

Oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemlerinin glial tümörler ile ilişkisi

The association of oxidative stress and antioxidant defense systems on glial tumors

Berzan Ekmen¹, Demet Kaçaroğlu²

¹Öğr. Gör., Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Programı, Ankara, Türkiye, berzan.ekmen@lokmanhekim.edu.tr, 0000-0001-6260-6196

²Arş. Gör., Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, demet.kacaroglu@lokmanhekim.edu.tr, 0000-0003-4920-0516

ABSTRACT

Gliomas are the most common brain tumors in the adult population, and current adjuvant treatments are not effective. In order to develop a curative treatment for this group of tumors, it is very important to clarify the biological and biochemical mechanisms that cause the transformation of glial cells into tumors. In patients with brain tumors, there is a deficiency in the endogenous enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense systems. Due to the disruption of this balance, the high oxidative stress that occurs in the central nervous system induces metabolic and genetic damage to healthy cells. Free radicals accumulated in the environment as a result of hypoxia accumulate in brain tumors, which leads to an increase in necrotic death. In this review, we examined the effects of the relationship between free radical production and antioxidant mechanism systems on glioma development and progression. In addition, we aimed to examine the effects of the disrupted redox equilibrium state on cancer-induced apoptosis with its molecular mechanisms. We believe that this review study will be useful for the development of new pharmacological therapeutics that will contribute to the regulation of the redox microenvironment in the treatment of glioma.

ÖZ

Gliomalar yetişkin popülasyonda en sık görülen beyin tümörleridir ve güncel tedaviler etkili değildir. Bu tümör grubunda küratif bir tedavi geliştirilebilmesi için glial hücrelerin tümöre dönüşümüne neden olan biyolojik ve biyokimyasal mekanizmaların aydınlatılması oldukça önemlidir. Beyin tümörlü olgularda endojen enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemlerinde bozukluk söz konusudur. Bu dengenin bozulmasından dolayı merkezi sinir sistemi içerisinde oluşan yüksek oksidatif stres sağlıklı hücrelerde metabolik ve genetik hasarı indükler. Hipoksi sonucunda ortamda biriken serbest radikaller sıklıkla glioma gibi beyin tümörlerinde birikerek nekrotik ölümün artmasına ve tümör hücreleriyle çevrili nekrotik bölgelerin oluşumuna neden olur. Bu derlemede, serbest radikallerin üretimi ile antioksidan mekanizma arasındaki dengesizliğin, gliomaların gelişimi ve ilerlemesindeki rolünü incelemeyi amaçladık. Ayrıca, bozulan redoks denge durumunun kansere bağlı indüklenen apoptozis üzerindeki etkilerini de moleküler mekanizmaları ile irdelemeyi hedefledik. Bu derleme çalışmasının, glioma tedavisinde redoks mikroortamının düzeltilmesine katkı sağlayacak yeni farmakolojik terapötiklerin geliştirilmesi için faydalı olacağını düşünmekteyiz.

ARTICLE INFO/MAKALE BİLGİSİ

Key Words: Oxidative Stress, Glioma, Antioxidants, Oxidative Stress Parameters

Anahtar Kelimeler: Oksidatif Stres, Glioma, Antioksidanlar, Oksidatif Stres Parametreleri

DOI: 10.5281/zenodo.7766207

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Öğr. Gör., Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Programı, Ankara, Türkiye, berzan.ekmen@lokmanhekim.edu.tr

Received Date/Gönderme Tarihi: 08.12.2022

Accepted Date/Kabul Tarihi: 24.03.2023

Published Online/Yayımlanma Tarihi: 10.07.2023

GLIAL TÜMÖRLERDE SERBEST RADİKALLER, OKSİDATİF STRES VE BİYOBELİRTEÇLER

Merkezi sinir sistemi(MSS)nden köken alan malign tümörler, dünya genelinde kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluşturur ve erkeklerde daha sık görülen bir tümör grubudur (1). Bu tümörlerin güncel standart tedavisi; nöroşirurjikal rezeksiyon, radyasyon tedavisi ve kemoterapidir. Gelişen tedavi kombinasyonlarına rağmen tanı konulduktan sonra ortalama sağkalm süresi 15 aydan azdır (2). Glial hücreler, nöronal olmayan ve MSS ile periferik sinir sistemi içinde yer alan nöronlara

fiziksel ve metabolik destek sağlayan hücrelerdir. MSSdeki glial hücreler; oligodendrositler, astrositler, ependimal hücreler ve mikrogliyalardır (3). Glial tümörler, MSSde köken aldıkları hücre tipine göre isimlendirilirler ve 1-2 derecedeki glial tümörler benign olarak sınıflandırılırlar (4). Dünya Sağlık Örgütü atipi varlığı, mitoz hızı, mezenkimal fenotip, endotel proliferasyon hızı, diferansiyasyon hızı ve nekroz seviyesi gibi morfolojik ve yapısal özelliklerine göre sınıflandırır (Tablo 1) (5). Yetişkin popülasyondaki birincil beyin tümörü olan gliomalar şu anda tedavi edilemeyen neoplazilerdir ve adjuvan tedavilere yanıt oranı oldukça düşüktür

(6). Tedaviye yanıt oranının düşük olması, sağkalım oranlarının yeterince iyileştirilememesinden dolayı yeni ve etkili tedavilerin geliştirilmesi elzemdir. Fakat yeni terapötiklerin geliştirilebilmesi için karsinogenez sürecinin başlamasına ve sürdürülmesine neden olan moleküler mekanizmaların aydınlatılması gereklidir.

Serbest radikaller orbitallerinde eşleşmemiş elektron içeren moleküler bir tür olarak tanımlanırlar. Serbest radikaller oksijenden, azottan ve sülfürden oluşurlar ve vücutta farklı fizyolojik fonksiyonlar üstlenirler (Tablo 2) (7). Oksidatif stres, serbest radikal üretimi ile antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanır ve karsinogenezi tetikler (8). Bu denge bozulduğunda, serbest radikaller hücre zarlarının lipid peroksidasyonuna, proteinlerin ve DNA'nın oksidasyonuna sebep olur. (9). Malign hücrelerdeki mitokondriler, ROS'un aşırı üretiminden sorumlu olmakla birlikte, sağlıklı hücrelerin mitokondrilerinden yapısal ve fonksiyonel farklılıklar gösterir (10). Yüksek düzeyde ROS üretimi, DNA tamir mekanizmalarını inaktive ederek genomik kararsızlığa neden olur. DNA metilasyonunu da indüklediği için malign hücrelere dönüşümü kolaylaştırır (11).

Oksidatif stresin erken biyobelirteci lipid peroksidasyonu hasarı gösterdiği için karsinogenez ile ilişkilendirilmiştir. Oluşan Malondialdehit (MDA) ve Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS), lipid peroksidasyonunun derecesini yansıtır (12). Hayvan modellerinde, kontrol grubuna kıyasla subkutan bölgeye glioma implante edilen hayvanların serumunda lipid peroksidasyonunda artış saptanmıştır (8). Transplasental etilnitrozüre (ENU) indüklenmiş gliomalı hayvanlarda, TBARS seviyesi'nin tümör dokusunda arttığı tespit edilmiştir (13). Astrositom ve menenjiom gibi diğer kanser türlerinde, TBARS seviyeleri karşılık gelen peritümöral dokulara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (14). Protein oksidasyonunu gösteren karbonil grup içeriği hayvan modellerinde, sağlıklı kontrollere kıyasla glioma ksenografların serumunda yüksek seviyelerde bulunmuştur. ENU ile indüklenmiş gliomalı hayvanlarda, tümör dokusunda karbonil grup içeriğinde önemli bir artış saptanmıştır, ancak plazmada hiçbir değişiklik bulunamamıştır (15). Sistemik ve doku seviyeleri arasında gözlenen farklılıkları ortaya çıkarmak için, serebral seviyede gözlenen oksidatif değişikliklerin periferik seviyeye yansımaları daha uzun süre beklemek gereklidir. Bu nedenle, serum/plazmada lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu ile ilgili parametrelerin ölçümlerinin, beyin glioma karsinogenez süreciyle ilişkili oksidatif stresin bir belirteci olarak kullanılabilmesi uygun değildir. Glioblastoma hücre hatlarında ve glioblastoma tümöründe oksidatif DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Lian ve ark.

immünohistokimyasal boyama ile yüksek dereceli glioma örneklerinde 8-hidroksideoksiguanozin pozitif hücre sayısının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (16).

Gliomalarda birçok çalışma, oksidatif stres biyobelirteçlerini ve antioksidan savunma sistemlerinin rolünü tanımlamıştır. En yaygın olarak kullanılan biyobelirteçler; MDA, izoprostainler, 4-hidroksinonenal (4-HNE), TBARS, protein karbonilasyon miktarı, 7,8-dihidro-8-oksoguanin ve insan MutT homolog proteini 1 (hMTH1) kullanılır (Şekil 1). Ek olarak yaygın kullanılan SOD, CAT, GPx, GR, GST, GSH vb. gibi enzimatik antioksidanlar biyobelirteç olarak işlev görebilir (17).

GLIAL TÜMÖRLERDE ANTIOKSİDAN SİSTEMLER

Fizyolojik koşullar altında, endojen antioksidan sistemler hücreyi toksik serbest radikal seviyelerine karşı korur. Bu noktada beynin yüksek oksijen tüketimi ve dolayısıyla yüksek oksidatif metabolizma nedeniyle maksimum verimli redoks denge mekanizmalarına ihtiyaç duyan bir organ olduğunu vurgulamak önemlidir (18). Glutasyon ve glutasyon disülfür azalma, oksidatif stresin ve karsinogeneze duyarlılığın artmasına neden olur (19). Serbest radikalleri nötralize etmek için reaksiyonları katalize eden enzimlerden en çok bilinen süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT)'dir. Glioma implante edilmiş olan deney hayvanlarında, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum SOD düzeylerinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir (6). Gliomalı insanlarda ise açıklanan sonuçlar büyük bir heterojenlik göstermektedir. Hasta insanların serum SOD düzeyi kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük SOD seviyeleri ölçüldüğü bildirilmiştir (20). Birçok çalışmada CAT ve kanser arasındaki ilişki araştırılmıştır, ancak elde edilen sonuçlar çok değişken ve çelişkilidir. Glioma hayvan modellerinde sağlıklı kontrol grubu ile glioma olan hayvanlar arasında CAT aktivitesinde hiçbir fark gözlenmemiştir. Aksine, ENU ile indüklenen gliomaya sahip hayvanların beyin dokusunda daha düşük düzeylerde CAT aktivitesi bulunmuştur. Farklı araştırmacılar farklı beyin tümörleri için katalaz aktivitesinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (21). Beyin tümörü olan hastalarda serum katalaz aktivitesinin yüksek olduğu ancak menenjiomlar ile gliomalar arasında herhangi bir fark gözlenmediği açıklanmıştır (22). Gliomalar, normal astrositlerle karşılaştırıldığında katalazın yapısal olarak aşırı eksprese edildiği görülmektedir (23). Tanrıverdi ve ark. tarafından insan glioma doku örneklerinde, GPx ve Glutasyon redüktaz enzimlerinin düşük seviyeleri ile oksidatif hasarı düşündüren yüksek protein oksidasyonu seviyeleri arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (24).

GLIAL TÜMÖRLERDE ROS ÜZERİNDEN APOPTOZİS VE OTOFAJİ'NİN DÜZENLENMESİ

Glioblastoma hücrelerinin moleküler mekanizmasındaki anormalliklerinin, bu hücrelerdeki artmış ROS seviyelerinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, oksijen iletimi, kapasitesi ve tüketimindeki bu dengesizlik, proinflatuar bir ortamı, kanser hücreleri'nin migrasyonunu, anjiyogenezini, metastazını, proliferasyonunu, ilaç direncini ve apoptozisten kaçışını indükler. Yüksek seviyelerde ROS ile hasar görmüş proteinler, lipitler ve DNA, transforme olmaya başlayan hücreleri oksidatif toksisite ve apoptozisten koruyarak klonal genişlemeyi ve tümör büyümesini destekler (25). ROS'un aşırı üretimi, otofaji ve apoptoz gibi sinyal yolları yoluyla hücre ölümüne neden olarak oksidatif strese neden olabilir. Bununla birlikte, düşük veya orta konsantrasyonlardaki ROS, çoklu hücrel sinyal yollarını içeren ve çeşitli fizyolojik roller oynayan faydalı etkiler gösterir. Ayrıca, yüksek ROS nükleer faktör kappa B(NF- κ B) transkripsiyon faktörü üzerinden nekroz ve apoptoz yoluyla astrositlerin ölümüne yol açarak malignite derecesini etkiler (26). ROS'un apoptoz sürecindeki kritik rolü vardır. NF- κ B ve antiapoptotik genlerin ekspresyonunu arttırarak apoptozu inhibe eder (4).

Gliomada reseptör tirozin kinaz (RTK)/Ras/fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) sinyal yollarının aşırı aktivasyonu gösterilmiştir. Ayrıca, p53 ve retinoblastoma proteinlerinin inhibisyonunun da olması prognozu kötüleştirilmektedir. Özellikle Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) aracılı sinyaller tarafından uyarılan ROS, ikincil haberci moleküller gibi davranır ve GTP bağlayıcı proteinlerin RTK üzerinden mitojenle aktive olan protein kinazın (MAPK) sinyalini uyarır. Bu sinyal yolağı üzerinden siklin D1 ve p21'i ile hücre proliferasyonunu arttırır (Şekil 2) (27). Sonuç olarak, tümör hücreleri hipoksik bir mikroortamda hayatta kalırken, yüksek ROS ortamdaki diğer hücrelerde kaspazlar üzerinden apoptozisi indükler. Bu nedenle, Glioblastomada hücrelerinin redoks durumunu modüle edebilen ve oksidatif stres ve apoptoz yoluyla hücre ölümünü indükleyebilen yeni terapötik küçük moleküler ağırlıklı bileşiklerin tasarlanması için acil bir ihtiyaç vardır.

Oksidatif stres, hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 α (HIF-1 α), AP-1, NF- κ B, p53 ve nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2(Nrf2) dahil olmak üzere çoklu transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Nrf2, bir dizi oksidatif ve elektrofilik stimülasyona yanıt olarak etkinleştirilebilen çeşitli eksojen ve endojen streslere karşı hücrel savunmanın önemli bir bileşenidir. Nrf2 ekspresyonunu aktive etmek, hücreleri apoptozdan koruyan hedef antioksidanların ve enzimlerin içeriğini

artıracağından gliomalarda potansiyel bir terapötik hedef görevi görürken, ekspresyonunun inhibe edilmesi, antitümör tedavilerin etkilerini artırabilir. EGF reseptörü üzerinden ERK veya PKC ϵ aktivasyonu ile pirüvat kinaz M2(PKM2) aktive olur. Oksidatif stres, PKM2'nin mitokondriye translokasyonunu indükler ve Hsp90'ın yardımıyla T69 bölgesinde Bcl2'yi fosforile eder, Cul3 bazlı E3 ligazın Bcl-2'ye bağlanmasını önler ve glioma hücrelerinin oksidatif stres kaynaklı apoptozu direncini arttırır. Sistein 358 oksidasyonu, reaktif oksijen türleri temizleme sistemini aktive ederek PKM2 aktivitesini inhibe eder (28).

Apoptoz, çeşitli kanserlere karşı kemoterapide çok önemli bir rol oynar. Apoptozun aksine, otofaji, kaspazdan bağımsız bir hücre ölümüdür. Hücrel bağlama bağı olarak, otofajinin hem hücrenin hayatta kalması hem de hücre ölümü için bir mekanizma olabilir. ROS'un hem apoptoz hem de otofajide veya her ikisinde yer alan birkaç transkripsiyon faktörünün aktivasyonu yoluyla hem apoptotik hem de otofajik hücre ölüm yollarının aktivasyonuna katıldığı bilinmektedir (29). Glioma hücreleri, bazı terapilerde hayatta kalmak için otofaji ile stres kaynaklı etkilerden kaçabilir. Bununla birlikte, bu süreç karmaşıktır, çünkü otofaji ölümcül olarak apoptozu da indükleyebilir. Uzun ömürlü proteinlerin veya organellerin parçalanmasını ve geri dönüşümünü indükleyen otofaji, ROS tarafından yönlendirilebilir ve böylece dolaylı olarak antioksidan sistemler tarafından düzenlenebilir. Otofaji, Glioblastoma (GBM)'nin tedaviye direncinde önemli bir paradoks olaydır. Redoks dengesizliği, otofaji sinyallemede ROS'un ana kaynağı olan mitokondri sürecinde önemli bir role sahiptir. Hem ölüme neden olan otofaji hem de koruyucu otofaji elde edilebilir ve bu süreçte tümör hücresi ölümünü, glial kök hücrelerin farklılaşmasını ve tedaviye direnci etkiler (30).

GLIAL TÜMÖRLERDE ANTIOKSİDATİF TERAPÖTİK STRATEJİLER

Genel olarak, glioma hücreleri üzerinde terapötik olarak hareket etmek, ilgili sinyal yollarının sayısı da dikkate alındığında çok karmaşık ve zordur. Glioma'nın redoks durumunun moleküler düzeyde daha iyi anlaşılması; ROS'u seçici olarak modüle etmek için uygun stratejilerin keşfedilmesi için önemlidir. Gliomaların biyolojisi hakkındaki mevcut bilgiler daha güvenilir antitümör stratejisinin, kanser hücrelerini gliomadaki kemoterapatik direncinin üstesinden gelen farmakolojik tedaviye daha duyarlı hale getirmek olduğu da görülmektedir. Son deneysel ve klinik araştırmalar ROS üretimindeki artışın, kanser hücrelerinin hayatta kalması ve/veya hücrel antioksidan enzimlerin inhibisyonu için kritik bir eşeğin üzerine çıktığını göstermektedir. Gliomalarda oksidatif

stresi etkileyen hedef genler DGAT1, PKM2, PTPN2, OSMR, SIRT6, PHB, PRDM16, HERPUD1 ve ATF4 ilgili son çalışmalar özetlenmiştir (Tablo 3) (28).

Sitotoksik gücü göz önüne alındığında ROS, tümörlere karşı seçici modülasyonları yoluyla kanser hücrelerini etkisiz hale getirmek için de uygulanabilir. Bu amaca ulaşmak için “oksidasyon tedavisi” adı verilen bir terapötik strateji geliştirilmiştir. Sitotoksik ROS’un doğrudan solid tümöre yönlendirilmesi ve iletilmesinden veya antioksidatif enzim sisteminin etkisiz hale getirilmesinden oluşur. Klorokin, temozolomid, kannabidiol, berberin ve bromopiruvat GBM hücrelerinin redoks durumunu etkileyen iyi bilinen antikanser ilaçlardır. Bu bileşiklerin çoğu, yapısal olarak doğal substratlara benzeyen ve yüksek ROS üretimi yoluyla mitokondriyal işleyişi etkileyen antimetabolitlerdir (4).

Timokinon, kan beyin bariyerinden geçebilen ve antioksidan, antimetastatik ve anti-invaziv aktiviteleri yoluyla gliomalara karşı potansiyel bir ilaçtır. Mitokondride süperoksit üretimini doza bağlı bir şekilde düzenler ve MAPK proteinleri yoluyla C6 glioma hücrelerinde apoptozu indüklemiştir (41). Kidamit, histon deasetilaz 1, 2, 3 ve 10’un aktivitesini seçici olarak inhibe eden bir histon deasetilaz inhibitörüdür. Kidamitin miR-338-5p seviyesini ve oksidatif stresi artırarak ve glioma hücre apoptozunu ve nekrozu teşvik ederek Hedgehog sinyalini inhibe ettiği gösterilmiştir. Kidamit bu nedenle glioma gelişimini önlemek için potansiyel bir ilaç olarak kullanılabilir (42). İvermektin, atovakuon, proguanil, kinakrin ve meflokin gibi antiparazitik ilaçların radyoterapi ile birleştirilmesinin, tümör hipoksisini ortadan kaldırarak ve oksidatif stresi artırarak yüksek dereceli gliomaların radyosensitivitesini potansiyel olarak artırabileceğini özetlemiştir. Sonuç olarak, radyoterapi ve antiparazitik ilaçların kombinasyonu, malign gliomaların tedavisinde yeni bir yöntem olabilir ve hasta sağkalımını artırabilir (43). Bitki kaynaklı bir flavonoid olan Kuersetin, antitümör ve antiproliferatif aktiviteleri ile bilinir. Kuersetin, tedavisinde önemli bir rol oynayan kemoprotektif ve radyosensitif bir ajan olarak modifiye edilmiştir. Antitümör etkiler elde etmek için ROS’u temizleyerek oksidatif stresi inhibe eder (44). TNF süper ailesinin bir üyesi olan TNF ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand (TRAIL), reseptörlere bağlanarak apoptozu indükler. Fungal metabolit olan Çetosin yeni bir TRAIL duyarılaştırıcıdır ve histon metiltransferaz inhibitörüdür. Çetosin, hem oksijenaz 1’in (HMOX1) ekspresyonunu azaltarak ROS’a bağlı apoptozu indükler (45). Celastrol, mTOR aktivitesini inhibe ederek ROS üretimini aktive eder. Glioma hücrelerinde apoptozu ve otofajiyi önemli ölçüde artıran geleneksel Çin tıbbi bitkisi Tripterygium Wilfordiinin en önemli aktif bileşenlerinden biridir (46). Osthol, bir kumarindir ve ROS üretimini

arttırır. İndüklenmiş reseptör etkileşimli protein kinaz 1 (RIP1), RIP2 ekspresyonlarını arttırdığı için gliomaları tedavi etmek için potansiyel bir ilaçtır. Bu sonuçlar göre Osthol mitokondriyal depolarizasyonu ve nekroptozu indüklemektedir (47). Bir naftokinon olan Shikonin, gliomaların tedavisi için önleyici veya terapötik bir ilaç olarak incelenmiştir. Shikonin doza bağlı olarak glioma hücrelerinde aşırı ROS üretimini indükler ve nekroptozu aracılık etmek için RIP1 ve RIP3 ekspresyonunu arttırır (48). Geleneksel Çin tıbbi bitkisinden ekstrakte edilen biyoaktif bir bileşen olan polyphyllin VI’nın (PPVI) ROS birikimini arttırdığını, JNK ve p38 sinyal yollarını aktive ettiğini ve glioma hücre proliferasyonunu engellemek için G2/M fazını düzenlediğini bulunmuştur. Bu nedenle PPVI, gliomalar için potansiyel bir terapötik ajan olabilir (49). Silibinin, Silybum marianum’un polifenolik bir özüdür. Silibinin, tümör hücrelerinde glikolizi baskılayarak otofajiyi aktive eder. Otofaji, p53 aracılı GSH tükenmesini teşvik ederek mitokondriyal hasarı ve mitokondriden çekirdeğe AIF translokasyonunu indükleyerek glioma hücresi ölümüyle sonuçlanan H₂O₂ seviyelerini arttırır (50). Glioma tedavisi için yeni fikirler sağlamak üzere ROS seviyelerini düzenleyen terapötik ajanlar Tablo 4’te özetlenmiştir.

Glioma, serbest radikallerin üretimi ile çeşitli enzim ve enzim olmayan savunma sistemlerinin aracılık ettiği, biyobelirteç olarak kullanılabilen antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizlik ile ilişkilendirilmiştir. Standart tedavi yöntemleri uygulanarak belirli bir terapötik etki elde edilebilse de, prognoz tatmin edici değildir. Oksidatif stres gliomanın ortaya çıkmasında ve gelişmesinde olduğu kadar tedavide de önemli bir role sahiptir. Bu nedenle, antioksidatif tedavi, gliomaların tedavisi için yeni bir terapötik strateji olarak kabul edilebilir.

Serbest radikallerin üretimini ve/veya etkilerini modüle eden maddelerin (antioksidanlar ve pro-oksidanlar) kullanımı, gliomaların tedavisinde yeni bir terapötik strateji olarak düşünülebilir. Tümör redoks mikroçevresinin bilgisi, gelecekte yeni farmasötik stratejilerin geliştirilmesinde temel olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5):359-386.
2. Caruso G, Caffo M. Antisense oligonucleotides in the treatment of cerebral gliomas. review of concerning patents. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2014; 9(1): 2-12.
3. Seyithanoglu MH, Dundar TT, Kitiş S, Abdallah A, Özek E, Papaker MG. Yüksek gradlı glial tümörlerde yerleşim yeri ile rezidü oranlarının retrospektif analizi. *Eur Arch Med Res*. 2020;36(2):92-97.
4. Rinaldi M, Caffo M, Minutoli L, Marini H, Abbritti RV, Squadrato F, et al. Ros and brain gliomas: an overview of potential and innovative therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):984.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre gliomların sınıflandırılması

Derece	Özellik	Tip
I	Yavaş Proliferasyon	Pediyatrik çağ Piloitik Astrositoma Pleomorfik Ksantostrositoma Ganglioglioma
II	Yüksek Diferansiyasyon Normal Beyin Dokusuna Difüze Olma Kötü Hüylü Fenotipe Doğru Gidiş	Difüze Astrositoma Düşük Dereceli Glioma
III	Daha Fazla Hüresel Yoğunluk Güçlü atipi ve mitoz varlığı	Anaplastik Astrositoma Anaplastik Oligoastrostoma Anaplastik Oligodendrogloma
IV	Mikrovasküler Proliferasyon Nekroz Beyine Geniş Yayılma Eğilimi	Glioblastoma Gliosarkoma

Tablo 2. Serbest radikaller ve fizyolojik fonksiyonları

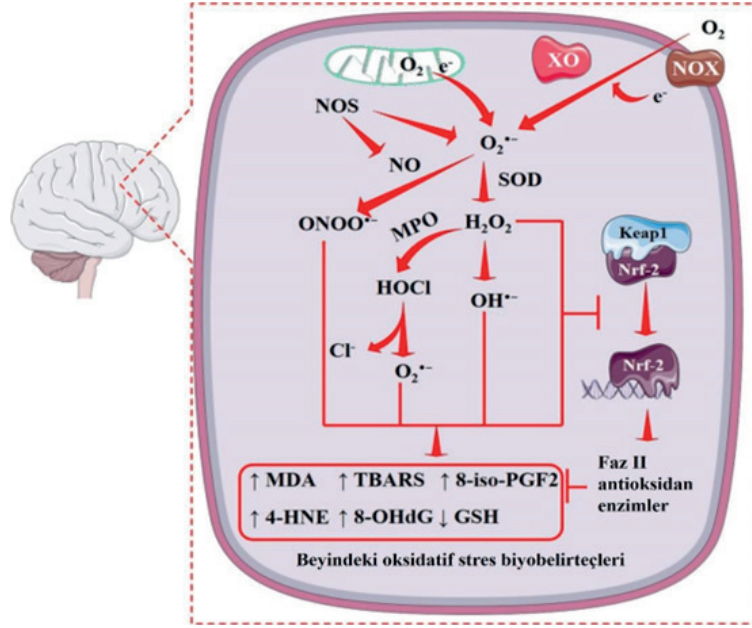
Reaktif Türü	Formül	Fizyolojik Fonksiyon
Reaktif Oksijen Türleri		
Singlet Oksijen	1O_2	
Süper Oksit Anyon Radikali	$O_2^{\bullet-}$	İnflamasyon
Hidrojen Peroksit	H_2O_2	Oksidatif Stres
Hidroksil Radikali	HO^{\bullet}	Yaşlanma Mekanizması
Hipoklorik Asit	$HOCl$	
Reaktif Nitrojen Türleri		
Nitrik Oksit	NO	İmmün Süreç
Nitroksil	HNO	Kardiyovasküler Modülasyon
Peroksinitril	$ONOO^-$	Sinir Modülasyonu
Reaktif Sülfür Türleri		
Hidrojen Sülfid	H_2S	Sinaptik Transmisyon
Persülfid	$RSSH$	Kardiyoprotektif
Sülfür oksit	SO_2	

Tablo 3. Gliomalarda ROS ile bağlantılı hedef genler üzerine yapılan çalışmaların özeti

Hedef gen	Gliomada ekspresyon düzeyi	İlişkili sinyal yolağı	Sonuç	Sağkalım	Çalışma dizaynı	Referans
<i>DGAT1</i>	Yüksek	DGAT1/CPT1A/FAlar	ROS↓ apoptoz↓	Düşük	<i>in vivo, in vitro</i>	(31)
<i>PKM2</i>	Yüksek	HSP90/PKM2/Bcl2	oksidatif stres kaynaklı apoptoz↓	Düşük	<i>in vivo, in vitro</i>	(32)
<i>SIRT6</i>	Düşük	miR-33a/SIRT6	apoptoz ↑	Yüksek	<i>in vitro</i>	(33)
<i>PHB</i>	Yüksek	miR-27a/PHB/peroksiredoksin3 (PRDX3)	ROS↓ hücre büyümesi↓ Radyoterapi rezistans↓	Düşük	<i>in vivo, in vitro</i>	(34)
<i>PTPN2</i>	Yüksek	STAT/PTPN2	PTPN2, ROS tarafından inaktive edildi	Düşük	<i>in vitro</i>	(35)
<i>OSMR</i>	Yüksek	OSMR/NDUFS1/2	mitokondriyal solunum↑ ROS↓	Düşük	<i>in vivo, in vitro</i>	(36)
<i>SIRT6</i>	Düşük	SIRT6/JAK2/STAT3	hücre hasarı↑ ROS↓ hücre büyümesi↓	Yüksek	<i>in vitro</i>	(37)
<i>PRDM16</i>	Yüksek	miR-101/DNMT3A/PRDM16/ H3K27me3 H3K4me2	ROS↑ apoptoz↑	Düşük	<i>in vitro</i>	(38)
<i>HERPUD1</i>	Yüksek	miR-9-3p/Herpud1	H_2O_2 kaynaklı apoptoz ↓	Düşük	<i>in vitro</i>	(39)
<i>ATF4</i>	Yüksek	ATF4/xCT/SCL7A11	tümör hücresi büyümesi↑ xCT taşıyıcı aktivitesi↑ ferroptoz↓ ROS↓	Düşük	<i>in vitro</i>	(40)

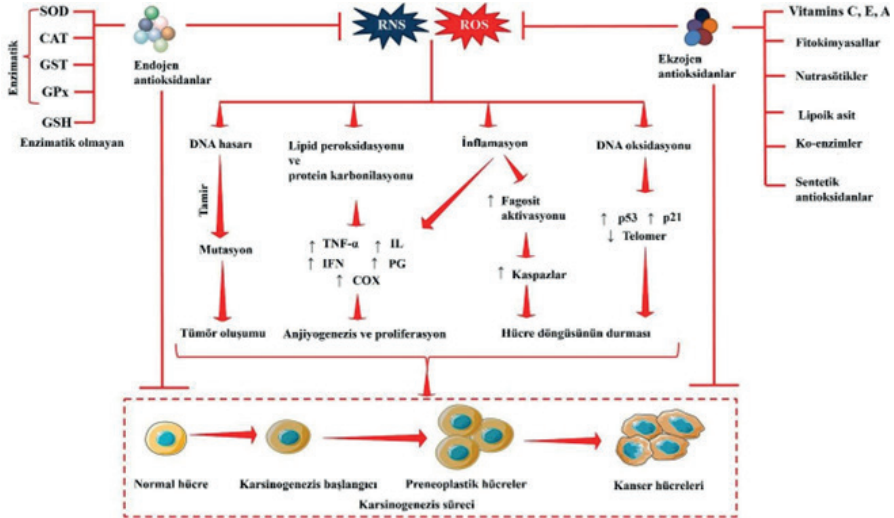
Tablo 4. Gliomalarda ROS ile bağlantılı ilaçlarla ilgili çalışmaların özeti

Kullanılan ilaç	İlacın grubu	Çalışma tasarımı	Hücre hattı	Sinyal yolağı	Sonuç	Referans
Timokinon	Kemoterapötik ajan	<i>in vitro</i>	C6	PI3K/AKT	Proliferasyon ↓ Apoptoz ↑	(41)
Kidamit	HDAC inhibitörü	<i>in vitro</i>	U87; HS683	miR-338-5p/ Hedgehog	ROS ↑ Yayılma ↓ Migrasyon ↓ İnvazyon ↓	(42)
Atovakuon	Sıtmaya karşı ilaç	<i>in vivo, in vitro</i>	U87-MG; LN-18, SF-188; SJ-GBM2	DURUM3	ROS ↑ Apoptoz ↑	(43)
Kuersetin	Flavonoid	<i>in vitro</i>	C6	-	Oksidatif stres ↓	(44)
Çetosin	Mantar metaboliti	<i>in vitro, in vivo</i>	U87MG; U373; T98G	HMOX1/TRAIL/P53	ROS ↑ apoptoz ↑	(45)
Celastrol	Triterpen bileşiği	<i>in vitro, in vivo</i>	U251; U87-MG; C6	ROS/JNK Akt/ mTOR	G2/M fazında durdurma; ROS, apoptoz ve otofaj ↑	(46)
Osthol	Kumarin türevi	<i>in vitro</i>	U87; C6	RIP1/RIP3/MLKL	ROS ↑ nekroptoz ↑	(47)
Shikonin	Naftokinon	<i>in vitro</i>	C6; SHG-44; U87; U251	RIP1/RIP3	ROS ↑ nekroptoz ↑	(48)
Polifilin VI	Polyphyll'dan elde edilen bileşen	<i>in vivo, in vitro</i>	U251; U343; LN229; U87; HEB	JNK/P38	ROS ↑ otofaj ↑ apoptoz ↑ hücre döngüsü durması	(49)
Silybinin	Silybum marianum'dan bir polifenolik ekstrakt	<i>in vivo, in vitro</i>	U87; U251; SHG-44; C6	Glikoliz; P53	GSH ↓; H ₂ O ₂ ↑; BNIP3 ↑	(50)
Dikloroasetat	Glikolitik inhibitör	<i>in vivo, in vitro</i>	GI261; U-87MG; U-251MG; T98G	Glikoz ve FAO metabolik yolları	ROS ↑ otofaj ↑ DNA hasarı ↑ apoptoz ↑	(51)
MNPC	NADPH kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) ve glutatyon-Stransferaz P1 1 (GSTP1) inhibitörü	<i>in vivo, in vitro</i>	U87MG/EGFRVIII; U87-MG	PTEN/NQO1 GSTP1/PI3K/Akt	Oksidatif stres ↑ apoptoz ↑	(52)



Şekil 1. Beyindeki oksidatif stresle ilgili biyobelirteçler

Kaynak: Xuchen Qi ve ark. yaptıkları çalışmadan uyarlanmıştır. (17)



Şekil 2. Serbest radikallerin karsinogenezdeki rolü

Kaynak: Xuchen Qi ve ark. yaptıkları çalışmadan uyarlanmıştır. (17)

5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2): 97-109.
6. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the brain tumor epidemiology consortium (btec). *Cancer.* 2008; 113(7):1953-1968.
7. Deng Z, Hu J, Liu S. Reactive oxygen, nitrogen, and sulfur species (ronss)-responsive polymersomes for triggered drug release. *Macromol Rapid Commun.* 2017;38(11):1-11.
8. Illán-Cabeza NA, García-García AR, Martínez-Martos JM, Ramírez-Expósito MJ, Peña-Ruiz T, Moreno-Carretero MN. A potential antitumor agent, (6-amino-1-methyl-5-nitrosouracilato-n3)-triphenylphosphine-gold(i): structural studies and in vivo biological effects against experimental glioma. *Eur J Med Chem.* 2013; 64(Jun):260-272.
9. Wu CC, Bratton SB. Regulation of the intrinsic apoptosis pathway by reactive oxygen species. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(6):546-558.
10. Yang Y, Karakhanova S, Hartwig W, D'Haese JG, Philippov PP, Werner J, et al. Mitochondria and mitochondrial ros in cancer: novel targets for anticancer therapy. *J Cell Physiol.* 2016; 231(12):2570-2581.
11. Wu Q, Ni X. Ros-mediated DNA methylation pattern alterations in carcinogenesis. *Curr Drug Targets.* 2015;16(1):13-19.
12. Nair U, Bartsch H, Nair J. Lipid peroxidation-induced DNA damage in cancer-prone inflammatory diseases: a review of published adduct types and levels in humans. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(8):1109-1120.
13. Mayas MJ, Carrera MP, Cobo MP, García MJ, Martínez-Martos JM. Oxidative stress parameters in rat with gliomas induced by transplacental N-ethyl-N-nitrosourea exposure. *Eur J Neurol.* 2012;19:772-772.
14. Zengin E, Atukeren P, Kokoglu E, Gumustas MK, Zengin U. Alterations in lipid peroxidation and antioxidant status in different types of intracranial tumors within their relative peritumoral tissues. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(4): 345-351.
15. Ramirez-Expósito MJ, Carrera MP, Mayas MD. Redox status in transplacental ethyl-nitrosourea-induced experimental glioma. 9th FENS Forum of Neuroscience, Milan, 5-9 Temmuz 2014.
16. Lian M, Zhang X, Wang H, Liu H, Chen W, Guo S. Increased 8-hydroxydeoxyguanosine in high-grade gliomas is associated with activation of autophagy. *Int J Neurosci.* 2014;124(12):926-934.
17. Qi X, Jha SK, Jha NK, Dewanjee S, Dey A, Deka R, et al. Antioxidants in brain tumors: current therapeutic significance and future prospects. *Mol Cancer.* 2022;21(204):1-32.
18. Guha P, Dey A, Sen R, Chatterjee M, Chattopadhyay S, Bandyopadhyay SK. Intracellular GSH depletion triggered mitochondrial bax translocation to accomplish resveratrol-induced apoptosis in the U937 cell line. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;336(1): 206-214.
19. Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M, Marengo B, Furfaro AL, Pronzato MA, et al. Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013(May): 913-972.
20. Popov B, Gadjeva V, Valkanov P, Popova S, Tolekova A. Lipid peroxidation, superoxide dismutase and catalase activities in brain tumor tissues. *Arch Physiol Biochem.* 2003;111(5): 455-459.
21. Jeong CH, Joo SH. Downregulation of reactive oxygen species in apoptosis. *J Cancer Prev.* 2016; 21(1):13-20.
22. Yilmaz N, Dulger H, Kiyamaz N, Yilmaz C, Bayram I, Ragip B. ve ark. Lipid peroxidation in patients with brain tumor. *Int J Neurosci.* 2006;116(8):937-943.
23. Smith PS, Zhao W, Spitz DR. Inhibiting catalase activity sensitizes 36B10 rat glioma cells to oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2007;42(6):787-797.
24. Tanriverdi T, Hanimoglu H, Kacira T, Sanus GZ, Kemerdere R, Atukeren P ve ark. Glutathione peroxidase, glutathione reductase and protein oxidation in patients with glioblastoma multiforme and transitional meningioma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2007;133(9):627-633.
25. Sosa V, Moliné T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, Lleonart ME. Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing Res Rev.* 2013;12(1):376-390.
26. Hung YC, Pan TL, Hu WL. Roles of reactive oxygen species in anticancer therapy with salvia miltiorrhiza bunge. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; (2016):1-10.
27. Orlicka-Płocka M, Fedoruk-Wyszomirska A, Gurda-Woźna D, Pawelczak P, Krawczyk P, Giel-Pietraszuk M ve ark. Implications of oxidative stress in glioblastoma multiforme following treatment with purine derivatives. *Antioxidants.* 2021;10(6):1-34.
28. Liu S, Dong L, Shi W, Zheng Z, Liu Z, Meng L, et al. Potential targets and treatments affect oxidative stress in gliomas: an overview of molecular mechanisms. *Front Pharmacol.* 2022; 22(13): 1-16.
29. Salazar-Ramiro A, Ramírez-Ortega D, Pérez de la Cruz V, Hernández-Pedro NY, González-Esquivel DF, Sotelo J, et al. Role of redox status in development of glioblastoma. *Front Immunol.* 2016; 7(Apr):156.
30. Olivier C, Oliver L, Lalić L, Vallette FM. Drug Resistance in glioblastoma: the two faces of oxidative stress. *Front Mol Biosci.* 2021;27(7):620-677.
31. Cheng X, Geng F, Pan M, Wu X, Zhong Y, Wang C, et al. Targeting DGAT1 ameliorates glioblastoma by increasing fat catabolism and oxidative stress. *Cell Metab.* 2020; 32(2):229-242.
32. Liang J, Cao R, Wang X, Zhang Y, Wang P, Gao H, et al. Mitochondrial PKM2 regulates oxidative stress-induced apoptosis by stabilizing Bcl2. *Cell Res.* 2017;27(3):329-351.
33. Chang M, Qiao L, Li B, Wang J, Zhang G, Shi W, et al. Suppression of SIRT6 by miR-33a facilitates tumor growth of glioma through apoptosis and oxidative stress resistance. *Oncol Rep.* 2017;38(2):1251-1258.
34. Huang H, Zhang S, Li Y, Liu Z, Mi L, Cai Y, et al. Suppression of mitochondrial ros by prohibitin drives glioblastoma progression and therapeutic resistance. *Nat Commun.* 2021;12(1):3720.
35. Wu L, Wang F, Xu J, Chen Z. PTPN2 induced by inflammatory response and oxidative stress contributed to glioma progression. *J Cell Biochem.* 2019;120(11):19044-19051.
36. Sharanek A, Burban A, Laaper M, Heckel E, Joyal JS, Soleimani VD, et al. OSMR controls glioma stem cell respiration and confers resistance of glioblastoma to ionizing radiation. *Nat Commun.* 2020;11(1): 4116.
37. Feng J, Yan PF, Zhao HY, Zhang FC, Zhao WH, Feng M. SIRT6 suppresses glioma cell growth via induction of apoptosis, inhibition of oxidative stress and suppression of JAK2/STAT3 signaling pathway activation. *Oncol Rep.* 2016;35(3):1395-1402.
38. Lei Q, Liu X, Fu H, Sun Y, Wang L, Xu G, et al. miR-101 reverses hypomethylation of the PRDM16 promoter to disrupt mitochondrial function in astrocytoma cells. *Oncotarget.* 2016;7(4):5007-5022.
39. Yang L, Mu Y, Cui H, Liang Y, Su X. miR-9-3p augments apoptosis induced by H2O2 through down regulation of Herpud1 in glioma. *PLoS One.* 2017; 12(4): 1-14.
40. Chen D, Fan Z, Rauh M, Buchfelder M, Eyupoglu IY, Savaskan N. ATF4 promotes angiogenesis and neuronal cell death and confers ferroptosis in a xCT-dependent manner. *Oncogene.* 2017;36(40):5593-5608.
41. Krylova NG, Drobys MS, Semenkova GN, Kulahava TA, Pinchuk SV, Shadyro OI. Cytotoxic and antiproliferative effects of thymoquinone on rat C6 glioma cells depend on oxidative stress. *Mol Cell Biochem.* 2019;462(1-2):195-206.
42. Zhou H, Han L, Wang H, Wei J, Guo Z, Li Z. chidamide inhibits glioma cells by increasing oxidative stress via the miRNA-338-5p regulation of hedgehog signaling. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 11(2020):1-17.
43. Mudassar F, Shen H, O'Neill G, Hau E. Targeting tumor hypoxia and mitochondrial metabolism with anti-parasitic drugs to improve radiation response in high-grade gliomas. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(1):208.
44. Tavana E, Mollazadeh H, Mohtashami E, Modaresi SMS, Hosseini A, Sabri H, et al. Quercetin: A promising phytochemical for the treatment of glioblastoma multiforme. *Biofactors.* 2020;46(3):356-366.
45. Ozyerli-Goknar E, Sur-Erdem I, Seker F, Cingöz A, Kayabolen A, Kahya-Yesil Z ve ark. The fungal metabolite chaetocin is a sensitizer for pro-apoptotic therapies in glioblastoma. *Cell Death Dis.* 2019; 10(12):894.
46. Liu X, Zhao P, Wang X, Wang L, Zhu Y, Song Y, et al. Celastrol mediates autophagy and apoptosis via the ROS/JNK and Akt/mTOR signaling pathways in glioma cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):184.

47. Huangfu M, Wei R, Wang J, Qin J, Yu D, Guan X, et al. Osthole induces necroptosis via ros overproduction in glioma cells. *FEBS Open Bio.* 2021;11(2):456-467.
48. Lu B, Gong X, Wang ZQ, Ding Y, Wang C, Luo TF, et al. Shikonin induces glioma cell necroptosis in vitro by ROS overproduction and promoting RIP1/RIP3 necrosome formation. *Acta Pharmacol Sin.* 2017; 38(11):1543-1553.
49. Liu W, Chai Y, Hu L, Wang J, Pan X, Yuan H, et al. Polyphyllin ν induces apoptosis and autophagy via reactive oxygen species mediated jnk and p38 activation in glioma. *Onco Targets Ther.* 2020;13(13):2275-2288.
50. Wang C, He C, Lu S, Wang X, Wang L, Liang S, et al. Autophagy activated by silibinin contributes to glioma cell death via induction of oxidative stress-mediated BNIP3-dependent nuclear translocation of AIF. *Cell Death Dis.* 2020;11(8):630.
51. McKelvey KJ, Wilson EB, Short S, Melcher AA, Biggs M, Diakos Cl, et al. Glycolysis and fatty acid oxidation inhibition improves survival in glioblastoma. *Front Oncol.* 2021;11(Mar):1-18.
52. Lei K, Gu X, Alvarado AG, Du Y, Luo S, Ahn EH, et al. Discovery of a dual inhibitor of NQO1 and GSTP1 for treating glioblastoma. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):1-21.