

Atf İçin: Yıldırım S, Demirel R, İçen M, Özden Ö, 2022. Sirtuin1-3 Deasetilazlar: Biyolojik Fonksiyonları ve Kanserde Terapötik Potansiyelleri. İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 12(2): 1055-1069.

To Cite: Yıldırım S, Demirel R, İçen M, Özden Ö, 2022. Sirtuin 1-3 Deacetylases: Biological Functions and Therapeutic Potential in Cancer. Journal of the Institute of Science and Technology, 12(2): 1055-1069.

Sirtuin1-3 Deasetilazlar: Biyolojik Fonksiyonları ve Kanserde Terapötik Potansiyelleri

Selma YILDIRIM¹, Ramazan DEMİREL¹, Meryem İÇEN¹, Özkan ÖZDEN^{2*}

ÖZET: Dünya üzerinde en ölümcül hastalıklar listesinde kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alan kanser, genel olarak yaşla birlikte görülme sıklığı artan bir hastalık grubudur. Bununla birlikte, son yıllarda genç hastalarda da görülme sıklığının artması, araştırmacıları yeni ve alternatif tedavi arayışlarına yönlendirmektedir. Mayadaki Sir2 geninin memelilerdeki homologları olan sirtuin (SIRT) deasetilaz ailesi, tip 2 diyabet, obezite, kalp-damar hastalıkları, bazı sinir hastalıkları ve kanser gibi yaşlanmayla birlikte görülme sıklığı artan birçok hastalığın ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmesi, son yıllarda bu enzimlerin biyolojik rollerinin anlaşılmasına olan ilgiyi arttırmıştır. SIRT'ler DNA onarımı, apoptozis, metabolizma ve yaşlanma gibi hücrel olayların düzenlenmesindeki rolleri nedeniyle kanser tedavisinde yeni yaklaşımlar sunmaktadır. Nikotinamid adenin dinükleotide (NAD⁺) bağımlı Sınıf III histon deasetilazlar olarak da bilinen bu proteinlerin aktivitesini özel SIRT aktivatör ve inhibitörlerle değiştirilmesi mümkündür. Bu derlemede, SIRT proteinlerinin en çok çalışılan üç üyesi SIRT1, SIRT2 ve SIRT3'ün biyolojik rolleri, kanser ile olan ilişkileri ve SIRT'lerin aktivitelerini değiştiren yeni organik moleküllerin kanser tedavisindeki önemini araştıran güncel araştırma makaleleri derlenmiş ve Türkçe literatür eksikliğini gidermeye katkı sağlamayı amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, sirtuin, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺), apoptozis, DNA onarımı

Sirtuin 1-3 Deacetylases: Biological Functions and Therapeutic Potential in Cancer

ABSTRACT: Cancer, which ranks second in the list of the deadliest diseases in the world after cardiovascular diseases, is a group of diseases whose incidence increases with age. However, the increased incidence in young patients in recent years has led researchers to search for novel and alternative treatments. The fact that members of the sirtuin (SIRT) deacetylase family, which are mammalian homologues of the Sir2 gene in yeast, have important roles in the occurrence and treatment of aging-related diseases, such as type 2 diabetes, obesity, cardiovascular disease and cancer, has amplified interest to the understanding of the roles of these enzymes in recent years. SIRTs offer novel approaches in cancer treatment by regulating cellular events, such as DNA repair, apoptosis, metabolism, and aging. It is possible to alter the activity of these proteins, also known as nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) dependent Class III histone deacetylases, with specific SIRT activators and inhibitors. In this review, the biological roles of the three most studied members of SIRT proteins, SIRT1, SIRT2 and SIRT3, and the importance of new organic molecules that change the activities of these SIRTs in cancer treatment in the light of recent literature are discussed, and it was aimed to contribute to filling the lack of Turkish literature on this subject.

Keywords: Cancer, sirtuin, nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺), apoptosis, DNA repair

¹ Selma YILDIRIM ([Orcid ID: 0000-0003-3521-3383](https://orcid.org/0000-0003-3521-3383)), Ramazan DEMİREL ([Orcid ID: 0000-0001-8654-5359](https://orcid.org/0000-0001-8654-5359)), Meryem İÇEN ([Orcid ID: 0000-0002-5233-5609](https://orcid.org/0000-0002-5233-5609)), Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü, Kars, Türkiye

² Özkan ÖZDEN ([Orcid ID: 0000-0002-9467-3761](https://orcid.org/0000-0002-9467-3761)), Kafkas Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Türkiye

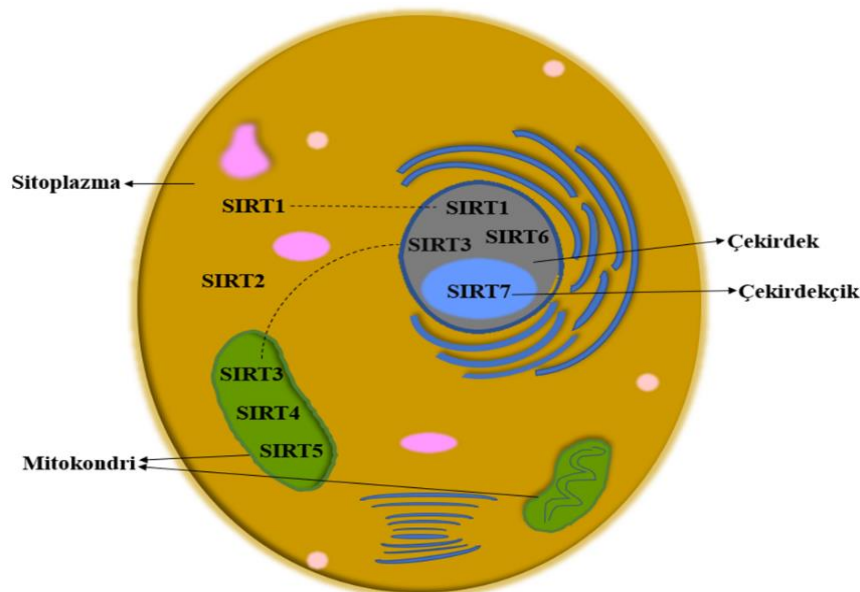
*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Özkan ÖZDEN, e-mail: ozzkan1@gmail.com

GİRİŞ

Dünya üzerinde en yaygın ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alan kanser, genel olarak onkogenler, tümör baskılayıcı genler ile genom bakımı ve istikrarını sağlayan genlerdeki mutasyonlar sonucunda meydana gelir (Siegel ve ark., 2019; Michor ve ark., 2004). Ökaryotik hücrelerin proliferasyonu çok sayıda sinyal iletim yolları ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenir. Proto-onkogenler sinyal iletiminde önemli roller oynar; örneğin, büyüme faktörleri, reseptörler, sitoplazmik taşıyıcı proteinler veya transkripsiyon faktörleri olarak yer alırlar (Yang ve ark., 2007; Weinberg, 1996). Aynı şekilde, genomun gardıyanları olarak tanımlanan tümör süpresör genlerdeki herhangi bir mutasyon sonucu, hücre büyüme kontrol mekanizması zayıflar veya hiç çalışmaz duruma gelir. Bu genlerdeki mutasyonlar çevresel ya da kalıtsal faktörlerden kaynaklanabilir ve sonunda, mevcut dokuda ciddi anormalliklere sebep olabilir (Yang ve ark., 2007; Weinberg, 1996). Diğer bir tanımla kanser, genomunda birbiri ardına mutasyonların birikmesiyle hasar alan bir hücrenin büyüme ve yayılma üzerindeki kontrol mekanizmasından kurtulup çoğalması ve yayılması olarak da ifade edilebilir. Bu bulgu, bozulan hücresel kontrol mekanizmalarının bir şekilde değiştirilmesiyle hastalığı önleme ve iyileştirmeye yönelik günümüzün en heyecan verici fikirlerinin çoğunun temelidir.

Kanserle olan yakın ilişkilerinden dolayı sirtuin (SIRT) proteinleri son yıllarda oldukça dikkat çekmektedir. SIRT'ler deasetilasyon aktivitesi göstererek, hedef proteinlerdeki asetil gruplarını post-translasyonel olarak ortadan kaldırır (Imai ve ark., 2000). SIRT'ler deasetilasyon aktivitelerinin yanında ADP-ribosilasyonunu da katalize edebilir. En iyi karakterize edilen aktiviteleri NAD⁺-bağımlı lizin deasetilasyonudur, ancak son çalışmalar bazı SIRT'lerin süksinil, malonil, glutaril ve uzun zincirli yağ açıl grupları gibi diğer açıl grupları da ortadan kaldırdığını göstermiştir (Carafa ve ark., 2016). Memeli hücrelerinde yedi izoformu bulunan SIRT'ler, ilk olarak bir maya türü olan *Saccharomyces cerevisiae*'da keşfedilmiş ve Silent information regülatör 2 (Sir2) olarak adlandırılmıştır.

Memelilerde, günümüze kadar yedi adet SIRT proteini tanımlanmış ve bunlar SIRT1'den SIRT7'ye kadar adlandırılmışlardır. Memeli SIRT proteinleri hücre içinde farklı kısımlara yerleşmişlerdir. SIRT1 çoğunlukla çekirdekte ve SIRT2 genel olarak sitoplazmada bulunur, ancak çekirdek ve sitoplazma arasında geçiş yapabilirler. SIRT3, SIRT4 ve SIRT5 mitokondriye yerleşmişken SIRT6 ve SIRT7 çekirdekte bulunur. SIRT3 mitokondri, çekirdek ve sitoplazma arasında geçiş yapabilir (Ozden ve ark., 2011) (Şekil 1).



Şekil 1. Sirtuin (SIRT) proteinlerinin hücresel lokalizasyonu.

SIRT'lerin bilinen birçok hastalık üzerinde olumlu terapötik etkileri vardır. Bu proteinler yaşlanma sürecine dahil olur ve kanser, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve nörodejenerasyon gibi hastalıklarla ilişkilidirler (Li ve ark., 2015; Park ve ark., 2012). Bunun yanı sıra, apoptozis, yaşlanma, metabolik homeostaz, ve DNA hasar onarımı üzerinde de birçok hücrel olayı düzenlerler (Sanchez-Fidalgo ve ark., 2012).

SIRT'ler ve Kanser İlişkisi

Kanser, kontrolsüz bir şekilde yayılan ve vücudun hemen hemen her organını işlevsiz hale getirebilen bir hastalık grubudur. Amerikan Kanser Derneği'ne göre, küresel kanser oranlarının 2030 yılına kadar 21 milyondan fazla vaka ve 13 milyondan fazla ölümlerle günümüz oranlarının neredeyse iki katına çıkması beklenmektedir (Siegel ve ark., 2015). Son yıllarda, kanser gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan genleri ve yolları belirlemeye yönelik muazzam bir ilerleme kaydedilmiştir. Bu kapsamda SIRT proteinleri çeşitli biyolojik süreçlerdeki ve hastalık durumlarındaki rolleri nedeniyle geniş çapta araştırılmış ve heyecan verici sonuçlar elde edilmiştir. Aşağıda SIRT'lerin kanser üzerindeki etkisinden başlıklar halinde daha detaylı olarak bahsedilmiştir.

SIRT1

SIRT1, keşfedilen ilk SIRT ailesi üyesidir ve bu yedi üye arasında üzerinde en çok araştırma yapılanıdır. SIRT1'in kanser gelişimindeki işlevi çok karmaşık olup, henüz net bir şekilde anlaşılamamıştır. SIRT1'in p53, KU70 ve FOXO ailesinin üyeleri dahil olmak üzere stres tepkisi ile ilgili diğer genler üzerinde baskılayıcı bir etkisinin olduğu açıktır (Saunders ve Verdin, 2007). DNA hasarı durumunda SIRT1, FOXO3'ün deasetilasyonu ve hücre döngüsünün durmasını indükler, FOXO aracılı apoptozu baskılar ve oksidatif strese karşı direnç sağlar (Brunet ve ark., 2004). Bu durum hücre döngüsünün durmasını sağlayıp DNA onarımına teşvik edecektir ki bu da SIRT1 geninin tümör oluşumundaki baskılayıcı rolüne dikkat çekmektedir.

SIRT1 kanserin yanı sıra, birçok nöronal sürece de dahil olması, Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıkları gibi nörolojik bozukluklardaki rolü hakkında daha fazla araştırma yapılmasına olanak sağlamıştır (Jeong ve ark., 2013). Huntington hastalığıyla ilişkili bir fare modelinde, SIRT1 geninin genetik olarak silinmesi patolojinin kötü yönde ilerlemesiyle sonuçlanırken, yeniden ekspresyonu hastalığa karşı koruyucu etkiler göstermiştir (Jeong ve ark., 2011).

SIRT1'i tümör oluşumuna bağlayan ilk gözlemler, Sir2 geninin kanser hücresi ölümünü teşvik eden p53 deasetilasyonunu gerçekleştirdiğini gösteren çalışmadan gelmiştir (Luo ve ark., 2001; Vaziri ve ark., 2001). Hem SIRT1 hem de p53 için heterozigot olan farelerin spontan tümörler geliştirdiği rapor edilmiştir (Wang ve ark., 2008). Bu durum SIRT1'in haplo-yetersiz bir tümör baskılayıcı olarak işlev görebileceğini gösterir. Bu bulgular, SIRT1 ekspresyonunun tümör oluşumunu baskılayabileceği fikrine yol açmıştır. SIRT1 transgenik fareler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise, SIRT1 aşırı ekspresyonunun, bağırsak tümörü, spontan karsinomlar ve sarkomun yanı sıra kanserojen kaynaklı karaciğer kanseri insidansını baskıladığını göstermiştir (Hu ve ark., 2014). Bunun yanı sıra, SIRT1 bir yandan apoptozisi baskılayarak tümör uyarıcı görevi görürken, öte yandan p53 genini indükleyerek tümör baskılayıcı olarak da rol oynayabilir (Saunders ve Verdin, 2007) (Şekil 2). SIRT1'in apoptozis üzerindeki bu birbirine zıt iki fonksiyonu, farklı hücre ve koşullarda bu proteininin farklı roller üstlenebileceği şeklinde yorumlanabilir. Örneğin, yapılan bir çalışmada, heterozigot SIRT1 delesyonu uygulanan fareler ile homozigot vahşi tip fareler UVB ışınlarına maruz bırakılarak cilt kanseri gelişimleri gözlemlenmiştir. SIRT1 geni silinmiş farelerin 35 hafta sonunda cilt tümörleri geliştirdiği gözlemlenirken vahşi tip farelerin 42 haftaya kadar tümör geliştirmedikleri gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonunda farelere ötenazi yapılmış ve vahşi tip farelerde oluşan lezyonların papillomlar olduğu, SIRT1

geni silinmiş türlerde ise skuamöz hücreli karsinom olduğu tespit edilmiştir (Ming ve ark., 2015). Bu sonuçlardan yola çıkılarak SIRT1'in gen dozuna bağlı olarak UVB'nin neden olduğu cilt tümörüne ikili bir rolü olduğu söylenebilir.

SIRT2

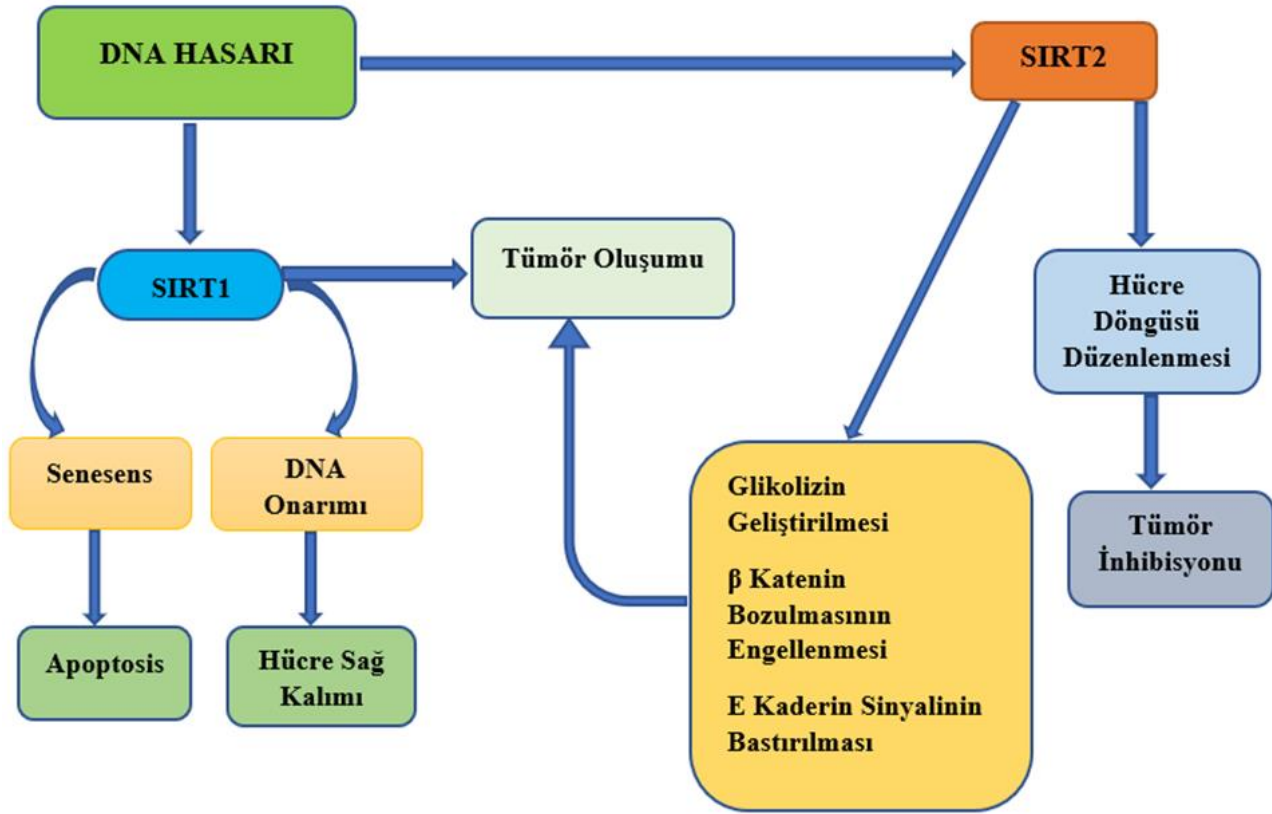
Bir diğer SIRT ailesi üyesi olan sitoplazmada lokalize olan SIRT2'nin, yaşlanma, metabolizma, apoptozis, gen transkripsiyonu ve inflamasyon gibi yaşam aktivitelerinin düzenlenmesinde önemli görevlerinin olduğu ve bu aktivitelerin tümörlerin oluşumunda ve gelişiminde anahtar bir rol oynadığı son zamanlarda yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (Ozden ve Park, 2021; Park ve ark., 2016; Özden, 2015).

SIRT2 geni insanda 19. kromozomda bulunur ve 18 adet ekzon bölgesi içerir. SIRT2'nin 179 farklı organizmada eksprese edildiği ve omurgasızlar da dahil olmak üzere 97 türün insan SIRT2 geninin homolog dizisini içerdiği bulunmuştur (Rack ve ark., 2014). Bu genin hem basit hem de gelişmiş organizmalarda bulunması, canlılık için vazgeçilmez bir gen olduğu düşüncesini doğurur.

Her ne kadar kanser metabolizmasındaki rolü çelişkili ve karmaşık olsa da, bu genin terapötik etkisi birçok bilimsel çalışma ile gösterilmiştir. Bir çalışmamızda, erkeklerde görülen eşeye bağlı bir kanser türü olan prostat kanserinde LNCaP prostat kanseri hücre hatlarında androjen reseptörü ile SIRT2 arasındaki fiziksel bir protein-protein ilişkisi saptanmıştır. Bu protein ilişkisiyle, prostat kanserini önleyici ve tedavi edici stratejilerin geliştirilmesi açısından, SIRT2 aktivator ve inhibitörlerinin kullanımının önemli olabileceği kanısına varılmıştır (Özden, 2017). SIRT2, tümör anjiyogenezinin inhibe edilmesi gibi tümör mikro-ortamı ile de etkileşime girerek tümör hücresi büyümesini engelleyebilir. Anjiyogenez tümör mekanizması için hayati öneme sahiptir; diğer bir deyişle oksijen ve besin maddelerini tümör hücrelerine ulaştırmanın anahtarıdır. SIRT2'nin, matristeki tümör hücreleri veya fibroblastlar tarafından vasküler endotelial büyüme faktörü ve bağ dokusu büyüme faktörü üretimini inhibe ettiği ve böylece tümör hücrelerinin gelişimini engellediği rapor edilmiştir (Ponnusamy ve ark., 2014). ATP-sitrat liyaz (ACLY), hücre zarının uzamasında ve hücre proliferasyonunda önemli bir rol oynar. Birçok tümör hücresi tipinde SIRT2, ACLY'yi deasetile edebilir ve stabilitesini azaltabilir, böylece tümör hücresi proliferasyonunu inhibe edebilir (Lin ve ark., 2013).

SIRT2, kanser hücrelerinin hücre döngüsü üzerinde doğrudan bir etkiye de sahiptir. Yapılan bir çalışmada hücre kültür ortamında SIRT2'nin tubulin ve histon H4'ü deasetilleyerek hücre döngüsünün düzenlenmesinde görev yaptığı gözlemlenmiştir (Vaquero ve ark., 2006). Yapılan diğer bir çalışmada ise, SIRT2'nin hücre döngüsünü düzenlediği ve SIRT2 geni silinmiş bir grup deney farelerinin dişilerinde meme, erkeklerinde ise karaciğer kanseri geliştiği gözlemlenmiştir (Kim ve ark., 2011). SIRT2 ayrıca tümör mikroçevresini düzenleyerek metastazı ve tümör hücresi invazyonunu da etkileyebilir. Bağışıklıktan kaçınmaya aracılık etme, hücre enerji metabolizmasını düzenleme ve alkali ortamı değiştirme gibi tümör mikro-ortamını etkileyen SIRT2, tümör hücresi büyümesini de destekleyebilir (Chen ve ark., 2020). Huang ve arkadaşları SIRT2'nin karaciğer kanserini teşvik etmek için E-kaderin yolunu inhibe edebileceğini rapor etmişlerdir (Huang ve ark., 2017). SIRT2, tümör promotör görevi görürken alkali ortamda da değişiklikler yapabilir. Çalışmalar, SIRT2'nin laktat dehidrojenazı (LDH) deasetile edebildiğini ve enzim aktivitesini arttırdığını, laktik asit birikimini teşvik ettiğini ve böylece tümör hücresi proliferasyonunu teşvik ettiğini göstermişlerdir (Zhao ve ark., 2013).

Tüm bu bulgular SIRT2'nin hücre tipi ve kanserin mikroçevresine ve evresine bağlı olarak hem tümör baskılayıcı hem de onkogen olarak iki yönlü aktivite sergileyebileceği fikrinin destekçisidir (Şekil 2).



Şekil 2. SIRT1 ve SIRT2'nin iki yönlü aktivitesi. DNA'da meydana gelen hasara bağlı olarak hücreler iki yol izler; ya hasarlı DNA tamir edilir ya da hücre apoptozise uğratılarak yok edilir. Bu iki ihtimalden biri gerçekleşmediği takdirde tümör oluşumu gerçekleşir. Bazı istisnai durumlarda, SIRT1 ve SIRT2'in Alzheimer gibi hastalıkların oluşumunu engellemek adına apoptozisi baskılayarak tümör oluşumuna zemin hazırladığı da gözlemlenir.

SIRT3

Proteinlerin hücresel lokalizasyonu, işlevleri hakkında ipucu verir. Mitokondrial bir protein olan SIRT3, ATP'nin oksidatif üretimini koordine etmek için elektron taşıma zincirindeki enzimleri ve metabolizmayla alakalı diğer bazı mitokondriyal proteinleri düzenler (Ozden ve ark., 2014). Mitokondriler bir hücrenin hayatta kalmasını, ölümünü ve metabolik yollarını düzenleyen ve canlılığın sağlıklı olması ile hastalanması arasındaki dengeyi kontrol etmeye yardımcı olan çok sayıda anahtar molekül içerir (Lanza ve ark., 2010). SIRT3 mitokondriyal bir deasetilazdır ve açlık veya kalori kısıtlaması süresince düzeyi artar ve aktive olur (Ozden ve Tural., 2018; Someya ve ark., 2010). SIRT3, mitokondriyal bütünlüğü ve işlevi korumak için kritik öneme sahiptir (Zhu ve ark., 2012; Park ve ark., 2011). SIRT3^{-/-} farelerinde hiperasetillenmiş mitokondriyal proteinlerin sayısı artar, yağ asidi oksidasyonu bozulur ve düşük ATP seviyeleri görülür (Hirschey ve ark., 2010; Ahn ve ark., 2008). Bu SIRT3'ün mitokondrilerdeki ana deasetilaz olduğunun bir göstergesidir. Ek olarak, genotoksik stres altında, insan embriyonik böbrek (HEK293) ve fibrosarkom hücre dizilerinde genotoksik hücre ölümüne karşı koruma sağlamak için mitokondriyal SIRT3 gerekliliği de söz konusudur (Yang ve ark., 2007). Mitokondrideki merkezi rolü ile SIRT3, oksidatif stres yollarını modüle eder (Tao ve ark., 2010). SIRT3, bazı kolorektal karsinom ve osteosarkom hücrelerinde, ve retinal epitelyal ve akciğer fibroblast hücreleri gibi kanserli olmayan insan hücre dizilerinde senesens ve apoptozisi indükler. Bu eylem bahsi geçen hücre hatlarında JNK2 sinyal yolunun SIRT3 modülasyonu ile sağlanır (Allison ve Milner, 2007). Öte yandan bazı çalışmalarda SIRT1 ve JNK2'nin kolorektal karsinomda apoptozisi baskıladığı bildirilmiştir (Ford ve ark., 2005). Bu durum, SIRT1 ve SIRT3'ün kolorektal karsinomda zıt rollere sahip olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Son zamanlarda SIRT3'ün tümörleri baskıladığını kanıtlar nitelikte birçok çalışma yapılmıştır. Kim ve arkadaşları farelerin arka bacaklarına Myc/Ras eksprese eden SIRT3^{-/-} fare embriyonik fibroblastları (MEF'ler) implante etmiş ve üç hafta sonra, bu farelerde tümör geliştiği gözlemlenmiş, ancak SIRT3^{+/+} Myc/Ras, SIRT3^{-/-} Myc veya SIRT3^{-/-} Ras MEF'leri implante edilen farelerde tümör oluşumu gözlemlenmemişlerdir. SIRT3 geni silinmiş MEF'leri, Myc veya Ras eylemiyle ölümsüzleştirilmedikçe, kendiliğinden ölümsüzleşmemişler veya tümörjenik bir fenotipe sahip olmamışlardır (Kim ve ark., 2010). SIRT3 nakavt farelerin hormon reseptörü pozitif meme tümörleri geliştirdiği gözlemlenmiştir. Bu dönüşüme izin veren fenotipe, artan reaktif oksijen tür seviyeleri, kromozomal kararsızlık ve hücre içi metabolizmanın değişmesinin aracılık ettiği rapor edilmiştir. On iki aydan daha yaşlı SIRT3^{-/-} farelerde meme tümörlerinin gelişmesiyle, bu farelerin östrojen/progesteron reseptör pozitif meme kanserinin moleküler düzeyde araştırılmasına olanak sağlayabilecek bir model organizma olarak kullanılabilmesi savunulmuştur (Kim ve ark., 2010). SIRT3'ün bu anti-tümör aktivitesinin mitokondrilerde bulunan manganez-süperoksit dismutaz (MnSOD) enziminin özel lizin aminositlerini deasetile ederek süperoksit seviyelerini, dolayısıyla hücrel oksidatif stres ve hasarı önleyerek gerçekleştirdiği rapor edilmiştir (Tao ve ark., 2010).

Bir tümör baskılayıcı olarak işlev gören SIRT3 ile uyumlu olarak, insanlarda meme kanserlerinin %40'ında ve diğer bazı kanser çeşitlerinde (yumurtalık kanseri, medulloblastom ve akciğer kanseri) SIRT3'ün en az bir kopyasının silinmiş olduğu rapor edilmiştir. SIRT3 delesyonları göstermeyen diğer birçok kanser türünde de SIRT3 ekspresyon seviyelerinde azalma gözlemlenmiştir (Kim ve ark., 2010) (Çizelge 1).

SIRT'ler ve DNA Onarımı

DNA onarımı, hücre döngüsünün devamlılığı, proto-onkogenlerin onkogenlere dönüşme süreci ve dolayısıyla tümör oluşumu süreçlerinde önemli roller üstlenir. Yapılan araştırmalar ışığında, memeli SIRT proteinlerinin bilinen birçok aktivitesinin yanı sıra DNA onarımında da önemli rolleri söz konusudur (Şekil 2). Hücrelerin radyasyona maruz kalması üzerine SIRT1 proteini, DNA onarım kapasitesini geliştirmekte ve DNA onarımıyla görevli Ku70 proteini deasetile etmektedir. SIRT1'in aşırı ifadesinde ise, DNA'da radyasyon kaynaklı zincir kırılmalarında artış gözlemlenmektedir (Jeong ve ark., 2007). Yapılan çalışmalar siRNA aracılığıyla baskılanan endojenik SIRT1 ekspresyonunun, DNA zincir kırılmaları yoluyla SIRT1'in hücrelerin DNA onarım kapasitelerini düzenlediğini göstermektedir (Jeong ve ark., 2007). Bir araştırma sonucuna göre, SIRT1'in aşırı ifade edildiği fare embriyolarının, vahşi tip (wild type) fare embriyolarına kıyasla daha yüksek kromozomal anormallik sergilediği ve daha fazla DNA onarım aktivitesi gösterdiği gözlemlenmiştir (Wang ve ark., 2008). SIRT1 proteininin, bir anahtar düzenleyici olan NFκB'yi (Nuclear Factor kappa B) düzenleyerek enflamasyonda da rol oynadığı ve RelA/p65 geninin aktivitesini bastırarak deasetile ettiği rapor edilmiştir (Yeung ve ark., 2004). Yakın bir tarihte yayınlanan diğer bir çalışmada da SIRT2 ve SIRT3'ün homolog rekombinasyon DNA onarım mekanizmasında, dolayısıyla genom kararlılığında rol oynadığı gösterilmiştir (Yasuda ve ark., 2021).

SIRT'ler ve Apoptozis

SIRT proteinlerinin etkilediği bir diğer hücrel faaliyet de apoptozisdir. Apoptozis, diğer bir ifadeyle programlı hücre ölümü, bir hücrenin genomunun tamir edilemeyecek şekilde hasarlı duruma gelmesi üzerine hücrenin kendi kendisini yok etmesidir (Reed, 2000). SIRT1, SIRT2 ve SIRT3 apoptozisi indükleyerek organizmayı mutasyonlardan koruyabilir (Chua ve ark., 2005; Wang ve ark., 2007). Ancak burada SIRT1'in hücre tipine ve hücrenin o anki fizyolojik durumuna göre iki zıt yönlü mekanizması da göz önünde bulundurulmalıdır. SIRT1'in aşırı ekspresyonunun apoptozisi baskılayarak Alzheimer hastalığı üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Kim ve ark., 2007).

Çizelge 1. Kanserde kanser olmayan hücelere göre SIRT ifade (ekspresyon) düzeyleri

Sirtuin	Kanser Türü	Sirtuin Seviyesi	Sirtuinin Rolü	Kaynaklar
SIRT1	Meme Kanseri	İnsan dokularında ekspresyon seviyesi azaltılmış	Tümör baskılayıcı	Wang ve ark., 2008
	Karaciğer Kanseri	İnsan dokularında ekspresyon seviyesi azaltılmış	Tümör baskılayıcı	Wang ve ark., 2008
	Prostat Kanseri	İnsan dokularında ekspresyon seviyesi azaltılmış	Tümör baskılayıcı	Wang ve ark., 2008
	Yumurtalık Kanseri	İnsan dokularında ekspresyon seviyesi azaltılmış	Tümör baskılayıcı	Wang ve ark., 2008
	Lenfoma	İnsan dokularında ekspresyon seviyesi azaltılmış	Tümör baskılayıcı	Wang ve ark., 2008
	Kolon Kanseri	Ekspresyon seviyesi arttırılmış	Onkogen	Chen ve ark., 2020
	Tiroid Kanseri	Ekspresyon seviyesi arttırılmış	Onkogen	Herranz ve ark., 2013
SIRT2	Meme Kanseri	İnsan dokularında ekspresyon seviyesi azaltılmış veya silinmiş	Tümör baskılayıcı	Kim ve ark., 2011
	Karaciğer Kanseri	Ekspresyon seviyesi azaltılmış	Tümör baskılayıcı	Kim ve ark., 2011
	Prostat Kanseri	Ekspresyon seviyesi azaltılmış	Tümör baskılayıcı	Kim ve ark., 2011
	Kolorektal Kanseri	İnsan dokularında ekspresyon seviyesi azaltılmış veya silinmiş	Tümör baskılayıcı	Wang ve ark., 2020
	Bazal benzeri meme kanseri		Onkogen	Zhou ve ark., 2016
SIRT3	Meme Kanseri	İnsan dokularında ekspresyon seviyesi azaltılmış veya silinmiş	Tümör baskılayıcı	Finley ve ark., 2011
	Prostat Kanseri	Ekspresyon seviyesi azaltılmış	Tümör baskılayıcı	Kim ve ark., 2010
	Karaciğer Kanseri	Ekspresyon seviyesi azaltılmış	Tümör baskılayıcı	Kim ve ark., 2010
	Skuamöz Hücreli Karsinom	İnsan doku ve kanser hücre hatlarında ekspresyon seviyesi artmış.	Onkogen	Alhazzazi ve ark., 2011

SIRT1 çeşitli proteinleri deasetile ederek apoptozisi baskılar. Bunların en önemlileri arasında apoptozis ve tümör baskılanması için kritik olan p53 vardır (Luo ve ark., 2001). SIRT1'in deasetile ettiği bir diğer protein de DNA onarım reseptörü olan Ku70'tir (Cohen ve ark., 2004). Diğer bir çalışmada ise, SIRT1'in forkhead transkripsiyon faktörü FOXO3'ü deasetile ederek, hücrelerin oksidatif strese karşı dirençli olmasını sağlamak amacıyla apoptozisi baskıladığı ve sonuçta organizmanın daha uzun ömürlü olmasına katkıda bulunabileceği rapor edilmiştir (Brunet ve ark., 2004).

Yaşlanma ve Kalori Kısıtlamasının SIRT'ler ile ilişkisi

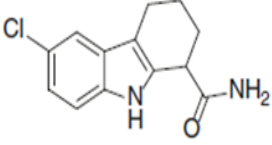
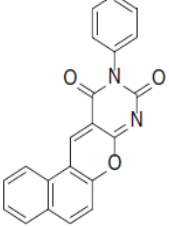
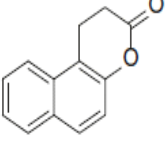
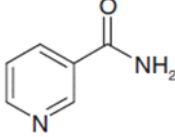
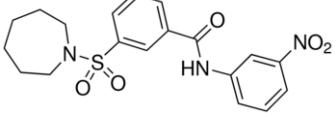
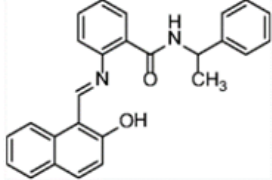
Kalori kısıtlaması, temel gıdalardan mahrum kalmadan, canlının yaşayabilmek için ihtiyacı kadar tükettiği, dolayısıyla kalori alımını azaltan bir diyet rejimidir. Kalori kısıtlamasının yaşam süresini olumlu yönde etkileyen, aynı zamanda yaşlanmayı geciktirerek kanser riskini azaltan önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Kalori kısıtlamasının maya ve fareler de dahil olmak üzere bir çok organizmanın yaşam süresini uzattığı savunulmaktadır. Kalori kısıtlaması kanser, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar gibi yaşlanmaya bağlı bozuklukların ortaya çıkmasını geciktirip, bu hastalıklara karşı koruma mekanizması geliştirebilir (Fontana ve Klein, 2007). Rhesus maymunlarında kalori kısıtlamasının etkileri üzerine devam eden çalışmalarda henüz nihai sonuçlar alınamamış olsa da mevcut veriler kalori kısıtlamasına maruz kalan maymunların insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişimi gibi yaşa bağlı birçok patofizyolojik değişiklikten korunduğunu (Lane ve ark., 1999) ve bazal metabolizma hızlarında (Blanc ve ark., 2003), oksidatif hasar miktarında (Zainal ve ark., 2000) ve bağışıklık sisteminin yaşlanmasında (Messaoudi ve ark., 2006) azalmalar olduğunu göstermektedir. Kalori kısıtlamasının insan vücudu üzerinde nasıl etkilerinin olduğu kesin olarak bilinmemekle beraber, mevcut veri setlerinin çoğu, kalori kısıtlamasının insanlarda da laboratuvar hayvanlarındakine benzer sonuçlar verdiğini ve yaşa bağlı patolojik komplikasyonlar geliştirme riskini azalttığını göstermektedir (Hollooszy ve ark., 2007).

Kalori kısıtlamasının yararlı etkilerinin, Sir2 geni genetik olarak silinmiş model organizmalarda gözlemlenememesi, Sir2'nin kalori kısıtlamasının yaşam süresini uzatan etkilerine aracılık ettiği iddialarını desteklemektedir. Aynı zamanda, kalori kısıtlamasının Sir2 genini indüklemesi de bunun bir göstergesidir. *Sacharomyces cerevisiae* maya hücresi üzerinde yapılan çalışmalar, Sir2 geninin aşırı ekspresyonunun, belirli genlerin epigenetik susturulması ve replikatif yaşam süresinin uzaması gibi metabolik değişikliklere neden olduğunu göstermiştir (Guarente, 2000). Maya hücrelerinde replikatif yaşam süresini sınırlayan faktörlerden biri, genomlarında rDNA çevrelerinin (rRNA'yı kodlayan DNA parçalarının) birikmesidir. rDNA çevrelerinin hücreden çıkarılmaması hücre ölümüyle sonuçlanır. Burada Sir2 geninin işlev kazanmasının hücrede rDNA çemberlerinin oluşumunu baskılayarak maya replikatif ömrünü uzatmaya yardımcı olduğu rapor edilmiştir (Watroba ve Szukiewicz, 2016). Bir diğer çalışmada, Sir2 geninin aşırı ekspresyonunun *Caenorhabditis elegans* ve *Drosophila melanogaster*'de de benzer bir şekilde yaşam süresini uzattığı gözlemlenmiştir (Tissenbaum ve Guarente, 2001).

SIRT İnhibitörleri /Aktivatörleri ve Kansere Tedavisindeki Potansiyelleri

SIRT proteinlerinin ekspresyon düzeylerini çeşitli aktivatör ve inhibitörler aracılığıyla arttırmak mümkündür. Araştırmacılar SIRT düzeylerindeki anormal artışla meydana gelen olumsuz etkileri hafifletmek için SIRT inhibitörlerini kullanırken, hücreler üzerindeki yapıcı ve onarıcı etkilerini arttırmak adına SIRT aktivatörlerini kullanma yoluna gitmişlerdir. Yapılan bu çalışmalarla, bazı kanser türlerinde SIRT proteinlerinin aşırı miktarda arttığı görülmüş ve bazı özel SIRT inhibitörlerinin bu artışı azaltarak anti-kanser aktivite sergiledikleri bildirilmiştir. Diğer bir deyişle, anti-kanser özellikleriyle SIRT'leri hedef alan küçük moleküllerin geliştirilmesi, birçok çalışmanın odak noktası olmuştur (Hu ve ark., 2014). Tek başına veya diğer epigenetik modülatörler veya bilinen ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılan birçok SIRT inhibitörünün, nörodejenerasyon ve kansere karşı faydalı etkileri olduğu belirtilmiştir (Villalba ve Alcain, 2012). Sir2 inhibitörleri için maya bazlı bir taramadan tanımlanan splitomisin bazı SIRT1-2 inhibitörlerinin geliştirilmesi için başlangıç noktası olmuştur (Bedalov ve ark., 2001) (Çizelge 2).

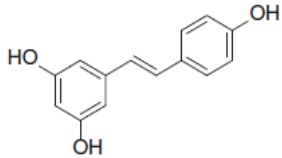
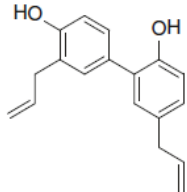
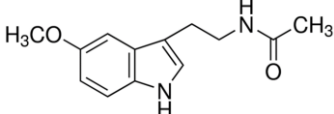
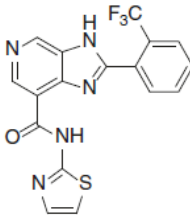
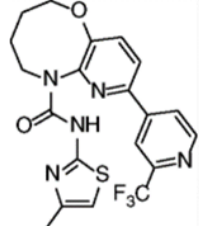
Çizelge 2. Bazı SIRT inhibitörleri

İnhibitör	Kimyasal Yapısı	Biyolojik Etkisi	Kaynaklar
EX-527, selisistat		p53 asetillenmesini indükler, Huntington hastalığı üzerinde iyileştirici etkisi vardır.	Villalba ve Alcain, 2012
Sirtinol		Kanser hücre proliferasyonunu inhibe eder.	Kalle ve ark., 2010
Splitomisin		HeLa hücrelerinde (rahim ağzı kanseri hücre hattı) proliferasyonu baskılar.	Rotili ve ark., 2010
Nikotinamid		Lösemi ve oral skuamöz hücreli karsinom hücrelerinde proliferasyonu bloke eder ve apoptozisi teşvik eder.	Audrito ve ark., 2011
AK-1		Kolon kanser hücre hatlarında SIRT2'yi inhibe ederek hücre döngüsünü durdurur.	Cheon ve ark., 2015
Salermid		Kolorektal karsinom, glioblastoma ve kanser kök hücrelerinde güçlü antiproliferatif etkiler gösterir ve apoptozisi indükler.	Grozingler ve ark., 2001

SIRT inhibitörlerinin yanı sıra, SIRT aktivatörleri de etki mekanizmalarından ötürü dikkat çekicidir. Doğal polifenol resveratrol açıklanan ilk SIRT1 aktivatörüdür (Çizelge 3). Resveratrol uygulanmasının mayalar, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila*, balıklar ve arılarda yaşam süresini uzattığı gözlemlenmiştir (Alcain ve Villalba, 2009). Resveratrol ile tedavi edilen farelerin, mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdikleri ve yüksek yağlı diyetle bağlı obeziteye karşı koruma sağladıkları gözlemlenmiştir (Milne ve ark., 2007). Obez farelerde ise, resveratrol tedavisinin, gelişen sağlık durumuna ve uzun ömürlülüğe katkı sağladığı rapor edilmiştir (Baur ve ark., 2006). Yapılan bir çalışmada, yüksek tarama ile seçilen bazı diğer SIRT aktivatörü olan küçük moleküllerin resveratrol'den daha güçlü etkilerinin olduğu ve yararlı etkilerinin çoğunu *in vivo* olarak da sergiledikleri gösterilmiştir (Çizelge 3). Diyetle indüklenen ve genetik olarak obez olan (Lepob/ob) farelerde, bu bileşikler, insülin duyarlılığını iyileştirdiği, plazma glukozunu düşürdüğü ve mitokondriyal kapasiteyi arttırdığı rapor edilmiştir. Ayrıca, Zucker (fa/fa) sıçanlarında, aynı bileşikler tüm vücut glukoz homeostazını ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir (Huhtiniemi ve ark., 2010). Umut verici aktiviteleri nedeniyle,

en güçlü SIRT aktivatörlerinden bazıları şu anda yaşa bağlı farklı hastalıkların tedavisi için klinik deney aşamasındadır (Minor ve ark., 2011).

Çizelge 3. Bazı SIRT aktivatörleri

Aktivatör	Kimyasal Yapısı	Biyolojik Etkisi	Kaynaklar
Resveratrol		Metabolik bozukluklar, tip 2 diyabet gibi yaşlanmaya bağlı hastalıkların tedavisi için klinik deneylerde umut vadeden sonuçlar alınmıştır.	Villalba ve Alcain, 2012
Honokiol		Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda kalp hipertrofisini hafifletir, ROS üretimini azaltır ve SIRT3'e bağlı bir şekilde kardiyomiyosit ölümünü önler.	Pillai ve ark., 2015
Melatonin		SIRT3 aracılı anti-oksidant sistemi aktive etmektedir.	Song ve ark., 2017
STAC-5		Metabolik bozukluklar, inflamatuvar ve otoimmün bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi yaşlanmaya bağlı nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde umut verici sonuçlar elde edilmiştir.	Milne ve ark., 2007
STAC-8		Metabolik bozukluklar, inflamatuvar ve otoimmün bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi yaşlanmaya bağlı nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde umut verici sonuçlar elde edilmiştir.	Milne ve ark., 2007

SONUÇ

SIRT-kanser ilişkisini konu alan birçok çalışma yapılmış ve önemli ölçüde bulgular elde edilmiştir. Her ne kadar SIRT'lerin moleküler mekanizmaları tam anlamıyla anlaşılmamış olsa da, bu proteinlerin kanser tedavisinde terapötik potansiyelleri umut vaat edicidir. SIRT'lerin DNA onarımı, apoptozis, kanser oluşumu ve yaşlanma gibi önemli hücrel faaliyetleri etkilediği gösterilmiş, ayrıca bazı model organizmaların yaşam süresini uzattığını savunan birçok çalışma yapılmıştır. Bu proteinlerin kanser üzerindeki iki yönlü aktivitesi de dikkat çekmektedir. Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıkların engellenmesi için apoptozisi baskılayabilirler; ancak, kanser varlığında da tümör baskılayıcı görevi görerek, kanseri baskılama rolleri de mevcuttur. Çeşitli çalışmalar, SIRT'leri kanser de dahil olmak üzere yaşa bağlı birçok hastalık için yeni terapötik hedefler olarak göstermiştir, ancak SIRT'lerin kansere nasıl dahil olduğu henüz çok az anlaşılabilmiştir. Bunun yanı sıra, SIRT inhibitörleri ve aktivatörleri uygun durumlarda, ilaç veya kimyasallarla kombine halde tedavi amaçlı uygulanabilmektedir. SIRT

proteinlerinin ekspresyon veya aktivitelerinin değiştirilerek kanser tedavisinde çığır açacak buluşlara öncülük etmesi, eşsiz nitelikte fırsatlar sunabilir.

TEŞEKKÜR

Bu derlemenin sorumlu yazarı Doç. Dr. Özkan ÖZDEN 120C117 proje numaralı TÜBİTAK BİDEB 2247-A Ulusal Lider Araştırmacı programıyla desteklenmektedir.

Çıkar Çatışması

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkısı

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Alcain FJ, Villalba JM, 2009. Sirtuin activators. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 19: 403-414.
- Alhazzazi TY, Kamarajan P, Joo N, Huang JY, Verdin E, D'Silva NJ, Kapila YL, 2011. Sirtuin-3 (SIRT3), a novel potential therapeutic target for oral cancer. *Cancer*, 117(8): 1670-1678.
- Allison SJ, Milner J, 2007. SIRT3 is pro-apoptotic and participates in distinct basal apoptotic pathways. *Cell Cycle*, 6: 2669-2677.
- Audrito V, Vaisitti T, Rossi D, Gottardi D, Arena G, Laurenti L, Deaglio S, 2011. Nicotinamide blocks proliferation and induces apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells through activation of the p53/miR-34a/SIRT1 tumor suppressor network. *Cancer Research*, 71(13): 4473-4483.
- Bedalov A, Gatabont T, Irvine WP, Gottschling DE, Simon JA, 2001. Identification of a small molecule inhibitor of Sir2p. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98: 15113-15118.
- Blanc S, Schoeller D, Kemnitz J, Weindruch R, Colman R, Newton W, Wink K, Baum S, Ramsey J, 2003. Energy expenditure of rhesus monkeys subjected to 11 years of dietary restriction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(1): 16-23.
- Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, Tran H, Ross SE, Mostoslavsky R, Cohen HY, ve ark, 2004. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*, 303: 2011-2015.
- Carafa V, Rotili D, Forgiione M, Cuomo F, Serrettiello E, Hailu GS, Jarho E, Lahtela-Kakkonen M, Mai A, Altucci L, 2016. Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic. *Clinical Epigenetics*, 8: 61.
- Chen G, Huang P, Hu C, 2020. The role of SIRT2 in cancer: A novel therapeutic target. *The International Journal of Cancer*, 147: 3297-3304.
- Chua KF, Mostoslavsky R, Lombard DB, Pang WW, Saito S, Franco S, Kaushal D, Cheng HL, Fischer MR, Stokes N, ve ark, 2005. Mammalian SIRT1 limits replicative life span in response to chronic genotoxic stress. *Cell Metabolism*, 2: 67-76.
- Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, Howitz KT, Gorospe M, de Cabo R, Sinclair DA, 2004. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science*, 305: 390-392.
- Finley LW, Carracedo A, Lee J, Souza A, Egia A, Zhang J, Teruya-Feldstein J, Moreira PI, Cardoso SM, Clish CB, ve ark, 2011. SIRT3 opposes reprogramming of cancer cell metabolism through HIF1 α destabilization. *Cancer Cell*, 19(3): 416-28.
- Fontana L, Klein S, 2007. Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA*, 297: 986-994.
- Ford J, Jiang M, Milner J, 2005. Cancer-specific functions of SIRT1 enable human epithelial cancer cell growth and survival. *Cancer Research*, 65: 10457-10463.

- Grozinger CM, Chao ED, Blackwell HE, Moazed D, Schreiber SL, 2001. Identification of a class of small molecule inhibitors of the sirtuin family of NAD-dependent deacetylases by phenotypic screening. *Journal of Biological Chemistry*, 276(42): 38837-38843.
- Herranz D, Maraver A, Cañamero M, Gómez-López G, Inglada-Pérez L, Robledo M, Castelblanco E, Matias-Guiu X, Serrano M, 2013. SIRT1 promotes thyroid carcinogenesis driven by PTEN deficiency. *Oncogene*, 32(34): 4052-4056.
- Holloszy JO, Fontana L, 2007. Caloric restriction in humans. *Experimental Gerontology*, 42(8): 709-712.
- Hu J, Jing H, Lin H, 2014. Sirtuin inhibitors as anticancer agents. *Future Medicinal Chemistry*, 6: 945-966.
- Huang S, Zhao Z, Tang D, Zhou Q, Li Y, Zhou L, Yin Y, Wang Y, Pan Y, Dorfman RG, Ling T, Zhang M, 2017. Downregulation of SIRT2 Inhibits Invasion of Hepatocellular Carcinoma by Inhibiting Energy Metabolism. *Translational Oncology*, 10: 917-927.
- Huhtiniemi T, Suuronen T, Lahtela-Kakkonen M, Bruijn T, Jaaskelainen S, Poso A, Salminen A, Leppanen J, Jarho E, 2010. N(epsilon)-Modified lysine containing inhibitors for SIRT1 and SIRT2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18: 5616-5625.
- Imai S, Armstrong CM, Kaerberlein M, Guarente L, 2000. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature*, 403: 795-800.
- Jeong H, Cohen DE, Cui L, Supinski A, Savas JN, Mazzulli JR, Yates JR, 3rd, Bordone L, Guarente L, Krainc D, 2011. Sirt1 mediates neuroprotection from mutant huntingtin by activation of the TORC1 and CREB transcriptional pathway. *Nature Medicine*, 18: 159-165.
- Jeong J, Juhn K, Lee H, Kim SH, Min BH, Lee KM, Cho MH, Park GH, Lee KH, 2007. SIRT1 promotes DNA repair activity and deacetylation of Ku70. *Experimental & Molecular Medicine*, 39: 8-13.
- Jeong JK, Moon MH, Lee YJ, Seol JW, Park SY, 2013. Autophagy induced by the class III histone deacetylase Sirt1 prevents prion peptide neurotoxicity. *Neurobiology of Aging*, 34: 146-156.
- Kalle AM, Mallika A, Badiger J, Talukdar P, 2010. Inhibition of SIRT1 by a small molecule induces apoptosis in breast cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 401(1): 13-19.
- Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, Fischer A, Sananbenesi F, Rodgers JT, Delalle I, Baur JA, Sui G, Armour SM, Puigserver P, Sinclair DA, Tsai LH, 2007. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *The EMBO Journal*, 26: 3169-3179.
- Kim HS, Patel K, Muldoon-Jacobs K, Bisht KS, Aykin-Burns N, Pennington JD, van der Meer R, Nguyen P, Savage J, Owens KM, Vassilopoulos A, Ozden O, Park SH, Singh KK, Abdulkadir SA, Spitz DR, Deng CX, Gius D, 2010. SIRT3 is a mitochondria-localized tumor suppressor required for maintenance of mitochondrial integrity and metabolism during stress. *Cancer Cell*, 17: 41-52.
- Kim HS, Vassilopoulos A, Wang RH, Lahusen T, Xiao Z, Xu X, Li C, Veenstra TD, Li B, Yu H, Ji J, Wang XW, Park SH, Cha YI, Gius D, Deng CX, 2011. SIRT2 maintains genome integrity and suppresses tumorigenesis through regulating APC/C activity. *Cancer Cell*, 20(4): 487-499.
- Lane MA, Ingram DK, Roth GS, 1999. Calorie restriction in nonhuman primates: effects on diabetes and cardiovascular disease risk. *Toxicological Sciences*, 52(2 Suppl):41-48.
- Li Y, Liu T, Liao S, Li Y, Lan Y, Wang A, Wang Y, He B, 2015. A mini-review on Sirtuin activity assays. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 467: 459-466.
- Lin R, Tao R, Gao X, Li T, Zhou X, Guan KL, Xiong Y, Lei QY, 2013. Acetylation stabilizes ATP-citrate lyase to promote lipid biosynthesis and tumor growth. *Molecular Cell*, 51: 506-518.

- Luo J, Nikolaev AY, Imai S, Chen D, Su F, Shiloh A, Guarente L, Gu W, 2001. Negative control of p53 by Sir2alpha promotes cell survival under stress. *Cell*, 107: 137-148.
- Messaoudi I, Warner J, Fischer M, Park B, Hill B, Mattison J, Lane MA, Roth GS, Ingram DK, Picker LJ, Douek DC, Mori M, Nikolich-Zugich J, 2006. Delay of T cell senescence by caloric restriction in aged long-lived nonhuman primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(51): 19448-19453.
- Michor F, Iwasa Y, Nowak MA, 2004. Dynamics of cancer progression. *Nature Reviews Cancer*, 4: 197-205.
- Milne JC, Lambert PD, Schenk S, Carney DP, Smith JJ, Gagne DJ, Jin L, Boss O, Perni RB, Vu CB, ve ark, 2007. Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature*, 450: 712-716.
- Ming M, Soltani K, Shea CR, Li X, He YY, 2015. Dual role of SIRT1 in UVB-induced skin tumorigenesis. *Oncogene*, 34(3), 357-363.
- Minor RK, Baur JA, Gomes AP, Ward TM, Csiszar A, Mercken EM, Abdelmohsen K, Shin YK, Canto C, Scheibye-Knudsen M ve ark, 2011. SIRT1720 improves survival and healthspan of obese mice. *Scientific Reports*, 1: 70.
- Ozden O, Park SH, 2021. SIRT2 mediated downregulation of FOXM1 in response to TGF β through the RAF-MEK-ERK signaling pathway in colon cancer. *Archives of Biological Sciences*, 73(2):257-64.
- Ozden O, Park SH, Kim HS, Jiang H, Coleman MC, Spitz DR, Gius D, 2011. Acetylation of MnSOD directs enzymatic activity responding to cellular nutrient status or oxidative stress. *Aging (Albany NY)*, 3: 102-107.
- Ozden O, Park SH, Wagner BA, Song HY, Zhu Y, Vassilopoulos A, Jung B, Buettner GR, Gius D, 2014. SIRT3 deacetylates and increases pyruvate dehydrogenase activity in cancer cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 76: 163-172.
- Ozden O, Tural K, 2018. Changes in the Expression and the Role of Sirtuin 3 in Cancer Cells and in Cardiovascular Health and Disease. *Gene Expression and Regulation in Mammalian Cells - Transcription Toward the Establishment of Novel Therapeutics*, Fumiaki Uchiumi (ed.), Bölüm:8, s.163-180, IntechOpen.
- Özden Ö, 2015. SIRT2-JAK1 interaction decreases IL-6 induced inflammatory response in cancer cells. *Journal of the Faculty of Veterinary Medicine*, 21: 813-817.
- Özden Ö, 2017. Deacetylation of Androgen Receptor by SIRT2 and its Dysregulation Promotes Pathogenesis and Progression of Prostate Cancer. *Kafkas Journal of Medical Sciences* 7(2): 97-101.
- Park SH, Ozden O, Jiang H, Cha YI, Pennington JD, Aykin-Burns N, Spitz DR, Gius D, Kim HS, 2011. Sirt3, mitochondrial ROS, ageing, and carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 12: 6226-6239.
- Park SH, Ozden O, Liu G, Song HY, Zhu Y, Yan Y, Zou X, Kang HJ, Jiang H, Principe DR ve ark., 2016. SIRT2-Mediated Deacetylation and Tetramerization of Pyruvate Kinase Directs Glycolysis and Tumor Growth. *Cancer Research*, 76: 3802-3812.
- Park SH, Zhu Y, Ozden O, Kim HS, Jiang H, Deng CX, Gius D, Vassilopoulos A, 2012. SIRT2 is a tumor suppressor that connects aging, acetylome, cell cycle signaling, and carcinogenesis. *Translational Cancer Research*, 1: 15-21.

- Pillai VB, Samant S, Sundaresan NR, Raghuraman H, Kim G, Bonner MY, Arbiser JL, Walker DI, Jones DP, Gius D, Gupta MP, 2015. Honokiol blocks and reverses cardiac hypertrophy in mice by activating mitochondrial Sirt3. *Nature Communications*, 6: 6656.
- Ponnusamy M, Zhou X, Yan Y, Tang J, Tolbert E, Zhao TC, Gong R, Zhuang S, 2014. Blocking sirtuin 1 and 2 inhibits renal interstitial fibroblast activation and attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 350: 243-256.
- Rack JG, VanLinden MR, Lutter T, Aasland R, Ziegler M, 2014. Constitutive nuclear localization of an alternatively spliced sirtuin-2 isoform. *Journal of Molecular Biology*, 426: 1677-1691.
- Reed JC, 2000. Mechanisms of apoptosis. *The American Journal of Pathology*, 157: 1415-1430.
- Rotili D, Tarantino D, Carafa V, Lara E, Meade S, Botta G, Mai A, 2010. Identification of tri-and tetracyclic pyrimidinediones as sirtuin inhibitors. *ChemMedChem*, 5(5): 674-677.
- Sanchez-Fidalgo S, Villegas I, Sanchez-Hidalgo M, de la Lastra CA, 2012. Sirtuin modulators: mechanisms and potential clinical implications. *Current Medicinal Chemistry*, 19: 2414-2441.
- Saunders LR, Verdin E, 2007. Sirtuins: critical regulators at the crossroads between cancer and aging. *Oncogene*, 26: 5489-5504.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A, 2015. Cancer statistics, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65: 5-29.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A, 2019. Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69: 7-34.
- Someya S, Yu W, Hallows WC, Xu J, Vann JM, Leeuwenburgh C, Tanokura M, Denu JM, Prolla TA, 2010. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction. *Cell*, 143: 802-812.
- Song C, Zhao J, Fu B, Li D, Mao T, Peng W, Wu H, Zhang Y, 2017. Melatonin-mediated upregulation of Sirt3 attenuates sodium fluoride-induced hepatotoxicity by activating the MT1-PI3K/AKT-PGC-1 α signaling pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, 112: 616-630.
- Tao R, Coleman MC, Pennington JD, Ozden O, Park SH, Jiang H, Kim HS, Flynn CR, Hill S, Hayes McDonald W ve ark, 2010. Sirt3-mediated deacetylation of evolutionarily conserved lysine 122 regulates MnSOD activity in response to stress. *Molecular Cell*, 40: 893-904.
- Tissenbaum HA, Guarente L, 2001. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 410: 227-230.
- Vaquero A, Scher MB, Lee DH, Sutton A, Cheng HL, Alt FW, Serrano L, Sternglanz R, Reinberg D, 2006. SirT2 is a histone deacetylase with preference for histone H4 Lys 16 during mitosis. *Genes & development*, 20(10), 1256-1261.
- Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E, Imai SI, Frye RA, Pandita TK, Guarente L, Weinberg RA, 2001. hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell*, 107: 149-159.
- Villalba JM, Alcain FJ, 2012. Sirtuin activators and inhibitors. *Biofactors*, 38: 349-59.
- Wang B, Ye Y, Yang X, Liu B, Wang Z, Chen S, Jiang K, Zhang W, Jiang H, Mustonen H, Puolakkainen P, Wang S, Luo J, Shen Z, 2020. SIRT2-dependent IDH1 deacetylation inhibits colorectal cancer and liver metastases. *EMBO Reports*, 21(4):e48183.
- Wang F, Nguyen M, Qin FX, Tong Q, 2007. SIRT2 deacetylates FOXO3a in response to oxidative stress and caloric restriction. *Aging Cell*, 6: 505-514.
- Wang RH, Sengupta K, Li C, Kim HS, Cao L, Xiao C, Kim S, Xu X, Zheng Y, Chilton B, Jia R, Zheng ZM, Appella E, Wang XW, Ried T, Deng CX, 2008. Impaired DNA damage response, genome instability, and tumorigenesis in SIRT1 mutant mice. *Cancer Cell*, 14: 312-323.
- Weinberg RA, 1996. How cancer arises. *Scientific American*, 275: 62-70.

- Yang L, Han Y, Suarez Saiz F, Minden MD, 2007. A tumor suppressor and oncogene: the WT1 story. *Leukemia*, 21: 868-876.
- Yasuda T, Takizawa K, Ui A, Hama M, Kagawa W, Sugasawa K, Tajima K, 2021. Human SIRT2 and SIRT3 deacetylases function in DNA homologous recombinational repair. *Genes Cells*, 26: 328-335.
- Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, Mayo MW, 2004. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO Journal*, 23: 2369-2380.
- Zainal TA, Oberley TD, Allison DB, Szweda LI, Weindruch R, 2000. Caloric restriction of rhesus monkeys lowers oxidative damage in skeletal muscle. *The FASEB Journal*, 14(12): 1825-1836.
- Zhao D, Zou SW, Liu Y, Zhou X, Mo Y, Wang P, Xu YH, Dong B, Xiong Y, Lei QY ve ark, 2013. Lysine-5 acetylation negatively regulates lactate dehydrogenase A and is decreased in pancreatic cancer. *Cancer Cell*, 23: 464-476.
- Zhou W, Ni TK, Wronski A, Glass B, Skibinski A, Beck A, Kuperwasser C, 2016. The SIRT2 Deacetylase Stabilizes Slug to Control Malignancy of Basal-like Breast Cancer. *Cell Reports*, 17(5): 1302-1317.
- Zhu Y, Park SH, Ozden O, Kim HS, Jiang H, Vassilopoulos A, Spitz DR, Gius D, 2012. Exploring the electrostatic repulsion model in the role of Sirt3 in directing MnSOD acetylation status and enzymatic activity. *Free Radical Biology and Medicine*, 53: 828-833.