

Tıbbi Mikrobiyolojide Güncel Konular

Editör
Burcu GÜNER GİRAY

BİDGE Yayınları

Tıbbi Mikrobiyolojide Güncel Konular

Editör: Burcu GÜNER GİRAY

ISBN: 978-625-372-381-1

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2024

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



Content

Ekstraintestinal Patojenik <i>Escherichia coli</i> : Virölans Faktörleri ve Antibiyotik Direnç	4
Efdal OKTAY GÜLTEKİN	4
Onur GÜLTEKİN.....	4
HPV ve Kanser	34
Didem ÖZGÜR.....	34
Yeni Tüberküloz Biyobelirteçlerinin Geliştirilmesi, Cevap miRNA mı?.....	68
Didem ÖZGÜR.....	68
Viral Onkogeneizde MikroRNA’ların Rolü	77
Burcu GÜRER GİRAY	77

BÖLÜM I

Ekstraintestinal Patojenik *Escherichia coli*: Virölans Faktörleri ve Antibiyotik Direnç

Efdal OKTAY GÜLTEKİN
Onur GÜLTEKİN

1.Giriş

Escherichia coli (*E. coli*)'nin ekstraintestinal patojenik *E. coli* (ExPEC) suşları, sepsisemi, piyelonefrit ve bakteriyemik kolanjiyokolesistit gibi akut sistemik enfeksiyonların yanı sıra tekrarlayan sistit, idrar yolu enfeksiyonları ve intra-abdominal enfeksiyonlar gibi kronik enfeksiyonlara neden olabilen patojenik *E. coli* suşlarının bir grubudur. Ayrıca, ExPEC'in iki türü olan *avian patojenik E. coli* (APEC) ve *üropatojenik E. coli* (UPEC), sırasıyla kümes hayvanları ve insanlardaki spesifik enfeksiyonların kontrolünde önemli bir rol oynar. Bazı ExPEC suşları, merkezi sinir sistemi, solunum sistemi ve idrar yolu gibi vücudun birçok organını enfekte edebilen kommensal organizmalardır ve bu enfeksiyonlar ölümle sonuçlanabilecek kadar ciddi olabilir (Geurtsen & ark., 2022). İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), insanlarda en yaygın bakteriyel enfeksiyonlardan biridir ve dünya genelinde her yıl 150 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Bu nedenle, *E. coli*, birçok konak türünde enfeksiyonlarla ilişkilendirilen en yaygın bakteriyel patojenlerden biridir. ExPEC ve APEC, klinik tıp ve halk sağlığı

açısından önemli bir rol oynamaktadır ve aynı zamanda kümes hayvancılığı endüstrisini de etkilemektedir (Baral & ark., 2024). ExPEC, patojenlerin çoğalmasını, replike olmasını ve organlar arasında yayılmasını destekleyen birçok virlans genine sahiptir. Bu virlans genleri, konak faktörlerini etkisiz hale getirerek, in vitro ve in vivo ortamlarda organlara yayılmalarını sağlayan çeşitli mekanizmalarla çalışır. ExPEC, çoğu organı enfekte ederek sistemik enfeksiyonlara, spontan bakteriyel peritonit ve sirozun şiddetlenmesine neden olabilir. Ayrıca, ExPEC tarafından salgılanan güçlü toksinler, çeşitli ciddi enfeksiyonlara yol açar. Antibiyotik kullanımı nedeniyle, ExPEC, ilişkili direnç ve virlans özelliklerini geliştirerek insanlarda klinik hastalıklara neden olabilir. Bu büyük ve enfeksiyonla ilgili patojenler veya genler için analiz yapmak, diğer kk ve düşük enfektiviteye sahip patojenlerde olduğu gibi zordur. Bu nedenle, ExPEC suşlarının molekler yapısı ve bu suşun temel özellikleri üzerine yapılan güncel çalışmalar üzerinde odaklanılması gereklidir (Curova & ark., 2020).

2. Ekstraintestinal Patojenik E. coli (ExPEC)

ExPEC suşları, bağırsak dışı bölgelerde idrar yolları, kan dolaşımı, prostat ve diğer organlarda enfeksiyonlara yol açabilen oldukça çeşitli patojenlerdir. Bu suşlar hem hastane kaynaklı enfeksiyonlarda hem de toplumda görülen insan enfeksiyonlarında önemli bir rol oynamaktadır (Boll ve ark; 2020). Bu bakteriler genellikle insanların (ve diğer hayvanların) bağırsak mikrobiyotasında yer alır ve buradaki rezervuardan çıkararak bağırsak dışı enfeksiyonlara neden olabilir. ExPEC'ler, genellikle idrar yolu enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir ve basit toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonları (İYE) ile piyelonefrit vakalarının %90'ına kadar enfeksiyon etkeni olarak görülür. Prostatit ve kateterle ilişkili İYE gibi diğer idrar yolu enfeksiyonları da sıklıkla ExPEC'ler tarafından tetiklenir (Flament-Simon ve ark;2020). ExPEC'ler, safra yolu enfeksiyonları, enfektif peritonit ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi karın ve pelvik kaynaklı enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (Chen & ark., 2012) (Sharma & ark., 2014).

Başlangıçtaki enfektif odaktan ExPEC'in hematolojik yayılımı sepsis sendromuna yol açabilir ve bu durum zamanında müdahale edilmediğinde ölümle sonuçlanabilir (Santos & ark., 2023). *E. coli*'nin hastalıklara neden olma potansiyeli, virülans faktörleri ve antibiyotik direnci gibi patojenite faktörlerine bağlıdır. *E. coli* suşları filogruplara ayrılır. (A, B1, B2, and D). İnsanlar ve hayvanlar için potansiyel olarak patojenik olan suşların çoğu B2 ve D filogruplarına aittir (Clermont & ark., 2000). Ekzojenik nitelikte virülans faktörler ve ekstraintestinal patojenik *Escherichia coli*'ye özgü dizilerin taşınmasından kaynaklanan endojen virülans faktörleri vardır. En önemli ekzogen virülans faktörü, dokulara veya hücrelere yapışma yeteneği, endotoksinler ve kapsüller ile birlikte sideroforlar ve β -hemolizindir. Bu proteinlerin varlığı, belirli operonlarla ilişkilidir: UPEC adası, kapsül sentez operonları, demir edinim operonları ve hly operonu. Filogruplar A ve B1, esas olarak insanların ve hayvanların gastrointestinal kanalında komensal olarak bulunan ve birkaç virülans faktörü veya virülansla ilişkili gen paylaşan *E. coli* suşlarını içerir. Ancak, filogruplar B2 ve D, ExPEC enfeksiyonundan sorumlu olan yüksek sayıda virülans faktörü ve virülansla ilişkili genler içerir. Sonuç olarak, yapışma faktörleri, toksinler ve demir edinme mekanizmaları gibi farklı ExPEC ile ilişkili hastalıklara ortak olan neden olan virülans faktörleri vardır. Ayrıca, bazı virülansla ilişkili genler belirli bir hastalık sendromuyla ilişkilidir. Örneğin, programlanmış hücre ölümü 1 ligand 1 adezyonu idrar yolu enfeksiyonunu desteklerken, P fimbriae özellikle kan akışından ve idrar yolu enfeksiyonundan ExPEC'nin birlikte tespiti ile ilişkilidir (Picard & ark., 1999) (Moreno & ark., 2005)

3. ExPEC'nin Virülans Faktörleri

Ekstraintestinal patojenik *Escherichia coli* (ExPEC) suşları, insanlarda çeşitli hastalıklara neden olur. ExPEC, idrar yolu enfeksiyonları ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir. ExPEC'in hastalık oluşturma yeteneği çok faktörlüdür; tüm bakteriyel yapışma, konak direnci ve bakteriyel savunma mekanizmalarının toplamı, nihayetinde hastalığın gelişip gelişmeyeceğini belirler. Ekstraintestinal suşların hastalığa neden

olmasını sağlayan mekanizmalar arasında adezinler, toksinler, kapsüler polisakaritler, sideroforlar, demir reseptörleri, serum direnci ve biyofilm sentezleme yeteneği bulunur. ExPEC'in çeşitli ortamlarda hayatta kalmasını sağlayan faktörler arasında idrarda veya kanda hayatta kalma yeteneği ve makrofajlar içinde hayatta kalma yeteneği bulunur (Kumar & ark., 2022). Ayrıca, ExPEC sadece dışkıda değil, aynı zamanda idrarda ve belki de kanda da atılır ve bu nedenle konakçıdan konağa geçmiştir. ExPEC patojeninin bazı bireylerde veya bazı anatomik bölgelerde hastalığa neden olmasına izin veren faktörler henüz tamamen anlaşılmamıştır, ancak muhtemelen konak direncindeki varyasyonlar, bakteriyel savunma mekanizmaları ve bakteriye karşı değişen konak tepkilerine yol açan farklı genler arasındaki etkileşimle ilgili olabilir. Hayvan modelleri, insanlarda konak tepkilerinin kanıtları ve genetik bilginin belirli sendromlarla ilişkisini gösteren kanıtlar, bu faktörlerin önemini önermektedir; bazı faktörlerin patogenezdaki kesin rolü henüz netleştirilmemiştir. Farklı ExPEC genlerinin patojenisitesi kanıtlandığında, virülans faktörü ile konak restriksiyon faktörü arasındaki veya virülans faktörü ile etkileşimde bulunduğu konak bileşeni arasındaki etkileşimi bozmak için sentetik peptitler, antisens peptitler veya küçük molekül inhibitörleri sentezlenebilir. Virülans faktörün aktivitesini inhibe eden tedavi stratejileri de geliştirilebilir. Bu, bu alandaki gelecekteki araştırmaların odak noktası olmalıdır (Santos & ark., 2023)

3.1. Adezinler

E. coli adezinleri genellikle fimbrial (tip I, P, S, F1C, G) ve afimbrial (AFA, Dr, Hra, tsh, Iha, M ve CS31A) olarak iki ana gruba ayrılabilir. Bu virülans faktörleri, enfeksiyonun ilk aşamasında kritik bir rol oynayarak bakterinin konak hücrelere veya dokulara tutunmasını sağlar. Bu tutunma süreci, enfeksiyonun başlamasını kolaylaştıran bir bakteri topluluğu veya biyofilm oluşumuna zemin hazırlar. ExPEC suşlarında bulunan fimbrial yapılar arasında Tip 1 Fimbria (fim), P fimbria ya da piyelonefritle ilişkili pilus (pap), curli fiber (csg), S fimbria veya sialik asit spesifik fimbria (sfa), F1C

fimbria (foc), Dr fimbria (dra), afimbrial adezinler (afa), sıcaklık duyarlı hemagglütinin (tsh), F9 fimbria, Ygi fimbria, Yad fimbria, Pix fimbria, FdeC adezin, Tos A adezin ve varsayımsal adezin gen kümeleri bulunmaktadır (Werneburg & Thanassi, 2018).

3.1.1 Tip 1 fimbria

Kobay eritrositlerinde mannoza duyarlı aglütinasyona aracılık eden bir yapıdır. Üriner sistem epitel hücrelerinde bulunan ve mannoz içeren bir protein olan uroplakin, Tip 1 fimbria için reseptör görevi görür. Tip 1 fimbria, fimbrial adezinler arasında en yaygın olanıdır ve *E. coli* suşlarının %88-100'ünde bulunduğu rapor edilmiştir. Bu yapı, bakteriyel yapışma, istilayı kolaylaştırma ve biyofilm oluşumunu destekleme açısından kritik bir öneme sahiptir. Ayrıca, mesane hücrelerinde, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının kaynağı olan hücre içi rezervuarların oluşumuna katkıda bulunur. Tip 1 fimbria, kromozomda yer alan ve fimE, fimA, fimI, fimC, fimF ve fimH genlerini içeren bir operon tarafından kodlanmaktadır (Rangel & ark., 2013)

3.1.2 P Fimbria

P fimbria, UPEC'de tanımlanmış ilk virülans faktörlerinden biridir. Piyelonefrit gelişimine neden olan UPEC suşlarında, P fimbria veya pap (piyelonefritle ilişkili pilus), en yaygın ikinci fimbria türüdür. Bu fimbrialar, hücrelere (örneğin, üriner sistem epitel hücreleri ve eritrositler) ve konakçılara (insan ya da hayvan) bağlanma afinitelerine göre üç farklı formda bulunabilir. Yapılan bir çalışmada, akut semptomatik piyelonefrit ile ilişkilendirilen *E. coli*'nin, asemptomatik bakteriüriye neden olan *E. coli*'ye kıyasla üroepitelyal hücrelere daha sık bağlandığı rapor edilmiştir. UPEC'in insan üroepitelyal hücrelerine yapışma yeteneği, fimbriaların varlığı ile doğrudan ilişkilidir. P fimbria, 11 geni içeren pap (piyelonefritle ilişkili pilus) operonu tarafından kodlanır. P pilusu, sağlıklı idrar yollarında piyelonefritin başlangıcında kritik bir rol oynarken, tıkalı veya anormal idrar yollarında kolonizasyon açısından daha az etkili bir role sahiptir (Wullt & ark., 2001)

3.1.3 S Fimbria

S fimbria, konak dokularında bakteriyel yayılmayı kolaylaştıran bir yapı olup, genellikle sepsis, menenjit ve idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan ExPEC suşları ile ilişkilendirilmiştir. Sistit oluşturan ExPEC izolatlarının büyük bir kısmında S fimbria ekspresyonu tespit edilmiştir. Bu fimbrialar, sialil galaktositler gibi spesifik reseptörlere bağlanma yeteneğine sahiptir [39]. Yapısal olarak, S fimbria, *E. coli*'nin tip 1 veya P fimbrialarına benzeyen bir morfolojiye sahiptir. S fimbria, böbreklerde proksimal ve distal tübüllerin epitel hücreleri, toplama kanalları, glomerüller, renal vasküler endotel ve böbrek interstisyumu gibi bölgelerde bağlanma alanları bulur. S fimbriaların biyolojik sentezinden sorumlu genler, sfa (sialik asit fimbrial yapışma) gen kümesi içerisinde yer almaktadır (Bien, Sokolova & Bozko, 2012).

3.2. Toksinler

Hücre zarında por oluşturan toksinlerin salgılanması, ExPEC kaynaklı *Escherichia coli* (*E. coli*) suşlarının ana virülans mekanizmalarından biri olarak karakterize edilmiştir. Bu mekanizmalardan en kapsamlı şekilde incelenenler arasında ısıya duyarlı enterotoksin (LT), ısıya dayanıklı enterotoksin (ST), α -hemolizin, sitotoksik nekrotizan faktör 1 (CNF1) ve kolibaktin yer almaktadır. Bu toksinlerin tümü, bakterilerin farklı konaklarda kolonizasyonuna, çoğalmasına ve yayılmasına katkıda bulunurken, konağa zarar verme potansiyeline sahiptir. Isıya duyarlı enterotoksin (LT), Tip 2 salgı sistemi aracılığıyla salgılanır ve konak hücrelerindeki adenilat siklaz enzimini zorla aktive ederek ince bağırsak lümeninde büyük miktarda sıvı birikimine neden olur. Isıya dayanıklı enterotoksin (ST) ise mukozal hücreler tarafından su ve elektrolit emilimini bozarak sıvı kaybına yol açan bir diğer enterotoksindir (Lemonnier, Landraud & Lemichez, 2007)

3.2.1. Hemolizin

Hemolizin A (HlyA), birçok ExPEC suşunda ana toksin olarak bulunur ve izolatların %29-52'sinde tespit edilmiştir. HlyA, eritrositlerin parçalanmasına neden olur ve sideroforların

eksikliğinde demir elde ederek bakterilerin büyümesini ve hayatta kalmasını destekler. UPEC suşlarında sıkça rastlanan α -hemolizin, hly operonu (hlyCABD) tarafından kodlanır ve bu operon, kromozomda pap operonuyla aynı patojenite adası üzerinde yer alır (Valeva ark., 2005)

3.2.2. Sitotoksik Nekrotizan Faktör (CNF)

Sitotoksik nekrotizan faktörler (CNF'ler), hücre nekrozuna yol açan ve ökaryotik hücrelerin büyümesini destekleyerek hücre kültürlerinde çok çekirdekli yapılar oluşturabilen *E. coli* ile ilişkili protein toksinlerdir. UPEC suşlarının yaklaşık %40'ı ve ishale yol açan *E. coli* suşlarının %5-30'u CNF-1 üretmektedir. CNF-1, epitel hücreler, endotel hücreler ve monosit-makrofajlar üzerinde etkili olup, küçük guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteinlerden biri olan Rho'nun aktivasyonu ile işlev gösterir (Landraud & ark., 2004) İnsanlarda idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan ve hemolizin üreten *E. coli* izolatları da CNF-1 üretir ve bu iki toksin arasındaki ilişki, bu genlerin üropatojenik *E. coli* kromozomu üzerinde birbirine bağlı bir şekilde bulunmasından kaynaklanır. Sitotoksik nekrotizan faktörler 1 ve 2 (CNF genleri tarafından kodlanan) hem intestinal hem de ekstraintestinal patojenik *E. coli* tarafından üretilir ve pek çok ökaryotik hücre üzerinde öldürücü bir etki gösterir. CNF-1, mesane epitel hücrelerinin UPEC tarafından istila edilmesi, NMEC gibi ExPEC bakterilerinin beyin mikrovasküler endoteline nüfuz etmesi ve aktin yeniden düzenlenmesi ile sistit gibi enfeksiyonlara katkıda bulunur. (Wang & Kim, 2013).

3.3. Demir Alım Sistemleri

Demir, yalnızca bakteriler için değil, tüm hücrelerin düzgün çalışması için hayati öneme sahip temel bir besindir. Hücresel işlevlerin düzenlenmesinde görev alan ev genleri, enerji üretimi, amino asit ve nükleotid sentezi, klorofil biyosentezi ve diğer birçok biyokimyasal süreçte demir homeostazını sağlamaya katkıda bulunur. Demir sınırlı bir ortamda, hücresel canlılık, demir taşıma sistemlerinin aşırı ekspresyonuyla artırılabilir. *Escherichia coli*'de

(*E. coli*) demir alım sistemleri temel olarak iki ana sınıfa ayrılmıştır: (Skals, 2010).

- i. Siderofor aracılı demir alım sistemleri ve bunlarla ilişkili membran reseptörleri.
- ii. Heme ve hemoglobin alım sistemleri ve bunlarla ilişkili reseptörler.

Patojenik *E. coli*, demir açısından zengin bir ortam olan akciğerlerde, bu iki sistemi de kullanarak demir alımını gerçekleştirir. Siderofor aracılı demir alım sistemi, aynı zamanda endojen demir alım sistemi olarak da bilinir. Bu sistem; enterobaktin, salmochelin ve aerobaktin gibi çeşitli sentezlenmiş sideroforlar ile bu sideroforlarla ilişkili taşıma proteinlerinden (örneğin reseptörler ve alıcılar) oluşur. Siderofor aracılı sistem, demir sınırlı koşullarda Fur proteini tarafından düzenlenir. *E. coli*'de ayrıca yersiniabaktin sistemi gibi diğer demir alım sistemleri de bulunmaktadır (Lee, van Baalen & Jansen, 2012). (Garénaux, Caza & Dozois, 2011).

3.3.1 Aerobaktin

Aerobaktin, patojenik ve patojenik olmayan *E. coli* suşlarında bulunan ve önemli bir hidroksamat demir alım sistemi olan bir yapıdır ve ExPEC'in virülansını büyük ölçüde artırır. Aerobaktin gen kümesi (*iuc*) ile ferri-aerobaktin reseptörü (*iutA*), genellikle ColV plazmitleri üzerinde yer almakta olup, bu sistem ilk olarak enteroinvaziv *E. coli* türlerinde tanımlanmıştır. *Iuc-IutA* demir alım sistemi hem bağırsak hem de bağırsak dışı patojenik *E. coli* suşlarında geniş bir dağılıma sahiptir ve bu bakterilerin virülansı, söz konusu demir alım mekanizmasının varlığı ve ekspresyonuyla doğrudan ilişkilidir (Caza, Lépine & Dozois, 2011).

3.3.2 Yersiniabaktin

Yersiniabaktin, ilk olarak *Yersinia pestis*'te tanımlanmış olup, ExPEC suşları tarafından da üretilen bir katekolat siderofordur. ExPEC suşlarında, "yüksek patojenite adası" olarak bilinen korunmuş bir kromozomal gen bölgesi, yersiniabaktin biyosentezini sağlayan gen kümesini (*irp*) ve yersiniabaktin reseptörü olan

FyuA'yı kodlar. Bu gen kümesinin (irp-fyuA) ExPEC tarafından ekspresyonu, bakterilerin virölansına önemli bir katkı sağlar. Yersiniabaktin, enfeksiyon sürecinde demir elde edilmesi için kritik bir rol oynar ve idrar ortamında biyofilm oluşumunu destekleyerek enfeksiyonun ilerlemesini kolaylaştırır (Fetherston ark., 2010)

3.3.3 Salmoselin

Salmoselin, katekolatlar grubunda yer almakta olup, enterobaktin ile birlikte farklı glikosile edilmiş enterobaktin formlarını temsil eder. Enterobaktin, enfeksiyon sırasında demir alımını sağlamak için memelilere özgü lipokalin-2 proteini ile yarışır; bu durum, bakterinin demir alımını engeller. Ancak salmoselin, glikosile edilmiş bir enterobaktin formu olduğundan, IroN reseptörüne bağlanması lipokalin-2 tarafından engellenmez. Bu özelliği sayesinde salmoselin, demir alımına ek olarak, bakteriler için bir bağışıklık sisteminden kaçış mekanizması olarak işlev görür. Enterobaktinden farklı olarak, salmoselin genellikle patojenik suşlarla ilişkilendirilir (Bister ark., 2004) Salmoselin üretimi, PAI veya ColV ya da ColBM virölans plazmitlerinde bulunan iroN-iroBCDE gen kümesi tarafından genetik olarak kodlanır. İdrar yolu enfeksiyonu modelinde yapılan çalışmalarda, katekolat sideroforların virölansa katkısının, kolat olmayan ve hemoglobin reseptörlerine kıyasla daha az olduğu gösterilmiştir (Lin ark., 2005)

3.4 Serum Direnci

Serum Direnci, ExPEC'in serum direncinden sorumlu olan virölans faktörleri grubunu oluşturur. Bu bakterilerin karakteristik serum direncini sağlayan çeşitli protectinler arasında, bu inceleme kapsamında üç direnç belirleyici faktör üzerinde yoğunlaşılmıştır: TraT, OmpA ve K kapsüler antijeni.

3.4.1 TraT

TraT, *E. coli*'de konjugatif plazmid (F plazmidi) olan R faktörünün transferinden sorumlu tra operonunda bulunan bir gendir. Bu genin ürünü, hücre başına 20.000 ila 30.000 kopya arasında bulunan, 23 kDa ağırlığında ve peptidoglikan ile nonkovalent

bağlanmış bir dış membran proteindir. TraT, yapısal olarak bazı peptidoglikan ile ilişkili lipoproteinlere benzeyen özellikler sergiler ve hücre dış membranının yüzeyinde çoklu agregatlar halinde bulunur (Achtman, Kennedy & Skurray, 1977). TraT proteini, tamamlayıcı sistemin lizitik etkisine karşı bakteriyi koruma sağlar ve özellikleri bakımından porinler gibi diğer dış membran proteinleriyle benzerlikler taşır (Sukupolvi, O'Connor, 1990). Bu oligomerik protein, 70-80°C'nin altındaki sıcaklıklarda denatürasyona, dış membran fraksiyonlarında tripsin ya da pronaz gibi enzimlerle sindirime ve çeşitli deterjanlarla çözölmeye karşı yüksek direnç gösterir (Minkley, Willetts, 1984) Serum direncinde TraT'nin rolü, tamamlayıcı sistemin membran saldırı kompleksinin düzgün bir şekilde toplanmasını veya membrana yerleşmesini engellemektir (Timmis & ark., 1985) Ayrıca, TraT proteininin, vahşi tip *E. coli* hücrelerinin fare peritoneal makrofajları tarafından fagositoza olan duyarlılığını azalttığı da bildirilmiştir (Agüero & ark., 1984) F plazmidinin bir başka ilginç özelliğı, yüzey dışlama olarak bilinen ve bir konjugatif plazmidi taşıyan bir suşun, aynı veya benzer plazmidleri taşıyan hücrelerle konjugasyona girme yeteneğinin azalmasıdır. Bu nedenle, F plazmidi taşıyan hücreler, F negatif hücrelere kıyasla alıcı olma yeteneklerinde 100 ila 300 kat azalma gösterir (Willetts, Maule, 1974) TraT proteini, hücrelerin stabil çiftleşme agregatları oluşturmamasından önceki bir aşamada konjugasyonu engeller.

3.4.2 OmpA

Dış membran proteinleri (OMPs) ve lipoproteinler, membran yapısı ve stabilitesi, sinyal iletimi, iyon ve çözöcö taşınması, savunma ve kataliz gibi çeşitli işlevler üstlenir. Çoğı OMP, yüzeyde bulunur ve bakterilerin memeli konaklarıyla, savunma mekanizmalarıyla, bakteriyofajlarla ve diğör mikroorganizmalarla etkileşiminde kritik bir rol oynayabilir (Krishnan & Prasadaraö, 2012)

OmpA proteini, *E. coli*'de iyi tanımlanmış önemli bir dış membran proteindir ve 33 kDa moleköler kütleyle sahiptir. Yapısı, dış membrana gömölü olan bir N-terminal β -varil bölgesi ve

periplazmik alanda peptidoglikanla etkileşime giren globüler bir C-terminal bölgeden oluşur (Koebnik, Locher & Van Gelder, 2000) (Ried & ark., 1994) OmpA, hem yapısal bir işlev hem de iyon geçirgenliği sağlayan bir porin olarak çalışır ve bakterinin ozmotik strese karşı hayatta kalmasına olanak tanır. Ayrıca, OmpA'nın tip 1 fimbria ekspresyonu ile ilişkili olduğu ve *ompA* geninin silinmesi durumunda fimbria ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (Hong, Szabo & Tamm, 2006). OmpA'nın patojenite üzerindeki önemi birçok modelde kanıtlanmıştır. *E. coli* K1 (menenjit suşu) üzerinde yapılan çalışmalar, *ompA* eksikliği olan suşların virülansının azaldığını ve serumun kompleman aracılı bakterisidal etkilerine karşı daha duyarlı olduğunu göstermiştir (Teng & ark., 2006) OmpA, merkezi sinir sistemine, kapiller endotelyumuna ve astrositlere yapışma ve invazyon sağlama işlevi görür. Aynı zamanda mukozal yüzeylerde epitel hücrelere ve bağışıklık hücrelerine yapışmayı da sağlar (Wu & ark., 2009). Bazı patojenik bakteriler, OmpA ve homologları aracılığıyla konak serum proteinlerinden ve antikorlardan kaçır. Örneğin, *E. coli* C4B kompleman regülatör proteinine bağlanarak bu etkiden korunabilir (Dabo & ark., 2008). Ayrıca, OmpA, makrofaj apoptozunu engelleyen antiapoptotik faktör Bclxl'nin indüklenmesine yol açar ve inflamatuvar sitokin üretimini NF-kB aktivasyonunu baskılayarak azaltır (Selvaraj Prasadarao, 2005). OmpA'nın epitel dokuda kalıcı enfeksiyonu teşvik etmede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle idrar yolu enfeksiyonlarında enfeksiyondan sonraki 16-24 saat arasında OmpA ekspresyonunun 20-30 kat arttığı gözlemlenmiştir. *OmpA* eksikliği olan *E. coli* suşlarının, vahşi tip suşlara kıyasla mesane epitel hücrelerine yapışma ve invazyon yeteneğinin önemli ölçüde azaldığı, ayrıca bu suşların antibakteriyel peptitlere ve pulmoner surfaktan proteinlere karşı daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (Confer, 2013). Menenjit ile ilişkili *E. coli* suşlarında OmpA'nın merkezî bir rol oynadığı, *ompA* eksikliği olan mutantlarda invazyonun 25-50 kat azaldığı tespit edilmiştir (Prasadarao, 1996).

3.4.3. Kapsüler Antijen

Bakteriyel kapsül, hücreyi çevreleyen ve mikroskopla gözlemlenebilen dış yapıdır. Kapsül, konak bağışıklık sistemine karşı koruma sağlamak için gereklidir ve kapsülsüz suşlar genellikle patojenik değildir. Gram-negatif bakteriler, fagositozdan kaçmak için kapsül yapısını temel bir mekanizma olarak kullanır (Willis & Whitfield, 2013). Kapsül, genellikle negatif yüklü ve yüksek oranda nem tutan kapsüler polisakkaritlerden (CPS) oluşur. Bu yapı, tekrarlayan karbonhidrat alt birimlerinden oluşan lineer polimerler olup, bazen amino asit veya lipid bileşenlerini de içerebilir. Bazı *E. coli* izolatlarında, bu kapsül tabakası hücre yüzeyinden 100–400 nm uzayabilir. CPS üniteleri sitoplazmada sentezlenir, Wzx proteini tarafından iç membran boyunca çevrilir ve Wzy proteini ile tam uzunlukta polimerize edilir. Daha sonra hücre yüzeyinde kapsül yapısına monte edilir, ancak bu sürecin tam mekanizması henüz net değildir ve çok faktörlü bir süreç olduğu düşünülmektedir (Bushell & ark., 2013). ExPEC suşlarının kapsülleri genellikle ince, yamalı, asidik, termostabil ve yüksek anyonik özelliklere sahiptir, bu da onları grup II polisakkaritleri arasında sınıflandırır (Jorgensen & ark., 1976). Tanımlanmış 80'den fazla kapsül (K) antijeninden K1 ve K2, ExPEC serum direncinde önemli belirleyiciler olarak kabul edilir. Kapsül miktarının fazla olması, serum direnci derecesini artırır ve bu durum K tipine bağlı olarak değişebilir (Buckles & ark., 2009). Kapsül, çeşitli UPEC suşlarında konak doku bileşenlerini taklit ederek bağışıklık sistemi tarafından tanınmayı zorlaştırır. Örneğin, K antijeni eksprese eden *E. coli* suşları yenidoğan sepsisi ile ilişkilendirilmiştir. Kapsüler antijen, hücre yüzeyini kaplayarak epitel hücrelere yapışmayı engelleyebilir. Ancak, FimF'nin d-mannoz ile etkileşimi, kapsül genlerinin transkripsiyonunu baskılayarak yüzeydeki K antijen miktarını azaltabilir ve bu da yapışmayı kolaylaştırabilir. CPS tabakası, opsonize edilmiş hücre yüzeyini maskeleyerek bağışıklık sisteminden kaçış sağlar. Ancak, aynı kapsül serotipi içinde bile (örneğin, *E. coli* K1), opsonizasyondan korunma derecesi değişiklik gösterebilir (Sáez-López & ark., 2017). Bazı CPS'ler, taşıyıcı proteinle birleştirildiğinde bile bağışıklık yanıtını tetiklemez ve bu nedenle

moleküler taklitçiler olarak adlandırılır. Örneğin, *E. coli* K1 CPS'leri, sinir ve bağışıklık hücrelerinde bulunan polisialik asitle aynı yapıya sahiptir. Kapsülsüz mutantlar lizozomlarda etkili bir şekilde parçalanırken, kapsülün varlığı bu süreci engelleyebilir ve kapsüllü bakterilerin makrofajlar içinde hayatta kalmasına ve çoğalmasına izin verebilir (Willis & Whitfield, 2013). Kapsüllü bakterilerin serumda hayatta kalma yeteneği, kapsüler polisakkaritlerin kompleman inhibe edici özellikleri nedeniyle artabilir.

4. ExPEC'de Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Ekstraintestinal patojenik *Escherichia coli* (ExPEC) izolatlarında görülen antimikrobiyal direnç mekanizmaları oldukça çeşitlidir ve şunları içerir: ilaç-hedef proteinlerinin modifikasyonu, antimikrobialleri kimyasal olarak değiştirme, antimikrobiyalin hedefe ulaşmasını engelleme, ilaç inaktivasyonu ve antimikrobiyal maddelerin bakteriyel hücre dışına atılması (Gibreel & ark., 2012). Genellikle bakteriler, ilacın hedef bölgesini veya etkileşimde bulunduğu biyokimyasal yolları değiştirerek direnç kazanır. Beta-laktamlara karşı yaygın bir direnç mekanizması, beta-laktamazlar tarafından bu ilaçların enzimatik olarak yok edilmesidir. Beta-laktamazlar, beta-laktamların etkisiz hale getirilmesinde en yaygın kullanılan mekanizmadır ve bazı güçlü beta-laktamaz inhibitörlerine karşı bile direnç gösterebilir (Puvača ve ark; 2021). **Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (ESBL)** genellikle ExPEC popülasyonu içindeki karakteristik izolatlarda bulunur ve çoğunlukla **blaCTX-M** genlerini taşıyan genetik olarak ilişkisiz plazmidler üzerinde yer alır. Bu plazmidler, yatay gen transferi yoluyla kolayca yayılabilir (van der Putten ve ark; 2024). Karabapenemlere direnç genellikle *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dan ifade edilen metallo-beta-laktamaz (MBL) tipi genlerin transferi ile tetiklenir. Ayrıca, antibiyotik direnç genlerini taşımak ve yaymak için mobil genetik elementler kullanılır. Özellikle, *A. baumannii* izolatları arasında tam uzunlukta transpozon yapılarının transferi ile bu genlerin hareketliliği sağlanmıştır (Butler & ark., 2007). Klinik bağlamda, yalnızca rutin

taniya dayalı olarak verilen tedavi kararları genellikle yanlış sonuçlara yol açabilir. Bu durum, antimikrobiyal tedavi başarısızlıklarına ve mortalitede artışa neden olabilir. Tedavi başarısızlığı ile ilişkili komplikasyonlar kaçınılmaz olarak ek maliyetlere yol açmakta ve hastane kaynaklarının tüketimini artırmaktadır (Paiva & ark., 2013).

5. ExPEC Tarafından Oluşan Enfeksiyonlar

Ekstraintestinal patojenik *Escherichia coli* (ExPEC), insanlar dahil olmak üzere memelilerde çeşitli enfeksiyonlara neden olmaktadır. ExPEC enfeksiyonlarıyla ilişkili klinik sendromlar arasında idrar yolu enfeksiyonları (İYE), yenidoğan menenjit (MEN), yenidoğan sepsisi (NVC), yaşlılarda sepsis (SVC), bağışıklığı baskılanmış bireylerde sepsis (SCI) ve genel popülasyonda görülen sepsis (TS) bulunmaktadır. Bu sendromlar, sıklıkla bazı altta yatan hastalıklarla ilişkilidir. Antimikrobiyal ajanların kullanımı ExPEC enfeksiyonlarını kontrol altına alabilse de, bazı ExPEC suşlarının çoklu antibiyotiklere direnç geliştirdiği bilinmektedir (Meena & ark., 2021). Hem insanlar hem de hayvanlar ExPEC suşları için önemli birer rezervuar görevi görmektedir. Hastalığa neden olan *E. coli*, serotip, genotip ve antibiyotiklere karşı direnç açısından büyük bir çeşitlilik göstermektedir. Önceki araştırmalar, ExPEC enfeksiyonlarına neden olan belirli dizilim tiplerinin (ST'lerin) rezervuarlarda yaygın olarak bulunduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, *E. coli*'de ST10 suşu genellikle idrar yolu enfeksiyonu rezervuarında tespit edilirken, ST95 suşu kan dolaşımı ve kuş rezervuarlarında daha yaygındır. Ayrıca, ST95 ve ST131 gibi dizilimler, hastalar için ciddi tehditler oluşturmakta ve birçok ülkede büyük bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Saidenberg & ark., 2022). ExPEC suşlarının neden olduğu enfeksiyonlardan korunmak için aşılama önemli bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Tüm ExPEC suşlarını kapsayabilecek uygun aşılarda geliştirilmesi, bu patojenik suşlardan türetilen korunan genetik dizilerin seçimine dayanmaktadır. Bu tür aşılarda, ExPEC enfeksiyonlarının önlenmesinde umut vaat etmektedir.

5.1. Tedavi Zorlukları

Patojenik *Escherichia coli*'de (*E. coli*) antibiyotik direnci, özellikle dirençli suşların yaygın olduğu sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlarda tedavi rejimlerini daha karmaşık hale getirmektedir. Antimikrobiyal dirençli enfeksiyonlara sahip hastalar, mekanik ventilasyonda geçirilen günlerin uzaması, etkili tedaviye başlanma süresinin gecikmesi ve septik şok gibi komplikasyonlar nedeniyle daha uzun süre hastanede kalmakta ve daha olumsuz sonuçlarla karşılaşma olasılığı taşımaktadır. Büyük bir üçüncül sağlık merkezinde yapılan çalışmalar, neredeyse pan-dirençli *E. coli* enfeksiyonu olan hastalarda en belirgin faktörün uzamış hastanede kalış süresi olduğunu göstermiştir. Bu durum, hastanede kalış sürelerinin enfeksiyonun ciddiyetine bağlı olarak daha da uzadığını ortaya koymaktadır (Baral ve ark; 2024). Ayrıca, doktorlar, direnç gelişiminin gelecekteki enfeksiyonları daha karmaşık hale getirdiğini ve etkili antibiyotik seçeneklerini azalttığını unutmamalıdır. Bu durum, yalnızca artan sağlık hizmetleri maliyetlerine yol açmakla kalmaz, aynı zamanda kaybedilen iş gücü ve hastalar ile aileleri üzerinde yaratacağı olumsuz mali sonuçlar açısından da ciddi bir sosyal etki oluşturabilir. Antibiyotik dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar, bireylerin yaşam kalitesini ve sosyal ilişkilerini etkileyerek duygusal bir yük yaratabilir (Meena & ark., 2023). Antimikrobiyal yönetim, antibiyotiklerin akıllıca ve etkili bir şekilde kullanılmasını teşvik ederek antibiyotik direncinin daha da gelişmesini önlemeyi amaçlamaktadır. Ancak, mevcut antibiyotik dirençli *E. coli* ve diğer Gram-negatif bakterilerin yaygınlığı göz önüne alındığında, yeni tedavi paradigmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu enfeksiyonların yayılmasını önlemek ve bireysel risk faktörlerini en aza indirmek için çeşitli hedefler belirlenmelidir. Tedavi stratejileri, tedavi başarısızlığının beklenen nedenlerine odaklanmalıdır. Bağışıklık sistemi zayıf hastalar ve hastane kaynaklı sepsis odaklı enfeksiyonlara sahip olanlar özellikle risk altındadır. Dirençli ExPEC suşlarının, antibiyotik dirençli olmayan ekstraintestinal *E. coli* suşlarına kıyasla daha şiddetli sepsis ve kötü prognozlara neden olduğu gösterilmiştir. ExPEC'in neden olduğu enfeksiyonların

çeşitliliği, standart bir tedavi stratejisi geliştirmeyi zorlaştırmaktadır (Curova & ark., 2020).

Bununla birlikte, sefotaksim ve seftazidim direncine sahip ExPEC suşlarının kötü sonuçlarla bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durum, tedavi rejimlerinin dirençli suşlara göre yeniden şekillendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Hastaneler ve yoğun bakım ünitelerine özgü antibiyogramlar, en yaygın dirençli suşlar hakkında bilgi toplamak ve tedavi kararlarını yönlendirmek için önerilmektedir. Ayrıca, şiddetli enfeksiyonlarda uygun tedavi rejimlerini tanımlamak amacıyla araştırmalar devam etmektedir. Bu bilgiler, yalnızca bireysel hasta yönetimini değil, aynı zamanda genel sağlık hizmetleri uygulamalarını geliştirme potansiyeline sahiptir.

7. Tanısal Yaklaşımlar

ExPEC'ler, idrar yolu enfeksiyonları (UTI'lar), cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, sepsis, hepatobiliyer ve safra yolu enfeksiyonları ile yenidoğan menenjit gibi çeşitli invaziv enfeksiyonlara neden olan patojenik organizmalardır. İnsan ExPEC enfeksiyonlarının teşhisi, genellikle enfekte bölgelerden alınan klinik örneklerin kültürlenmesine ve patojenin tanımlanmasına dayalı klinik mikrobiyolojik laboratuvar verilerine dayanır. Bu örnekler, hastanın klinik durumuna bağlı olarak kan, idrar, dışkı ve aspiratlardan alınabilir. Kan ve idrar örnekleri, ExPEC'in neden olduğu bakteriyemi ve idrar yolu enfeksiyonlarının yaygın olması nedeniyle tanısal testler için en sık gönderilen örneklerdir (Flament ve ark ;2020). ExPEC enfeksiyonlarını teşhis etmek hem klinik hem de halk sağlığı gözetim prosedürlerinde önem taşır. ExPEC'i tespit etmek için mevcut ve gelecekteki tanı yöntemlerinin değerlendirilmesi, bu incelemenin odak noktasıdır.

7.1. Fenotipik Yöntemler

***E. coli* suşları**, geleneksel olarak fenotipik ve biyokimyasal yöntemlerle tanımlanmakta, ayrıca çeşitli moleküler teknikler kullanılarak tiplendirilmektedir. İlk olarak, *E. coli*'nin tiplendirilmesi, neden olduğu enfeksiyonların ve türlerin daha iyi

anlaşılmasını sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Günümüzde ise bu tiplendirme yöntemleri, salgın incelemelerinde önemli bir araç olarak kullanılmakta ve çeşitli araştırmalarda geniş çapta yer almaktadır (Woodford & ark., 2014). Serotiplendirme, *Escherichia coli*'nin O (somatik antijen), H (flagella antijeni) ve K (kapsül antijeni) gibi antijenik özelliklerine göre sınıflandırılmasını içeren bir yöntemdir. Bu yaklaşım ilk olarak Kauffman tarafından tanımlanmıştır. *E. coli*'de 181 O antijeni, 80 K antijeni ve 56 H antijeninin tanımlanması, binlerce potansiyel benzersiz O:H:K serotipinin saptanmasına olanak tanımıştır. İlginç bir şekilde, bazı Enterobacteriaceae türleri, *E. coli* O8 ve *Klebsiella pneumoniae* O5 gibi, aynı serogrubu paylaşabilmektedir. Virülans özelliklerine sahip *E. coli* suşları, intestinal ve ekstraintestinal enfeksiyonlarla bağlantılı spesifik serogruplara sahiptir. Örneğin, 1978'de O6 ve O16 serogruplarının yenidoğan ve yetişkin enfeksiyonlarıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir. O4, O6 ve O18 serogruplarının ise özellikle septik şok ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer önemli ekstraintestinal serogruplar arasında O1, O2, O7, O8, O11, O15, O22, O25, O75, O78, O83 ve O86 yer almaktadır. Bazı *E. coli* patotipleri, örneğin ExPEC, EAEC ve ETEC, genellikle bağırsakta gerçekleşen genetik değişimlerden dolayı aynı serogrupları paylaşma eğilimindedir. Bu serogruplar arasında O1, O2, O4, O6, O15, O18, O25 ve O77 bulunur. Hayvanlarda idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan ExPEC suşları, insanlar için patojen olan O4 ve O6 gibi serogrupları da içermektedir. Bu durum, *E. coli*'nin farklı türler arasında yaygın virülansını ve adaptasyon başarısını göstermektedir (Fratamico & ark., 2016).

7.2. Genotipik Yöntemler

Genotipik yöntemler, ExPEC ve non-ExPEC suşlarının ayrımında ve klonal ilişki çalışmalarında etkili bir şekilde kullanılabilir. Bu amaçla **pulsed-field jel elektroforezi (PFGE)**, **multilokus sekans tipleme (MLST)**, **rastgele amplifiye polimorfik DNA (RAPD)** ve **enterobakteriyel tekrarlayan intergenik konsensüs dizisi (ERIC) PCR** gibi yöntemler uygulanmaktadır. Bu yöntemler arasında **PFGE**, ExPEC suşlarının

genotipik ayrımı için altın standart teknik olarak kabul edilmektedir (Abbes ve ark; 2023).

Bir *E. coli* suşunun patojenik potansiyelini belirlemek için anlaşılır ve güvenilir yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Herhangi bir suşun virölans faktör profilinin belirlenmesi, patojenik olmayan suşları patojenik olanlardan ve UPEC’i (üropatojenik *E. coli*) kuş patojenik *E. coli*, neonatal menenjit *E. coli* ve septisemi *E. coli* gibi diğer ExPEC türlerinden ayırt edebilmelidir. Farklı ExPEC hastalıklarıyla ilişkili *E. coli* türlerinin belirlenmesi için genotipik yöntemler hızlı ve güvenilir olmalıdır. Günümüzde, çoğu virölans faktörü **ters transkriptaz-PCR, hibridizasyon veya çok lokuslu dizileme** gibi yöntemlerle belirlenmektedir. Bir serotipin PCR ile belirlenmesi ve bir veya daha fazla virölans faktörünün varlığının tespiti, tek bir **çoklu PCR formatı** içinde gerçekleştirilebilir. Ayrıca, **mikroarray** gibi diğer genotipik yöntemler, birçok genin aynı anda taranmasını veya hibridizasyonunu sağlar. Mikroarray yaklaşımı, UPEC ile dışkı kaynaklı *E. coli* suşlarını ayırt etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Liu ve ark;2023). Virölans faktörlerinin PCR ile tespiti ve genotipik yöntemler, ExPEC suşlarını tanımlamak için yaygın bir şekilde uygulanmıştır. Ancak, çoğu ExPEC suşu için yeterli veritabanları henüz geliştirilmemiştir. Bu çalışmalarda özellikle B2 filogruplarına odaklanılmıştır (Hilt ve ark; 2022). Son yıllarda, **tam genom dizileme**, virölans faktörlerinin tespiti için önemli bir araç haline gelmiştir. Bu teknoloji, neredeyse tüm *E. coli* suşlarının filogenetik ilişkileri hakkında hızlı, kapsamlı ve ayrıntılı bilgi sağlamaktadır (Duan ve ark; 2020).

8. Tedavi Stratejileri

Antibiyotik tedavisi, ExPEC enfeksiyonlarının tedavisinde temel bir yöntemdir. Tedavide yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında güçlendirilmiş amoksisilin, üçüncü veya dördüncü nesil sefalosporinler, florokinolonlar ve karbapenemler bulunur. Antibiyotikler genellikle parenteral olarak uygulanır ve çoğu durumda en az 8 ila 14 gün süreyle kullanılır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin değiştirilmesi, genellikle enfeksiyonun uzun süreli izlenmesi sırasında ve enfeksiyonun kötüleştiği dönemlerde,

antibiyotik tedavisi sırasında veya hemen sonrasında yapılan duyarlılık testlerinin sonuçlarına dayanmalıdır. ExPEC suşlarının antibiyotik duyarlılığı ile ilgili çeşitli incelemeler bulunmasına rağmen, şu ana kadar ExPEC suşlarının neden olduğu ekstraintestinal enfeksiyonların antibiyotik tedavisi için genel olarak kabul edilmiş kılavuzlar bulunmamaktadır (Antonelli ve ark; 2021). Giderek artan sayıda rapor, ExPEC suşlarının antibiyotik direncinin tedavi seçenekleri üzerindeki etkilerini göstermekte ve bu direncin yanlış yönetim nedeniyle kalıcı enfeksiyonlara katkıda bulunabileceğini ortaya koymaktadır. ESBL enzimleri, yaygın olarak kullanılan birçok ampirik antibiyotiğe karşı yüksek düzeyde direnç göstermekte ve bu da bu enzimlerin yer aldığı enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. Bazı bölgelerde sadece karbapenemler etkili bir tedavi seçeneği sunmaktadır. ExPEC suşlarının, özellikle toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı invaziv enfeksiyonlara (örneğin, ürosepsis ve piyelonefrit) neden olan *E. coli* suşlarının artan antibiyotik direnci, ciddi bir tedavi zorluğu oluşturmakta ve bakteriyel hücre duvarı sentezini inhibe eden mekanizmalardan farklı hedeflere yönelik yeni ve güvenilir antimikrobiyal maddelere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu maddelerin, hem beta-laktam antibiyotiklere hem de tercihen diğer antibiyotiklere karşı direnç mekanizmalarından bağımsız olarak uygulanabilir olması gerekmektedir. Ayrıca özellikle toplum kaynaklı alt idrar yolu enfeksiyonlarında pre- ve postoperatif profilaksi için yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerin neden olduğu antibiyotik tedavilerinden kaynaklanan, patojenlerin antibiyotik direnci önemli bir sorun haline gelmiştir. Uzun süreli antibiyotik maruziyeti, idrar yolu enfeksiyonlarının uzun süreli tedavi gereksinimleri nedeniyle seçim dönemini uzatmakta ve dirençli üropatojenik floranın, özellikle enfekte hastalar arasında, daha fazla yayılmasına katkıda bulunmaktadır (Bhardwaj ve ark ;2021).

Antibiyotik tedavisinin etkinliği, komorbid durumlar ve komplikasyonlarla sınırlanabilir. Antibakteriyel ajanların yoğun kullanımı, hastalarda istenmeyen yan etkilere yol açabilir; örneğin, konak mikrobiyotasının dengesini bozabilir ve mikrobiyal çeşitliliği azaltabilir. Bu nedenle, yeni ve etkili antibiyotiklerin, özellikle

gram-negatif bakterilerden kaynaklanan ve beta-laktamlar veya florokinolonlar gibi temel antibiyotiklere karşı çoklu direnç gösteren enfeksiyonları hedef alan bileşiklerin geliştirilmesi desteklenmelidir. Bu terapiler, hastalara uzun vadeli olumsuz etkileri azaltarak daha iyi bir yaşam kalitesi sağlamaya yardımcı olabilir ve hastanede yatış sürelerini azaltarak mevcut tedavilere kıyasla hastalar üzerindeki sosyoekonomik yükü hafifletebilir. Ayrıca, idrar yolu üropatojenik florasının mevcut antibiyotiklere karşı gösterdiği direnç bağlamında, hassas diyare patojenleri ve diğer yaygın toplum kaynaklı klinik kategoriler, antimikrobiyal ajanlara karşı faydalı alternatif profilaksi seçenekleri sunabilir (Wu ve ark; 2021).

9. Sonuç

Ekstraintestinal patojenik *Escherichia coli* (ExPEC) çok yönlü patojenlerdir ve hem konakla ilişkili enfeksiyonlara hem de sepsisemiye neden olurlar. Mobil genetik elementler, farklı fimbrial ve non-fimbrial adezinler, demir alım sistemleri, toksinler, kapsüller, lipopolisakkaritler ve bağışıklıktan kaçınma mekanizmaları önemli patojenik faktörlerdir. Aerobaktin, S-fimbria, adezinler, toksinler ve çeşitli kapsüllerin yanı sıra virülans faktörlerinin varlığı yenidoğan menenjitli *E. coli* izolatları ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir. Bu virülans faktörlerinin ExPEC'in patojenitesindeki önemi daha fazla açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir. Genel olarak, ExPEC'in ciddi enfeksiyonlara neden olma kabiliyetine değişken sayıda virülans faktörü katkıda bulunmaktadır. Patojenik mekanizmaların ve virülans faktörlerinin bilinmesi, başarılı bir tedavi veya önleme için gereklidir. Antimikrobiyal bileşiklere karşı mikrobiyal direncin artması, yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesinde yavaşlama olduğu bir dönemde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi önemli ölçüde yavaşlamıştır ve şu anda, *E. coli* enfeksiyonlarını ele almak için geliştirme hatlarında umut verici bir antibiyotik bulunmamaktadır. Patojenite ve antibiyotik direncinin daha iyi anlaşılması, alternatif ve hedefe yönelik antimikrobiyal tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. ExPEC'in yayılmasını azaltmak için sürveyans sistemlerini güçlendirmek ve daha iyi enfeksiyon kontrol önlemleri

uygulamak önemlidir. ExPEC'in tıbbi ve halk sağlığı açısından önemi uzun zamandır bilinmesine rağmen, neden oldukları enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek için hala stratejiler geliştirmemiz gerekmektedir. ExPEC'i ortadan kaldırmaya veya yok etmeye yönelik zorluklar, patojeniteleri ve kalıcılıkları hakkında daha fazla araştırma yapılması için bir motivasyon oluşturmaktadır. Bu parametreler göz önüne alındığında, ExPEC enfeksiyonunu yönetmek, kontrol etmek ve önlemek için en uygun araçlara ve yaklaşımlara ihtiyaç duyulduğu bu derlemede açıkça görülmektedir.

Fenotipik, genomik, deneysel ve klinik araştırma verilerini entegre eden multidisipliner yaklaşımlar, ExPEC patojenitesi ve virülansının ayrıntılı bir şekilde anlaşılmasını ve özellikle artan antibiyotik direncinde sağlık sorunuyla mücadele etmek için daha fazla alternatifin nasıl geliştirileceğini sağlamak için gereklidir. ExPEC'in fonksiyonel özelliklerini tanımlayan genom çalışmaları, suşun patojenik başarısına katkıda bulunan faktörler olabilir. ExPEC patojenitesinin daha iyi anlaşılmasıyla, yeni nesil ilaçlar ve aşılar tasarlanıp geliştirilebilir. ExPEC'e karşı uzun süredir etkili olan antibiyotiklerin ortaya çıkışı ve yeniden ortaya çıkışının kronolojik bir incelemesi, bunlara karşı direncin kaçınılmaz olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda, yeni antibiyotiklerin üretim hızının yavaşlaması, toplumun gelecekte enfeksiyonları tedavi etme kabiliyeti konusunda endişelere yol açmıştır. Bu nedenle sağlık çalışanları, bilim insanları ve mikrobiyologlar nanoteknolojiye başvurmakta ve uzun süredir antibakteriyel aktivite sergileyen gümüş iyonlarının zırhını araştırmaktadır. Bunların yanı sıra, sentetik yöntemlerle desteklenen gen düzenleme teknikleri, virlans genlerini ExPEC'ten ayırabilecek kılavuz RNA tasarlamaya dayanmaktadır. Bu, bilim insanlarının kendilerini adadıkları bir başka yaklaşımdır. stlenilmesi gereken en büyük zorluk, bilim insanları, klinik hekimler ve halk sağlığı görevlilerinin ExPEC'e yönelik birleşik ve kapsamlı çabalarına ek olarak finansal destektir.

Kaynaklar

Abbes, S., Baldi, S., Sellami, H., Amedei, A., & Keskes, L. (2023). Molecular methods for colorectal cancer screening: Progress with next-generation sequencing evolution. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 15(3), 425. [nih.gov](https://doi.org/10.4236/wjgo.2023.153042)

Achtman, M.; Kennedy, N.; Skurray, R. Cell-Cell Interactions in Conjugating *Escherichia coli*: Role of TraT Protein in Surface Exclusion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1977, 74, 5104–5108.

Agüero, M.E.; Aron, L.; DeLuca, A.G.; Timmis, K.N.; Cabello, F.C. A Plasmid-Encoded Outer Membrane Protein, TraT, Enhances Resistance of *Escherichia coli* to Phagocytosis. *Infect. Immun.* 1984, 46, 740–746.

Antonelli, G., Cappelli, L., Cinelli, P., Cuffaro, R., Manca, B., Nicchi, S., ... & Schiavetti, F. (2021). Strategies to tackle antimicrobial resistance: The example of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4943. [mdpi.com](https://doi.org/10.3390/ijms22094943)

Baral, S. K., Dangol, G., Manandhar, K. D., & Poudel, P. (2024). Characterization of Virulence Factors in Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Isolated from Intestinal and Extra-Intestinal Clinical Samples. *Journal of Manmohan Memorial Institute of Health Sciences*, 9(2), 13-18. [nepjol.info](https://doi.org/10.31840/jmhis.v9i02.13-18)

Bhardwaj, D. K., Taneja, N. K., Shivaprasad, D. P., Chakotiya, A., Patel, P., Taneja, P., ... & Sanal, M. G. (2021). Phenotypic and genotypic characterization of biofilm forming, antimicrobial resistant, pathogenic *Escherichia coli* isolated from Indian dairy and meat products. *International Journal of Food Microbiology*, 336, 108899. [researchgate.net](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2021.108899)

Bien, J.; Sokolova, O.; Bozko, P. Role of Uropathogenic *Escherichia coli* Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. *Int. J. Nephrol.* 2012, 2012, 681473.

Bister, B.; Bischoff, D.; Nicholson, G.J.; Valdebenito, M.; Schneider, K.; Winkelmann, G.; Hantke, K.; Süssmuth, R.D. The Structure of Salmochelins: C-Glucosylated Enterobactins of *Salmonella Enterica*. *Biometals* 2004, 17, 471–481.

Boll, E. J., Overballe-Petersen, S., Hasman, H., Roer, L., Ng, K., Scheutz, F., ... & Stegger, M. (2020). Emergence of enteroaggregative *Escherichia coli* within the ST131 lineage as a cause of extraintestinal infections. *MBio*, 11(3), 10-1128. [asm.org](https://doi.org/10.1128/mbio.01128-20)

Buckles, E.L.; Wang, X.; Lane, M.C.; Lockatell, C.V.; Johnson, D.E.; Rasko, D.A.; Mobley, H.L.T.; Donnenberg, M.S. Role of the K2 Capsule in *Escherichia coli* Urinary Tract Infection and Serum Resistance. *J. Infect. Dis.* 2009, 199, 1689–1697.

Bushell, S.R.; Mainprize, I.L.; Wear, M.A.; Lou, H.; Whitfield, C.; Naismith, J.H. Wzi Is an Outer Membrane Lectin That Underpins Group 1 Capsule Assembly in *Escherichia coli*. *Structure* 2013, 21, 844–853.

Butler, C. C., Dunstan, F., Heginbotham, M., Mason, B., Roberts, Z., Hillier, S., ... & Howard, A. (2007). Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *British Journal of General Practice*, 57(543), 785-792.

Caza, M.; Lépine, F.; Dozois, C.M. Secretion, but Not Overall Synthesis, of Catecholate Siderophores Contributes to Virulence of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* 2011, 80, 266–282.

Chen, Y.-H.; Hsueh, P.-R. Changing Bacteriology of Abdominal and Surgical Sepsis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2012, 25, 590–595.

Clermont, O., Bonacorsi, S., & Bingen, E. (2000). Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(10), 4555-4558.

Confer, A.W.; Ayalew, S. The OmpA Family of Proteins: Roles in Bacterial Pathogenesis and Immunity. *Vet. Microbiol.* 2013, *163*, 207–222.

Čurová, K., Slebodníková, R., Kmet'ová, M., Hrabovský, V., Maruniak, M., Liptáková, E., & Siegfried, L. (2020). Virulence, phylogenetic background and antimicrobial resistance in *Escherichia coli* associated with extraintestinal infections. *Journal of Infection and Public Health*, 13(10), 1537-1543. [sciencedirect.com](https://www.sciencedirect.com)

Dabo, S.M.; Confer, A.; Montelongo, M.; York, P.; Wyckoff, J.H., 3rd. Vaccination with *Pasteurella Multocida* Recombinant OmpA Induces Strong but Non-Protective and Deleterious Th2-Type Immune Response in Mice. *Vaccine* 2008, *26*, 4345–4351.

Duan, Y., Gao, H., Zheng, L., Liu, S., Cao, Y., Zhu, S., ... & Luo, Y. (2020). Antibiotic resistance and virulence of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) vary according to molecular types. *Frontiers in Microbiology*, 11, 598305. [frontiersin.org](https://www.frontiersin.org)

Fetherston, J.D.; Kirillina, O.; Bobrov, A.G.; Paulley, J.T.; Perry, R.D. The Yersiniabactin Transport System Is Critical for the Pathogenesis of Bubonic and Pneumonic Plague. *Infect. Immun.* 2010, *78*, 2045–2052

Flament-Simon, S. C., De Toro, M., García, V., Blanco, J. E., Blanco, M., Alonso, M. P., ... & Blanco, J. (2020). Molecular characteristics of extraintestinal pathogenic *E. coli* (ExPEC), uropathogenic *E. coli* (UPEC), and multidrug resistant *E. coli* isolated from healthy dogs in Spain. Whole genome sequencing of canine ST372 isolates and comparison with human isolates causing extraintestinal infections. *Microorganisms*, 8(11), 1712. [mdpi.com](https://www.mdpi.com)

Fratamico, P. M., DebRoy, C., Liu, Y., Needleman, D. S., Baranzoni, G. M., & Feng, P. (2016). Advances in molecular serotyping and subtyping of *Escherichia coli*. *Frontiers in Microbiology*, 7, 644

Garénaux, A.; Caza, M.; Dozois, C.M. The Ins and Outs of Siderophore Mediated Iron Uptake by Extra-Intestinal Pathogenic *Escherichia coli*. *Vet. Microbiol.* 2011, *153*, 89–98.

Geurtsen, J., de Been, M., Weerdenburg, E., Zomer, A., McNally, A., & Poolman, J. (2022). Genomics and pathotypes of the many faces of *Escherichia coli*. *FEMS microbiology reviews*, *46*(6), fuac031. [oup.com](https://oupub.com)

Gibreel, T. M., Dodgson, A. R., Cheesbrough, J., Fox, A. J., Bolton, F. J., & Upton, M. (2012). Population structure, virulence potential and antibiotic susceptibility of uropathogenic *Escherichia coli* from Northwest England. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *67*(2), 346-356

Hilt, E. E. & Ferrieri, P. (2022). Next generation and other sequencing technologies in diagnostic microbiology and infectious diseases. *Genes*. mdpi.com

Hong, H.; Szabo, G.; Tamm, L.K. Electrostatic Couplings in OmpA Ion-Channel Gating Suggest a Mechanism for Pore Opening. *Nat. Chem. Biol.* 2006, *2*, 627–635.

Jorgensen, S.E.; Short, E.C.J.; Kurtz, H.J.; Mussen, H.K.; Wu, G.K. Studies on the Origin of the Alpha-Haemolysin Produced by *Escherichia coli*. *J. Med. Microbiol.* 1976, *9*, 173–189.

Koebnik, R.; Locher, K.P.; Van Gelder, P. Structure and Function of Bacterial Outer Membrane Proteins: Barrels in a Nutshell. *Mol. Microbiol.* 2000, *37*, 239–253.

Krishnan, S.; Prasadaraio, N. V Outer Membrane Protein A and OprF: Versatile Roles in Gram-Negative Bacterial Infections. *FEBS J.* 2012, *279*, 919–931.

Kumar, G., Kumar, Y., Kumar, G., & Tahlan, A. K. (2022). Sero-characterization of intestinal and extra-intestinal *Escherichia coli* (*E. coli*) isolates from different geographical locations in India. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, *15*(11), 5239-5244. rjptonline.org

Landraud, L., Pulcini, C., Gounon, P., Flatau, G., Boquet, P., & Lemichez, E. (2004). E. coli CNF1 toxin: a two-in-one system for host-cell invasion. *International Journal of Medical Microbiology*, 293(7-8), 513-518.

Lee, W., van Baalen, M., & Jansen, V. A. (2012). An evolutionary mechanism for diversity in siderophore-producing bacteria. *Ecology Letters*, 15(2), 119-125.

Lemonnier, M., Landraud, L., & Lemichez, E. (2007). Rho GTPase-activating bacterial toxins: from bacterial virulence regulation to eukaryotic cell biology. *FEMS microbiology reviews*, 31(5), 515-534.

Lin, H.; Fischbach, M.A.; Liu, D.R.; Walsh, C.T. In Vitro Characterization of Salmochelin and Enterobactin Trilactone Hydrolases IroD, IroE, and Fes. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11075–11084.

Liu, Q., Jin, X., Cheng, J., Zhou, H., Zhang, Y., & Dai, Y. (2023). Advances in the application of molecular diagnostic techniques for the detection of infectious disease pathogens. *Molecular Medicine Reports*, 27(5), 1-14.

Meena, P. R., Priyanka, P., & Singh, A. P. (2023). Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) reservoirs, and antibiotics resistance trends: a one-health surveillance for risk analysis from “farm-to-fork”. *Letters in Applied Microbiology*, 76(1), ovac016. researchgate.net

Meena, P. R., Yadav, P., Hemlata, H., Tejavath, K. K., & Singh, A. P. (2021). Poultry-origin extraintestinal *Escherichia coli* strains carrying the traits associated with urinary tract infection, sepsis, meningitis and avian colibacillosis in India. *Journal of Applied Microbiology*, 130(6), 2087-2101.

Moreno, E., Planells, I., Prats, G., Planes, A. M., Moreno, G., & Andreu, A. (2005). Comparative study of *Escherichia coli* virulence determinants in strains causing urinary tract bacteremia versus strains causing pyelonephritis and other sources of

bacteremia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 53(2), 93-99.

Picard, B., Garcia, J. S., Gouriou, S., Duriez, P., Brahimi, N., Bingen, E., ... & Denamur, E. (1999). The link between phylogeny and virulence in *Escherichia coli* extraintestinal infection. *Infection and immunity*, 67(2), 546-553.

Prasadaraao, N.V.; Wass, C.A.; Huang, S.H.; Kim, K.S. Identification and Characterization of a Novel Ibe10 Binding Protein That Contributes to *Escherichia coli* Invasion of Brain Microvascular Endothelial Cells. *Infect. Immun.* 1999, 67, 1131–1138.

Paiva, A. L., Lincopan, N., Silva, K. C., Neves, P. R., Moreno, A. M., McCulloch, J. A., ... & Ferreira, A. J. (2013). Low-virulence phylogenetic background of CTX-M-producing *Escherichia coli* isolated from extraintestinal infections. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 7(10), 756-760.

Puvača, N. & de Llanos Frutos, R. (2021). Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Strains Isolated from Humans and Pet Animals. *Antibiotics*. [mdpi.com](https://doi.org/10.3390/antib12010010)

Rangel, D.E.; Marín-Medina, N.; Castro, J.E.; González-Mancera, A.; Forero-Shelton, M. Observation of Bacterial Type I Pili Extension and Contraction under Fluid Flow. *PLoS ONE* 2013, 8, e65563.

Ried, G.; Koebnik, R.; Hindennach, I.; Mutschler, B.; Henning, U. Membrane Topology and Assembly of the Outer Membrane Protein OmpA of *Escherichia coli* K12. *Mol. Gen. Genet.* 1994, 243, 127–135.

Sáez-López, E.; Bosch, J.; Salvia, M.D.; Fernández-Orth, D.; Cepas, V.; Ferrer-Navarro, M.; Figueras-Aloy, J.; Vila, J.P.; Soto, S.M. Outbreak Caused by *Escherichia coli* O18: K1: H7 Sequence Type 95 in a Neonatal Intensive Care Unit in Barcelona, Spain. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2017, 36, 1079–1086.

Sharma, H.; Tal, R.; Clark, N.A.; Segars, J.H. Microbiota and Pelvic Inflammatory Disease. *Semin. Reprod. Med.* 2014, 32, 43–49.

Saidenberg, A. B. S., Van Vliet, A. H., Stegger, M., Johannesen, T. B., Semmler, T., Cunha, M., ... & Knöbl, T. (2022). Genomic analysis of the zoonotic ST73 lineage containing avian and human extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC). *Veterinary microbiology*, 267, 109372.

Santos, A. C. M., Santos-Neto, J. F., Trovão, L. O., Romano, R. F., Silva, R. M., & Gomes, T. A. (2023). Characterization of unconventional pathogenic *Escherichia coli* isolated from bloodstream infection: virulence beyond the opportunism. *Brazilian Journal of Microbiology*, 54(1), 15-28. [nih.gov](https://doi.org/10.1590/1519-3959/e20220001)

Selvaraj, S.K.; Prasadaraao, N. V *Escherichia coli* K1 Inhibits Proinflammatory Cytokine Induction in Monocytes by Preventing NF-KappaB Activation. *J. Leukoc. Biol.* 2005, 78, 544–554.

Skals, M.; Jensen, U.B.; Ousingsawat, J.; Kunzelmann, K.; Leipziger, J.; Praetorius, H.A. *Escherichia coli* Alpha-Hemolysin Triggers Shrinkage of Erythrocytes via K(Ca)3.1 and TMEM16A Channels with Subsequent Phosphatidylserine Exposure. *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 15557–15565.

Sukupolvi, S. O. I. L. A., & O'Connor, C. D. (1990). TraT lipoprotein, a plasmid-specified mediator of interactions between gram-negative bacteria and their environment. *Microbiological reviews*, 54(4), 331-341.

Teng, C.-H.; Xie, Y.; Shin, S.; Di Cello, F.; Paul-Satyaseela, M.; Cai, M.; Kim, K.S. Effects of OmpA Deletion on Expression of Type 1 Fimbriae in *Escherichia coli* K1 Strain RS218 and on the Association of E. Coli with Human Brain Microvascular Endothelial Cells. *Infect. Immun.* 2006, 74, 5609–5616.

Timmis, K.N.; Boulnois, G.J.; Bitter-Suermann, D.; Cabello, F.C. Surface Components of *Escherichia coli* That Mediate

Resistance to the Bactericidal Activities of Serum and Phagocytes. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1985, 118, 197–218.

Valeva, A.; Walev, I.; Kemmer, H.; Weis, S.; Siegel, I.; Boukhalouk, F.; Wassenaar, T.M.; Chavakis, T.; Bhakdi, S. Binding of *Escherichia coli* Hemolysin and Activation of the Target Cells Is Not Receptor-Dependent. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 36657–36663.

van der Putten, B. C., van Hattem, J. M., Penders, J., Consortium, C. O. M. B. A. T., Mende, D. R., & Schultz, C. (2024). Extra-intestinal pathogenic lineages of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* are associated with prolonged ESBL gene carriage. *Access microbiology*, 6(2), 000541-v4.

Wang, M. H., & Kim, K. S. (2013). Cytotoxic necrotizing factor 1 contributes to *Escherichia coli* meningitis. *Toxins*, 5(11), 2270–2280

Werneburg, G. T., & Thanassi, D. G. (2018). Pili assembled by the chaperone/usher pathway in *Escherichia coli* and *Salmonella*. *EcoSal Plus*, 8(1), 10–1128.

Wullt, B.; Bergsten, G.; Connell, H.; Röllano, P.; Gebratsedik, N.; Hang, L.; Svanborg, C. P-Fimbriae Trigger Mucosal Responses to *Escherichia coli* in the Human Urinary Tract. *Cell. Microbiol.* 2001, 3, 255–264

Willetts, N.; Maule, J. Interactions between the Surface Exclusion Systems of Some F-like Plasmids. *Genet. Res.* 1974, 24, 81–89.

Willis, L.M.; Whitfield, C. Structure, Biosynthesis, and Function of Bacterial Capsular Polysaccharides Synthesized by ABC Transporter-Dependent Pathways. *Carbohydr. Res.* 2013, 378, 35–44. [

Woodford, N., Wareham, D. W., Guerra, B., & Teale, C. (2014). Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and non-Enterobacteriaceae from animals and the environment: an emerging

public health risk of our own making?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(2), 287-291.

Wu, H.-H.; Yang, Y.-Y.; Hsieh, W.-S.; Lee, C.-H.; Leu, S.-J.C.; Chen, M.-R. OmpA Is the Critical Component for *Escherichia coli* Invasion-Induced Astrocyte Activation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2009, 68, 677–690.

Wu, D., Ding, Y., Yao, K., Gao, W., & Wang, Y. (2021). Antimicrobial Resistance Analysis of Clinical *Escherichia coli* Isolates in Neonatal Ward. *Frontiers in pediatrics*.

BÖLÜM II

HPV ve Kanser

Didem ÖZGÜR

1. Giriş

Human Papillomavirüs (HPV)'ler, Papillomaviridae ailesine ait, deoksiribonükleik asit (DNA) virüsleridir. Bu virüsler, konak organizmalarına özel olarak uyum sağlamış olup, bağışıklık yanıtlarından saklanabilme yeteneğine sahiptirler (Cubie, 2013). Tüm kanserlerinin yaklaşık %4,5'ine neden olmakta ve bu kanserler serviks, anüs, vajina, penis, orofarenks, vulva, ağız boşluğu ve gırtlak gibi bölgelerde görülebilmektedir (de Martel & ark., 2020). Servikal kanser (SK) bu türlerin en yaygın olanıdır ve yılda 604.000 yeni vakaya ve 342.000 ölüme yol açmaktadır. Bunların neredeyse tamamı HPV'ye bağlı meydana gelmektedir (GLOBACAN, 2020). HPV'lerin genom morfolojisi ve kapsidi, Papillomaviridae ailesi içinde benzer olup, genom dizilerindeki ve organizasyonlarındaki farklılıklar ile amino asit varyasyonları, çeşitli papillomavirüs gruplarına yol açmıştır (Cubie, Cuschieri & Tong, 2012). Genel olarak, HPV'ler düşük riskli HPV (LR-HPV)'ler ve yüksek riskli HPV (HR-HPV)'ler olarak sınıflandırılmaktadır. LR-HPV'ler, genellikle kutanöz ve anogenital siğillere yol açmakla birlikte, daha sonra orofarengeal kanserler, anogenital kanserler, anal, servikal,

vajinal, vulvar ve penil kanserlere de neden olmaktadır (de Martel & ark., 2012). Ancak, HPV türlerinin çoğu (genotipleri) kansere neden olmaz; tanımlanan 448 HPV türlerinden HPV tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ve 59 kanserojen olarak sınıflandırılmaktadır (IARC,2022). Bu kanserojen HPV tipleri ile enfeksiyonlar son derece yaygındır (Doorbar & ark., 2015), ancak yaklaşık %80'i bağışıklık sistemi tarafından üç yıl içinde temizlenmekte ve yalnızca yaklaşık %3'ü 7 yıl içinde servikal prekansere veya kansere ilerlemektedir (Demarco & ark., 2020). Dolayısıyla HPV, SK için gerekli ama tek başına yeterli değildir. Ayrıca, enfekte virüs parçacıkları tümörlerde üretilmediği için kanser, virüse evrimsel bir avantaj sağlamamaktadır (Doorbar & ark., 2012),. HPV tip 16 ve 18, servikal kanserlerin yaklaşık %71'inden (de Sanjose & ark., 2010; Arbyn & ark., 2014) ve erkeklerde ise HPV ile ilişkili kanserlerin neredeyse tümünden sorumludur (de Martel & ark., 2020). Tetravalent, bivalent ve 9-valent aşılar, HPV ile ilişkili insidansı kontrol altına almak için önerilmektedir. Bu aşılar, genital ve kutanöz siğiller ile kanserlerin %70 ve %90'ından sorumlu olan HPV'lere karşı bağışıklık kazandırmaktadır (Oyouni, 2023). Bu bölümün amacı, HPV enfeksiyonlarının kanser gelişimi üzerindeki rolünü incelemek ve HPV'nin genetik çeşitliliği ile kanserojen türlerinin önemini açıklamaktır. Bu bağlamda, HPV'nin kanser gelişimine olan katkısını anlamak hem klinik uygulamalar hem de halk sağlığı politikaları açısından önemli bir adım sunacaktır.

2. HPV Genomu

HPV'lerin dairesel, ~7.9 kb büyüklüğünde çift sarmallı DNA genomları, yukarı akış düzenleyici bölge (URR), basit (AT)n ve pol-T tekrarı içeren bir intergenik kodlama yapmayan bölge (NCR) ve sekiz ana protein kodlayan açık okuma çerçevesi (ORF)'nden oluşmaktadır. ORF'ler, virüs yaşam döngüsündeki ifade zamanlamalarına göre adlandırılmaktadır (5'–3' sırasıyla E6, E7, E1, E2, E4, E5, L2 ve L1). Ana ORF'lere ek olarak, E8 bazı enfeksiyon aşamalarında E2'ye eklenerek E8^E2 formunu oluşturmaktadır. Tüm ORF'ler, anlamlı (ileri) şeritte bulunmakta ve polikistronik (çoklu-

ORF) mRNA'lar olarak ifade edilmektedir (Yu, Majerciak & Zheng, 2022).

E6 ve E7, HPV'nin birincil onkoproteinleridir. Karsinojenik türlerde, E6 ve E7 sırasıyla p53 ve pRb'yi parçalamaktadır (Vats & ark., 2021). Ayrıca farklılaşmayı geciktirmek, DNA replikasyonunu desteklemek ve konak bağışıklığından kaçınmak için çok sayıda başka konak hücre proteiniyle etkileşime girmektedirler (Krump & You 2018). E6 ve E7'nin sürekli ifadesinin, SK'nın sürdürülebilmesi için gerekli olduğu düşünülmektedir (Goodwin & ark., 2000; Mesri, Feitelson & Munger 2014).

E5, onkogeneste yardımcı bir onkoproteindir, ancak kanser gelişimi için gerekli değildir (Moody & Laimins, 2010). E5'ler, yüksek hidrofobisite, transmembran bölgeleri ve MHC/HLA (majör histokompatibilite kompleksi/insan lösemi antijeni) sınıf I moleküllerinin aşağı regülasyonu ile karakterize edilmektedir. Böylece sitotoksik (CD8+) T hücrelerine peptit sunumunu bozulmaktadır (Bravo & Alonso 2004; Campo & ark., 2010; Di Maio & Petti 2013; Ashrafi & ark., 2000). E5'ten yoksun HPV tipleri arasında en az dört farklı E5 ORF (E5 α , E5 β , E5 γ , E5 δ) evrimsel grubu bulunmaktadır (Willemsen & Felez-Sánchez 2019). E5 α karsinojenik HPV'lerde bulunan gruptur (Bravo & Alonso 2004).

E1 (helikaz) ve E2 (DNA bağlayıcı proteini), replikasyon ve genom bakımı için temel viral proteinlerdir (McBride, 2017). E2, virüs genomlarını konak kromozomlarına bağlayarak, bunların yavru hücrelere dağıtılmasını sağlamaktadır (McBride, 2017; Coursey & McBride, 2019). E2, aynı zamanda viral yaşam döngüsünün bazı noktalarında E6 ve E7'nin ekspresyonunu aşağı düzenlemektedir (Smith & ark., 2010). Daha kısa E8^E2 splicing ürünü, viral replikasyonu baskılamak ve düşük virüs kopyası sayılarını korumak için bazal epitelde ifade edilmektedir (Dreer & ark., 2016). Bu durumun immün yanıtı kaçınmada bir rol oynadığı öne sürülmektedir (Doorbar & ark., 2012; Sakakibara, Chen, & McBride, 2013).

E4, genom amplifikasyonuna ve virion salınımına yardımcı olduğu düşünülen ve en yüksek ifade edilen ORF'lerden biridir (Doorbar, 2013). Hem E8 (E1 içinde 38 nükleotid) hem de E4 (E2 içinde 263–284 nükleotid) çerçeve dışı örtüşen ORF'lerdir, yani tam dizileri diğer ORF'lerin alternatif okuma çerçevelerinde kodlanmaktadır (Nelson & Mirabello, 2023).

L1 ve L2, viral ikozahedral kapsidin majör ve minör yapısal proteinleridir. L1, genellikle en çok korunan (en az değişken) ORF olduğu için HPV türlerini tanımlamak için kullanılmaktadır. Özellikle, yeni bir HPV türü, bir izolatın L1 nükleotid dizisi daha önce tanımlanan herhangi bir türden %10 veya daha fazla farklıysa tanımlanmaktadır (Burk, Harari & Chen, 2013). Bununla birlikte, L1'de, her biri ~10–30 kodon uzunluğunda beş yüksek derecede değişken bölge bulunmakta ve bunlar dışa dönük loopları kodlamaktadır (Chen & ark., 2000). Bu looplar, L1'in nötralize edici antikor epitoplarını içerir, bu da aşıyla sağlanan bağışıklık için gereklidir (Stanley, Lowy & Frazer, 2006; Prabhu, Carter & Galloway, 2022).). Bu nedenle, L1'deki genetik farklılıklar (farklı türleri tanımlamak için kullanılan) antijenik farklılıklara karşılık gelmektedir (Olcese & ark., 2000). Bu da, immün yanıtın kaçış için doğal seleksiyonun bir yansıması olabilmektedir (Doorbar & ark., 2015; Shah, Doorbar & Goldstein, 2010).

3. HPV'nin Kanserojen Mekanizmaları

HPV, genetik materyali olarak tek bir sirküler çift sarmallı DNA molekülü taşımaktadır (Okunade, 2020). HPV genomu, viral DNA ve hücresel histon proteinlerinden oluşan kromatin benzeri bir yapı içermektedir. HPV genomu, erken (E) ve geç (L) bölgeler ile kodlama yapmayan lokus kontrol bölgesi olmak üzere üç farklı bölgeden oluşmaktadır. E bölgesi, HPV genomunun >%50'sini oluşturarak viral replikasyon, transkripsiyon ve litik döngü aktivasyonunu düzenlemektedir (Albert & Laimins, 2020).

HPV genomunda sekiz ORF bulunmakta ve bu çerçeveler çeşitli proteinlerin kodlanmasını sağlamaktadır. ORF'nin erken bölgeleri (E1-E8), viral DNA replikasyonu ve kanser patogenezi için

kritik olan E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 proteinlerini kodlamaktadır. Ayrıca henüz işlevleri tam olarak açıklanamamış E3 ve E8 proteinleri de bu bölgede bulunmaktadır. Geç bölge ORF'leri ise kapsid yapısında yer alan L1 ve L2 proteinlerini kodlamakta ve bu proteinler düzenleyici işlevlere sahiptir. ORF'ler aynı zamanda replikasyon ve transkripsiyon için gerekli bazı düzenleyici elemanları ve L1 ile L2 için replikasyon orijinini içermektedir. HR-HPV türlerinin E6 ve E7 genleri, iki önemli viral transformasyon proteini üretmektedir. Bu proteinlerin sürekli varlığı, transformasyona uğramış konak keratinositlerin kanserojen yeteneklerini başlatmak ve sürdürmek için gereklidir (Zhang & ark., 2022).

E6 ve E7 onkogenleri, DNA hasarı sonucu aktive olan mitotik kontrol noktası ve p53'e bağlı hücre döngüsü duraklamasını hedef alarak birincil epitelyal hücreleri ölümsüz hale getirme potansiyeline sahiptir (Albert & Laimins, 2020). HPV'nin konak hücrelere başarılı bir şekilde girmesi, konak hücre yüzey reseptörleriyle geniş bir etkileşim yelpazesini gerektirmektedir. Bu mekanizmalar, HPV'nin özellikle yüksek riskli türlerinin insan kanserlerinde oynadığı temel rolü açıklamak için kritik öneme sahiptir. HPV E6 ve E7 onkoproteinleri viral replikasyon ve onkogeneze sürecinde kritik roller oynamaktadır. Bu proteinler, çeşitli konak hücre proteinleriyle etkileşime girerek, virüsün konak hücre ortamını manipüle etmesine olanak tanır ve özellikle SK başta olmak üzere kanserlerin gelişimine yol açmaktadır (Zhang & ark., 2022). E6 onkoproteini, hücre döngüsü ve apoptozu düzenleyen kilit bir tümör baskılayıcı protein olan p53'ü hedef almaktadır. E6, E6AP (E6 ilişkili protein veya UBE3A) adı verilen bir E3 ubiquitin ligazına bağlanarak p53'ün ubiquitinlenmesine ve ardından proteozomal yıkımına neden olmaktadır. Bu durum apoptozun engellenmesine ve hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına yol açmaktadır (Đukić& ark., 2020; White & ark., 2012; Zhoy, 2021). Ayrıca E6, Dlg (Discs Large), Scribble ve MAGI gibi PDZ domain içeren proteinlerle etkileşime girerek hücre polaritesinin ve sinyal yollarının bozulmasına neden olmakta, bu da tümör oluşumunu

desteklemektedir (Sarabia-Vega & Banks, 2020; Castaño-Rodriguez & ark., 2021). E6'nın MAML1 (Mastermind-Like 1) ile etkileşimi Notch sinyal yolunu bozarak hücre farklılaşması ve çoğalmasını olumsuz etkilemektedir (Đukić, 2023). Bunun yanı sıra, E6, p73 tümör proteini ve Bcl-2 ile ilişkili X proteini (BAX) gibi apoptoz düzenleyicilerini engelleyerek hasarlı DNA'nın birikimine yol açmaktadır. E6, tümör nekroz faktörü 1 reseptörünü bağlayarak apoptozu önlerken, p300 transkripsiyonel koaktivatörü ile etkileşerek gen ekspresyonunu düzenlemekte ve onkogeneze için uygun bir ortam oluşturmaktadır (Chen & ark., 2022; Scarth & ark., 2021). E7 onkoproteini ise hücre döngüsünün G1'den S fazına geçişini kontrol eden retinoblastoma proteini (pRb)'yi hedef almaktadır. E7, pRb'ye bağlanarak onun yıkımına veya işlevsel inaktivasyonuna yol açmaktadır. Bu durum, E2F transkripsiyon faktörlerinin serbest bırakılmasına ve DNA replikasyonu ile hücre döngüsü ilerlemesi için gerekli genlerin transkripsiyonunun artmasına neden olmakta ve kontrolsüz hücre proliferasyonuna yol açmaktadır (Zou, Chen & Zhu, 2024; Pal & Kundu, 2020). Ayrıca, E7, p21 ve p27 gibi siklin bağımlı kinaz inhibitörlerini hedef alarak onların yıkımını sağlamakta ve hücre döngüsü üzerindeki inhibitör etkilerin üstesinden gelmesine olanak tanımaktadır (Vats & ark., 2021). E7, AP1 (Aktivatör protein 1) transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini modüle ederken, histon deasetilazlarla (HDAC) etkileşime girerek kromatin yeniden düzenlenmesini ve gen ekspresyonunu değiştirmektedir (Mirzaei & ark., 2020; Divya & Pillai, 2006). Tıpkı E6 gibi, E7 de PDZ domain içeren proteinlerle etkileşime girerek hücre polaritesini kaybettirmekte ve tümör gelişimini desteklemektedir (Basukala & Banks, 2021).

HR-HPV tiplerinin E6 ve E7 onkoproteinleri, konak hücre proteinleriyle geniş bir etkileşim ağı kurarak normal hücresel işlevleri bozmaktadır. E6, p53'ü parçalamakta, PDZ domain proteinlerini hedef alarak hücre yapısını bozmakta ve MAML1 aracılığıyla Notch sinyalini engellemektedir. E7, pRb'yi inaktive etmekte, p21 ve p27 gibi CDK inhibitörlerini parçalamakta, AP1 transkripsiyon faktörlerini modüle etmekte ve PDZ domain

proteinlerini bozmaktadır. Bu etkileşimler, viral kalıcılığı ve maligniteyi destekleyen bir hücresel ortam oluşturarak onkogenez sürecine katkıda bulunmaktadır (Balhara & ark., 2024).

4. HPV ve Kanser

4.1 Serviks kanseri

SK, HPV ile ilişkilendirilen ilk malignitedir. Kadınlar arasında en sık görülen maligniteler arasında dördüncü sırada yer almakta olup, 2020 yılında yaklaşık 604.000 yeni vaka bildirilmiştir. Aynı yıl, SK'ya bağlı ölümlerin %90'ı düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmiştir. HIV ile enfekte kadınlarda SK gelişme riski daha yüksektir ve bu durum tüm vakaların yaklaşık %5'ine katkıda bulunmaktadır (Stelzle & ark., 2021).

HR-HPV tipleriyle oluşan persistan enfeksiyon, SK için en büyük risk faktörüdür (Olusola & ark., 2019). HR-HPV tipleri olan HPV tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68, SK gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir (Salambanga & ark., 2019). Buna karşın, LR-HPV tipleri (örneğin; 6, 11, 40-44, 54, 61, 70, 72, 81 ve 89), genellikle benign lezyonlarla veya hastalık gelişmemesiyle ilişkilendirilmektedir (Nielsen & ark., 2012). Onkojenik riski henüz tam olarak belirlenmemiş HPV tipleri, örneğin HPV tip 3, 7, 10, 27-30, 32, 34, 55, 57, 62, 67, 69, 71, 7, 77, 83-87, 90 ve 91, hala tam olarak tanımlanmamıştır (Balhara & ark., 2024).

HR-HPV DNA sekanslama çalışmaları, SK'ların %99,8'inde HPV tip 16 ve 18'in neden olduğunu ve bu tiplerin invaziv karsinomların %70'inde tespit edildiğini göstermektedir (de Sanjose, Brotons & Pavon, 2018). 25 yaş üstü cinsel olarak aktif kadınların HPV ile enfekte olması yaygındır (Bosch & De Sanjosé, 2003). Çoğu enfeksiyon, semptomlu ya da semptomsuz bir şekilde kendiliğinden geçerken, nadir durumlarda HPV kalıcı bir enfeksiyon haline gelebilmektedir. Araştırmalar, kronik HR-HPV enfeksiyonlarının 30 yaş üstü kadınlarda yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonlar (HSIL) veya invaziv SK gelişme olasılığını artırdığını göstermektedir (de Sanjose, Brotons & Pavon, 2018;

Bosch & De Sanjosé, 2003; Muñoz, 2003). Tayvan’da yapılan bir çalışma, 30-44 yaş grubundaki kadınlarda SK riskinin 11 kat daha yüksek olduğunu, bu riskin 45-54 yaş grubunda 35 kat, 50 yaş üstünde ise 49 kat arttığını ortaya koymuştur (Chen & ark., 2011). HPV, enfekte hücrelere entegre olarak onkojenik proteinlerin (E6, E7) üretimini tetikleyebilmekte ve bu durum kanser riskini artırabilmektedir (Mbuya & ark., 2021).

HPV yaşam döngüsünün servikte başlamasının, virüsün epitelin bazal tabakasındaki (stratum germinativum) hücrelere mikrotravmalar veya küçük abrazyonlar yoluyla girdiği düşünülen bir süreçle meydana geldiği öne sürülmektedir (Jee & ark., 2021). Servikal epitel hücrelerinin, farklılaşmamış bazal monolayer ve çoğalmayan suprabazal farklılaşmış epidermis olmak üzere iki katmanı HPV’ye duyarlıdır. Cinsel temas sırasında meydana gelen mikroskobik abrazyonlar nedeniyle olgunlaşmamış bazal tabaka hücreleri HPV’ye maruz kalabilmektedir (Bhat, 2022). HPV tip 16 genomunu, konak hücre genomuna entegre edebilmekte ve bu durum SK ile servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) evre III gelişimiyle sonuçlanabilmektedir (Chan & ark., 2019). Başlangıçta HPV’nin yalnızca SK’da rol oynadığı düşünülürken, araştırmaların ilerlemesiyle HPV’nin farklı malignitelerde çeşitli mekanizmalar kullandığı anlaşılmıştır.

4.2 Cilt Kanseri

GLOBOCAN verilerine göre, 2020 yılında 324.635 melanom vakası bildirilmiştir (Sung & ark., 2020). Nadir görülen genetik bir durum olan Epidermodisplazi verruciformis (EV) hastalarında HPV ile cilt kanseri arasındaki bağlantı ilk kez gösterilmiştir. EV yaygın, kalıcı, düz siğillere ve maküler lezyonlara neden olmaktadır. Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SHK), en yaygın metastatik cilt kanseri türüdür ve prevalansı dünya genelinde artmaktadır (Piipponen & ark., 2021). Maküler lezyonlarda tespit edilen HPV tipleri (EV-HPV tipleri); HPV tip 5, 8, 12, 14, 15, 19 ve 25’i içermektedir (Aguayo & ark., 2020). Neredeyse SHK vakalarında, yüksek seviyelerde HPV DNA’sı (100–300

kopya/diploid konak genomu) bulunmaktadır ve bu DNA aktif olarak transkribe edilmektedir. EV hastalarında yapılan erken döneme ait in-situ hibridizasyon çalışmaları, tümörlerdeki yüksek HPV kopya sayılarının, viral DNA'nın replikasyonunu kolaylaştıran az sayıda karsinom hücresine kısmen bağlı olduğunu göstermektedir. İyi huylu lezyonlar çeşitli HPV tiplerini içerebilmesine rağmen, SHK daha çok HR-HPV tiplerini, özellikle HPV tip 5 ve 8'i, bazen de HPV tip 14, 17, 20 veya 47'yi bulundurma eğilimindedir (Bossart & ark., 2023). LR-HPV tipleri ise sağlıklı deride bulunabilmekte ve hem immünoompromize hem de immünokompetan bireylerde normal floranın bir parçası olarak yer alabilmektedir. Beta HPV'lerin kutanöz non-melanom deri kanserine (NMDK) neden olduğu bilinmektedir (Gheit, 2019). Beta HPV'lerin, UV ışınlarının tetiklediği mutasyon riskini artıran ve böylece NMDK'nın başlamasına yol açan bir 'vur-kaç' mekanizması ile ilişkili olduğu keşfedilmiştir. Mukozal HPV'nin NMDK'daki varlığı oldukça yüksektir ve bu durum aktif enfeksiyonlara ve p53 fonksiyonunun kaybına neden olabilmektedir (Baez & ark., 2019). Melanom için birincil risk faktörü UV ışınları olmasına rağmen, viral etkiler göz ardı edilmemelidir. Birden fazla HPV tipi NMDK gelişimine katkıda bulunabilmekte, ancak melanom gelişimindeki HPV'nin rolü, önceki çalışmalarda HPV tespit oranlarındaki farklılıklar nedeniyle belirsizliğini korumaktadır (Chen & ark., 2021). HPV tip 16 bazı melanom vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Uveal melanomada (UM), HPV tip 18 E6/E7 genlerinin ekspresyonunun azalması p53 ve Rb yollarını aktive ederek büyümenin baskılanmasına ve hücre döngüsünün durdurulmasına yol açmaktadır. Viral DNA kontaminasyonu riski olmasına rağmen, veriler HPV'nin UM gelişiminde oldukça olası bir rol oynadığını düşündürmektedir (Martínez-Bailón & ark., 2019). UV ışınları, melanom için iyi bilinen bir risk faktörüdür ve bağışıklık sistemini zayıflatarak hem melanom hem de HPV enfeksiyonuna yol açabilmektedir. HPV enfeksiyonu ve UV maruziyeti arasındaki ilişki karmaşık olabilir çünkü bu durumlar aynı anda gerçekleşebilmektedir. Araştırmalar, HPV E6 proteininin, iki önemli

UV onarım kinazı olan Ataksi-telenjiiektazi mutasyonu (ATM) ve ATM-Rad3 ile ilişkili protein (ATR)'in seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir (Akgül & ark., 2005; Maréchal & Zou, 2013; O'Connor, 2015; Hufbauer & ark., 2015; Blackford & Jackson, 2017; Snow & ark., 2019). Bu hipotezler ATM ve ATR'nin azalmış mevcudiyetinin, hücrelerin UV hasarını onarma yeteneğini azaltabileceğini ve HPV enfeksiyonunu takip eden kümülatif UV etkilerine yol açabileceğini öne sürmektedir (Chen & ark., 2021).

4.3 Özofagus kanseri

Özofagus kanseri erkeklerde daha yaygın (%70) görülmektedir. Dünya genelinde her yıl 604.000 kişi bu kansere yakalanmakta ve 544.000 ölüm gerçekleşmektedir. Bu, özofagus kanserini kansere bağlı ölümlerin altıncı en yaygın nedeni yapmaktadır (Sung & ark., 2020). Özofagus kanseri, özofagus skuamöz hücreli karsinom (ÖSHK) ve özofagus adenokarsinom (ÖAK)'u olmak üzere iki alt türe ayrılmaktadır. ÖSHK, vakaların %85'inden fazlasını oluşturan en yaygın alt türdür. Doğu Asya, Güney Asya, Doğu ve Güney Afrika ve Kuzey Avrupa'da da yaygın görülmektedir. Buna karşın ÖAK, Batı bölgelerinde daha sık görülmekte olup son yıllarda hızlı bir artış göstermektedir. Demografik olarak değerlendirildiğinde, ÖSHK'lı erkeklerin %20'si ve kadınların %18,4'ünde HPV enfeksiyonu tespit edilmiştir. ÖSHK vakalarında saptanan HPV genotipleri arasında HPV tip 16 (%11,4), 18 (%2,9), 6 (%2,1), 11 (%2,0), 52 (%1,1), 33 (%0,8) ve 31 (%0,6) bulunmaktadır (Xu & ark., 2017).

SK'dan farklı olarak, HPV tip 18 ÖSHK'da kanser gelişimi için aynı mekanizmayı kullanmamaktadır. Boon ve ark., HPV tip 18 taşıyan iki Asya kökenli ÖSHK hücre hattında (EC109 ve EC9706), E7 proteininin pRb yerine p130'u tercihli olarak baskıladığını tespit etmişlerdir (Boon & ark., 2019). Ayrıca, HPV'nin E6 proteininin tümör baskılayıcı mikroRNA'ları (miR-125b gibi) kontrol dışı bıraktığı ve bunların aktivitesini baskıladığı, bunun da Wnt/ β -katenin sinyal yollarının aktivasyonuna neden olduğu bulunmuştur. Bu yolak, hücresel proliferasyon, göç, hücre

farklılaşması ve hücre ölümü süreçlerinde rol almakta ve miR-125b'nin baskılanmasıyla aktif hale gelebilmektedir (Wang, Zeng & Jiang, 2020).

4.4 Akciğer Kanseri

2020 yılında, akciğer kanseri (AK) hem erkeklerde hem de kadınlarda toplam 2.206.771 vakayla en yaygın ikinci kanser türü olarak rapor edilmiştir. Tütün kullanımı, AK vakalarının %80–90'ı için birincil risk faktörüdür. Ancak diğer potansiyel faktörler de hastalığın gelişimine katkıda bulunabilmektedir. AK, aynı zamanda 11. en yaygın kanser türü ve kansere bağlı ölümlerin yedinci en büyük nedeni olarak kaydedilmiştir. Ayrıca, sigara içmeyen bireylerde de AK gelişebilmektedir. HPV enfeksiyonunun, sigara içmeyen bireylerde AK için önemli bir risk faktörü olabileceği ve hasta değerlendirmelerinde dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir (Schabath & Cote, 2019).

HPV'nin, skuamöz epitel, bronşlar ve akciğerler dahil olmak üzere epitel dokularını istila etme eğiliminde olduğu bilinmektedir. Epitel dokusunda hasar meydana geldiğinde, virüs, çok katlı skuamöz epitelin farklılaşmamış bazal hücrelerini enfekte edebilmektedir (Huang & ark., 2022). AK vakalarının yaklaşık %20'sinde HPV DNA'sı tespit edilmiştir. Bu oran, özellikle belirli HPV alt tiplerinin AK hastalarının %31,3'ünde tespit edildiği Asya popülasyonlarında daha yüksektir. HR-HPV tipleri (HPV tip 16 ve 18) özellikle sigara içmeyen bireylerde ve kadınlarda AK gelişme riskiyle ilişkilidir (Aguayo & ark., 2020).

Yapılan çalışmalar, HPV'nin akciğerlere ulaştığında hücresel mekanizmaları ele geçirdiğini, genomunu çoğalttığını ve hücre ölüm mekanizmalarını baskıladığını, bu durumun tümör gelişimine yol açtığını öne sürmektedir (Karnosky & ark., 2021). Hipoksi-indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) östrojenle etkileşime girerek hücrelerin hayatta kalmasını destekleyen mitojenik sinyal yollarını tetiklemektedir. HPV'nin varlığının, AK ile ilişkili çok sayıda sinyal yollarını etkileyebileceği tespit edilmiştir (Budisan & ark., 2021).

Sigara içmeyen ve yüksek risk grubunda olmayan hastalarda da HPV enfeksiyonunun, AK'nin etiyojisinde önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

4.5 Meme Kanseri

HPV'nin rahim ağzı, anogenital bölge, baş-boyun ve deri dahil olmak üzere vücudun farklı bölgelerindeki çeşitli malignitelerle iyi bilinen bir bağlantısı bulunmaktadır. Ancak glioblastoma, kolorektal, akciğer ve meme kanseri gibi kanserlerde HPV'nin doğrudan rolü tartışmalı olup, zamanla erken değişimlere neden olabileceği düşünülmektedir. Malign meme dokuları ile malign olmayan dokuların karşılaştırılması, malign dokularda HPV DNA'sının daha sık görüldüğünü göstermiştir. Mevcut literatürde HPV'nin meme kanserindeki rolü yeterince desteklenmemekle birlikte, meme karsinogenez sürecinde erken bir basamak olarak şüphelenilmektedir (Malhone, Longatto-Filho & Filassi, 2018). Band ve ark., HPV tip 16 ve 18'i içeren plazmidlerin meme epitelyal hücrelerini ölümsüzleştirdiğini ve bu nedenle onkojenik HPV tiplerinin meme kanserinin gelişiminde rol oynayabileceğini öne sürmüştür (Sigaroodi & ark., 2012).

HPV ile ilişkili kanserlerin çoğunlukla skuamöz hücreli olmasına karşın, glandüler kökenli hastalıklar olan meme rahatsızlıkları arasında net bir bağlantı olmadığı ileri sürülmektedir (Stuebs & ark., 2021). Bu hipotez yaklaşık 30 yıldır varlığını sürdürmekle birlikte henüz kesin bir sonuca ulaşılammıştır (Gupta & ark., 2021). Fibroadenomlar, fibrokistik değişiklikler, mastit, intraduktal papillomlar ve meme kanseri gibi meme rahatsızlıkları, çevredeki normal dokuya kıyasla daha yüksek HPV enfeksiyonu oranlarına sahiptir (Blanco & ark., 2021). Bazı çalışmalarda meme kanseri dokularında HPV DNA'sı tespit edilmezken (Gannon & ark., 2015; Doosti & ark., 2016; Bakhtiyarizadeh & ark., 2017), Cavalcante ve ark. önemli bir HPV DNA prevalans oranı bildirmiştir (Cavalcante & ark., 2018).

4.6 Anal Kanser

Anal skuamöz hücreli karsinom (ASHK), anal kanserin en yaygın türü olup anal HPV enfeksiyonlarıyla ilişkilidir. HPV, ASHK vakalarının yaklaşık %90'ından sorumludur (Parkin, 2006). Metastatik ASHK vakalarının önemli bir kısmında da HPV pozitifliği (%94) gözlemlenmiştir (Morris & ark., 2015). Baricevic ve ark.'nın bir çalışmasında, HPV tip 16 enfeksiyonunun HIV pozitif anal kanserlerde HIV negatif vakalara göre daha az yaygın olduğu bulunmuştur. LR- HPV tipleri de ASHK'da tespit edilmiş olup, HPV tip 6 için %12 ve HPV tip 11 için %5,4 oranları bildirilmiştir (Baricevic & ark., 2015; Hilman & ark., 2014). Sadece LR-HPV tiplerinin (çoğunlukla HPV tip 6) %2–3 oranında bulunduğu rapor edilmiştir (Stier, Chigurupati & Fung, 2016).

HPV'nin anal kanserlerdeki prediktif etkisini ve tedavi yanıtını araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. HPV pozitif ASHK hastalarının, HPV negatiflere göre daha iyi bir sağkalım oranına sahip olduğu gözlemlenmiştir (Morris & ark., 2015; Yhim & ark., 2011). Bu durum, rahim ağzı maligniteleri (Harima & ark., 2002) ve baş-boyun SHK'daki (Dufour & ark., 2012) gözlemlere benzerlik göstermektedir. HPV negatif ASHK'da yaygın olan TP53 gen mutasyonları, geleneksel tedaviye düşük yanıt oranını açıklamaktadır (Meulendijks & ark., 2015). ASHK geçmişi olan hastalarda anal, genital veya oral bölgelerde ikinci primer malignite geliştirme riski daha yüksektir. Bu durum, bir bölgede HPV enfeksiyonunun genellikle diğer bölgelerdeki enfeksiyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Nelson & Lai, 2017).

4.7 Vulvar Kanser

Vulvar kanser (VK), tüm jinekolojik malignitelerin %3–5'ini oluşturmaktadır. Rahim kanseri, over kanseri ve SK'dan sonra dördüncü en sık görülen jinekolojik kanser türüdür. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 27.000 kadın VK tanısı almaktadır. Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika ile Okyanusya en yüksek oranlara sahipken, Asya VK'nın en düşük görüldüğü bölgedir (Merlo, 2020).

Vulvar skuamöz hücreli karsinom (VSHK) patofizyolojisinde; HR-HPV enfeksiyonuyla başlayan HPV'ye bağımlı yol ve liken sklerozus gibi kronik inflamasyonla bağlantılı HPV'den bağımsız yol olmak üzere iki ana onkojenik mekanizma bulunmaktadır. HPV kaynaklı VSHK daha iyi bir prognoza sahipken, HPV negatif hastalarda p53 mutasyonu olan tümörlerin en kötü prognozu sergilediği bildirilmiştir (Kortekaas & ark., 2020). Ancak tüm hastalar, p53 veya HPV durumundan bağımsız olarak aynı tedaviyi almaktadır. Vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN), VSHK'nın öncüsü olup, farklılaşmış VIN (dVIN), vulvar yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (vHSIL) veya düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (vLSIL) olarak sınıflandırılmaktadır. HSIL kaynaklı VK ile karşılaştırıldığında, HR-HPV negatif VSHK'nın öncüsü olan dVIN, daha düşük bir hastalıksız sağkalım oranıyla ilişkilidir. vHSIL, HR-HPV pozitif VSHK'nın öncüsü olarak kabul edilmektedir (Rafael & ark., 2022).

4.8 Penil Kanser

Penil karsinomlar, nadir görülen malign tümörler olup Kuzey Amerika ve Avrupa'da erkek malignitelerinin yalnızca %1'ini oluşturmaktadır. Ancak Güney Amerika, Afrika ve Asya'nın bazı bölgelerinde bu kanserin prevalansı %10'a kadar çıkmakta ve her yıl 66 yaş üstü erkeklerde >26.300 yeni vaka tespit edilmektedir (Yu & ark., 2019). Yeni veriler, penil kanser vakalarının %22-66'sının HPV ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Schlenker & Schneede, 2019). Penil intraepitelyal neoplazi (PeIN), Dünya Sağlık Örgütü tarafından, bazal membranı korunan penil skuamöz epitelin displastik bir modifikasyonu olarak tanımlanmaktadır. PeIN, HPV ile ilişkili (bazaloid, siğil benzeri ve karma siğil-bazaloid) veya HPV ile ilişkili olmayan (farklılaşmamış PeIN) olarak sınıflandırılabilir. HPV ilişkili lezyonlar genellikle penis başı veya sünnet derisi üzerinde görülmektedir (Thomas & ark., 2021; Vanthoor, Vos & Albersen, 2021).

4.9 Vajinal Kanser

Vajina, 4.0–12.0 cm arasında değişen uzunlukta fibromusküler dokudan oluşmuş bir tüp yapısıdır. Vajinal duvar, cinsel aktivite veya doğum sırasında zarar görmeden genişlemeyi sağlayan ek doku kıvrımları içermektedir. Hormonlar, özellikle östrojen, vajinal dokunun siklik değişimlerinde önemli rol oynamaktadır (Albuquerque & ark., 2022). Vajinal kanser (VK), nadir görülen ancak HR-HPV enfeksiyonuyla güçlü bir şekilde ilişkili bir jinekolojik malignitedir. Bu kanserin risk faktörleri arasında kalıcı HPV enfeksiyonu ve vajinanın uzun süreli mekanik tahrişi bulunmaktadır. Männle ve ark., genital prolapsus ile VK arasındaki olası ilişkiyi araştırmak için kapsamlı bir literatür taraması gerçekleştirmiştir (Männle & ark., 2021). 2009 yılında yayınlanan iki meta-analiz, vajinal intraepitelyal neoplazi (VaIN) ve vajinal skuamöz hücreli karsinom (VaSHK) vakalarındaki HPV enfeksiyonu sıklığını inceleyen birden fazla çalışmanın sonuçlarını birleştirmiştir. HPV pozitif VaSHK ve VaIN vakalarında, en sık rastlanan HPV türü HPV tip 16 olmuştur. Bunu, VaIN vakalarında HPV tip 33 ve 45, VaSHK vakalarında ise HPV tip 18 ve 33 takip etmiştir. Farklı çalışmaların sonuçlarına göre, p16 aşırı ekspresyonunun, HPV pozitif vajinal malignitelerde %89,9; HPV negatif malignitelerde ise %38,9 oranında görüldüğü ortaya konulmuştur (Bertoli & ark., 2019). Ayrıca, HR-HPV ile kalıcı enfeksiyonun, VaSHK gelişimiyle doğrudan bağlantılı olduğu belirlenmiştir (Salama & ark., 2022). Bu bulgular, HPV'nin VK'nın patogenezindeki önemli rolünü desteklemekte ve özellikle HPV tip 16, HPV tip 18 ve diğer yüksek riskli genotiplerin bu kanser türü için kritik bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

5. HPV Aşıları

Günümüzde FDA tarafından onaylanmış üç önleyici HPV aşısı bulunmaktadır: Gardasil, Cervarix ve Gardasil-9. Gardasil, HPV tip 16, 18, 6 ve 11 türlerine karşı etkili olan dördütlü (tetravalent) bir aşıdır. Cervarix, yüksek riskli HPV tip 16 ve 18 türlerine karşı etkili ikili (bivalent) bir aşıdır. Gardasil-9 ise HPV tip 58, 52, 45, 33,

31, 18, 16, 11 ve 6 türlerine karşı etkili dokuzlu (nonavalent) bir aşıdır. Bunun yanı sıra günümüzde Cecolin, Walvax ve Cervavac isimli üç başka HPV aşısı da mevcuttur. Cervavac, 9-14 yaş arası kız ve erkek çocuklar için tek doz veya altı ay arayla iki dozluk bir program şeklinde uygulanmaktadır. Walvax ve Cecolin ise 9-14 yaş arası kız çocuklarına iki dozluk bir program olarak uygulanmaktadır (Das & ark., 2008; Gupta, Kumar & Das 2023).

Bu aşılar, HR-HPV türlerine karşı %90'dan fazla koruma sağlamaktadır. Rekombinant DNA teknolojisiyle geliştirilen bu aşılar, virüs benzeri partiküller kullanılarak üretilmiştir. Bu partiküller yüksek derecede immünojenik olup, tamamen güvenlidir ve sürü bağışıklığı sağlamayı hedeflemektedir. 9-19 yaş arası ergen kızlara uygulandığında yüksek antikor titreleri üretmektedir. Ancak bu aşıların terapötik etkinlikleri olmadığı için, mevcut HPV enfeksiyonlarını ortadan kaldırma yeteneğine sahip değildir. Bu nedenle, HPV'ye karşı maksimum koruma sağlanabilmesi için kadınların enfeksiyondan önce veya cinsel olarak aktif hale gelmeden önce aşılanmaları gerekmektedir (Gupta, Kumar & Das 2023).

Cervavac aşısı, Hindistan Serum Enstitüsü tarafından Eylül 2023'te piyasaya sürülen dördü bir HPV aşısıdır ve hem Hindistan hem de diğer düşük ve orta gelirli ülkeler için etkisi ve ekonomik fiyatlandırması nedeniyle bir dönüm noktası olarak değerlendirilmektedir. Hindistan Hükümeti, ülke çapında bir HPV aşılama programı başlatmak için çalışmalara şimdiden başlamıştır. Güçlü farkındalık ve aşılama kampanyalarının uygulanmasıyla Hindistan, SK'nın küresel olarak ortadan kaldırılması hedefini hızlandırabilir (Jayraj & Singhal, 2024).

6. Sonuç

HPV ve kanser arasındaki ilişki, onkologlar ve mikrobiyologlar için önemli bir araştırma konusudur. HPV'nin belirli tipleri, özellikle HPV tip 16 ve HPV tip 18, SK'nın başlıca etiyolojik faktörleri olarak tanınmaktadır. Bununla birlikte, HPV'nin sadece SK ile ilişkilendirilmediği, aynı zamanda anüs, vulva, penis,

orofarenks ve baş-boyun kanserlerinin gelişiminde de rol oynadığı giderek daha fazla belirlenmektedir. HPV enfeksiyonları genellikle genital bölgede ve baş-boyun bölgesinde kanser öncesi lezyonlara yol açar, ancak bu enfeksiyonların çoğu bağışıklık sistemi tarafından temizlenir ve kanser gelişimi için bir tehdit oluşturmaz.

HPV'nin kanser gelişimindeki etkisi, virüsün hücrelere girmesi, genetik materyalini bu hücrelere entegre etmesi ve kanserin ortaya çıkmasına yol açabilecek genetik değişikliklere neden olmasıyla ilgilidir. HPV, hücre döngüsünü kontrol eden genlere, özellikle p53 ve Rb gibi baskılayıcı genlere zarar vererek hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına neden olabilir. Ayrıca, HPV'nin E6 ve E7 onkoproteinleri, bu baskılayıcı genleri inhibe eder ve hücredeki DNA hasarını tamir eden mekanizmaları bozar, böylece kanserin gelişmesi için zemin hazırlar.

Bununla birlikte, HPV'nin kanserle ilişkilendirilmesi, sadece virüsün varlığına bağlı değildir; bireylerin genetik yatkınlıkları, bağışıklık sistemi durumu ve çevresel faktörler de bu süreçte önemli bir rol oynar. HPV'nin kanser yapma potansiyeli, virüsün türüne, bireylerin yaşadığı çevresel koşullara ve enfeksiyonun süresine bağlı olarak değişir. Aşılar, özellikle HPV tip 16 ve HPV tip 18'e karşı geliştirilmiş olanlar, SK ve diğer HPV ile ilişkili kanserlerin önlenmesinde önemli bir araçtır. Ancak, HPV enfeksiyonları ve kanser arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmek için yapılan araştırmaların devam etmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, HPV'nin kanser gelişimindeki rolü, bu virüsün erken tespitinin ve önlenmesinin ne kadar önemli olduğunu bir kez daha vurgulamaktadır. HPV'nin kanserle olan ilişkisini anlamak hem klinik tanı hem de halk sağlığı stratejileri açısından kritik öneme sahiptir. Bu bilgiler ışığında, HPV aşılarının yaygınlaştırılması, tarama programlarının güçlendirilmesi ve halkın bu konuda bilinçlendirilmesi, HPV'ye bağlı kanserlerin azaltılmasında önemli adımlar olacaktır.

Kaynaklar

Aguayo, F., Muñoz, J. P., Perez-Dominguez, F., Carrillo-Beltrán, D., Oliva, C., Calaf, G. M., ... & Nuñez-Acurio, D. (2020). High-risk human papillomavirus and tobacco smoke interactions in epithelial carcinogenesis. *Cancers*, 12(8), 2201. <https://doi.org/10.3390/cancers12082201>.

Akgül, B., Lemme, W., Garcia-Escudero, R., Storey, A., & Pfister, H. J. (2005). UV-B irradiation stimulates the promoter activity of the high-risk, cutaneous human papillomavirus 5 and 8 in primary keratinocytes. *Archives of Virology*, 150, 145–151. <https://doi.org/10.1007/s00705-004-0487-1>

Albert, E., & Laimins, L. (2020). Regulation of the human papillomavirus life cycle by DNA damage repair pathways and epigenetic factors. *Viruses*, 12(7), 744. <https://doi.org/10.3390/v12070744>.

Albuquerque, K. S., Zoghbi, K. K., Gomes, N. B. N., Libânio, B. B., Souza, T. X., de Araújo, E. M., ... & Bernardo, G. C. O. (2022). Vaginal cancer: Why should we care? Anatomy, staging, and in-depth imaging-based review of vaginal malignancies focusing on MRI and PET/CT. *Clinical Imaging*, 84, 65–78. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2022.04.003>

Arbyn, M., Tommasino, M., Depuydt, C., & Dillner, J. (2014). Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *Journal of Pathology*, 234(4), 431–435. <https://doi.org/10.1002/path.4424>

Ashrafi, G. H., Tsirimonaki, E., Marchetti, B., O'Brien, P. M., Sibbet, G. J., Andrew, L., & Campo, M. S. (2002). Down-regulation of MHC class I by bovine papillomavirus E5 oncoproteins. *Oncogene*, 21(2), 248–259. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205008>

Baez, C. F., Gonçalves, M. T. V., da Rocha, W. M., Magalhães de Souza, L., Savassi-Ribas, F., de Oliveira Almeida, N.

K., ... Varella, R. B. (2019). Investigation of three oncogenic epithelio tropic viruses shows human papillomavirus in association with non-melanoma skin cancer. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38, 1129–1133. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03513-w>

Bakhtiyarizadeh, S., Hosseini, S. Y., Yaghoobi, R., Safaei, A., & Sarvari, J. (2017). Almost complete lack of human cytomegalovirus and human papillomaviruses genome in benign and malignant breast lesions in Shiraz, Southwest of Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(12), 3319. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.12.3319>

Balhara, N., Yadav, R., Ranga, S., Ahuja, P., & Tanwar, M. (2024). Understanding the HPV associated cancers: A comprehensive review. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 743.

Baricevic, I., He, X., Chakrabarty, B., Oliver, A. W., Bailey, C., Summers, J., ... Renehan, A. G. (2015). High-sensitivity human papillomavirus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: Different implications for vaccine prevention and prognosis. *European Journal of Cancer*, 51(6), 776–785. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.029>

Basukala, O., & Banks, L. (2021). The not-so-good, the bad, and the ugly: HPV E5, E6, and E7 oncoproteins in the orchestration of carcinogenesis. *Viruses*, 13(10), 1892. <https://doi.org/10.3390/v13101892>.

Bertoli, H. K., Rasmussen, C. L., Sand, F. L., Albieri, V., Norrild, B., Verdoodt, F., & Kjaer, S. K. (2019). Human papillomavirus and p16 in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vagina. *International Journal of Cancer*, 145(1), 78–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.31992>

Bhat, D. (2022). The ‘why and how’ of cervical cancers and genital HPV infection. *CytoJournal*, 19, 1–7. https://doi.org/10.4103/cytojournal.cytojournal_49_22

Blackford, A. N., & Jackson, S. P. (2017). ATM, ATR, and DNA-PK: The trinity at the heart of the DNA damage response. *Molecular Cell*, 66(6), 801–817. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.05.015>

Blanco, R., Carrillo-Beltrán, D., Muñoz, J. P., Corvalán, A. H., Calaf, G. M., & Aguayo, F. (2021). Human papillomavirus in breast carcinogenesis: A passenger, a cofactor, or a causal agent? *Biology*, 10(8), 804. <https://doi.org/10.3390/biology10080804>

Boon, S. S., Chen, Z., Li, J., Lee, K. Y., Cai, L., Zhong, R., & Chan, P. K. (2019). Human papillomavirus type 18 oncoproteins exert their oncogenicity in esophageal and tongue squamous cell carcinoma cell lines distinctly. *BMC Cancer*, 19(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6000-4>

Bossart, S., Daneluzzi, C., Moor, M. B., Hirzel, C., Heidemeyer, K., Seyed Jafari, S. M., ... Sidler, D. (2023). HPV vaccination in immunosuppressed patients with established skin warts and non-melanoma skin cancer: A single-institutional cohort study. *Vaccines*, 11(9), 1490. <https://doi.org/10.3390/vaccines11091490>

Bosch, F. X., & De Sanjosé, S. (2003). Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. *JNCI Monographs*, 2003(31), 3–13. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgg017>.

Bravo, I. G., & Alonso, Á. (2004). Mucosal human papillomaviruses encode four different E5 proteins whose chemistry and phylogeny correlate with malignant or benign growth. *Journal of Virology*, 78(24), 13613–13626. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.24.13613-13626.2004>

Budisan, L., Zanoaga, O., Braicu, C., Pirlog, R., Covaliu, B., Esanu, V., ... Berindan-Neagoe, I. (2021). Links between infections, lung cancer, and the immune system. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9394. <https://doi.org/10.3390/ijms22179394>

Burk, R. D., Harari, A., & Chen, Z. (2013). Human papillomavirus genome variants. *Virology*, 445, 232–243. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.07.018>

Campo, M. S., Graham, S. V., Cortese, M. S., Ashrafi, G. H., Araibi, E. H., Dornan, E. S., Miners, K., Nunes, C., & Man, S. (2010). HPV-16 E5 down-regulates expression of surface HLA class I and reduces recognition by CD8 T cells. *Virology*, 407(1), 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.07.044>

Castañero-Rodríguez, C., Honrubia, J. M., Gutiérrez-Álvarez, J., Sola, I., & Enjuanes, L. (2021). Viral PDZ binding motifs influence cell behavior through interaction with cellular proteins containing PDZ domains. In *PDZ-Mediated Interactions: Methods and Protocols* (pp. 217–236). Springer.

Cavalcante, J. R., Pinheiro, L. G. P., Almeida, P. R. C. D., Ferreira, M. V. P., Cruz, G. A., Campelo, T. A., ... Frota, C. C. (2018). Association of breast cancer with human papillomavirus (HPV) infection in Northeast Brazil: Molecular evidence. *Clinics*, 73, e496. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e496>

Chan, C. K., Aimagambetova, G., Ukybassova, T., Kongrtay, K., & Azizan, A. (2019). Human papillomavirus infection and cervical cancer: Epidemiology, screening, and vaccination—Review of current perspectives. *Journal of Oncology*, 2019, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2019/9521483>

Chen, Y., Gu, Y., Xiong, X., Zheng, Y., Liu, X., Wang, W., & Meng, G. (2022). Roles of the adaptor protein tumor necrosis factor receptor type 1-associated death domain protein (TRADD) in human diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153, 113467. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113467>

Chen, M. L., Wang, S. H., Wei, J. C. C., Yip, H. T., Hung, Y. M., & Chang, R. (2021). The impact of human papillomavirus infection on skin cancer: A population-based cohort study. *Oncologist*, 26(3), e473–e483. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0777>

Chen, X. S., Garcea, R. L., Goldberg, I., Casini, G., & Harrison, S. C. (2000). Structure of small virus-like particles assembled from the L1 protein of human papillomavirus 16. *Molecular Cell*, 5(3), 557–567. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80449-9](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80449-9)

Chen, H. C., Schiffman, M., Lin, C. Y., Pan, M. H., You, S. L., Chuang, L. C., ... CBCSP-HPV Study Group. (2011). Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(18), 1387–1396. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr318>

Coursey, T. L., & McBride, A. A. (2019). Hitchhiking of viral genomes on cellular chromosomes. *Annual Review of Virology*, 6, 275–296. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092818-015716>

Cubie, H. A. (2013). Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*, 445(1–2), 21–34.

Cubie, H. A., Cuschieri, K. S., & Tong, C. Y. W. (2012). Papillomaviruses and polyomaviruses. In D. Greenwood, M. Barer, R. Slack, & W. Irving (Eds.), *Medical Microbiology* (18th ed.). United Kingdom: Churchill Livingstone Elsevier.

Das, B. C., Hussain, S., Nasare, V., & Bharadwaj, M. (2008). Prospects and prejudices of human papillomavirus vaccines in India. *Vaccine*, 26(22), 2669–2679. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.03.079>

de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D., & Plummer, M. (2012). Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology*, 13(6), 607–615.

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

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

Demarco, M., Hyun, N., Carter-Pokras, O., Raine-Bennett, T. R., Cheung, L., Chen, X., Hammer, A., Campos, N., Kinney, W., Gage, J. C., Befano, B., Perkins, R. B., He, X., Dallal, C., Chen, J., Poitras, N., Mayrand, M.-H., Coutlee, F., Burk, R. D., ... Schiffman, M. (2020). A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine*, 22, 100293. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100293>

de Sanjose, S., Quint, W. G., Alemany, L., Geraets, D. T., Klaustermeier, J. E., Lloveras, B., Tous, S., Felix, A., Bravo, L. E., Shin, H.-R., Vallejos, C. S., de Ruiz, P. A., Lima, M. A., Guimera, N., Clavero, O., Alejo, M., Llombart-Bosch, A., Cheng-Yang, C., Tatti, S. A., ... Bosch, F. X. (2010). Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: A retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet Oncology*, 11(11), 1048–1056. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70230-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8)

de Sanjose, S., Brotons, M., & Pavon, M. A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 47, 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.11.003>

Di Maio, D., & Petti, L. M. (2013). The E5 proteins. *Virology*, 445, 99–114. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.006>

Divya, C. S., & Pillai, M. R. (2006). Antitumor action of curcumin in human papillomavirus-associated cells involves downregulation of viral oncogenes, prevention of NFκB and AP-1 translocation, and modulation of apoptosis. *Molecular Carcinogenesis*, 45(5), 320–332. <https://doi.org/10.1002/mc.20184>

Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R., & Stanley, M. A. (2012). The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 30(Suppl 5), F55–F70. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083>

Doorbar, J. (2013). The E4 protein; structure, function and patterns of expression. *Virology*, 445, 80–98. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.07.008>

Doorbar, J., Egawa, N., Griffin, H., Kranjec, C., & Murakami, I. (2015). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in Medical Virology*, 25(Suppl 1), 2–23. <https://doi.org/10.1002/rmv.1822>

Doosti, M., Bakhshesh, M., Zahir, S. T., Shayestehpour, M., & Karimi-Zarchi, M. (2016). Lack of evidence for a relationship between high risk human papillomaviruses and breast cancer in Iranian patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(9), 4357–4361. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2016.17.9.4357>

Dreer, M., Fertey, J., van de Poel, S., Straub, E., Madlung, J., Macek, B., Iftner, T., & Stubenrauch, F. (2016). Interaction of NCOR/SMRT repressor complexes with papillomavirus E8^{E2C} proteins inhibits viral replication. *PLoS Pathogens*, 12(2), e1005556. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005556>

Dufour, X., Beby-Defaux, A., Agius, G., & Lacau St Guily, J. (2012). HPV and head and neck cancer. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 129(1), 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2011.05.004>

Đukić, A., Lulić, L., Thomas, M., Skelin, J., Bennett Saidu, N. E., Gree, M., & Tomaić, V. (2020). HPV oncoproteins and the ubiquitin-proteasome system: A signature of malignancy? *Pathogens*, 9(2), 133. <https://doi.org/10.3390/pathogens9020133>.

Đukić, A. (2023). Interactions of HPV E6 oncoproteins with binding partners: Implications on E6 stability and cellular functions (Doctoral dissertation). University of Rijeka, Department of Biotechnology.

Gannon, O. M., Antonsson, A., Milevskiy, M., Brown, M. A., Saunders, N. A., & Bennett, I. C. (2015). No association between

HPV positive breast cancer and expression of human papilloma viral transcripts. *Scientific Reports*, 5(1), 18081. <https://doi.org/10.1038/srep18081>

Gheit, T. (2019). Mucosal and cutaneous human papillomavirus infections and cancer biology. *Frontiers in Oncology*, 9, 355. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00355>

GLOBOCAN. (2020). The Global Cancer Observatory: Cancer Today. Retrieved June 21, 2022, from <https://gco.iarc.fr/>

Goodwin, E. C., Yang, E., Lee, C.-J., Lee, H.-W., DiMaio, D., & Hwang, E.-S. (2000). Rapid induction of senescence in human cervical carcinoma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20), 10978–10983. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.20.10978>

Gupta, S., Kumar, P., & Das, B. C. (2023). Challenges and opportunities to making Indian women cervical cancer-free. *Indian Journal of Medical Research*, 158(56), 470–475. https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_724_23

Gupta, I., Ulamec, M., Peric-Balja, M., Ramic, S., Al Moustafa, A. E., Vranic, S., & Al-Farsi, H. F. (2021). Presence of high-risk HPVs, EBV, and MMTV in human triple-negative breast cancer. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17(11), 4457–4466. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1910719>

Harima, Y., Sawada, S., Nagata, K., Sougawa, M., & Ohnishi, T. (2002). Human papillomavirus (HPV) DNA associated with prognosis of cervical cancer after radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 52(5), 1345–1351. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)02501-3](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)02501-3)

Hillman, R. J., Garland, S. M., Gunathilake, M. P., Stevens, M., Kumaradevan, N., Lemech, C., ... & Tabrizi, S. N. (2014). Human papillomavirus (HPV) genotypes in an Australian sample of anal cancers. *International Journal of Cancer*, 135(4), 996–1001. <https://doi.org/10.1002/ijc.28683>

Huang, J. Y., Lin, C., Tsai, S. C. S., & Lin, F. C. F. (2022). Human papillomavirus is associated with adenocarcinoma of the lung: A population-based cohort study. *Frontiers in Medicine*, 9, 932196. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.932196>

Hufbauer, M., Cooke, J., van der Horst, G. T., Pfister, H., Storey, A., & Akgül, B. (2015). Human papillomavirus mediated inhibition of DNA damage sensing and repair drives skin carcinogenesis. *Molecular Cancer*, 14(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0374-4>

IARC. (2022). IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans [Online database]. Retrieved June 21, 2022, from <https://monographs.iarc.who.int/>

Jayraj, A. S., & Singhal, S. (2024). The beginning of the end for cervical cancer in India. *International Journal of Gynecologic Cancer*. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2024-00000>

Jee, B., Yadav, R., Pankaj, S., & Shahi, S. K. (2021). Immunology of HPV-mediated cervical cancer: Current understanding. *International Reviews of Immunology*, 40(5), 359–378. <https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1904320>

Karnosky, J., Dietmaier, W., Knuettel, H., Freigang, V., Koch, M., Koll, F., ... Schulz, C. (2021). HPV and lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Reports*, 4(4), e1350. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1350>

Kortekaas, K. E., Bastiaannet, E., van Doorn, H. C., van Steenwijk, P. J. D. V., Ewing-Graham, P. C., Creutzberg, C. L., ... van Poelgeest, M. I. (2020). Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecologic Oncology*, 159(3), 649–656. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.07.027>

Krump, N. A., & You, J. (2018). Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans. *Nature Reviews Microbiology*, 16(11), 684–698. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0064-6>

Malhone, C., Longatto-Filho, A., & Filassi, J. R. (2018). Is human papillomavirus associated with breast cancer? A review of the molecular evidence. *Acta Cytologica*, 62(3), 166–177. <https://doi.org/10.1159/000489539>

Männle, H., Osorio, B., Momm, F., & Münstedt, K. (2021). Is there an association between vaginal cancer and genital prolapse? A data-analysis and review of the literature. *International Journal of Oncology Research*, 4, 027. <https://doi.org/10.2174/2667599404666210915095122>

Maréchal, A., & Zou, L. (2013). DNA damage sensing by the ATM and ATR kinases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(9), a012716. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012716>

Martínez-Bailón, C., Mantilla-Morales, A., Méndez Matías, G., Alvarado-Cabrero, I., Maldonado-Rodríguez, R., Quintero-Becerra, J., ... & Piña-Sánchez, P. (2019). Human papillomavirus genotypes and P16INK4A expression in squamous penile carcinoma in Mexican patients. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4179-3>

Mbuya, W., Held, K., Mcharo, R. D., Haule, A., Mhizde, J., Mnkai, J., ... Geldmacher, C. (2021). Depletion of human papillomavirus E6- and E7-oncoprotein-specific T-cell responses in women living with HIV. *Frontiers in Immunology*, 12, 4473. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.739639>

McBride, A. A. (2017). Mechanisms and strategies of papillomavirus replication. *Biological Chemistry*, 398(9), 919–927. <https://doi.org/10.1515/hsz-2017-0113>

McBride, A. A. (2013). The Papillomavirus E2 proteins. *Virology*, 445, 57–79. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.06.006>

Mesri, E. A., Feitelson, M. A., & Munger, K. (2014). Human viral oncogenesis: A cancer hallmarks analysis. *Cell Host &*

Microbe, 15(3), 266–282.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.011>

Meulendijks, D., Tomaso, N. B., Dewit, L., Smits, P. H. M., Bakker, R., Van Velthuysen, M. L., ... & Cats, A. (2015). HPV-negative squamous cell carcinoma of the anal canal is unresponsive to standard treatment and frequently carries disruptive mutations in TP53. *British Journal of Cancer*, 112(8), 1358–1366.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2015.48>

Merlo, A. S. (2020). Modern treatment of vulvar cancer. *Radiology and Oncology*, 54(4), 371. <https://doi.org/10.2478/raon-2020-0033>

Mirzaei, H., Khodadad, N., Karami, C., Pirmoradi, R., & Khanizadeh, S. (2020). The AP-1 pathway: A key regulator of cellular transformation modulated by oncogenic viruses. *Reviews in Medical Virology*, 30(1), e2088. <https://doi.org/10.1002/rmv.2088>

Moody, C. A., & Laimins, L. A. (2010). Human papillomavirus oncoproteins: Pathways to transformation. *Nature Reviews Cancer*, 10(8), 550–560. <https://doi.org/10.1038/nrc2886>

Morris, V. K., Rashid, A., Rodriguez-Bigas, M., Das, P., Chang, G., Ohinata, A., ... Eng, C. (2015). Clinicopathologic features associated with human papillomavirus/p16 in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *The Oncologist*, 20(11), 1247–1252.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0157>

Muñoz, N. (2003). International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine*, 348(6), 518–527. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641>

Nelson, C. W., & Mirabello, L. (2023). Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour*

Virus Research, 15, 200258.
<https://doi.org/10.1016/j.tvr.2023.200258>

Nelson, R. A., & Lai, L. L. (2017). Elevated risk of human papillomavirus-related second cancers in survivors of anal canal cancer. *Cancer*, 123(20), 4013–4021.
<https://doi.org/10.1002/cncr.30772>

Nielsen, A., Iftner, T., Nørgaard, M., Munk, C., Junge, J., & Kjaer, S. K. (2012). The importance of low-risk HPV infection for the risk of abnormal cervical cytology/histology in more than 40,000 Danish women. *Sexually Transmitted Infections*, 88(8), 627–632.
<https://doi.org/10.1136/sextrans-2011-050282>

O'Connor, M. J. (2015). Targeting the DNA damage response in cancer. *Molecular Cell*, 60(4), 547–560.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.09.029>

Okunade, K. S. (2020). Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40(5), 602–608.
<https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1684656>

Olcese, V. A., Chen, Y., Schlegel, R., & Yuan, H. (2004). Characterization of HPV16 L1 loop domains in the formation of a type-specific, conformational epitope. *BMC Microbiology*, 4, 29.
<https://doi.org/10.1186/1471-2180-4-29>

Olusola, P., Banerjee, H. N., Philley, J. V., & Dasgupta, S. (2019). Human papillomavirus-associated cervical cancer and health disparities. *Cells*, 8(6), 622. <https://doi.org/10.3390/cells8060622>

Oyouni, A. A. A. (2023). Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. *Journal of Infection and Public Health*, 16(4), 626–631.

Pal, A., & Kundu, R. (2020). Human papillomavirus E6 and E7: The cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Frontiers in Microbiology*, 10, 510168.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03110>

Parkin, D. M. (2006). The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*, 118(12), 3030–3044. <https://doi.org/10.1002/ijc.21731>

Piipponen, M., Riihilä, P., Nissinen, L., & Kähäri, V. M. (2021). The role of p53 in progression of cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancers*, 13(18), 4507. <https://doi.org/10.3390/cancers13184507>

Prabhu, P. R., Carter, J. J., & Galloway, D. A. (2022). B cell responses upon human papillomavirus (HPV) infection and vaccination. *Vaccines*, 10(6), 837. <https://doi.org/10.3390/vaccines10060837>

Rafael, T. S., Rotman, J., Brouwer, O. R., van der Poel, H. G., Mom, C. H., Kenter, G. G., ... Jordanova, E. S. (2022). Immunotherapeutic approaches for the treatment of HPV-associated (Pre-) Cancer of the cervix, vulva, and penis. *Journal of Clinical Medicine*, 11(4), 1101117. <https://doi.org/10.3390/jcm11041117>

Sakakibara, N., Chen, D., & McBride, A. A. (2013). Papillomaviruses use recombination-dependent replication to vegetatively amplify their genomes in differentiated cells. *PLoS Pathogens*, 9(7), e1003321. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003321>

Salama, A. M., Momeni-Boroujeni, A., Vanderbilt, C., Ladanyi, M., & Soslow, R. A. (2022). Molecular landscape of vulvovaginal squamous cell carcinoma: New insights into molecular mechanisms of HPV-associated and HPV-independent squamous cell carcinoma. *Modern Pathology*, 35(2), 274–282. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00811-x>

Salambanga, C., Zohoncon, T. M., Traoré, I. M. A., Ouedraogo, R. A., Djigma, W. F., Ouédraogo, C., & Simporé, J. (2019). Forte prévalence de l'infection au papillomavirus humain (HPV) à haut risque chez les femmes sexuellement actives dans la ville de Ouagadougou, Burkina Faso. *Médecine et Santé Tropicales*, 29(3), 302–305. <https://doi.org/10.1684/mst.2019.0707>

Sarabia-Vega, V., & Banks, L. (2020). Acquisition of a phospho-acceptor site enhances HPV E6 PDZ-binding motif functional promiscuity. *Journal of General Virology*, 101(9), 954–962. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001435>

Scarth, J. A., Patterson, M. R., Morgan, E. L., & Macdonald, A. (2021). The human papillomavirus oncoproteins: A review of the host pathways targeted on the road to transformation. *Journal of General Virology*, 102(3), 001540. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001540>

Schabath, M. B., & Cote, M. L. (2019). Cancer progress and priorities: Lung cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 28(10), 1563–1579. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0463>

Schlenker, B., & Schneede, P. (2019). The role of human papillomavirus in penile cancer prevention and new therapeutic agents. *European Urology Focus*, 5(1), 42–45. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.07.002>

Shah, S. D., Doorbar, J., & Goldstein, R. A. (2010). Analysis of host–parasite incongruence in papillomavirus evolution using importance sampling. *Molecular Biology and Evolution*, 27(6), 1301–1314. <https://doi.org/10.1093/molbev/msq015>

Sigaroodi, A., Nadji, S. A., Naghshvar, F., Nategh, R., Emami, H., & Velayati, A. A. (2012). Human papillomavirus is associated with breast cancer in the north part of Iran. *The Scientific World Journal*, 2012, 1–6. <https://doi.org/10.1100/2012/796060>

Smith, J. A., White, E. A., Sowa, M. E., Powell, M. L. C., Ottinger, M., Harper, J. W., & Howley, P. M. (2010). Genome-wide siRNA screen identifies SMCX, EP400, and Brd4 as E2-dependent regulators of human papillomavirus oncogene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(8), 3752–3757. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914818107>

Snow, J. A., Murthy, V., Dacus, D., Hu, C., & Wallace, N. A. (2019). β -HPV 8E6 attenuates ATM and ATR signaling in response to UV damage. *Pathogens*, 8(4), 267. <https://doi.org/10.3390/pathogens8040267>

Stanley, M., Lowy, D. R., & Frazer, I. (2006). Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine*, 24(Suppl 3), S106–S113. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.110>

Stelzle, D., Tanaka, L. F., Lee, K. K., Khalil, A. I., Baussano, I., Shah, A. S., ... Dalal, S. (2021). Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *The Lancet Global Health*, 9(2), e161–e169. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30390-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30390-5)

Stier, E. A., Chigurupati, N. L., & Fung, L. (2016). Prophylactic HPV vaccination and anal cancer. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(6), 1348–1351. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1153720>

Stuebs, F. A., Gass, P., Dietl, A. K., Schulmeyer, C. E., Adler, W., Geppert, C., ... Koch, M. C. (2021). Human papillomavirus genotype distribution in women with premalignant or malignant lesions of the uterine cervix. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 304, 751–758. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06243-9>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Thomas, A., Necchi, A., Muneer, A., Tobias-Machado, M., Tran, A. T. H., Van Rompuy, A. S., & Albersen, M. (2021). Penile cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00416-w>

Vanthoor, J., Vos, G., & Albersen, M. (2021). Penile cancer: Potential target for immunotherapy? *World Journal of Urology*, 39, 1405–1411. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03432-6>

Vats, A., Trejo-Cerro, O., Thomas, M., & Banks, L. (2021). Human papillomavirus E6 and E7: What remains? *Tumour Virus Research*, 11, 200213. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2021.200213>

Wang, Y., Zeng, G., & Jiang, Y. (2020). The emerging roles of miR-125b in cancers. *Cancer Management and Research*, 12, 1079. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S239518>

White, E. A., Sowa, M. E., Tan, M. J. A., Jeudy, S., Hayes, S. D., Santha, S., & Howley, P. M. (2012). Systematic identification of interactions between host cell proteins and E7 oncoproteins from diverse human papillomaviruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(5), E260–E267. <https://doi.org/10.1073/pnas.1120033109>

Willemssen, A., & Felez-Sánchez, M. (2019). Genome plasticity in papillomaviruses and de novo emergence of E5 oncogenes. *Genome Biology and Evolution*, 11(6), 1602–1617. <https://doi.org/10.1093/gbe/evz095>

Xu, H., Lin, A., Chen, Y. H., Dong, S., Shi, S., Yu, W., & Yan, W. H. (2017). Prevalence characteristics of cervical human papillomavirus (HPV) genotypes in the Taizhou area, China: A cross-sectional study of 37,967 women from the general population. *BMJ Open*, 7(6), e014135. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014135>

Yhim, H. Y., Lee, N. R., Song, E. K., Kwak, J. Y., Lee, S. T., Kim, J. H., ... Yim, C. Y. (2011). The prognostic significance of tumor human papillomavirus status for patients with anal squamous cell carcinoma treated with combined chemoradiotherapy. *International Journal of Cancer*, 129(7), 1752–1760. <https://doi.org/10.1002/ijc.25917>

Yu, L., Majerciak, V., & Zheng, Z.-M. (2022). HPV16 and HPV18 genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4943. <https://doi.org/10.3390/ijms23094943>

Yu, Y. B., Wang, Y. H., Yang, X. C., Zhao, Y., Wang, M. L., Liang, Y., & Niu, H. T. (2019). The relationship between human papillomavirus and penile cancer over the past decade: A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Andrology*, 21(4), 375. https://doi.org/10.4103/aja.aja_24_19

Zhang, J., Yu, G., Yang, Y., Wang, Y., Guo, M., Yin, Q., & Wang, H. (2022). A small-molecule inhibitor of MDMX suppresses cervical cancer cells via the inhibition of the E6-E6AP-p53 axis. *Pharmacological Research*, 177, 106128. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106128>

Zhou, L. (2021). Profiling substrate proteins of Ring and RBR type E3 ligases by orthogonal ubiquitin transfer and the development of a peptide activator targeting HECT-type E3 ligase. *Journal of Biological Chemistry*.

Zou, J., Li, Y., Chen, T., & Zhu, C. (2024). An E7-retinoblastoma protein pathway mechanism may account for the higher carcinogenic ability of HPV16 over HPV58 in cervical cancer. *Translational Cancer Research*, 13(4).

BÖLÜM III

Yeni Tüberküloz Biyobelirteçlerinin Geliştirilmesi, Cevap miRNA mı?

Didem ÖZGÜR

1.Giriş

TB (Tüberküloz), *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTC) bakterisinin sebep olduğu bir solunum yolu hastalığıdır. TB, 2023 yılında 1,2 milyondan fazla ölüme neden olarak küresel bir tehdit olmaya devam etmektedir (Anonim,2024). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) "TB'yi Sonlandırma Stratejisi", küresel TB yükünün hafifletilmesi maksadıyla erken tanı, önleme ve tedavinin desteklenmesi kapsamında yeni araçların geliştirilmesini ihtiyaç duyulduğunu kabul etmektedir. TB kontrolü için doğru ve erken tanı esastır. Tanıdaki gecikmeler, enfeksiyonun toplum içinde yayılması ile yerel ve küresel hastalık kontrolünün engellenmesine sebep olur. Mevcut TB tanı yöntemleri, kaliteli balgam örneklerine dayanmaktadır. Bu durum özellikle yaşlılarda ve küçük çocuklarda zordur. Aerosol oluşumuna neden olan balgam çıkartma işlemi sağlık çalışanlarının maruz kalmasına ve hastalığın daha fazla yayılmasına sebep olur. Kültür veya PCR yöntemleriyle dolaşımdaki MTC'nin güvenilir bir şekilde tespit edilmesine yönelik çalışmalarda test duyarlılıklarını yükseltme arayışına girilmiştir

(Ahmed&ark.,1998). MTC latent TB enfeksiyonu (LTBI) olarak bilinen ve konak hücreler içinde on yıllar boyunca potansiyel olarak uykuda kalabilme veya latent faza girebilme özelliğindedir. Dünya nüfusunun dörtte birinin LTBI'ye sahip olduğu tahmin edilmekte olup bakteriyi taşıyanların %90'ından fazlası asemptomatik olup aktif bulaş özelliği sergilememektedir (Marks&ark.,2018). Dolaşımdaki antikorlar ve antijen spesifik T hücre yanıtları, TB enfeksiyonuna işaret etmek ile birlikte aktif hastalık ile latent bulaş veya BCG aşılması arasındaki ayrımı belirtme yeteneğinden mahrumdur.

Biyobelirteçler, bir durum veya hastalığın biyolojik göstergeleridir. Konak biyobelirteçleri, patojen tanımlamasının elverişli veya mümkün olmadığı durumlarda sıklıkla tanı aracı olarak kullanılır. Dolaşımdaki hemoglobin A1c seviyelerine dayalı Tip 2 Diyabetin tanımlaması buna bir örnektir (Choi&ark.,2011). TB hastalığının tanısında kullanılacak bir biyobelirteç, istikrarlı, kolay ölçülebilir ve özgül olmalıdır. Dolaşımdaki biyobelirteçler, kan örneklemenin asgari seviyede invaziv olması, rutin olarak yapılması ve tüm bireylerden kolayca elde edilebilmesi nedeniyle tanı testleri için cazip bir seçenektir. Çalışmalar ayrıca tükürük, plevral efüzyonlar ve idrardaki biyobelirteçlerin tanımlanmasının kullanılabilirliğini incelemektedir (Wang&ark.,2017; Wang&ark.,2018). Uygun biyobelirteçler, yaş, cinsiyet, etnik köken ve komorbiditeler gibi biyobelirteç tanımlamasını etkileyebilecek etkenlere karşı dirençli olmalıdır. Gerekli duyarlılık veya özgüllüğe sahip tek bir konak belirteci çalışmalarda tanımlanmamış olup bir dizi çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Sağlam bir biyobelirteç, aktif TB hastalığını sağlıklı bireylerden, latent bulaştan ve diğer solunum yolu patolojik durumlarına sahip olanlardan ayırt edebilmelidir (Jacobs&ark., 2016).

2.Güncel Tüberküloz Tanı Biyobelirteçleri

Günümüzde Aktif TB'nin kesin tanısı balgam mikroskopisi veya kültüre dayanmakta olup PCR GeneXpert® kullanılmaktadır. Mikroskopi, nispeten kolay ve ucuz olmasına rağmen duyarlılık

açısından yetersiz olup hastaların üçte birinde tanı koydurtamaz (Hepple &ark.,2012). Bu da yukarıda tartışıldığı gibi balgam mikroskopisinin tehlikelerine ilave bir durumdur. Ayrıca mikroskopi, ileri hastalık örnekleriyle optimal olarak etkilidir. Kültür, TB tanısı için altın standart olarak kullanılmaya devam edilmek ile birlikte M. tuberculosis'in yavaş çoğalma süresi nedeniyle sonuç alınması 6 hafta kadar sürebilir (James&ark.,2000). Ayrıca ocuklar dahil birçok aktif TB hastası balgam üretemez veya M. tuberculosis pozitif balgam vermez (Banada &ark.,2016). GeneXpert®, MTC DNA'sını ~2 saat içinde tanıma avantajına sahip hızlı bir PCR tabanlı tanı testi olarak rifampisin dirençli suşları da tespit eder. GeneXpert® analiz için yeterli balgam rneği, ekipman ve pahalı kartuşlar gerektirir. Endemik bölgelerde sınırlı laboratuvar imkanları ve düşük maliyet ile kan, idrar veya tükürük gibi kolayca erişilebilen balgam dışı örnekler kullanılarak gerçekleştirilecek yeni bir tanı testinin geliştirilmesi TB tanı olasılığını artıracaktır. Konak biyobelirteçleri, bu testin geliştirilmesi için uygun bir alternatif olabilir.

3.Biyobelirteç Olarak miRNA

Birçok hastalık ortamında, konak mikroRNA (miRNA) ekspresyonundaki değişikliklerin tanı potansiyeline sahip olduğu iyi bilinmektedir. Farklı kanserlerin tamısında miRNA panellerinin biyobelirteç potansiyelini değerlendiren klinik deneyler halihazırda devam etmekte olup bu teknolojinin bulaşıcı hastalık teşhisi için de kullanılabileceği umulmaktadır (Zheng&ark.2013). miRNA'lar, yaklaşık 22 nükleotid uzunluğuunda kısa ve kodlamayan RNA molekülleridir. miRNA'lar, genellikle ekstraselüler veziküller içinde veya Argonaut proteinlerine bağlı olarak bulunur ve oldukça istikrarlıdır. Bu istikrar, donma çözülme döngüleri ve uzun süreli saklama boyunca korunduğuundan miRNA'ların klinik hastalıklar için mkemmел işaretleyiciler olabileceğini gösterilmiştir (Balzano&ark 2015; Glinge&ark., 2017).

Bugüne kadar 2000'den fazla insan miRNA'sı bilgisayar tabanlı simülasyon analizi ile tanımlanmış ancak bunların birçoğu

henüz deneysel olarak doğrulanmamıştır. miRNA'lar post-transkripsiyonel gen düzenlemesini modüle ederler. miRNA'lar, mRNA'ya eksik bir tamamlayıcılıkla bağlanabilir ve bu durum da bireysel bir miR'in birden fazla potansiyel bağlanma hedefi olabileceği ile birden fazla genin işlevini modüle edebileceği anlamına gelir. Bireysel miRNA'ların kimlikleri ve işlevleri hâlâ aydınlatılmaya çalışılmakta olsa da miRNA'ların protein kodlayan genomun %60'ına kadarını düzenleyebileceği tahmin edilmektedir (Akhtar&ark.,2016; Friedman&ark., 2009).

4.Tüberküloz Biyobelirteçi Olarak MiRNA İle İlgili Güncel Bilgiler

Tüberküloz hastalığı, birçok miRNA'nın ekspresyonunu değiştirebilse de tek bir miRNA'nın tüberküloz patogenezi üzerindeki rolü tam olarak belirlenmemiştir. Bugüne kadar yapılan yayınlar, bireysel miRNA'ların ifade profillerinde belirgin farklılıklar bildirmiştir. Bu durumun küçük örneklem boyutu, test yöntemi, örnek toplama zamanına bağlı miRNA düzeylerindeki değişiklik, hastalık derecesi, yaş, cinsiyet, etnik köken, diğer eşlik eden hastalıklar veya çevresel faktörlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı henüz netleştirilememiştir.

4.1. Dolaşımdaki tüberküloz biyobelirteçleri

Kanın rutin olarak toplanması ve örneklemesi göreceli olarak invaziv olmadığından dolayı cazip bir tanı hedefidir. Plevral sıvı toplamak kana kıyas ile oldukça invazivdir. Benzer şekilde, kandan spesifik hücre tiplerini izole etmek, uzman bilgisi ve teknik ekipman gerektirirken sağlık çalışanlarının uygulayıp okuyabileceği hızlı ve basit bir tanı sağlaması da olası değildir.

Yapılan çalışmalarda TB enfeksiyonu sırasında rol aldığı düşünülen 894 miRNA bildirilmiştir. Araştırmalar ilginç bir şekilde seçilen miRNA'ların yalnızca bir kısmının daha büyük doğrulama çalışmalarında anlamlı bir şekilde düzenlenmiş olarak kaldığını bildirmektedir. Gerçekten de qPCR ile analiz edilen toplam 143 miRNA'dan yalnızca 53'ünün TB hastalarında kontrol vakalarına

kıyas ile anlamlı şekilde düzenlendiği bildirilmiş olup yalnızca 8 miRNA (miR-20b, 21-5p, 22-3p, 26a, 29a-5p, 29c-3p, 155 ve 378a-3p) iki veya daha fazla çalışmada tanımlanmıştır. Bireylerdeki miRNA ekspresyon profillerini etkileyebilecek birçok faktör bulunmaktadır. Farklılıklar, etnik veya çevresel faktörlerden, mikrobiyom profillerinden, eşzamanlı helmint enfeksiyonlarından, HIV durumundan, TB hastalığının yaygınlığından, yaş, cinsiyet veya diyabet gibi ek hastalıklardan kaynaklanabilir. Bu faktörlerin ekspresyon profillerini nasıl etkilediğini açıklığa kavuşturmak için miRNA ekspresyonunu potansiyel ortak faktörler açısından inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Gelecekteki tanı çalışmalarında öne çıkan bir miRNA imzasının henüz net bir şekilde tanımlanmamış olması açıkça görülmektedir. Rapor edilen çalışmalarda yer alsa da farklı popülasyonlar arasında aynı miRNA profillerini karşılaştıran ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut verilere göre, bir miRNA'nın TB hastalarını sağlıklı bireylerden ayırt etmek için yeterli olmadığı açıktır (Wagh&ark.,2017; Latorre&ark.,2015).

4.2.miRNA'nın TB biyobelirteçleri olarak dezavantajları

TB tanısı için miRNA biyobelirteç paneli geliştirilmesi açısından benzer yöntemleri ve hasta verilerini kullanan çoğu çalışmanın miRNA ekspresyon sonuçları arasındaki tutarsızlıklar sorun teşkil etmektedir. Bu değişkenliğin bir kısmı hasta gruplarının yaş, etnik ve çevresel geçmişleri veya hastalık ilerleme aşamaları gibi farklılıklara atfedilebilir. Atipik Mycobacterium suşlarının dolaşımdaki farklı miRNA'ları indükleyebileceği dikkate alınması gereken bir husustur. İki farklı klinik M. tuberculosis izolatu ile enfekte edilen THP-1 hücrelerinde miRNA ekspresyonunu değerlendiren bir in vitro çalışmada 14 farklı düzenlenmiş miRNA tanımlamıştır (Duffy&ark.,2018). Yapılan bir çalışmada ilaca duyarlı (n = 60) ve MDR TB hastalarının (n = 42) serumlarındaki miRNA'ları değerlendirerek miR-4433-5p ve 424-5p ekspresyonlarında farklılıklar bulmuştur (Wang&ark., 2016). Gelecekteki çalışmaların, farklı M. tuberculosis suşlarının miRNA profillerini etkileyip etkilemediğini değerlendirmesi gerekecektir.

İdeal olarak, bir miRNA biyobelirteç profilinin bu faktörlerin üstesinden gelecek kadar sağlam olması gerekir. TB tanısı için yeni miRNA biyobelirteç adaylarının sayısı oldukça fazladır fakat bu belirteçlerin doğrulanması ve klinik uygulamalarında ciddi eksiklikler mevcuttur. TB hastalığı için yeni biyobelirteçler yeterli örnek boyutları ve analiz yöntemlerinin tutarlılığı olmadan belirsiz kalmaya devam edecektir.

5.Sonuç

miRNA tespitine yönelik yeni saha teknolojilerinin geliştirilmesi, aktif TB hastalığının tanısı ve tedaviye yanıtın izlenmesi için en uygun miRNA panelini belirlemek amacıyla ek araştırmalara ihtiyaç vardır. DSÖ, TB için balgam dışı tanı testlerinde minimum %90 duyarlılık ve %70 özgüllük hedefleyen ürün profilleri yayınlamıştır. Yapılan bir çalışmada gen ekspresyon profillerinin bu kriterleri karşılayacak tanı kapasitesine sahip olduğunu öne sürülmüştür (Warsinske&ark.,20199. miRNA profillerinin TB tanı biyobelirteçleri olarak doğrulanması maksadıyla daha fazla araştırma ve miRNA tanı panellerinin geliştirilmesi gerekecektir. TB hastalığında dolaşımdaki miRNA ekspresyonuna eşlik eden hastalıklar, etnik köken ve çevresel faktörlerin etkilerinin daha fazla araştırılması, bir miRNA biyobelirteç panelinin TB tanısı için geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. Yeni tanımlar, DSÖ'nün 'TB'yi Bitir' stratejisini başarmak için çok önemlidir. Bir miRNA biyobelirteci bu hedeflere ulaşmada cazip bir seçenek olmaya devam etmektedir.

Kaynaklar

Ahmed, N., Mohanty, A. K., Mukhopadhyay, U., Batish, V. K., & Grover, S. (1998). PCR-based rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in blood from immunocompetent patients with pulmonary tuberculosis. *Journal of clinical microbiology*, 36(10), 3094-3095.

Akhtar, M. M., Micolucci, L., Islam, M. S., Olivieri, F., & Procopio, A. D. (2016). Bioinformatic tools for microRNA dissection. *Nucleic acids research*, 44(1), 24-44.

Banada, P. P., Naidoo, U., Deshpande, S., Karim, F., Flynn, J. L., O'Malley, M., ... & Alland, D. (2016). A novel sample processing method for rapid detection of tuberculosis in the stool of pediatric patients using the Xpert MTB/RIF assay. *PloS one*, 11(3), e0151980.

Balzano, F., Deiana, M., Dei Giudici, S., Oggiano, A., Baralla, A., Pasella, S., ... & Deiana, L. (2015). miRNA stability in frozen plasma samples. *Molecules*, 20(10), 19030-19040.

Choi, S. H., Kim, T. H., Lim, S., Park, K. S., Jang, H. C., & Cho, N. H. (2011). Hemoglobin A1c as a diagnostic tool for diabetes screening and new-onset diabetes prediction: a 6-year community-based prospective study. *Diabetes care*, 34(4), 944-949.

Duffy, F. J., Thompson, E., Downing, K., Suliman, S., Mayanja-Kizza, H., Boom, W. H., ... & GC6-74 Consortium. (2018). A serum circulating miRNA signature for short-term risk of progression to active tuberculosis among household contacts. *Frontiers in immunology*, 9, 661.

Friedman, R. C., Farh, K. K. H., Burge, C. B., & Bartel, D. P. (2009). Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome research*, 19(1), 92-105.

Glinge, C., Clauss, S., Boddum, K., Jabbari, R., Jabbari, J., Risgaard, B., ... & Tfelt-Hansen, J. (2017). Stability of circulating

blood-based microRNAs—pre-analytic methodological considerations. *PloS one*, 12(2), e0167969.

Hepple, P., Ford, N., & McNerney, R. (2012). Hepple-Microscopy compared to culture for the diagnosis of Tuberculosis in Induced Sputum samples; a systematic review.

James, B. W., Williams, A., & Marsh, P. D. (2000). The physiology and pathogenicity of *Mycobacterium tuberculosis* grown under controlled conditions in a defined medium. *Journal of applied microbiology*, 88(4), 669-677.

Jacobs, R., Tshela, E., Malherbe, S., Kriel, M., Loxton, A. G., Stanley, K., ... & Chegou, N. N. (2016). Host biomarkers detected in saliva show promise as markers for the diagnosis of pulmonary tuberculosis disease and monitoring of the response to tuberculosis treatment. *Cytokine*, 81, 50-56.

Latorre, I., Leidinger, P., Backes, C., Domínguez, J., de Souza-Galvão, M. L., Maldonado, J., ... & Meyerhans, A. (2015). A novel whole-blood miRNA signature for a rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 45(4), 1173-1176.

Marks, G. B., Nhung, N. V., Nguyen, T. A., Hoa, N. B., Khoa, T. H., Son, N. V., ... & Fox, G. J. (2018). Prevalence of latent tuberculous infection among adults in the general population of Ca Mau, Viet Nam. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 22(3), 246-251.

Warsinske, H., Vashisht, R., & Khatri, P. (2019). Host-response-based gene signatures for tuberculosis diagnosis: A systematic comparison of 16 signatures. *PLoS medicine*, 16(4), e1002786.

Wagh, V., Urhekar, A., & Modi, D. (2017). Levels of microRNA miR-16 and miR-155 are altered in serum of patients with tuberculosis and associate with responses to therapy. *Tuberculosis*, 102, 24-30.

Wang, C., Liu, C. M., Wei, L. L., Shi, L. Y., Pan, Z. F., Mao, L. G., ... & Li, J. C. (2016). A group of novel serum diagnostic biomarkers for multidrug-resistant tuberculosis by iTRAQ-2D LC-MS/MS and solexa sequencing. *International Journal of Biological Sciences*, 12(2), 246.

Wang, Y., Xu, Y. M., Zou, Y. Q., Lin, J., Huang, B., Liu, J., ... & Wang, X. Z. (2017). Identification of differential expressed PE exosomal miRNA in lung adenocarcinoma, tuberculosis, and other benign lesions. *Medicine*, 96(44), e8361.

Wang, J., Zhu, X., Xiong, X., Ge, P., Liu, H., Ren, N., ... & Guo, A. (2018). Identification of potential urine proteins and microRNA biomarkers for the diagnosis of pulmonary tuberculosis patients. *Emerging Microbes & Infections*, 7(1), 1-13.

WHO (2024). World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. (Erişim tarihi: 01.01.2024 <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>)

Zheng, H., Zhang, L., Zhao, Y., Yang, D., Song, F., Wen, Y., ... & Chen, K. (2013). Plasma miRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for ovarian cancer. *PloS one*, 8(11), e77853.

BÖLÜM IV

Viral Onkogenezde MikroRNA'ların Rolü

Burcu GÜRER GİRAY

1.Giriş

Viral enfeksiyonlar, insan kanserlerinin %20-25'ine neden olmakla birlikte bunlar içerisinde en çok araştırma konusu olanlar hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsünün (HCV) kalıcı enfeksiyonunun neden olduğu karaciğer kanseridir (Pagano&ark;2004). Bir çok kanser türü virüsler tarafından tetiklenebilir. Genetik materyali DNA olan HBV DNA'ya bağımlı DNA polimeraz kullanarak çoğalır (Zheng,2010). Buna karşılık, HCV, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz kullanarak çoğalan, zarflı, pozitif polariteli tek sarmallı bir RNA virüsüdür. HCV'nin genomik RNA'sı, konak hücreler tarafından hücrel mRNA'ya benzer şekilde çevrilebilir. MikroRNA'lar (miRNA'lar), tercihen hedef mRNA'ların 3'-UTR'leri ile etkileşime giren ve hedef mRNA'nın yıkımı ya da çeviri baskılanması yoluyla gen ekspresyonunu transkripsiyon sonrası seviyede düzenleyen küçük (yaklaşık 22 nükleotid) kodlamayan RNA molekülleridir. miRNA'ların bitkilerde, hayvanlarda ve bazı virüslerde bulunduğu tespit edilmiştir. miRNA'lar, hedef mRNA'larını 5' ucundaki sadece 6–8 nükleotidlik (çekirdek bölge) bir dizi aracılığıyla tanıyabilirler. miRNA

genlerinin %40'a kadarı protein kodlamayan genlerin intron ve ekzonları ya da protein kodlayan genlerin intronlarında bulunur. miRNA genleri genellikle RNA polimeraz II (Pol II) tarafından transkribe edilir ve 5' ucunda bulunan, poliA kuyruğuna poliadenillenmiş ve birincil transkript (pri-miRNA) oluşturmak için kesilmiş bir transkript üretir (Bartel,2004). Birkaç yüz ila binlerce nükleotid (nt) uzunluğundaki pri-miRNA'lar, olgun miRNA'yı içeren RNA saç tokası yapısını barındırır. Pri-miRNA'lar, çekirdekte çift sarmallı özgül ribonükleaz Drosha tarafından yaklaşık 70 nt uzunluğundaki öncül saç tokası şeklindeki miRNA'ya (pre-miRNA) dönüştürülür. Ortaya çıkan saç tokası şeklindeki pre-miRNA'lar, exportin 5/RAN-GTP kompleksi tarafından sitoplazmaya taşınır. Sitoplazmada pre-miRNA, olgun miRNA'nın bir çift sarmallı RNA oluşturacak şekilde kısa bir çift sarmallı RNA'ya ayrıldığı Dicer adı verilen başka bir çift sarmallı endonükleaz tarafından kesilir. Olgun miRNA, diğer hücresel proteinler ile bir RNA kaynaklı susturma kompleksi (RISC) içine dahil edilir. Ardından RISC'i hedef bölgelerine yönlendirerek hedef mRNA'nın doğrudan kesilmesi veya protein sentezini baskılayarak gen ekspresyonunu düzenler. Daha az yaygın olsa da RNA polimeraz III (Pol III), Pol II yerine, özellikle yukarı yönlü akışta Alu dizileri, tRNA'lar (tRNA'lar) ve memelilere özgü geniş aralıklı tekrar (MWIR) promotör birimlerine sahip olan bazı miRNA'ları uyarlayabilir (Sontheimer EJ, 2005).

Hücresel miRNA'ların embriyonik gelişim, hücre çoğalması, farklılaşma ve apoptoz dahil olmak üzere birçok biyolojik süreçte çeşitli roller oynadığı bildirilmiştir. Hücresel miRNA'lar, karaciğer kanseri, serviks kanseri ve nazofarengeal karsinom dahil olmak üzere birçok insan kanseri türünde anormal şekilde ekspre edilir (Kasinski& Slack, 2011). Bu miRNA'lar ya onkogen ya da tümör baskılayıcı olarak işlev görebilir ve bazıları kanser hastaları için potansiyel umut verici biyobelirteçlerdir. Araştırmalara göre, neredeyse tüm DNA tümör virüsleri viral mikroRNA'ları kodlarken, HCV dahil olmak üzere geniş bir RNA virüsü yelpazesinde henüz viral miRNA'lar tespit edilememiştir (Ghos, Mallick & Chakrabarti, 2009). Özgün viral miRNA'lar için kriterler arasında, viral

genomlardan türeyen ve hücrel miRNA'ların özelliklerini taşıyan miRNA'lar bulunmaktadır (Cullen,2011).

Viral miRNA ekspresyon paternleri, enfekte hücrenin doğası ve virus türüne göre değişiklik gösterebilir. Viral miRNA dizileri, hücrel miRNA dizilerinin aksine yüksek bir mutasyon oranına sahip olabilir. Genel olarak, viral miRNA'lar ve hücrel miRNA'lar çekirdek homolojisine sahip değildir; ancak bazı viral miRNA'lar hücrel miRNA'larla ortak çekirdek homolojisine sahip olabilir. Çoğu viral miRNA'nın fonksiyonu ve klinik önemi birçok viral miRNA tanımlanmış olmasına rağmen, henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Hücrel miRNA'lar, çeşitli viral genlerin ekspresyonunu modüle edebilir ve virüs-konak etkileşim ağında önemli bir rol oynar. Viral miRNA'lar, virüsleri hücrel antiviral yanıtlara karşı koruyabilir. Dahası, virüsler hücrel miRNA yolunu kendi avantajlarına kullanabilirler.

2.HBV ile İlişkili Kanserde miRNA'lar

Dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin önde gelen sıralamasında yer alan Hepatosellüler karsinom (HCC), yoğun alkol kullanımı, aflatoksin B1 ile kimyasal kirlenme, obezite, cinsiyet ve viral enfeksiyon gibi bir çok risk faktörüne bağlı olarak meydana gelebilir (Parkin & ark, 2005). HBV ve/veya HCV ile kronik enfeksiyon, HCC riskinin önemli ölçüde sorumludur (Hassan&ark.,2002). Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, miRNA'ları HBV ile ilişkili HCC'de yeni düzenleyiciler olarak vurgulamıştır.

Hemen hemen tüm DNA virüsleri kendi miRNA türlerini kodlarken, HBV kodlu miRNA'ların deneysel olarak doğrulanmadığı görülmektedir. Bir araştırma grubu, HBV kodlu miRNA adaylarını hesaplamalı yaklaşımlar kullanarak analiz etmiş ve HBV'nin varsayımsal olarak yalnızca bir aday pre-miRNA kodladığını bulmuştur. Bu pre-miRNA'dan türetilen olası olgun miRNA dizisi, insan genomundan 3'-UTR veritabanına karşı eşleştirildiğinde, şaşırtıcı bir şekilde viral miRNA dizisi için olası hedef olan hücrel transkriptlerin bulunmadığı görülmüştür. Viral

mRNA'lar arasında hedef araması, bir viral mRNA'nın viral miRNA tarafından hedeflendiğini ortaya çıkarmıştır (Jin&ark., 2007). Ancak bu miRNA'nın in vivo varlığı şüphelidir. Birincisi, bu miRNA yalnızca hesaplamalı analiz yoluyla taranmış ve herhangi bir deneysel doğrulama yapılmamıştır. İkincisi, bu miRNA'nın biyolojik işlevi ve HBV enfeksiyonu sürecindeki rolü daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. Son olarak, bu miRNA'nın işlevinin HBV enfeksiyonunun HCC'ye ilerlemesi ile ilişkili olup olmadığı belirsizdir. Bununla birlikte, bu çalışma, HBV'nin kendi gen ekspresyonunu kendi yararına düzenlemek için viral miRNA'ları kullanma olasılığını gündeme getirmektedir. HBV tarafından kodlanan viral miRNA'lar doğrulanmamış olsa da, HBV ürünlerinin hücrel miRNA ekspresyon profillerini değiştirdiği gösterilmiştir (Ura&ark., 2009). Plazma ve serumdaki birçok miRNA, HCC'nin tanısal ve prognostik belirteçleri olarak potansiyele sahip bulunmuştur. Tomimaru ve arkadaşları, HCC veya kronik hepatitli hastaları içeren çeşitli deneklerde plazma miR-21 seviyelerini ölçmüş ve HCC için küratif rezeksiyon sonrası plazma miR-21 seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (Tomimaru&ark., 2012). Ayrıca, HCC hastalarındaki miR-21 seviyeleri, kronik hepatitli hastalardan ve sağlıklı bireylerden önemli ölçüde yüksektir. Böylece, miR-21 yüksekliği, HCC varlığını sağlıklı bireylerden yüksek duyarlılık ve özgüllükle ayırt edebilir. Bu bağlamda, HCC'nin tanısında miR-21 yüksekliği iyi bilinen bir biyobelirteç olan α -fetoprotein (AFP)'den daha kullanışlı bir veri olabilir. Yapılan bir çalışmada sekanslama ve qRT-PCR yöntemleri kullanarak serum örneklerinde miRNA'ları taranmış ve doğrulamıştır (Li&ark.2010). Araştırmacılar 13 farklı miRNA'nın HBV vakalarını sağlıklı bireylerden doğru bir şekilde ayırt edebildiğini ve ayrıca HBV-pozitif HCC hastalarını HBV kronik enfeksiyonu olanlardan ayırabildiğini bulmuşlardır. Ayrıca, HCC'li hastaların serumunda ve sağlıklı bireylerde miRNA ekspresyonunun karşılaştırılmasında, HCC'li hastalardan alınan örneklerde, yalnızca HBV enfeksiyonu olan vakalarla karşılaştırıldığında 6 farklı miRNA'nın anlamlı şekilde ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Üç

farklı miRNA (miR-25, miR-375 ve let-7f) HCC vakalarını sağlıklı bireylerden ayırmak için kullanılabilir. HCC tanısında, miR-375'in ROC eğrisi altındaki alanı (AUC) 0.96 olarak ölçülmüştür (özgüllük: %96; duyarlılık: %100). Bu veriler, plazma ve serum miRNA'larının, HCC veya HBV-pozitif HCC'nin tespitinde umut verici adaylar olduğunu göstermektedir. Bazı miRNA'ların, serumda olduğu gibi karaciğer dokularında da düzensizleştiği gösterilmiştir. miR-145 ve miR-199b, sıklıkla malign displazi içeren karaciğer dokularında aşağı yönlü düzenlenir ve allelik kaybın çok az görüldüğü durumlarda bile miRNA düzensizliği, genetik değişikliklerden daha erken bir aşamada ortaya çıkabileceğine işaret eder. miR-145 ve miR-199b gibi miRNA'ların aşağı regülasyonu, erken kanser öncesi dönüşümün göstergesi olabilirken, miR-224'ün ilerleyici yukarı regülasyonu (upregulation), malign transformasyonun HCC'ye doğru ilerlediğini ima edebilir (Gao&ark., 2010). miR-145'in aşağı regülasyonu, tümör oluşmayan hücrelerin ölümsüzleşmesine katkıda bulunur ve miR-145'in aşırı ekspresyonu, hücre çoğalmasını ve göçünü inhibe eder. Bu nedenle, miR-145, HBV ile ilişkili hepatokarsinogenezisin erken aşamalarında aday bir tümör baskılayıcı miRNA olabilir. Birçok çalışma, miRNA ekspresyonunun HCC prognozunu öngörebileceğini göstermiştir. Li ve arkadaşları, miR-125b'nin yüksek ekspresyonunun hayatta kalma oranlarıyla ilişkili olduğunu ve miR-125b'nin düşük ekspresyonunun, HCC hücre hatlarında hücre büyümesini ve Akt fosforilasyonunu baskıladığını göstermiştir. miR-29a-5p, erken tümör nüksü görülen HCC hastalarında, erken nüks görülmeyenlere kıyasla yukarı yönlü düzenlendiği görülmüştür (Li&ark., 2008). Yapılan bir çalışmada 20 farklı miRNA'dan oluşan benzersiz bir metastaz imzası oluşturmuş ve bu imzanın, venöz metastazlı HCC dokularını, metastazsız soliter tümörlerden önemli ölçüde ayırabildiğini göstermiştir. Buna karşılık, bu miRNA'lar kanserli olmayan karaciğer dokularında tespit edilememiştir. Bu yeni bulgular, HBV ile ilişkili HCC'nin tanı ve tedavisinde büyük klinik değere sahip olabilir (Budhu&ark 2008).

Hücrel miRNA'lar HBV replikasyonunu doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilir ve bu durum kronik hepatit B'nin (CHB) hepatoselüler karsinoma (HCC) ilerlemesini etkiler. Örneğin, Li ve arkadaşları, HBV'ye bağlı olarak miR-122 baskılanmasını sağlayan fazla HBV transkriptlerinin varlığını göstermiştir (Li&aark.2013). Araştırmacılar ayrıca pitüiter tümör-dönüştürücü gen 1 bağlanma faktörünü (PBF) miR-122'nin bir hedefi olarak tanımlamış ve HBV replikasyonunun PBF seviyelerini belirgin şekilde artırdığını göstermiştir. Ayrıca miR-122 seviyelerinin azalıp PBF, CHB ve HCC'de yukarı yönlü arttığı bildirilmiş. miR-122, viral hedef dizisine bağlanarak HBV replikasyonunu baskılayabilir. Yapılan çalışmalar aşırı ekspresyon, PBF'nin HCC hücrelerinin çoğalmasında ve invazyonunu artırdığını ve PBF'nin susturulmasının in vivo HCC tümör büyümesinde önemli bir azalmaya yol açtığını ortaya koymuştur. CHB ve HCC'de kötü huylu hepatosit büyümesi ve istilasını kolaylaştıran yeni bir HBV mRNA-miR-122-PBF düzenleyici yolunu tanımlamıştır. HBV replikasyonunu değiştirerek HCC'ye yol açan diğer miRNA örnekleri arasında miR-141 ve miR-152 bulunur. Son zamanlarda, miR-15a/miR-16-1, miR-17-92 kümesi ve miR-224 dahil olmak üzere birçok HCC ile ilişkili miRNA, HBV mRNA'larını doğrudan hedefleyerek HBV replikasyonunu engellediği gösterilmiştir (Wang&ark., 2013; Jung&ark.2013; Scisciani&ark.,2012).

Küçük boyutuna rağmen, HBV x proteini (HBx), kronik hepatit B (CHB) ile enfekte olmuş hücrelerin kötü huylu dönüşümünde kritik bir rol oynar. Bazı çalışmalar, HBx'in viral promotörlerin ve güçlendiricilerin aktivitelerini artırarak HBV transkripsiyonu ve replikasyonunda rol oynadığını göstermiştir. HBx, apoptoz, hücre bölünmesi, stres yanıtı, protein yıkımı, inflamasyon ve bağışıklık yanıtı gibi birçok kanserle ilişkili hücrel süreçte yer alır (Nguyena&ark.,2008). HBx, HBV ile ilişkili HCC'yi miRNA'lar aracılığıyla modüle edebilir. miR-29a, kontrol hücrelerine ve vahşi tip farelere kıyasla, HBx ile transfer edilmiş hepatom hücrelerinde ve transgenik fare modellerinde aşırı eksprese edilir (Zhang&ark.,2006). Bu nedenle HBx, miR-29a

ekspresyonunu yukarı yönlü düzenleyebilir ve bu, metastaz potansiyeliyle pozitif korelasyon gösterir. miR-29a aşırı ekspresyonu, tümör baskılayıcı fosfataz ve tensin homologu (PTEN) doğrudan hedef alarak HCC hücrelerinin göç yeteneğini artırır. PTEN'in aşağı regülasyonu, Akt'nin Ser473'te fosforilasyonunu artırarak hücre göçünü artıran bir yolun aktive olmasına neden olur (Kong&ark. 2011). HBx proteini ayrıca miRNA'lar aracılığıyla epigenetik değişimdeki dolaylı rolü aracılığıyla onkojenik bir etki gösterebilir. HBV genomunun HepG2 hücresel DNA'sının çeşitli bölgeleri ile bütünleştiği HBx ekspresyonlu HepG2.2.15 karaciğer kanseri hücreleri, HBx proteini eksprese etmeyen kontrol HepG2 hücrelerine kıyasla önemli ölçüde daha düşük miR-101 ekspresyonu sergiler. miR-101, DNA metiltransferaz 3A'nın (DNMT3A) 3' UTR'sine doğrudan bağlanarak epigenetik gen susturulmasına yol açan sitozin halkasının 5'-CpG dinükleotidine bir metil grubunun eklenmesini katalize eden bu yapıyı hedef alır. DNMT3A ve miR-101 arasındaki ters ilişki, miR-101 inhibe edildiğinde 6 tümör baskılayıcı genin promotör bölgelerinde azalan mRNA ekspresyon seviyeleri ve artan metilasyon ile doğrulanmıştır. HBx, miR-101 ekspresyon seviyelerini azaltarak tümör oluşumunu artırabilir ve sonunda tümör baskılayıcı genlerin epigenetik susturulmasına yol açabilir (Wei&ark.,2013). miR-132, HepG2.2.15 hücrelerinde ve HBV ile ilişkili HCC doku örneklerinde HepG2 hücrelerine ve bitişik kanserli olmayan karaciğer dokularına kıyasla aşağı yönlü düzenlenir. HBx, miR-132'nin promotör bölgesinin DNA metilasyonunu indükleyerek ekspresyonunun baskılanmasına yol açar. miR-132, muhtemelen Akt sinyal yolunun inaktivasyonu yoluyla hücre çoğalmasını azaltır. Serum miR-132 seviyelerinin tümör dokularındaki ekspresyonla korelasyon gösterdiği bulunmuş ve miR-132, HBV ile ilişkili HCC'nin invazif olmayan aday tanısal biyobelirteci olarak öne çıkmıştır (WeiX&ark.,2013). Bu bulgular, miRNA'ların HBV ile ilişkili HCC'nin epigenetik modülasyonundaki çoklu rollerini ortaya koymaktadır. HCC'de sıklıkla aşağı yönlü düzenlenen let-7 miRNA'ları hücrel farklılaşma ve çoğalma ile ilişkilidir. let-7a'nın ektopik ekspresyonu,

karaciğer kanseri hücrelerinde çoğalmı önemli ölçüde azaltır. let-7a, hücre çoğalımında yer alan JAK/STAT yolunu düzenleyen bir protein olan STAT3'ü hedef alır. HBx, let-7a'yı negatif olarak düzenler (Wang&ark.,2010).

İnsan PBX1 etkileşim proteini (HPIP) miR-148a'nın doğrudan hedefi olarak tanımlanıp miR-148a/HPIP ekseninin, hücre çoğalmı, göç ve invazyonu indükleyen bir protein kinaz olan mTOR'un ekspresyonunu düzenlediğini gösterilmiştir. miR-148a aşırı ekspresyonu, HPIP aracılı mTOR yolu düzenlenmesi yoluyla HCC hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve epitel-mezenkimal geçişini (EMT) baskılar. HBx, miR-148a'nın inhibisyonu yoluyla karaciğer hücrelerinin büyümesini ve göçünü artırır. Ayrıca, miR-148a ekspresyonu HBV ile ilişkili karaciğer kanseri hastalarında aşağı yönlü düzenlenir ve karaciğer kanseri hastalarında yukarı yönlü düzenlenen HPIP ile negatif korelasyon gösterir (Xu&ark.,2013). HBx ayrıca miRNA biyogenezini katalize eden bir RNase III enzimi olan Drosha'nın ekspresyonunu azaltarak miRNA ile ilişkili mekanizmaları düzenler. HBx, inhibisyonun kesin mekanizması henüz açıklığa kavuşturulamamış olsa da Drosha promotör aktivitesini inhibe eder. Bununla birlikte, HBx'in transkripsiyon faktörü SP1'i fosforile edip inaktive ederek Drosha'yı baskılayabileceği ve nihayetinde Drosha ekspresyonunu aşağı yönlü düzenleyebileceği düşünülmektedir (Ren&ark.,2012). Tüm bu bulgular bir araya geldiğinde, CHB'nin HCC'ye ilerlemesinde önemli bir rol oynayan HBx proteininin, farklı mekanizmalarla konakçı miRNA profillerindeki değişikliklerle ilişkili olduğu bulunmuştur. HBx tarafından yukarı yönlü regüle edilen miRNA'lar arasında miRNA-29a ve miR-143 yer alırken; aşağı yönlü edilenler arasında miR-101, miR-122, miR-132, miR-148a, miR-152, let-7 ve miR-1639 ailesi bulunmaktadır.

3.miRNA, HCV ile İlişkili HCC'yi Düzenler

Flaviviridae ailesinin üyesi HCV, pozitif polariteli zarflı RNA virüsü olarak kronik hepatitin en yaygın etiyolojik ajanıdır. Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü HCV ile bulaş durumdadır. Kronik

HCV enfeksiyonu, karaciğer sirozuna ve nihayetinde HCC gelişimine yol açar. Ayrıca, anti-HCV tedavileri, farklı viral genotipler ve enfekte hastaların etnik kökenine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Wu&ark.,2012). Son yıllarda virüs-konakçı etkileşimlerine ilişkin anlayışımızdaki ilerlemeler, HCV'nin hücreleri enfekte etmek için kullandığı birçok konak faktörünü ortaya çıkarmıştır. Farklı hücresel süreçleri kontrol eden bir anahtar faktör olarak miRNA'lar, HCV enfeksiyonu ve replikasyonu ile ilgili ilginç bir araştırma alanını temsil eder. Bu alandaki ilk yayın, miR-122'nin HCV replikasyonundaki olumlu rolünü tanımlamıştır (Jopling&ark.,2005).

Karaciğer spesifik bir miRNA olan miR-122, karaciğerde eksprese edilen tüm miRNA'ların %50 ila %70'ini temsil ederek, karaciğer ile HCV arasındaki etkileşimi araştıran birçok çalışmanın odak noktası olmuştur. miR-122'nin HCV genomunda 4 bağlanma yeri bulunmaktadır ve bu miRNA, karaciğer hücrelerinde farklı metabolik yolların düzenlenmesinde (örneğin kolesterol metabolizması) rol oynar. miR-122 inhibisyonuna dayalı bir anti-HCV tedavisi, şempanzelerde antisens oligonükleotidlerle test edilmiş ve çok umut verici sonuçlar elde edilmiştir (Lanford&ark.,2010). miR-122'ye ek olarak çeşitli modellerde HCV replikasyonunu inhibe eden miR-196b, miR-199a-3p ve miR-29 gibi diğer miRNA'lar fa terapötik hedefler olarak umut vaadeden potansiyele sahiptir. Ancak, bu miRNA'lar miR-122 kadar yoğun bir şekilde araştırılmamıştır.

4.Sonuç

miRNA'ların 1993'te laboratuvar model organizması *Caenorhabditis elegans*'ta keşfedilmesinden bu yana insanda kanser oluşumunda miRNA'ların rolü üzerine yapılan araştırmalarda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir (Lee&ark.,1993). DNA virüsleri kendi miRNA türlerini kodlarken, RNA virüsleri nadiren miRNA kodlamaktadır. Virüs kaynaklı onkoproteinler, virüs kaynaklı miRNA'lar, hücresel miRNA'lar ile hücresel genler arasında zamansal ve mekansal bir etkileşim olması muhtemeldir.

miRNA'ların viral onkogenezdeki modülasyonunun detaylı mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen viral onkoproteinler, viral miRNA'lar, hücrel miRNA'lar ve hücrel genler, kanser hücrelerinin çoğalması, farklılaşması, apoptozu, göçü, invazyonu ve metastazı gibi süreçleri kontrol etmek için iş birliği yapabilir. Viral onkogenez üzerine ek fonksiyonel çalışmalar, viral enfeksiyonun ilgili modellerine ihtiyaç duymaktadır. Kanser özellikleri arasında sürdürülebilir çoğalma sinyali, büyüme baskılayıcılarından kaçış, hücre ölümüne direnç, sınırsız replikatif ölümsüzlük, anjiyogenez indüksiyonu, invazyon ve metastaz aktivasyonu, hücrel enerji düzenlemesinin bozulması, bağışıklık yıkımından kaçış, genom kararsızlığı, mutasyon ve tümör-promotör inflamasyon bulunmaktadır (Hanahan&2011). Viral onkogenezin bu özelliklerin miRNA'lar aracılığıyla değişimiyle oluşup oluşmadığı halen araştırılmaktadır.

Kaynaklar

Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *cell*, 116(2), 281-297.

Budhu, A., Jia, H. L., Forgues, M., Liu, C. G., Goldstein, D., Lam, A., ... & Wang, X. W. (2008). Identification of metastasis-related microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 47(3), 897-907.

Cullen, B. R. (2011). Viruses and microRNAs: RISCy interactions with serious consequences. *Genes & development*, 25(18), 1881-1894.

Gao, P., Wong, C. C. L., Tung, E. K. K., Lee, J. M. F., Wong, C. M., & Ng, I. O. L. (2011). Dereglulation of microRNA expression occurs early and accumulates in early stages of HBV-associated multistep hepatocarcinogenesis. *Journal of hepatology*, 54(6), 1177-1184.

Ghosh, Z., Mallick, B., & Chakrabarti, J. (2009). Cellular versus viral microRNAs in host-virus interaction. *Nucleic acids research*, 37(4), 1035-1048. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.

Hassan, M. M., Hwang, L. Y., Hatten, C. J., Swaim, M., Li, D., Abbruzzese, J. L., ... & Patt, Y. Z. (2002). Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 36(5), 1206-1213.

Jin, W. B., Wu, F. L., Kong, D., & Guo, A. G. (2007). HBV-encoded microRNA candidate and its target. *Computational biology and chemistry*, 31(2), 124-126.

Jopling, C. L., Yi, M., Lancaster, A. M., Lemon, S. M., & Sarnow, P. (2005). Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. *science*, 309(5740), 1577-1581.

Jung, Y. J., Kim, J. W., Park, S. J., Min, B. Y., Jang, E. S., Kim, N. Y., ... & Lee, D. H. (2013). c-Myc-mediated overexpression

of miR-17-92 suppresses replication of hepatitis B virus in human hepatoma cells. *Journal of medical virology*, 85(6), 969-978.

Kasinski, A. L., & Slack, F. J. (2011). MicroRNAs en route to the clinic: progress in validating and targeting microRNAs for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 11(12), 849-864.

Kong, G., Zhang, J., Zhang, S., Shan, C., Ye, L., & Zhang, X. (2011). Upregulated microRNA-29a by hepatitis B virus X protein enhances hepatoma cell migration by targeting PTEN in cell culture model. *PloS one*, 6(5), e19518.

Lanford, R. E., Hildebrandt-Eriksen, E. S., Petri, A., Persson, R., Lindow, M., Munk, M. E., ... & Ørum, H. (2010). Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science*, 327(5962), 198-201.

Li, L. M., Hu, Z. B., Zhou, Z. X., Chen, X., Liu, F. Y., Zhang, J. F., ... & Zen, K. (2010). Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for HBV infection and diagnosis of HBV-positive hepatocarcinoma. *Cancer research*, 70(23), 9798-9807.

Li, W., Xie, L., He, X., Li, J., Tu, K., Wei, L., ... & Gu, J. (2008). Diagnostic and prognostic implications of microRNAs in human hepatocellular carcinoma. *International journal of cancer*, 123(7), 1616-1622.

Li, C., Wang, Y., Wang, S., Wu, B., Hao, J., Fan, H., ... & Meng, S. (2013). Hepatitis B virus mRNA-mediated miR-122 inhibition upregulates PTTG1-binding protein, which promotes hepatocellular carcinoma tumor growth and cell invasion. *Journal of virology*, 87(4), 2193-2205.

Nguyen, D. H., Ludgate, L., & Hu, J. (2008). Hepatitis B virus–cell interactions and pathogenesis. *Journal of cellular physiology*, 216(2), 289-294.

Pagano, J. S., Blaser, M., Buendia, M. A., Damania, B., Khalili, K., Raab-Traub, N., & Roizman, B. (2004, December). Infectious agents and cancer: criteria for a causal relation. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 14, No. 6, pp. 453-471). Academic Press.

Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*, 55(2), 74-108.

Ren, M., Qin, D., Li, K., Qu, J., Wang, L., Wang, Z., ... & Tang, H. (2012). Correlation between hepatitis B virus protein and microRNA processor Drosha in cells expressing HBV. *Antiviral research*, 94(3), 225-231.

Sontheimer, E. J. (2005). Assembly and function of RNA silencing complexes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 6(2), 127-138.

Scisciani, C., Vossio, S., Guerrieri, F., Schinzari, V., De Iaco, R., de Meo, P. D. O., ... & Pediconi, N. (2012). Transcriptional regulation of miR-224 upregulated in human HCCs by NFκB inflammatory pathways. *Journal of hepatology*, 56(4), 855-861.

Tomimaru, Y., Eguchi, H., Nagano, H., Wada, H., Kobayashi, S., Marubashi, S., ... & Mori, M. (2012). Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*, 56(1), 167-175.

Ura, S., Honda, M., Yamashita, T., Ueda, T., Takatori, H., Nishino, R., ... & Kaneko, S. (2009). Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 49(4), 1098-1112.

Wang, Y., Lu, Y., Toh, S. T., Sung, W. K., Tan, P., Chow, P., ... & Lee, C. G. (2010). Lethal-7 is down-regulated by the hepatitis B virus x protein and targets signal transducer and activator of transcription 3. *Journal of hepatology*, 53(1), 57-66.

Wang, Y., Jiang, L., Ji, X., Yang, B., Zhang, Y., & Fu, X. D. (2013). Hepatitis B viral RNA directly mediates down-regulation of the tumor suppressor microRNA miR-15a/miR-16-1 in hepatocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 288(25), 18484-18493.

Wei, X., Xiang, T., Ren, G., Tan, C., Liu, R., Xu, X., & Wu, Z. (2013). miR-101 is down-regulated by the hepatitis B virus x protein and induces aberrant DNA methylation by targeting DNA methyltransferase 3A. *Cellular signalling*, 25(2), 439-446.

Wu, Q., & Liu, Q. (2012). Do hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infections increase hepatocellular carcinoma occurrence through synergistically modulating lipogenic gene expression?. *Hepatology Research*, 42(8), 733-740.

Xu, X., Fan, Z., Kang, L., Han, J., Jiang, C., Zheng, X., ... & Ye, Q. (2013). Hepatitis B virus X protein represses miRNA-148a to enhance tumorigenesis. *The Journal of clinical investigation*, 123(2).

Zheng, Z. M. (2010). Viral oncogenes, noncoding RNAs, and RNA splicing in human tumor viruses. *International journal of biological sciences*, 6(7), 730.

