitelerde artan düzeylerde ifade edildiği bilinmektedir. Özellikle PFKFB3 ve daha sınırlı olarak PFKFB4 izoformlarının, meme, pankreas, akciğer ve glioblastoma gibi yüksek proliferatif kapasiteye sahip agresif kanser türlerinde belirgin şekilde eksprese edildiği bildirilmiştir (Kotowski ve ark., 2021:9). Bu artış hem transkripsiyonel düzeyde hem de posttranslasyonel modifikasyonlar yoluyla çeşitli onkojenik ve mitojenik sinyallerin etkisiyle gerçekleşmektedir (Minchenko ve ark., 2014:13707).

Hipoksiye maruz kalan tümör mikroçevresinde stabilize olan hipoksiyle ilişkili transkripsiyon faktörü HIF-1, glikolitik enzimlerin başlıca düzenleyicilerindendir. HIF-1'in alt birimi olan HIF-1 α , yalnızca oksijen yetersizliğinde değil, hipoksiden bağımsız olarak da tümör hücrelerinde artış gösterebilir (Semenza, 2012:208). PFKFB genlerinin promotör bölgelerinde yer alan hipoksiye yanıt elementler sayesinde, HIF-1 aktivasyonu tüm PFKFB üyelerinin ekspresyonunu tetikleyebilir (Minchenko ve ark., 2003:265).

Onkojenik RAS sinyalleme hem glikoz metabolizmasının yeniden programlanmasında hem de PFKFB3'ün ekspresyon ve aktivite düzeylerinin artmasında kritik bir rol oynar. Bu etki, RAS ile ilişkili PI3K/AKT/mTOR yolunun aktifleşmesi ve HIF-1 α 'nın stabilizasyonu aracılığıyla gerçekleşmektedir (Blum ve ark.,

2005:1002; Chesney ve ark., 2014:6679). Benzer şekilde, HER2 pozitif meme kanseri hücrelerinde bu reseptörün aktivasyonu, glikolitik enzimlerin ekspresyonunu artırmakta ve PFKFB3 aracılığıyla glikolizi hızlandırmaktadır (O'Neal ve ark., 2016:30).

Tümör baskılayıcı genler olan TP53 ve PTEN'in işlev kaybı da PFKFB3 ekspresyonunun artmasına katkı sağlar. Bu değişiklik, glikoliz hızını artırarak tümör hücrelerinin enerji metabolizmasını destekler (Cordero-Espinoza & Hagen, 2013:36020; Zawacka-Pankau ve ark., 2011:41601). MYC gibi yaygın olarak aktive olan onkogenler de PFKFB3 üzerinden glikolitik akışta artışa neden olur; PFKFB3 bu bağlamda MYC kaynaklı tümör progresyonuna eşlik eder (Cargill ve ark., 2021:2).

Glikolizin düzenlenmesinde baskılayıcı rol oynayan bazı moleküller de tanımlanmıştır. Örneğin, transkripsiyonel ko-represör MTG16 (Myeloid Translocation Gene 16), PFKFB3 ve PFKFB4 ekspresyonunu inhibe ederek glikolizi baskılamakta ve mitokondriyal oksidatif metabolizmayı desteklemektedir (Kumar ve ark., 2013:5). Çeşitli mitojenler, hormonlar ve proinflamatuvar sinyaller de PFKFB enzimlerinin regülasyonuna katkı sağlar. Östrojen (estradiol) ve progesteron gibi steroid hormonlar, ilgili reseptörler aracılığıyla PFKFB3 geninin promotör bölgesindeki yanıt elemanlarına bağlanarak bu enzimin ekspresyonunu artırır (Imbert-Fernandez ve ark., 2014:9441; Novellasdemunt ve ark., 2012:345). Ayrıca insülin, interlökin-6 (IL-6), lipopolisakkarit (LPS), adozin ve oksidatif stres uyaranları (NaCl, H₂O₂, UV ışını, anizomisin gibi) de PFKFB3 düzeylerini yükseltmektedir (Ando ve ark., 2010:98; Riera ve ark., 2002:90; Ruiz-García ve ark., 2011:19248). Ek olarak PFKFB3'ün kinaz aktivitesi, çeşitli sinyal proteinleri tarafından fosforilasyon yoluyla da modüle edilmektedir. Bu enzim, hücrel enerji sensörü AMPK, EGFR sinyaliyle aktive olan ERK ve MAPK yolları tarafından fosforilendiğinde daha

aktif hale gelir ve bunun sonucunda F2,6BP düzeyleri artarak glikolitik akış güçlenir (Jones ve ark., 2022:452).

Tüm bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, PFKFB3 başta olmak üzere bu enzim ailesinin, tümör hücrelerindeki glikolitik aktivitenin artışında kilit rol oynadığı; onkojenik dönüşüm, hormon sinyalleme ve hücre dışı stres faktörlerinin bu enzimlerin ekspresyonu ve aktivitesini güçlü biçimde regüle ettiği açıkça görülmektedir.

PFKFB Enzimlerinin Anti-Glikolitik ve Anti-Tümörojenik Bir Hedef Olarak Değerlendirilmesi

Glikolizin önemli bir düzenleyici basamağında görev alan PFK1 enziminin güçlü bir allosterik aktivatörü olan F2,6BP, PFKFB enzimleri tarafından sentezlenmektedir. Bu enzimlerin ekspresyon ve aktivitesinin onkojenik sinyaller tarafından artırılması, onları tümör hücre glikolizini dolaylı yoldan baskılamaya yönelik terapötik müdahalelerde potansiyel hedefler haline getirmiştir (Clem ve ark., 2013:2). Özellikle yüksek kinaz/fosfataz oranı (~760) ve yaygın tümör ekspresyonu nedeniyle PFKFB3 izoenzimi, anti-glikolitik ajan geliştirme çalışmaları açısından öne çıkmaktadır (Dasgupta ve ark., 2018:3).

PFKFB3'ün farmakolojik ve genetik inhibisyonuna yönelik yapılan çok sayıda in vitro ve prelinik çalışma, bu enzimin baskılanmasının yalnızca glikolitik akışı değil, aynı zamanda hücre çoğalması, migrasyon, primer tümör oluşumu ve metastaz gibi birçok malign özelliği de azaltabileceğini göstermiştir (Kotowski ve ark., 2021:15).

Bu amaçla geliştirilen ilk küçük molekülü inhibitörlerden biri olan 3-(3-piridinil)-1-(4-piridinil)-2-propen-1 (3PO) ve onun daha etkili türevi PFK15, çeşitli kanser hücrelerinde glikoz

metabolizmasını yavaşlatmış ve xenograft modellerde anti-tümör etkiler göstermiştir (Chen ve ark., 2016:2; Li ve ark., 2017:2; Zhu ve ark., 2016:9). PFK15'in daha ileri düzeyde optimize edilmesiyle elde edilen PFK-158, hem immünomodülatör etkiler sergilemiş hem de farklı insan tümör modellerinde belirgin anti-tümör aktivite ortaya koymuştur (Grewal, 2017:160; Telang ve ark., 2006:7226).

Bu öncü bileşiklerin gösterdiği başarı, farklı kimyasal yapılara sahip PFKFB3 inhibitörlerinin geliştirilmesini teşvik etmiştir (Brooke ve ark., 2014:1029; Lea ve ark., 2016:1479; Seo ve ark., 2011:1). Bununla birlikte, AstraZeneca tarafından yapılan bir çalışmada 3PO ve PFK-158'in PFKFB3'e yüksek özgüllükle bağlanmadığı, gözlemlenen F2,6BP düşüşünün ve glikoliz baskılanmasının dolaylı etkilerden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (Boyd ve ark., 2015:6).

Yine de bu moleküllerle elde edilen metabolik etkilerin tümör büyümesini baskılamadaki potansiyel katkısı ve PFKFB3'ün glikoliz dışında da bazı onkogenik işlevlere sahip olduğunun ortaya konması (örneğin DNA onarımı gibi) bu hedefe olan ilgiyi canlı tutmuştur (Gustafsson ve ark., 2018:2). Günümüzde farmasötik kimya tekniklerinin yardımıyla PFKFB3'e özgü yeni inhibitörler geliştirilmektedir (Boutard ve ark., 2019:647; Seo ve ark., 2011:1).

Bu çalışmalardan biri, indol iskeletine sahip ve PFKFB3 izoenzimine seçicilik gösteren bileşiklerin (örneğin AZ PFKFB3 26) sentezlenmesi ile sonuçlanmış; bu ajanların glikolizi baskılama kapasiteleri test edilmiştir (Boyd ve ark., 2015:6). Ancak bu moleküllerin anti-tümörojenik etkilerine dair in vitro ya da in vivo sistemlerde henüz yeterli veri mevcut değildir. Öte yandan, Boutard ve arkadaşları (2019:647), N-aril 6-aminoquinoksalin yapısında yeni bileşikler sentezleyerek bunların düşük konsantrasyonlarda F2,6BP seviyesini ve glikolitik akışı düşürebildiğini göstermiştir.

PFKFB3'e özgü başka bir güçlü inhibitör olan KAN0438757, sadece glikolizi baskılamakla kalmayıp aynı zamanda DNA çift sarmal kırıklarının homolog rekombinasyon ile tamirini de engelleyerek hücrede çok yönlü bozulmalara yol açabilmektedir (Gustafsson ve ark., 2018:2). Bu durum, PFKFB3 hedeflenmesinin sadece enerji metabolizması üzerinde değil, aynı zamanda genetik stabilite ve hücre döngüsü gibi süreçlerde de potansiyel etkiler yaratabileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte, özellikle pankreas kanseri gibi metabolik açıdan esnek ve adaptif tümörlerde tek başına PFKFB inhibitörlerinin kullanımı sınırlı başarıyla sonuçlanabilir. Tümör hücrelerinin alternatif metabolik yolları hızla aktive edebilmesi, bu stratejilerin kısa sürede etkinliğini yitirmesine neden olabilir. Bu nedenle, PFKFB enzimlerinin daha geniş etkili metabolik hedeflerle birlikte kombine edilerek inhibe edilmesi, terapötik etkinliğin artırılmasında daha umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Tümör Gelişiminde Poliamin Biyosentez Yolağının Önemi ve Anti-Tümörojenik Bir Hedef Olarak Kullanımı

Kanserin ilerleyişinde önemli rol oynayan metabolik adaptasyonlardan biri de poliamin biyosentez yolunun aktivasyonudur. Poliaminler; hücre büyümesi, çoğalması ve farklılaşması gibi hayati biyolojik süreçlerde görev alan, pozitif yüklü ve çok işlevli küçük organik katyonlardır. Bu moleküller hem prokaryotik hem de ökaryotik hücreler için vazgeçilmezdir (Kulkarni ve ark., 2022:1).

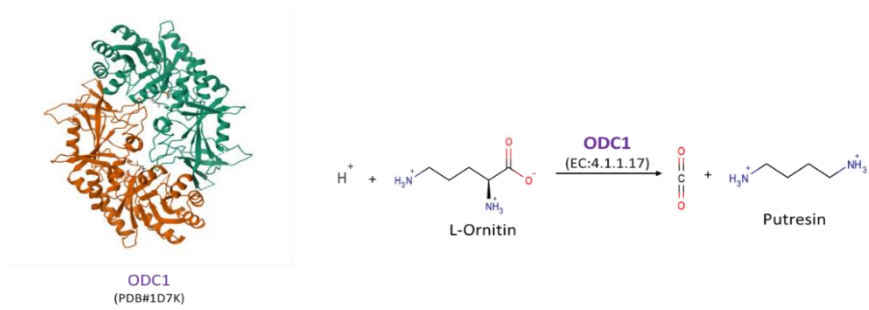
Poliamin biyosentezi, arjinin amino asidinden ornitin senteziyle başlar ve bu yolak, ardışık enzimatik reaksiyonlar ile üç temel poliaminin üretimiyle sonuçlanır: putresin, spermidin ve spermin. Bu sürecin ilk basamağında, ornitin amino asidi ornitin

dekarboksilaz (ODC1) enzimi aracılığıyla dekarboksile edilerek putresin üretimi gerçekleşir. Ardından, spermidin sentaz (SpdS) enzimi, dekarboksile edilmiş S-adenozilmetiyonin (dcSAM) aracılığıyla putresine aminopropil grubu aktararak spermidin sentezini sağlar. Son aşamada ise spermin sentaz (SpmS), aynı mekanizma ile spermidinden spermin üretimini gerçekleştirir.

Poliaminler, DNA replikasyonu, transkripsiyon ve translasyon süreçleri, ribozom biyogenezi ve kromatin stabilitesine katkıları nedeniyle özellikle hızla bölünen tümör hücreleri için kritik öneme sahiptir (Gerner & Meyskens 2004:786; Moinard ve ark., 2005:189). Bu nedenle, tümör hücreleri, normal hücrelere kıyasla çok daha yüksek düzeyde poliamin ihtiyacına sahiptir.

Son çalışmalar, kanser hücrelerinde poliamin biyosentezinin genellikle yukarı regülasyona uğradığını ve bu durumun başta PI3K/AKT/mTOR, MYC ve RAS gibi onkojenik yollarla doğrudan bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (Bachmann & Geerts, 2018:18760). Poliamin düzeylerinin farmakolojik ya da genetik yollarla düşürülmesi, kanser hücrelerinde proliferasyonun yavaşlamasına, yaşlanma (senesens) belirtilerine ve apoptoza yol açabilmektedir (Uemura ve ark., 2023:1). Ayrıca artan poliamin düzeylerinin bazı kemoterapi ilaçlarına (örneğin paklitaksel ve 5-fluorourasil) karşı direnç gelişimi ve immün tolerans mekanizmaları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Akyol ve ark., 2016:2030). Tümör hücrelerinde bu yolaktaki temel enzimlerin ekspresyon düzeyleri sıklıkla artar (Li ve ark., 2020:4). Bu enzimlerin başında, biyosentetik yolun hız sınırlayıcı basamağını katalizleyen ODC1 gelmektedir (Şekil 3). ODC1, MYC ve RAS gibi güçlü onkogenlerin hem transkripsiyonel hem de posttranslasyonel düzeyde hedeflediği enzimlerden biridir ve birçok tümör türünde, özellikle MYC'nin aşırı eksprese edildiği vakalarda, ODC1 düzeyleri anlamlı biçimde artış gösterir (Novita Sari ve ark., 2021:94).

Şekil 3: ODC1 enziminin kristal yapısı ve katalizlediği



reaksiyon

Kaynak: Bozkurt, A. S. (2024:18).

Ayrıca, hücre büyümesini destekleyen mTOR sinyal yolu da bu sürece katkı sağlar. mTOR aktivasyonu, ODC1'i baskılayıcı bir faktör olan antizim 1 (OAZ1) proteinini negatif regüle ederek ODC1'in stabilizasyonuna ve dolayısıyla poliamin üretiminin artmasına neden olur (Cohavi ve ark., 2009:503). İnsan ve fare PDAK hücrelerinde KRAS mutasyonunun inhibe edilmesi, ODC1 ekspresyonunun da azaldığını göstermiştir. Bu da KRAS–ODC1 aksının, PDAK başta olmak üzere birçok kanser türünde potansiyel bir metabolik zayıflık noktası olabileceğini düşündürmektedir.

Tümör hücrelerinin hayatta kalması ve çoğalması için poliaminlere olan bağımlılığının ortaya konması, bu metabolik yolun antineoplastik tedaviler açısından önemli bir hedef olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Bu doğrultuda geliştirilen farmakolojik yaklaşımlar, ya doğrudan poliamin biyosentezinde görev alan enzimleri inhibe etmeyi ya da hücre içi poliamin düzeylerini düzenleyen taşıyıcı sistemleri hedef almayı amaçlamaktadır (Wolters-Eisfeld ve ark., 2023:1). Söz konusu ajanların tek başına ya da diğer anti-tümör bileşiklerle kombinasyon

halinde kullanımı, farklı tümör hücre modellerinde sitotoksik etkilere yol açmakta ve preklinik hayvan çalışmalarında tümör büyümesini anlamlı düzeyde baskılamaktadır (Murray-Stewart ve ark., 2016:11).

Bu alanda en çok öne çıkan bileşiklerden biri, ODC1 enziminin geri dönüşümsüz inhibitörü olan DFMO'dur. DFMO, özellikle putresin üretimini engelleyerek poliamin sentezinin ilk ve en kritik basamağını bloke eder (Nowotarski, Woster & Casero, 2013:2). DFMO'nun kullanıldığı in vitro çalışmalarda, hücre içi putresin ve spermidin düzeylerinde belirgin düşüşler gözlemlenmiştir. Bu düşüşe bağlı olarak hücre çoğalmasında da gerileme meydana gelmiştir.

DFMO'nun etkisinin ODC1 inhibisyonuna özgü olduğunu gösteren önemli bir bulgu da, dış ortamdan verilen eksojen putresinin, DFMO ile azalan hücre proliferasyonunu kısmen geri döndürebilmesidir (Koomoa ve ark., 2013:1224). Bu durum, DFMO'nun etkisini spesifik olarak ODC1 enzimi üzerinden gerçekleştirdiğini desteklemektedir.

Ayrıca, DFMO'nun MYC onkogeninin aşırı eksprese edildiği kanser modellerinde tümör malignitesini baskılayıcı etkiler gösterdiği bildirilmiştir. MYC ile ilişkili tümörlerde ODC1 düzeylerinin yüksek olması, DFMO'yu bu tümör türlerinde daha etkili kılmakta; dolayısıyla ODC1-MYC eksenine müdahale, anti-tümörojenik stratejiler açısından dikkat çekici bir potansiyel sunmaktadır (Bachmann & Geerts, 2018:18761; Nakkina ve ark., 2021a:2).

PDAK Gelişiminde Glikoliz ve Poliamin Biyosentez Yolaklarının Rolü ve Terapötik Hedef Olarak Değerlendirilmesi

PDAK, genetik düzeyde oldukça agresif ve kompleks bir tümör alt tipidir. Bu tümörlerin yaklaşık %90'ında KRAS geninde aktivasyonla sonuçlanan mutasyonlar gözlenirken, TP53 başta olmak üzere diğer tümör baskılayıcı genlerdeki bozulmalar da PDAK gelişiminde kritik rol oynamaktadır. PDAK hücrelerinin, onkogenik özelliklerini sürdürebilmeleri için sürekli aktif haldeki KRAS sinyallemesine bağımlı hale geldikleri bilinmektedir.

Güncel araştırmalar, mutasyona uğramış KRAS'ın, PDAK hücrelerinde yaygın şekilde görülen metabolik yeniden programlamayı tetiklediğini ve bu değişimin, bazı metabolik enzimlere olan bağımlılığı artırdığını göstermektedir (Bootsma ve ark., 2021:9; Suzuki ve ark., 2022:506). Diğer yandan, c-MYC onkogeni hem primer hem de metastatik PDAK lezyonlarında aşırı derecede eksprese edilmekte ve KRAS ile birlikte metabolik yeniden programlamada eşgüdümlü bir şekilde rol oynamaktadır (Blandino, 2023:1615-1616; Nakkina ve ark., 2021b:5). KRAS ve c-MYC'nin birlikte aktifleştiği bu durum, PDAK hücrelerinde yüksek derecede esneklik gösteren bir metabolik yapı oluşturur. Dolayısıyla, bu onkogenlere bağlı gelişen metabolik yolakların tespiti, tedaviye yönelik yeni hedeflerin belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır.

Her ne kadar metabolizmaya yönelik anti-kanser ajanlar geliştirilmiş olsa da, bunların çoğu henüz PDAK tedavisinde klinik kullanıma girmemiştir (Stine ve ark., 2022:141). KRAS-mutant PDAK hücrelerinin normal doku hücrelerine kıyasla hiperglikolitik bir fenotip sergilediği bilinmektedir (Shen ve ark., 2022:326). Glikolitik aktivitenin artışı, epitelial-mezenkimal geçiş (EMT), tümör kök hücresi özellikleri ve kemoterapi direnci gibi agresif tümör davranışları ile ilişkilidir (Zhao ve ark., 2017:2056). PDAK

hücrelerinde glikoz metabolizmasının düzenlenmesinin, bu tümörlerin duyarlılığını artıracak kombinasyon terapilerinin parçası olabileceği yönündeki görüşler, son yıllarda yapılan in vitro ve hayvan model çalışmalarına dayanmaktadır (Ying ve ark., 2012:17; Le ve ark., 2010:2040; Xiao ve ark., 2013:330).

Ancak doğrudan glikolizi baskılayan stratejilerin— rneğin 2-DG gibi metabolize edilemeyen glikoz analoglarının—yüksek sistemik toksisite nedeniyle klinikte sınırlı uygulanabilirliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Clem ve ark., 2016:368; Yu ve ark., 2016:38916). Bu bağlamda, glikolitik süreci dolaylı yollarla kontrol eden hedeflere yönelmek daha güvenilir bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. PFKFB3 bu noktada  ne çıkan enzimlerden biridir. PDAK hücrelerinde aşırı düzeyde eksprese edilen bu enzim, özellikle TGF- 1 ile ilişkili mezenkimal fenotipin devamlılığına katkı sağlamakta ve potansiyel bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir (Yalcin ve ark., 2017:689).

Ancak glikolitik yolun tek başına hedeflenmesinin yeterli olmadığı ve tümör hücrelerinin alternatif metabolik kaynaklara yönelerek bu baskıyı telafi edebildiği göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim KRAS-transformasyonuna uğramış pankreatik epitel hücrelerinde, PFKFB3' n AZ PFKFB3 26 molekülü ile inhibisyonu tek başına proliferasyonu baskılamamış, ancak glutaminaz inhibitörü telaglanastat'a olan duyarlılığı artırmıştır (Ozcan ve ark., 2021:122). Bu bulgu, PFKFB3 inhibisyonunun daha etkili bir terapötik etki için kombinasyon tedavi modülleri içerisinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

PDAK hücrelerinde sadece glikoz metabolizması değil, aynı zamanda poliamin biyosentezi de aktif hale gelmektedir. Özellikle KRAS ve MYC gibi onkogenlerin, ODC1 enziminin ekspresyonunu artırarak bu yolağı aktive ettiği bilinmektedir (Lee ve ark., 2023:346;

Wolters-Eisfeld ve ark., 2023:1). Bu bağlamda, ODC1, PDAK'a özgü metabolik hedeflerden biri olarak öne çıkmaktadır. Kras-mutant fare modellerinde, ODC1 inhibitörü DFMO'nun tümör gelişimini baskıladığı gösterilmiştir (Mohammed ve ark., 2014:6). Ayrıca DFMO tedavisinin MYC ekspresyonunu düşürdüğü de bildirilmiştir (Bachmann & Geerts, 2018:18762).

Son dönem çalışmaları, ODC1 ve poliamin sentezindeki artışın yalnızca ileri evrelerde değil, aynı zamanda tümör oluşumunun erken safhalarında da gözlemlendiğini ortaya koymuştur (Lee ve ark., 2023:346; Nose ve ark., 2023:3; Wolters-Eisfeld ve ark., 2023:1-2). DFMO'nun, p21, p27 ve p53 gibi hücre döngüsü düzenleyicilerinin ekspresyonunu artırarak PDAK hücrelerinin proliferasyonunu durdurduğu da gösterilmiştir (Mohammed ve ark., 2014:8). DFMO'nun düşük toksisitesi ve oral biyoyararlanımı da kullanım kolaylığı açısından avantaj sağlamaktadır. Ancak bu ajan, çoğunlukla sitostatik etki göstermekte, uzun süreli uygulamalarda ise sınırlı düzeyde sitotoksik etki oluşturmaktadır (Alexiou ve ark., 2017:7).

Ayrıca, poliaminlerin dış ortamdan hücre içine alımı gibi telafi edici mekanizmalar da DFMO'nun etkinliğini sınırlayabilmektedir. Bu nedenle, DFMO'nun tek başına kullanımı yerine, kemoterapi ya da diğer anti-metabolik ajanlarla birlikte kombinasyon halinde uygulanması daha rasyonel bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Genel olarak bakıldığında, PDAK hücrelerinde aktifleşmiş glikoliz ve poliamin biyosentez yollarının, kanserin ilerleyişinde kritik roller oynadığı ve bu yollarla görev alan PFKFB3 ve ODC1 gibi enzimlerin terapötik açıdan değerli hedefler olduğu görülmektedir. Ancak PDAK'ın yüksek metabolik plastisitesi, bu enzimlerin tek başlarına hedeflenmesinden elde edilecek etkinin

sınırlı kalmasına neden olabilir. Bu doğrultuda, her iki yolun eşzamanlı inhibisyonunun anti-metabolik ve anti-onkojenik sinerji oluşturabileceği; dolayısıyla kombine metabolik hedeflemeye dayalı stratejilerin PDAK tedavisinde umut vadeden bir yaklaşım olabileceği öngörülmektedir.

Sonuç ve Gelecek Perspektifler

PDAK, biyolojik yapısı itibarıyla son derece agresif, tedaviye dirençli ve heterojen bir tümör alt tipidir. Mutant KRAS onkogeninin yüksek sıklıkla yer aldığı bu kanser formunda, hücreler yalnızca genetik düzeyde değil, aynı zamanda metabolik düzeyde de radikal değişimlere uğramaktadır. Bu bağlamda glikoliz ve poliamin biyosentezi gibi metabolik yollar, PDAK hücrelerinin hayatta kalması, çoğalması ve çevresel streslere karşı direnç göstermesi için elzem hale gelmiştir.

Bu bölümde ele alınan literatür ve prelinik bulgular, hem glikolitik yolun önemli bir düzenleyicisi olan PFKFB3'ün hem de poliamin biyosentezinin hız sınırlayıcı enzimi ODC1'in, tümör hücrelerinin metabolik kırılganlık noktaları olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Her iki enzimin yüksek düzeyde ekspresyonu, onkojenik sinyal yolları (örneğin KRAS, MYC, HIF-1 α) ile regülasyonu ve anti-tümör stratejilere yanıt üretme potansiyeli, bu molekülleri terapötik açıdan değerli hedefler haline getirmiştir.

Ancak hem PFKFB3 hem de ODC1 için geliştirilen monoterapi ajanlarının çoğu, tek başına uygulandıklarında sınırlı bir antitümörojenik etki yaratmakta; tümör hücreleri alternatif metabolik adaptasyon mekanizmalarını hızla aktive ederek tedaviye direnç geliştirebilmektedir. Bu durum, yüksek metabolik plastisiteye sahip tümörlerde, çoklu hedeflemeye dayalı stratejilerin kaçınılmaz olduğunu göstermektedir.

Bu çerçevede, PFKFB3 ve ODC1'in birlikte hedeflenmesi, yalnızca glikoz metabolizmasını değil aynı zamanda hücrel yapı taşlarının sentezini, epigenetik düzenlemeyi ve hücre döngüsünü etkileyerek geniş kapsamlı bir metabolik stres yaratabilir. Bu yaklaşım, PDAK gibi tedaviye dirençli kanserlerde terapötik pencereyi genişletebilir ve mevcut kemoterapi ajanlarıyla sinerjik etki sağlayabilir.

Gelecekte yapılacak çalışmalar;

- PFKFB3 ve ODC1'in eş zamanlı inhibisyonuna dayalı kombinasyon stratejilerinin
- Klinik öncesi 3D tümör modellerinde ve immünokompetan hayvan sistemlerinde test edilmesi,
- Bu metabolik yolların tümör mikroçevresi ile etkileşiminin anlaşılması,
- Ve bu hedeflerin bağışıklık sistemi üzerindeki olası etkilerinin araştırılması yönünde derinleştirilmelidir.

Sonuç olarak, PDAK gibi kompleks ve dirençli tümörlerde metabolik hedeflere dayalı kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları, geleceğin onkolojik tedavilerinin merkezinde yer almaya adaydır. PFKFB3 ve ODC1 gibi enzimlerin birlikte hedeflenmesi ise bu dönüşümde öncü rol oynayabilecek stratejik müdahale noktalarından biridir.

KAYNAKÇA/REFERENCES

- Abdel-Wahab, N., Safa, H., Abudayyeh, A., Johnson, D. H., Trinh, V. A., Zobniw, C. M., ... Diab, A. (2019). Corrections to: Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: An institutional experience and a systematic review of the literature (Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2019) 7:106 DOI: 10.1186/s40425-019-0585-1). *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0639-4>
- Akyol, Z., Çoker-Gürkan, A., Arisan, E. D., Obakan-Yerlikaya, P., & Palavan-Ünsal, N. (2016). DENSpm overcame Bcl-2-mediated resistance against Paclitaxel treatment in MCF-7 breast cancer cells via activating polyamine catabolic machinery. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 84, 2029–2041. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.016>
- Alexiou, G. A., Lianos, G. D., Ragos, V., Galani, V., & Kyritsis, A. P. (2017). Difluoromethylornithine in cancer: New advances. *Future Oncology*, 13(9). <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0266>
- Ando, M., Uehara, L., Kogure, K., Asano, Y., Nakajima, W., Abe, Y., ... Tanaka, N. (2010). Interleukin 6 enhances glycolysis through expression of the glycolytic enzymes hexokinase 2 and 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3. *Journal of Nippon Medical School*, 77(2), 97–105. <https://doi.org/10.1272/jnms.77.97>
- Bachmann, A. S., & Geerts, D. (2018). Polyamine synthesis as a target of MYC oncogenes. *Journal of Biological Chemistry*, 293(48), 18757–18769. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM118.003336>
- Bartrons, R., Simon-Molas, H., Rodríguez-García, A., Castaño, E., Navarro-Sabaté, À., Manzano, A., & Martinez-Outschoorn, U. E. (2018). Fructose 2,6-bisphosphate in cancer cell metabolism. *Frontiers in Oncology*, 8(SEP). <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00331>
- Baudino, T. A. (2015). Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ac Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment. *Current Drug Discovery Technologies*, 12, 3–20.
- Blandino, G. (2023). Activated KRAS, polyamines, iASPP and TME: a multiple liaison in pancreatic cancer. *Cell Death and Differentiation*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01169-2>
- Blum, Roy, Jacob-Hirsch, J., Amariglio, N., Rechavi, G., & Kloog, Y. (2005). Ras inhibition in glioblastoma down-regulates hypoxia-inducible factor-1 α , causing glycolysis shutdown and cell death. *Cancer Research*, 65(3), 999–

1006. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.999.65.3>
- Bootsma, S., van Neerven, S. M., & Vermeulen, L. (2021). Exploiting KRAS-mediated metabolic reprogramming as a therapeutic target. *Nature Genetics*, 53(1), 9–10. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00758-y>
- Bozkurt, A. S. (2024). Poliamin biyosentezi ve glikoliz yollarının inhibisyonunun pankreatik adenokarsinoma tedavisindeki etkinliğinin değerlendirilmesi.
- Boutard, N., Białas, A., Sabiniarz, A., Guzik, P., Banaszak, K., Biela, A., ... Fabritius, C. H. (2019). Synthesis of amide and sulfonamide substituted N-aryl 6-aminoquinoxalines as PFKFB3 inhibitors with improved physicochemical properties. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 29(4), 646–653. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.12.034>
- Boyd, S., Brookfield, J. L., Critchlow, S. E., Cumming, I. A., Curtis, N. J., Debreczeni, J., ... Wingfield, J. (2015). Structure-based design of potent and selective inhibitors of the metabolic kinase PFKFB3. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(8), 3611–3625. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00352>
- Brooke, D. G., Van Dam, E. M., Watts, C. K. W., Khoury, A., Dziadek, M. A., Brooks, H., ... Denny, W. A. (2014). Targeting the Warburg Effect in cancer; Relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase 3 (PFKFB3). *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22(3), 1029–1039. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.12.041>
- Bryant, K. L., Mancias, J. D., Kimmelman, A. C., & Der, C. J. (2014). KRAS: Feeding pancreatic cancer proliferation. *Trends in Biochemical Sciences*, 39(2), 91–100. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.12.004>
- Cantelmo, A. R., Conradi, L. C., Brajic, A., Goveia, J., Kalucka, J., Pircher, A., ... Carmeliet, P. (2016). Inhibition of the Glycolytic Activator PFKFB3 in Endothelium Induces Tumor Vessel Normalization, Impairs Metastasis, and Improves Chemotherapy. *Cancer Cell*, 30(6), 968–985. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.10.006>
- Cargill, K. R., Stewart, C. A., Park, E. M., Ramkumar, K., Gay, C. M., Cardnell, R. J., ... Byers, L. A. (2021). Targeting MYC-enhanced glycolysis for the treatment of small cell lung cancer. *Cancer & Metabolism*, 9(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s40170-021-00270-9>
- Chen, L., Zhao, J., Tang, Q., Li, H., Zhang, C., Yu, R., ... Wu, C. (2016). PFKFB3 Control of Cancer Growth by Responding to Circadian Clock Outputs.

- Chesney, J. (2006). 6-Phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase and tumor cell glycolysis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 9(5), 535–539. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000241661.15514.fb>
- Chesney, J., Clark, J., Klarer, A. C., Imbert-Fernandez, Y., Lane, A. N., & Telang, S. (2014). Fructose-2,6-bisphosphate synthesis by 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 4 (PFKFB4) is required for the glycolytic response to hypoxia and tumor growth. *Oncotarget*, 5(16), 6670–6686. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2213>
- Clem, B. F., O’Neal, J., Klarer, A. C., Telang, S., & Chesney, J. (2016). Clinical development of cancer therapeutics that target metabolism. *Qjm*, 109(6), 367–372. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv181>
- Clem, Brian F., O’Neal, J., Tapolsky, G., Clem, A. L., Imbert-Fernandez, Y., Kerr, D. A., ... Chesney, J. (2013). Targeting 6-phosphofructo-2-kinase (PFKFB3) as a therapeutic strategy against cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 12(8), 1461–1470. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0097>
- Cohavi, O., Tobi, D., & Schreiber, G. (2009). Docking of Antizyme to Ornithine Decarboxylase and Antizyme Inhibitor using Experimental Mutant and Double-Mutant Cycle Data. *Journal of Molecular Biology*, 390(3), 503–515. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2009.05.029>
- Cordero-Espinoza, L., & Hagen, T. (2013). Increased concentrations of fructose 2,6-bisphosphate contribute to the Warburg effect in phosphatase and tensin homolog (PTEN)-deficient cells. *Journal of Biological Chemistry*, 288(50), 36020–36028. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.510289>
- Da, Q., Huang, L., Huang, C., Chen, Z., Jiang, Z., Huang, F., ... Ouyang, K. (2023). Glycolytic regulatory enzyme PFKFB3 as a prognostic and tumor microenvironment biomarker in human cancers. *Aging*, 15(10), 4533–4559. <https://doi.org/10.18632/aging.204758>
- Dasgupta, S., Rajapakshe, K., Zhu, B., Nikolai, B. C., Yi, P., Putluri, N., ... Malley, B. W. O. (2018). *HHS Public Access* (C. 556). <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0018-1>.Metabolic
- De Berardinis, R. J., & Chandel, N. S. (2016). Fundamentals of cancer metabolism. *Science Advances*, 2(5). <https://doi.org/10.1126/sciadv.1600200>
- Diab, M., Azmi, A., Mohammad, R., & Philip, P. A. (2019). Pharmacotherapeutic strategies for treating pancreatic cancer: advances and challenges. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(5), 535–546.

<https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1561869>

- Doherty, J. R., & Cleveland, J. L. (2013). Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. *Journal of Clinical Investigation*, 123(9), 3685–3692. <https://doi.org/10.1172/JCI69741>
- Fortunato, S., Bononi, G., Granchi, C., & Minutolo, F. (2018). An Update on Patents Covering Agents That Interfere with the Cancer Glycolytic Cascade. *ChemMedChem*, 13(21), 2251–2265. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800447>
- Gerner, E. W., & Meyskens, F. L. (2004). Polyamines and cancer: old molecules, new understanding. *Nature Reviews Cancer*, 4(10), 781–792. <https://doi.org/10.1038/nrc1454>
- Grewal, J. (2017). *ThinkIR: The University of Louisville 's Institutional Repository Targeting the glucose metabolism of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) to stimulate cancer immunity .*
- Gustafsson, N. M. S., Färnegårdh, K., Bonagas, N., Ninou, A. H., Groth, P., Wiita, E., ... Helleday, T. (2018). Targeting PFKFB3 radiosensitizes cancer cells and suppresses homologous recombination. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06287-x>
- Hamanaka, R. B., & Chandel, N. S. (2012). Targeting glucose metabolism for cancer therapy. *Journal of Experimental Medicine*, 209(2), 211–215. <https://doi.org/10.1084/jem.20120162>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Imbert-Fernandez, Y., Clem, B. F., O’Neal, J., Kerr, D. A., Spaulding, R., Lanceta, L., ... Chesney, J. (2014). Estradiol stimulates glucose metabolism via 6-phosphofructo-2-kinase (PFKFB3). *Journal of Biological Chemistry*, 289(13), 9440–9448. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.529990>
- Jones, B. C., Pohlmann, P. R., Clarke, R., & Sengupta, S. (2022). Treatment against glucose-dependent cancers through metabolic PFKFB3 targeting of glycolytic flux. *Cancer and Metastasis Reviews*, 41(2), 447–458. <https://doi.org/10.1007/s10555-022-10027-5>
- Kawada, K., Toda, K., & Sakai, Y. (2017). Targeting metabolic reprogramming in KRAS-driven cancers. *International Journal of Clinical Oncology*, 22(4), 651–659. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1156-4>
- Ko, Y. H., Pedersen, P. L., & Geschwind, J. F. (2001). Glucose catabolism in the rabbit VX2 tumor model for liver cancer: Characterization and targeting

- hexokinase. *Cancer Letters*, 173(1), 83–91. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(01\)00667-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(01)00667-X)
- Koomoa, D. L. T., Geerts, D., Lange, I., Koster, J., Pegg, A. E., Feith, D. J., & Bachmann, A. S. (2013). DFMO/eflornithine inhibits migration and invasion downstream of MYCN and involves p27Kip1 activity in neuroblastoma. *International Journal of Oncology*, 42(4), 1219–1228. <https://doi.org/10.3892/ijo.2013.1835>
- Kotowski, K., Rosik, J., Machaj, F., Supplitt, S., Wiczew, D., Jabłońska, K., ... Dziegiel, P. (2021). Role of pfkfb3 and pfkfb4 in cancer: Genetic basis, impact on disease development/progression, and potential as therapeutic targets. *Cancers*, 13(4), 1–29. <https://doi.org/10.3390/cancers13040909>
- Kubik, J., Humeniuk, E., Adamczuk, G., Madej-Czerwonka, B., & Korga-Plewko, A. (2022). Targeting Energy Metabolism in Cancer Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 1–39. <https://doi.org/10.3390/ijms23105572>
- Kulkarni, A., Anderson, C. M., Mirmira, R. G., & Tersey, S. A. (2022). Role of Polyamines and Hypusine in β Cells and Diabetes Pathogenesis. *Metabolites*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/metabo12040344>
- Kumar, P., Sharoyko, V. V., Spégel, P., Gullberg, U., Mulder, H., Olsson, I., & Ajore, R. (2013). The Transcriptional Co-Repressor Myeloid Translocation Gene 16 Inhibits Glycolysis and Stimulates Mitochondrial Respiration. *PLoS ONE*, 8(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068502>
- Le, A., Cooper, C. R., Gouw, A. M., Dinavahi, R., Maitra, A., Deck, L. M., ... Dang, C. V. (2010). Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(5), 2037–2042. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914433107>
- Lea, M. A., Guzman, Y., & Desbordes, C. (2016). Inhibition of growth by combined treatment with inhibitors of lactate dehydrogenase and either phenformin or inhibitors of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3. *Anticancer Research*, 36(4), 1479–1488.
- Lee, M. S., Dennis, C., Naqvi, I., Dailey, L., Lorzadeh, A., Ye, G., ... Kalaany, N. Y. (2023). Ornithine aminotransferase supports polyamine synthesis in pancreatic cancer. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05891-2>
- Li, H. M., Yang, J. G., Liu, Z. J., Wang, W. M., Yu, Z. L., Ren, J. G., ... Jia, J. (2017). Blockage of glycolysis by targeting PFKFB3 suppresses tumor growth and metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Journal*

- of *Experimental and Clinical Cancer Research*, 36(1), 1–12.
<https://doi.org/10.1186/s13046-016-0481-1>
- Li, J., Meng, Y., Wu, X., & Sun, Y. (2020). Polyamines and related signaling pathways in cancer. *Cancer Cell International*, 20(1), 1–16.
<https://doi.org/10.1186/s12935-020-01545-9>
- Li, L., Lin, K., Pilkis, J., Correia, J. J., & Pilkis, S. J. (1992). Hepatic 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase. The role of surface loop basic residues in substrate binding to the fructose-2,6- bisphosphatase domain. *Journal of Biological Chemistry*, 267(30), 21588–21594.
[https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)36651-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)36651-7)
- Liang, C., Qin, Y., Zhang, B., Ji, S., Shi, S., Xu, W., ... Yu, X. (2016). Metabolic plasticity in heterogeneous pancreatic ductal adenocarcinoma. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*, 1866(2), 177–188.
<https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.09.001>
- Liberti, M. V. & Locasale, J. W. (2016). The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? (vol 41, pg 211, 2016). *Trends in Biochemical Sciences*, 41(3), 211. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001>.
- Lin, X., Xiao, Z., Chen, T., Liang, S. H., & Guo, H. (2020). Glucose Metabolism on Tumor Plasticity, Diagnosis, and Treatment. *Frontiers in Oncology*, 10(March), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00317>
- Linsalata, M., Russo, F., Berloco, P., Caruso, M. L., Matteo, G. D., Cifone, M. G., ... & Leo, A. D. (2004). The influence of *Lactobacillus brevis* on ornithine decarboxylase activity and polyamine profiles in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Helicobacter*, 9(2), 165–172.
- Lu, C., Qiao, P., Sun, Y., Ren, C., & Yu, Z. (2021). Positive regulation of PFKFB3 by PIM2 promotes glycolysis and paclitaxel resistance in breast cancer. *Clinical and Translational Medicine*, 11(4).
<https://doi.org/10.1002/ctm2.400>
- Mann, K. M., Ying, H., Juan, J., Jenkins, N. A., & Copeland, N. G. (2016). KRAS-related proteins in pancreatic cancer. *Pharmacology and Therapeutics*, 168, 29–42. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.09.003>
- Miles, K. A., & Williams, R. E. (2008). Warburg revisited: Imaging tumour blood flow and metabolism. *Cancer Imaging*, 8(1), 81–86.
<https://doi.org/10.1102/1470-7330.2008.0011>
- Minchenko, O. H., Tsuchihara, K., Minchenko, D. O., Bikfalvi, A., & Esumi, H. (2014). Mechanisms of regulation of PFKFB expression in pancreatic and gastric cancer cells. *World Journal of Gastroenterology*, 20(38), 13705–

13717. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13705>
- Minchenko, O., Opentanova, I., & Caro, J. (2003). Hypoxic regulation of the 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6- biphosphatase gene family (PFKFB-1-4) expression in vivo. *FEBS Letters*, 554(3), 264–270. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(03\)01179-7](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(03)01179-7)
- Mohammed, A., Janakiram, N. B., Madka, V., Ritchie, R. L., Brewer, M., Biddick, L., ... Rao, C. V. (2014). Eflornithine (DFMO) prevents progression of pancreatic cancer by modulating ornithine decarboxylase signaling. *Chest*, 146(6), 1198–1209. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0176>
- Moinard, C., Cynober, L., & de Bandt, J. P. (2005). Polyamines: Metabolism and implications in human diseases. *Clinical Nutrition*, 24(2), 184–197. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.11.001>
- Mor, I., Cheung, E. C., & Vousden, K. H. (2011). Control of glycolysis through regulation of PFK1: old friends and recent additions. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology, 76, 211–216. <https://doi.org/10.1101/sqb.2011.76.010868>
- Murray-Stewart, T. R., Woster, P. M., Casero, R. A., & Author, B. J. (2016). Targeting polyamine metabolism for cancer therapy and prevention HHS Public Access Author manuscript. *Biochemical Journal*, 473(19), 2937–2953. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160383>.
- Nakkina, S. P., Gitto, S. B., Beardsley, J. M., Pandey, V., Rohr, M. W., Parikh, J. G., ... Altomare, D. A. (2021a). Dfmo improves survival and increases immune cell infiltration in association with myc downregulation in the pancreatic tumor microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24). <https://doi.org/10.3390/ijms222413175>
- Nakkina, S. P., Gitto, S. B., Pandey, V., Parikh, J. G., Geerts, D., Maurer, H. C., ... Altomare, D. A. (2021b). Differential expression of polyamine pathways in human pancreatic tumor progression and effects of polyamine blockade on tumor microenvironment. *Cancers*, 13(24). <https://doi.org/10.3390/cancers13246391>
- Nose, D., Sugimoto, M., Muta, T., & Miura, S.-I. (2023). Salivary Polyamines Help Detect High-Risk Patients with Pancreatic Cancer: A Prospective Validation Study. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 2998. <https://doi.org/10.3390/ijms24032998>
- Novellademunt, L., Obach, M., Millán-ariño, L., Manzano, A., Ventura, F., Rosa, J. L., ... Bartrons, R. (2012). Progestins activate 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3 (PFKFB3) in breast cancer cells.

- Biochemical Journal*, 442(2), 345–356. <https://doi.org/10.1042/BJ20111418>
- Novita Sari, I., Setiawan, T., Seock Kim, K., Toni Wijaya, Y., Won Cho, K., & Young Kwon, H. (2021). Metabolism and function of polyamines in cancer progression. *Cancer Letters*, 519(May), 91–104. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.06.020>
- Nowotarski, S. L., Woster, P. M., & Casero, R. A. (2013). Polyamines and cancer: implications for chemotherapy and chemoprevention. *Expert reviews in molecular medicine*, 15(February), 1–21. <https://doi.org/10.1017/erm.2013.3>
- O’Neal, J., Clem, A., Reynolds, L., Dougherty, S., Imbert-Fernandez, Y., Telang, S., ... Clem, B. F. (2016). Inhibition of 6-phosphofructo-2-kinase (PFKFB3) suppresses glucose metabolism and the growth of HER2+ breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 160(1), 29–40. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3968-8>
- Okar, D. A., & Lange, A. J. (1999). Fructose-2,6-bisphosphate and control of carbohydrate metabolism in eukaryotes. *BioFactors*, 10(1), 1–14. <https://doi.org/10.1002/biof.5520100101>
- Okar, D. A., Lange, A. J., Manzano, À., Navarro-Sabatè, A., Riera, L., & Bartrons, R. (2001). PFK-2/FBPase-2: Maker and breaker of the essential biofactor fructose-2,6-bisphosphate. *Trends in Biochemical Sciences*, 26(1), 30–35. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(00\)01699-6](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(00)01699-6)
- Ozcan, S.C., Mutlu, A., Altunok, T. H., Gurpinar, Y., Sarioglu, A., Guler, S., ... Yalcin, A. (2021). Simultaneous inhibition of PFKFB3 and GLS1 selectively kills KRAS-transformed pancreatic cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 571. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.07.070>
- Park, W., Chawla, A., & Reilly, E. M. O. (2022). *Pancreatic Cancer: A Review*. 326(9), 851–862. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13027>. Pancreatic
- Pegg, Anthony E. (2009). Mammalian polyamine metabolism and function. *IUBMB Life*, 61(9), 880–894. <https://doi.org/10.1002/iub.230>
- Perera, R. M., & Bardeesy, N. (2015). Pancreatic cancer metabolism: Breaking it down to build it back up. *Cancer Discovery*, 5(12), 1247–1261. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0671>
- Pilkis, S. J., Claus, T. H., Kurland, I. J., & Lange, A. J. (1995). 6-Phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase: A metabolic signaling enzyme. *Annual Review of Biochemistry*, 64, 799–835. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.64.070195.004055>

- Raez, L. E., Papadopoulos, K., Ricart, A. D., Chiorean, E. G., Dipaola, R. S., Stein, M. N., ... Lampidis, T. J. (2013). A phase I dose-escalation trial of 2-deoxy-d-glucose alone or combined with docetaxel in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 71(2), 523–530. <https://doi.org/10.1007/s00280-012-2045-1>
- Rider, M. H., Bertrand, L., Vertommen, D., Michels, P. A., Rousseau, G. G., & Hue, L. (2004). 6-Phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase: Head-to-head with a bifunctional enzyme that controls glycolysis. *Biochemical Journal*, 381(3), 561–579. <https://doi.org/10.1042/BJ20040752>
- Riera, L., Manzano, A., Navarro-Sabaté, A., Perales, J. C., & Bartrons, R. (2002). Insulin induces PFKFB3 gene expression in HT29 human colon adenocarcinoma cells. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1589(2), 89–92. [https://doi.org/10.1016/S0167-4889\(02\)00169-6](https://doi.org/10.1016/S0167-4889(02)00169-6)
- Ruiz-García, A., Monsalve, E., Novellademunt, L., Navarro-Sabaté, Á., Manzano, A., Rivero, S., ... Díaz-Guerra, M. J. M. (2011). Cooperation of adenosine with macrophage toll-4 receptor agonists leads to increased glycolytic flux through the enhanced expression of PFKFB3 gene. *Journal of Biological Chemistry*, 286(22), 19247–19258. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.190298>
- Ruiz-Pérez, M. V., Medina, M. Á., Urdiales, J. L., Keinänen, T. A., & Sánchez-Jiménez, F. (2015). Polyamine metabolism is sensitive to glycolysis inhibition in human neuroblastoma cells. *Journal of Biological Chemistry*, 290(10), 6106–6119. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.619197>
- Sakakibara, R., Kato, M., Okamura, N., Nakagawa, T., Komada, Y., Tominaga, N., ... Fukasawa, M. (1997). Characterization of a human placental fructose-6-phosphate, 2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase. *Journal of Biochemistry*, 122(1), 122–128. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021719>
- Semenza, G. L. (2012). Targets for cancer therapy. *Trends in Pharmacological Sciences*, 33(4), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.01.005>. Hypoxia-inducible
- Seo, M., Kim, J. Do, Neau, D., Sehgal, I., & Lee, Y. H. (2011). Structure-based development of small molecule PFKFB3 inhibitors: A framework for potential cancer therapeutic agents targeting the Warburg effect. *PLoS ONE*, 6(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024179>
- Sharma, H., Sharma, P., Urquiza, U., Chastain, L. R., & Ihnat, M. A. (2023). Exploration of a Large Virtual Chemical Space: Identification of Potent Inhibitors of Lactate Dehydrogenase-A against Pancreatic Cancer

- [Research-article]. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63(3), 1028–1043. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c01544>
- Shen, X., Niu, N., & Xue, J. (2022). Oncogenic KRAS triggers metabolic reprogramming in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of Translational Internal Medicine*. <https://doi.org/10.2478/jtim-2022-0022>
- Shi, L., Pan, H., Liu, Z., Xie, J., & Han, W. (2017). Roles of PFKFB3 in cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, C. 2. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.44>
- Schwartz, L., T Supuran, C., & O Alfarouk, K. (2017). The Warburg effect and the hallmarks of cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 17(2), 164–170.
- Stein, M., Lin, H., Jeyamohan, C., Dvorzhinski, D., Bray, K., Eddy, S., ... Robert, S. (2014). *NIH Public Access*. 70(13), 1388–1394. <https://doi.org/10.1002/pros.21172.TargetingTumor>
- Stine, Z. E., Schug, Z. T., Salvino, J. M., & Dang, C. V. (2022). Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(2), 141–162. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00339-6>
- Strickler, J. H., Satake, H., George, T. J., Yaeger, R., Hollebecque, A., Garrido-Laguna, I., ... Hong, D. S. (2023). Sotorasib in KRAS p.G12C–Mutated Advanced Pancreatic Cancer . *New England Journal of Medicine*, 388(1), 33–43. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2208470>
- Suzuki, T., Kishikawa, T., Sato, T., Takeda, N., Sugiura, Y., Seimiya, T., ... Koike, K. (2022). Mutant KRAS drives metabolic reprogramming and autophagic flux in premalignant pancreatic cells. *Cancer Gene Therapy*, 29(5), 505–518. <https://doi.org/10.1038/s41417-021-00326-4>
- Telang, S., Yalcin, A., Clem, A. L., Bucala, R., Lane, A. N., Eaton, J. W., & Chesney, J. (2006). Ras transformation requires metabolic control by 6-phosphofructo-2-kinase. *Oncogene*, 25(55), 7225–7234. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209709>
- Thompson, C. B., & Bielska, A. A. (2019). Growth factors stimulate anabolic metabolism by directing nutrient uptake. *Journal of Biological Chemistry*, 294(47), 17883–17888. <https://doi.org/10.1074/jbc.AW119.008146>
- Uemura, T., Matsunaga, M., Yokota, Y., Takao, K., & Furuchi, T. (2023). Inhibition of Polyamine Catabolism Reduces Cellular Senescence. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(17). <https://doi.org/10.3390/ijms241713397>

- Wolters-Eisfeld, G., Hackert, T., & Güngör, C. (2023). Unmasking metabolic dependencies in pancreatic cancer: aberrant polyamine synthesis as a promising new therapeutic target. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 1–2. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01662-7>
- Xiao, H., Li, S., Zhang, D., Liu, T., Yu, M., & Wang, F. (2013). PhosphogluSeparate and concurrent use of 2-deoxy-D-glucose and 3-bromopyruvate in pancreatic cancer cells. *Oncology Reports*, 29(1), 329–334. <https://doi.org/10.3892/or.2012.2085>
- Xu Y, An X, Guo X, Habtetsion TG, Wang Y, Xu X, Kandala S, Li Q, Li H, Zhang C, Caldwell RB, Fulton DJ, Su Y, Hoda MN, Zhou G, Wu C, H. Y. (2013). Endothelial 6-phosphofructo-2-kinase (PFKFB3) plays a critical role in angiogenesis. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.303041>. Endothelial
- Yalcin, A., Clem, B. F., Imbert-Fernandez, Y., Ozcan, S. C., Peker, S., O’Neal, J., ... Chesney, J. (2014). 6-Phosphofructo-2-kinase (PFKFB3) promotes cell cycle progression and suppresses apoptosis via Cdk1-mediated phosphorylation of p27. *Cell Death and Disease*, 5(7), 1–10. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.292>
- Yalcin, Abdullah, Clem, B. F., Simmons, A., Lane, A., Nelson, K., Clem, A. L., ... Chesney, J. (2009). Nuclear targeting of 6-phosphofructo-2-kinase (PFKFB3) increases proliferation via cyclin-dependent kinases. *Journal of Biological Chemistry*, 284(36), 24223–24232. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.016816>
- Yalcin, Abdullah, Solakoglu, T. H., Ozcan, S. C., Guzel, S., Peker, S., Celikler, S., ... Chesney, J. A. (2017). 6-phosphofructo-2-kinase/fructose 2,6-bisphosphatase-3 is required for transforming growth factor β 1-enhanced invasion of Panc1 cells in vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 484(3), 687–693. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.178>
- Ying, H., Kimmelman, A. C., Lyssiotis, C. A., Hua, S., Chu, G. C., Fletcher-Sanankone, E., ... Depinho, R. A. (2012). Oncogenic Kras maintains pancreatic tumors through regulation of anabolic glucose metabolism. *Cell*, 149(3), 656–670. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2012.01.058>
- Yu, L., Chen, X., Sun, X., Wang, L., & Chen, S. (2017). The glycolytic switch in tumors: How many players are involved? *Journal of Cancer*, 8(17), 3430–3440. <https://doi.org/10.7150/jca.21125>
- Yu, L., Chen, X., Wang, L., & Chen, S. (2016). The sweet trap in tumors: Aerobic glycolysis and potential targets for therapy. *Oncotarget*, 7(25), 38908–

38926. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7676>

- Zawacka-Pankau, J., Grinkevich, V. V., Hüntten, S., Nikulenkov, F., Gluch, A., Li, H., ... Selivanova, G. (2011). Inhibition of glycolytic enzymes mediated by pharmacologically activated p53: Targeting Warburg effect to fight cancer. *Journal of Biological Chemistry*, 286(48), 41600–41615. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.240812>
- Zhang, Y., Li, Q., Huang, Z., Li, B., Nice, E. C., Huang, C., ... Zou, B. (2022). Targeting Glucose Metabolism Enzymes in Cancer Treatment: Current and Emerging Strategies. *Cancers*, 14(19). <https://doi.org/10.3390/cancers14194568>
- Zhao, H., Duan, Q., Zhang, Z., Li, H., Wu, H., Shen, Q., ... Yin, T. (2017). Up-regulation of glycolysis promotes the stemness and EMT phenotypes in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(9), 2055–2067. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13126>
- Zhu, W., Ye, L., Zhang, J., Yu, P., Wang, H., Ye, Z., & Tian, J. (2016). PFK15, a small molecule inhibitor of PFKFB3, induces cell cycle arrest, apoptosis and inhibits invasion in gastric cancer. *PLoS ONE*, 11(9), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163768>

TEMEL VE TANISAL BİYOKİMYA

