

Resveratrol/Fitoaleksin İntervertebral Disk Hücrelerinde Apoptoz ve Hücre Yaşlanmasına Karşı Koruyucu Etki Sağlayabilir mi?

Can Resveratrol/Phytoalexin Provide a Protective Effect Against Apoptosis and Cell Senescence in Intervertebral Disc Cells?

ÖZ

Resveratrol, intervertebral disk hücrelerinin daha fazla dejenerasyona gitmesini önleyebilen ve rejenerasyonlarını artırmaya yardımcı olabilen, anti-apoptotik, anti-senesens, anti-enflamatuar, anti-oksidatif ve anabolik aktivitelere sahip olabileceği bildirilen bir fitoaleksinin fenolik bileşiktir. Toksik olmayışı ve güvenle kullanılabileceği iddia edilen resveratrolun disk rejenerasyonunda, apoptoz ve hücre yaşlanmaya yönelik sinyal yolları üzerinden çeşitli biyolojik fonksiyonları bildirilmektedir. Bu derlemede, intervertebral disk dejenerasyonuna karşı gelecekte umut vaat eden fitoaleksinin, farmakobiyolojik fonksiyonlarını özetlemek ve daha ileri araştırmaları kolaylaştırabilmek amaçlandı.

Anahtar Sözcükler: Fitoaleksin, Mitojenle aktive edilen protein kinaz, Nükleer faktör kappa B, Resveratrol, Reaktif oksijen türleri, Sirtuin

ABSTRACT

Resveratrol is a phytoalexin phenolic compound that has been reported to have anti-apoptotic, anti-senescence, anti-inflammatory, anti-oxidative and anabolic activities, which can prevent intervertebral disc cells from further degeneration and help enhance their regeneration. Resveratrol, which is claimed to be non-toxic and can be used safely, has been reported to have various biological functions through signaling pathways for disc regeneration, apoptosis and cellular aging. In this review, it was aimed to summarize the pharmacobiological functions of phytoalexins, which are promising in the future against intervertebral disc degeneration, and to facilitate further research.

Keywords: Mitogen-activated protein kinase, Nuclear factor kappa B, Phytoalexin, Reactive oxygen species, Resveratrol, Sirtuin

GİRİŞ

İntervertebral disk (IVD) dejenerasyonu (IVDD), omurlar arasında yer alan diskleri etkileyen bir durumdur. Zamanla bu diskler fizyopatolojik yönden değişiklik göstererek, bozulabilir, yapısal bütünlüğünü kaybedebilir ve çeşitli semptomlara yol açabilir (15). Disk dejenerasyonunun yaygın nedenleri arasında yaşlanma, mekanik zorlanmalara bağlı yıpranma ve genetik faktörler bulunur. Semptomlar omurgada ağrı, hareket kabiliyetinin azalması ve ciddi vakalarda nöral doku baskı bulgularını içerebilir (16). Tedavisi ise hastanın klinik ve nörolojik bulgularına bağlı olarak medikal konservatif önlemlerden cerrahi müdahalelere kadar değişim gösterebilir.

Mevcut IVDD tedavisi, hasarlı IVD'deki patolojinin ilerlemesini bloke etmek veya tersine çevirmek yerine, semptomları hafifletmeyi amaçlamaktadır. Bu yüzden bilim insanları mevcut tedavi yaklaşımlarının dışında yer alan farmakomoleküller/farmakobiyolojik tedavi modaliteleri üzerinde araştırmalarına yön ve hız vermiş durumdadır. Bilim insanlarının yönelmediği ve popülerite kazanan bu araştırma alanları içerisinde belki de en önemlisi ve en yoğun üzerinde durulan konular, "hücre apoptozu" ve "cell senescence" (hücre yaşlanması/hücre yaşlanma)dır.

Apoptoz veya programlanmış hücre ölümü, IVDD'de rol oynar (10). Bu süreçte disk hücreleri, mekanik stres, enflamasyon ve besin kaynağının azalması gibi çeşitli faktörler nedeniyle apoptoza uğrar (17). Hücreler öldükçe disk yapısı za-

yıflar, bu da su içeriğinin azalmasına ve mekanik özelliklerin bozulmasına yol açarak IVDD'ye, disk hernisine veya spinal stenoz gibi durumların gelişmesine sebep olmaktadır (2).

Araştırmacılar potansiyel terapötik stratejiler geliştirmek için IVD'de apoptozu tetikleyen kesin mekanizmaları ve faktörleri araştırmaya devam etmektedir.

Hücre yaşlanma ise bir hücrenin bölünme ve çoğalma yeteneğini kaybettiği bir durumdur. Bu durum genellikle yaşlanmayla ilişkilendirilir ve hücrenin yapısı ve işlevindeki değişikliklerle karakterize edilir. Yaşlanan hücreler tipik olarak bölünmeyi durdurur, genişleyerek düzleşir ve enflamatuar molekülleri serbest bırakabilir. Yaşlanma, hasarlı hücrelerin kansere dönüşmesini önlemek için koruyucu bir tepki olabilirken, aynı zamanda yaşa bağlı hastalıklara da katkıda bulunabilir. Araştırmacılar henüz tam aydınlatılmayan yaşlanmanın, sağlık ve hastalıktaki rolünü, daha iyi anlamak için yoğun çaba sarf etmektedirler.

Hücre yaşlanmasının da katkıda bulunduğu IVDD mekanizması karmaşık süreçlerden birisidir. Hücre yaşlanması, hücrelerin bölünme ve düzgün çalışma yeteneklerini kaybettiği bir durumdur. IVD'de; "yaşa bağlı değişiklikler", "mekanik stres", "enflamasyon", genellikle yaşlanma ve enflamasyonla ilişkilendirilen artan oksidatif stres" ve "besin arzının azalması" da dahil olmak üzere, çeşitli faktörler hücre yaşlanmasına yol açabilir. Bu durum nükleus pulpozus (NP) ve annulus fibrozus (AF) gibi hücresel bileşenlere zarar verebilir ve yaşlanmayı tetikleyebilir. Ek olarak IVD'de hücre yaşlanması, hücre dışı matriks (ECM)'i koruma ve hasarı onarma yeteneğinin azalmasına, dolayısıyla IVDD'yi tetikleyerek omurgada ağrıya neden olur (18).

Bu alandaki araştırmaların halen devam etmesi mekanizmaların daha net bir şekilde anlaşılmasına ve gelecekteki IVDD için potansiyel tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Potansiyel tedavi seçenekleri arasında, 900 Dalton'dan küçük molekül ağırlığına sahip "small molecules", küçük moleküller, yoğun bir şekilde ve merakla test edilmektedirler. Bitkisel kaynaklardan doğal yollar ile ekstrakte edilen ve toksik olmayan pleiotropik ajanlar, belirli ilaç taşıma sistemleri ile ya da doğrudan IVD hücrelerine uygulanmaktadır (1).

Kurkumin dışında, yine son dekatta, resveratrol (RSV) adı verilen, kırmızı üzümde, bazı meyve ve bitkilerde bulunan doğal bir fitoaleksinin fenolik bileşiği de araştırma konuları arasında yine son dekatta popülerite kazanmış durumdadır. RSV, ilk olarak *Veratrum grandiflorum* O. Loes'den ekstrakte edilen bir polifenol fitoaleksindir, çeşitli bitkilerde ve kırmızı şarapta bulunabilir. Farmakolojik mekanizmaların derinlemesine incelenmesi sayesinde RSV'nin osteoartrit, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus gibi çeşitli hastalıklardaki tedavi edici potansiyeli birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir.

Literatürde, RSV'nin IVDD üzerindeki potansiyel etkileri açısından RSV incelendiğinde, IVD hücrelerinde bir tür programlanmış hücre ölümü olan apoptozu azalttığı gösterilmiştir (8).

RSV apoptozu engelleyerek bu hücrelerin erken ölümden ve fonksiyon kaybından korunmasına yardımcı olur. Apoptoz ile otofaji arasında kapsamlı, yakın bir bağlantı olduğu ve otofajinin, sirtuin (SIRT1)'in NP hücrelerinde apoptozu karşı ko-

ruyucu etkisinde yer alıp almadığının anlaşılmasına çalışıldığı bir araştırmada, LC3 ve Beclin-1'in mRNA seviyesinin, LC3-II/I ve Beclin-1'in protein ekspresyonunun azaldığı, RSV'nin, LC3-II/I ve Beclin-1'in protein ekspresyonunu artırarak, dejeneratif NP hücrelerinde apoptozu azaltabileceği bilgisi literatürde yerini almış durumdadır (5).

Ayrıca RSV'nin, anti-enflamatuar özelliğe sahip olmasından dolayı, IVDD ile ilişkili enflamasyonun azaltılmasına yardımcı olabileceği gündeme getirilmiştir. Enflamasyonun apoptozu tetikleyebileceği, dolayısıyla RSV'nin, tetiklenen bu enflamasyonu azaltarak, dolaylı yollardan apoptozla mücadele edeceği fikri de literatürde yer almıştır (13).

RSV; IVD hücrelerinin proliferasyon ve canlılıklarının desteklenmesi ile hayatta kalmasını sağlayarak IVD bütünlüğünün korunmasında faydalı olacağı yönünde araştırmalar mevcuttur (7).

Ayrıca RSV'nin, hücre yaşlanma, hücrelerin işlevsiz hâle gelmesi ve bölünme yeteneklerini kaybetmesi süreçlerini geciktirebileceği ve daha sağlıklı IVD hücrelerinin oluşmasına ya da sağlıklı hücrelerin korunmasına yardımcı olabileceği düşüncesi de umut vaat etmektedir.

Bu tür araştırmalardan elde edilen veriler RSV'nin, raporlanan olumlu etkileri sayesinde, apoptoz ve yaşlanmayı azaltarak, hücrelerin hayatta kalmasını teşvik edip, enflamasyonu azaltarak IVDD'ye karşı koruyucu bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. RSV genellikle farmasötik bir ilaç olarak satılmaz. Ancak RSV içerdiği bildirilen diyet takviyeleri ve reçetesiz ürünler piyasada bulunmaktadır. Bu ürünler, "Resveratrol Plus®"; "RezVera®"; "ResveraPro®"; "ResVinol-25®" ve "Transmax®" gibi çeşitli marka isimleri altında pazarlanmakta olup, RSV kalitesi, saflık ve konsantrasyonu farklılık gösterebilir.

Benzer şekilde RSV dahil fitoaleksinler, bitkilerin strese veya yaralanmaya tepki olarak ürettiği bileşiklerdir ve çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olmalarına rağmen, IVDD'deki rollerine ilişkin ciddi bir bilimsel destek yoktur.

Fitoaleksinler, bitkilerde doğal olarak oluşan bakteri, mantar, virüs gibi patojenlerin neden olduğu enfeksiyon veya fiziksel hasar benzeri çeşitli streslere yanıt olarak sentezlenen bileşiklerdir. Bu bileşikler bir savunma mekanizması görevi görerek bitkilerin stres etkenlerine karşı direnmesine ve kendilerini korumasına yardımcı olur.

Fitoaleksinler, antimikrobiyal özellikleri ile bitkinin bağışıklık tepkisinde rol oynayabilir. Bu durum; bitkinin ikincil metabolizmasının bir parçasıdır ve yapı, işlev, bitki türü, tepki verdikleri spesifik strese bağlı olarak farklılık gösterebilir. Fitoaleksinler, antistres ve anti-patojen yanıt olarak bitkiler tarafından üretilen doğal bileşiklerdir. Ayrıca, antioksidan ve anti-enflamatuar özellikleri vardır. Tıpkı RSV'de olduğu gibi fitoaleksinlerin de sağlık açısından potansiyel faydaları halen araştırılmasına rağmen; genellikle yaşlanma, genetik ve mekanik faktörlerle ilişkilendirilen karmaşık bir süreç olan IVDD'yi önlediğini gösteren bir kanıt yoktur.

2011 yılında yayımlanan, "kırmızı şarap polifenol RSV, NP kaynaklı ağrının *in-vitro* ve *in-vivo* tedavisi için umut verici bir potansiyel göstermektedir" başlıklı bir çalışmada, RSV'nin anti-enflamatuar ve antikatabolik etkisi, interlökin 1 β (IL-1 β) ile önceden uyarılmış insan IVD hücrelerinde, gen ve protein

ekspresyon seviyesinin incelendiği hücre kültürü modelinde araştırılmıştır. *In-vitro* olarak nükleer faktör kappa B (NFκB), sirtuin 1 (SIRT1), mitojenle aktiveleşen protein (MAP) kinazlar, p38/ERK/JNK analjezik etkilerinin, kemirgen radikülopati modeli ve von Frey filament testi kullanılarak *in-vivo* yoldan araştırılan RSV'nin, proenflamatuar sitokinlerin düzeylerini azaltabildiği ve analjezik potansiyel gösterdiği raporlanmıştır. RSV'nin, NP aracılı ağrının tedavisi için önemli bir potansiyele sahip gibi görünen ve bu nedenle günümüzde hâlen tartışılan diğer (farmakobiyolojik) tedavi seçeneklerine bir alternatif olabileceğinin altı çizilmiştir (13).

Tek katmanlı kültürün ve RSV'nin emdirildiği üç boyutlu (3-D) aljinat mikroküre kültürünün, normal insan NP hücrelerinin (NPC'ler) farklılaşması üzerindeki etkilerinin araştırıldığı ve kültür yoluyla farklılaşmamış NPC'lerin fenotipini geri yüklemenin düzenleyici mekanizmasının tartışıldığı bir araştırmada; NPC'ler morfolojiyi, hücre yaşlanmasını ve proteoglikan ekspresyonunu gözlemek için toplanmıştır. Ardından SIRT1 geni, agrekan ve kolajen tip II'nin protein ekspresyonlarını belirlemek için Western blot tekniği kullanılan bu araştırmada; SIRT1 mRNA ifadesini tespit etmek için gerçek zamanlı floresan kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu kullanıldığı bildirilmiştir (9).

Kültürlenen hücrelerin NPC'ler olduğu tanımlanmış ve morfolojik gözlem, yaşlanmayla ilişkili P-galaktosidaz (SA-P-gal) boyama ve toluidin mavisi boyamanın da gerçekleştirildiği çalışma sonucunda RSV emdirilen 3-D aljinat mikroküre kültüründe, farklılaşmamış NPC'lerin fenotipini eski hâline getirebilir ve SIRT1'in düzenlenmesiyle ilgili olan daha fazla ECM sentezleyebilir ifadesi vurgulanmıştır (9).

Pfirrmann derecelendirme skalasına göre derecelendirilen farklı dejenerasyon seviyelerindeki disklerde; SIRT1, kolajen tip II, matriks metalloproteinaz (MMP)-13, trombospondin motifli 5 bir disintegrin ve metalloproteinaz (ADAMTS)-5, p21, p16'nın mRNA protein ekspresyon seviyeleri ile birlikte, hücre proliferasyonu ve apoptoz oranının da belirlendiği *in vitro* bir araştırmada; RSV'nin SIRT1'i aktive ettiğinde NP hücrelerinin proliferasyonu artarken, hücre apoptoz oranının azaldığı, kolajen tip II ekspresyonu artarken, MMP-13, ADAMTS-5 gen ifadelerinin azaldığı raporlanmıştır. Ek olarak SIRT1 etkinleştirildiğinde hem p21 hem de p16'nın ifade düzeylerinin de azaldığı vurgulanmıştır (3).

Çalışmaların RSV'nin disk hücresinin sağlıklı biyolojisini korumaya yardımcı olduğu bahsine yer vermesi üzerine, izole edilmiş sıçan NP hücreleri, kireçten arındırılmış kemik matrisine (DBM) ekilmiş ve mekanik olarak aktif biyoreaktör kullanılarak, beş gün boyunca sıkıştırmasız (kontrol) ve sıkıştırma (%20 deformasyon, 1.0 Hz, altı saat/gün) olarak kültürlenmiştir. NP hücre yaşlanmasını karşı koruyucu etkilerini araştırmak için sıkıştırma grubunun kültür ortamına 30 µM ve 60 µM'lık iki farklı dozlarda RSV eklenerek; NP hücre yaşlanması, hücre proliferasyonu, hücre döngüsü, yaşlanmayla ilişkili β-galaktosidaz (SA-β-Gal) aktivitesi, telomeraz (TE) aktivitesi ve yaşlanma belirteçleri (p16 ve p53) gen ekspresyonu ile değerlendirilmeye alınmıştır (6).

Ek olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) içeriği ve NF-κB yolunun aktivitesinin de analiz edildiği çalışmada, sıkıştırılmamış grupla karşılaştırıldığında; yüksek büyüklükteki sıkıştırmanın NP hücre yaşlanmasını önemli ölçüde artırdığı, ROS oluşumunu ve NF-κB yolağının aktivitesini artırdığı bil-

dirilmiştir. Ancak RSV'nin, mekanik kompresyon altında konantrasyona bağlı bir şekilde NP hücre yaşlanmasını kısmen zayıflattığı, ROS oluşumunu ve NF-κB yolağının aktivitesini azalttığı önemi raporlanmıştır. RSV; ROS/NF-κB sinyal yolağını düzenleyerek, mekanik aşırı yüklemenin neden olduğu NP hücre yaşlanmasını hafifletebilir çıkarımında bulunan bu çalışmada, RSV'nin, mekanik aşırı yüklemenin neden olduğu NP hücre yaşlanmasını geciktirmek için potansiyel bir ilaç olabileceği yorumunda bulunulmuştur (6).

Diabetes mellitus'un IVDD ile yakından ilişkili olduğu ve NP hücre apoptozu ile hücre yaşlanmasının, dejeneratif disk içindeki tipik hücresel özellikleri olduğundan bahsedilen bir araştırmada; RSV'nin kıkırdak dokusu üzerinde koruyucu etkileri olan, yeni tanımlanmış bir fitoaleksinin olduğu belirtilmektedir (12). RSV'nin yüksek glikoza bağlı NP hücre apoptozuna ve yaşlanmasına karşı koruma sağlayıp sağlayamayacağını, bu süreçteki potansiyel mekanizmasının araştırıldığı çalışmada; sıçan NP hücreleri, %10 fetal siğir serumu (FBS) kültür ortamında (kontrol grubu) veya yüksek glikoz konsantrasyonuna sahip %10 FBS'de (0,2 M, deney grubu) üç gün boyunca kültüre edilmiştir. RSV'nin PI3K/Akt sinyal yolağına etkilerini araştırmak amacıyla deney grubunun kültür ortamına RSV veya RSV/LY294002 kombinasyonu eklenmiş; yüksek glikoz, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise NP hücre apoptozunu ve NP hücre yaşlanmasını önemli ölçüde artırdığı raporlanmıştır (12). RSV yüksek glikozun neden olduğu NP hücre apoptozuna ve yaşlanmasına karşı koruyucu etkiler sergilediğinden, RSV'nin ROS oluşumunu baskılayarak ve yüksek glikoz koşulu altında PI3K/Akt sinyal yolağının aktivitesini artırarak etki ettiği açıklanmıştır (12).

Araştırma sonunda ise RSV; yüksek glikozun neden olduğu NP hücre apoptozunu ve yaşlanmasını hafifletebilir ve ROS aracılı PI3K/Akt sinyal yolağının aktivasyonunun, bu süreçteki potansiyel mekanizma olabileceği vurgulanmıştır (12).

Oksidatif stresin neden olduğu NP hücrelerinin yaşlanmasının, IVDD'nin önemli nedenlerinden biri olduğuna dikkat çeken ve sıçan NP hücrelerinin erken yaşlanması modelinin, hidrojen peroksit (H₂O₂-100µM)'in ölümcül olmayan konantrasyonuyla indüklendiği, RSV (20 µM) ilave edilen bir araştırmada SIRT1 rolü ve etki mekanizması araştırılmıştır (4). H₂O₂ ile indüklenecek yaşlanan sıçan NP hücrelerinde SIRT1'in mRNA ve protein seviyelerinin azaldığı ve SIRT1'in bu spesifik aktivasyonunun yaşlanmayı bastırdığı iddia edilmiştir. SIRT1'in up-regülasyonunun, Akt-FoxO1 yolağı, SIRT1 ekspresyonunu etkileyerek, sıçan NP hücrelerinin H₂O₂ kaynaklı yaşlanmasının düzenlenmesinde rol oynayabileceği belirtilmiştir. Ek olarak RSV'nin, sıçan NP hücrelerinde yaşlanmayı önleyici bir rol oynadığı ve bu rolün, Akt-FoxO1-SIRT1 sinyal yolları eksenini etkileyebileceği vurgulanmıştır. SIRT1, Akt-FoxO1 sinyal yolağı tarafından düzenlenen sıçan NP hücrelerinin oksidatif stres kaynaklı hücre yaşlanmasını iyileştirdiği ve RSV bu sinyal eksenini etkileyerek yaşlanmayı önleyici etkiler gösterdiği çıkarımında bulunulmuştur (4).

Enflamasyon yanıtının da katıldığı IVDD patolojik sürecinde, RSV'nin bazı hücrelerde inflamasyona karşı koruyucu rolü olduğundan ancak AF/NP hücreleri üzerindeki farmakobiyolojik etkilerinin büyük ölçüde belirsizliğini koruduğundan bahsedilen bir çalışmada (7); RSV'nin enflamasyon ortamında, NP hücre yaşlanması üzerindeki etkileri araştırılmıştır. İzole edilen NP hücreleri, 14 gün boyunca enflamatuar

sitokin tümör nekroze edici faktör alfa (TNF- α) ve IL-1 β ile (enflamatuar grubu) veya bunlar olmadan (kontrol grubu) kültürlenmiş ortamda kültürlene edilmiştir. Ardından enflamatuar sitokinlerle tedavi edilen NP hücreleri üzerine RSV eklenerek hücre yaşlanması, yaşlanmayla ilişkili β -Galaktosidaz (SA- β -Gal) boyama, hücre proliferasyonu, G0/1 hücre döngüsü durması, telomeraz aktivitesi, yaşlanma belirteçlerinin gen/protein ekspresyonu (p16 ve p53) ve ECM biyosentezi ile birlikte hücre içi ROS da analiz edilmiştir (7). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, enflamasyon grubu SA- β -Gal aktivitesini ve ROS içeriğini önemli ölçüde artırdığı, hücre proliferasyonu ve telomeraz aktivitesini azalttığı, G0/1 hücre döngüsü durmasını teşvik ettiği, yaşlanma belirteçlerinin gen/protein ekspresyonunu up-regüle ederek (p16 ve p53) ECM katabolizma enzimlerinin (MMP-3, MMP-13 ve ADAMTS-4) ve NP ECM makromoleküllerinin (agrekkan ve kolajen tip II) down-regüle edilmiş gen/protein ekspresyonu olduğu raporlanmıştır. Ancak RSV'nin enflamatuar sitokin hücre yaşlanmasıyla ilişkili bu parametreler üzerindeki etkilerini kısmen tersine çevirerek enflamatuar bir ortamda hücre yaşlanmasını baskılamada etkili olduğu kayıt altına alınmıştır. NP hücrelerinin enflamasyonunun neden olduğu NP yaşlanmasında, RSV'nin rolünün araştırıldığı bu çalışmada, enflamasyon yanıtının başlattığı IVDD'nin nasıl geciktirileceğine dair yeni bilgiler gösterilmiştir (7).

NP hücrelerinin dejenerasyonuna oksidatif stres, enflamatuar yanıt, apoptoz, anormal hücre proliferasyonu, nekroptoz ve otofaji de dahil olmak üzere bir dizi patolojik süreç neden olur. Birçok çalışma, NP hücrelerinin yaşlanması ile NP dejenerasyonunun ilerlemesi arasında yakın bir ilişki bulmuştur. Klasik yaşlanma yollarının da IVDD'nin patolojik sürecine dahil olduğu doğrulanmıştır. Ayrıca; RSV'nin yanında proantosiyanidinler, kemik morfogenetik protein-2 gibi osteoindüktif proteinler NP hücrelerinin yaşlanmasını inhibe ederek, IVDD'yi tedavi etmek için çeşitli *anti-senescence* (yaşlanma karşıtı) ilaçlar da kullanılmıştır (14).

Vitamin-D eksikliğinin, lomber disk hernisi gelişen hastalarda artan risk ile ilişkili olduğu gösterilen, ancak aktif D vitamini eksikliğinin neden olduğu IVDD'nin bildirilmediği iddia edilen bir çalışmada ise 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)2D) eksikliğinin IVDD'yi teşvik etmedeki rolünü ve mekanizmasını araştırmayı hedeflemişlerdir. Vitamin gen reseptör eksikliği olan fare, NP hücrelerinde 1,25(OH)2D3 veya RSV veya 1,25(OH)2D3 ile kombine SIRT1'in bir inhibitörü olan Ex527 ile işleme tabi tutulmuştur. SIRT1 ekspresyonu, hücre proliferasyonu, hücre yaşlanması, ECM protein sentezi ve bozulması, NF- κ B ve enflamatuar moleküllerin ekspresyonu üzerindeki etkilerin incelendiği araştırma sonucunda; SIRT1'in aşırı ekspresyonu, p65'in asetilasyonunu ve fosforilasyonunu azaltarak ve NF- κ B enflamatuar sinyal yolağını inhibe ederek, 1,25(OH)2D eksikliğinin neden olduğu IVDD'ye karşı koruduğu raporlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada RSV'nin, p65'i deasetilemek ve bunun NP hücrelerine nükleer translokasyonunu engellemek için SIRT1'i aktive ettiği bildirilmektedir (11).

Sonuç olarak; hücre apoptozu ve hücre yaşlanması (hücre yaşlanma) üzerindeki potansiyel etkileri açısından kırmızı üzüm, yer fıstığı ve diğer bazı bitkilerde bulunan polifenolik bir bileşik/fitoaleksinin olan RSV'nin incelendiği bu yazıda, RSV'nin, AF/NP dahil çeşitli hücre tiplerinde apoptozu engelleme potansiyeli açısından birçok çalışmada araştırıldığı

anlaşılmaktadır. Bunu, hücrenin hayatta kalması ve ölümüyle ilgili olanlar da dahil olmak üzere çeşitli sinyal yollarını etkileyerek yaptığı görülmekle birlikte nörodejeneratif hastalıklar gibi azaltılmış apoptozun arzu edildiği koşullar için potansiyel etkileri olabileceğini de düşündürmektedir. Ayrıca, literatür değerlendirmesi sonrasında RSV'nin hücre yaşlanmayı azaltma potansiyeli de araştırıldığında, oksidatif stres ve enflamasyonla ilgili senesens moleküler yollar üzerine de RSV'nin etkisi olabileceği fikrini bizlere vermektedir.

Belirli bitkilerde bulunan doğal, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip olduğu raporlanan RSV'nin IVD kusunun rejenerasyonu/restorasyonu ve/veya IVDD'ye karşı kesin etkin olduğunu doğrudan destekleyebilecek kanıt düzeyi yüksek olan herhangi bir araştırmaya rastlanmadığı gibi bu olumlu etkileri gösteren çalışmaların da sınırlı bilimsel kanıtlar sunduğu anlaşılmıştır. Bununla birlikte, bu potansiyel etkiler ilgi çekici olsa da bilimsel araştırmaların devam ettiğini ve tartışmalara yol açtığını belirtmek önemlidir. RSV'nin bu etkilerinin; RSV dozuna, elde edilmiş yöntemine, uygulandığı hücre tipine bağlı olarak da değişebileceği unutulmamalıdır. Konuyla ilgili daha detaylı araştırmalara ihtiyaç olduğu da aşikârdır.

KAYNAKLAR

1. Albayrak M, Yılmaz I, Yuzbasi MF, Akalan H, Sirin DY, Karaarslan N, Ozbek H, Ates O: Assessment of the impact of curcumin on cell cultures derived from the primary intervertebral disc tissue in humans. *Maltepe Med J* 15:49-55, 2023
2. Ding Y, Chen JY, Yang JC, Li RY, Yin YJ, Chen JT, Zhu QA: Disc degeneration contributes to the denser bone in the subendplate but not in the vertebral body in patients with lumbar spinal stenosis or disc herniation. *Spine J* 23:64-71, 2023
3. Guo J, Shao M, Lu F, Jiang J, Xia X: Role of Sirt1 plays in nucleus pulposus cells and intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 42:E757-E766, 2017
4. He J, Zhang A, Song Z, Guo S, Chen Y, Liu Z, Zhang J, Xu X, Liu J, Chu L: The resistant effect of SIRT1 in oxidative stress-induced senescence of rat nucleus pulposus cell is regulated by Akt-FoxO1 pathway. *Biosci Rep* 39: BSR20190112, 2019
5. Jiang W, Zhang X, Hao J, Shen J, Fang J, Dong W, Wang D, Zhang X, Shui W, Luo Y, Lin L, Qiu Q, Liu B, Hu Z: SIRT1 protects against apoptosis by promoting autophagy in degenerative human disc nucleus pulposus cells. *Sci Rep* 4: 7456, 2014
6. Jiang Y, Dong G, Song Y: Nucleus pulposus cell senescence is alleviated by resveratrol through regulating the ROS/NF- κ B pathway under high-magnitude compression. *Biosci Rep* 38:BSR20180670, 2018
7. Li X, Lin F, Wu Y, Liu N, Wang J, Chen R, Lu Z: Resveratrol attenuates inflammation environment-induced nucleus pulposus cell senescence *in vitro*. *Biosci Rep* 39:BSR20190126, 2019
8. Liu MY, Zhang L, Zang WD, Zhang KG, Li HJ, Gao YZ: Pharmacological effects of resveratrol in intervertebral disc degeneration: A literature review. *Orthop Surg* 14:3141-3149, 2022
9. Shen J, Hu Z, Zhong X, Wang D, Xu L: Restoring phenotype of dedifferentiated normal nucleus pulposus cells by resveratrol. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 27: 547-553, 2013

10. Shi S, Kang XJ, Zhou Z, He ZM, Zheng S, He SS: Excessive mechanical stress-induced intervertebral disc degeneration is related to Piezo1 overexpression triggering the imbalance of autophagy/apoptosis in human nucleus pulpous. *Arthritis Res Ther* 24:119, 2022
11. Wang P, Yang C, Lu J, Ren Y, Goltzman D, Miao D: Sirt1 protects against intervertebral disc degeneration induced by 1,25-dihydroxyvitamin D insufficiency in mice by inhibiting the NF- κ B inflammatory pathway. *J Orthop Translat* 40: 13-26, 2023
12. Wang W, Li P, Xu J, Wu X, Guo Z, Fan L, Song R, Wang J, Wei L, Teng H: Resveratrol attenuates high glucose-induced nucleus pulposus cell apoptosis and senescence through activating the ROS-mediated PI3K/Akt pathway. *Biosci Rep* 38: BSR20171454, 2018
13. Wuertz K, Quero L, Sekiguchi M, Klawitter M, Nerlich A, Konno S, Kikuchi S, Boos N: The red wine polyphenol resveratrol shows promising potential for the treatment of nucleus pulposus-mediated pain in vitro and in vivo. *Spine (Phila Pa 1976)* 36:E1373-1384, 2011
14. Xu J, Shao T, Lou J, Zhang J, Xia C: Aging, cell senescence, the pathogenesis and targeted therapies of intervertebral disc degeneration. *Front Pharmacol* 14:1172920, 2023
15. Yılmaz İ: Servikal disk dejenerasyonu: Ağrı ve enflamasyona yönelik farmakolojik tedaviler. İçinde: Karaarslan N, Yaşar Şirin D, Özger Ö, Kaplan N (ed), Servikal Omurganın Dejenereatif Hastalıkları Tanı ve Tedaviye Ait Güncel Yaklaşımlar. birinci baskı, İkinci Adam Yayınları, 2022:137-146
16. Yılmaz I, Akalan H, Yasar Sirin D, Karaarslan N, Kaplan N, Ozbek H: Effects of an acetylcholinesterase inhibitor and an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist on inflammation and degeneration of the nucleus pulposus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 26:4409-4419, 2022
17. Yılmaz I, Akalan H, Sirin DY, Karaarslan N, Ozbek H, Ates O: Is favipiravir a potential therapeutic agent in the treatment of intervertebral disc degeneration by suppressing autophagy and apoptosis? *Turk Neurosurg* 32:680-687, 2022
18. Yılmaz I, Karaarslan N: Examining the effects of HMG-CoA reductase inhibitors on anabolic and catabolic signaling pathway proteins associated with degenerative disc disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 26:2990-3000, 2022