

TSPO'nun (18 kDa Translokator Protein) Yapısı, İşlevi ve Patolojik Süreçlerdeki Rolü

Structure and Function of TSPO (18 kDa Translocator Protein) and Its Role in Pathological Processes

Yusuf ELMA , Emine YILMAZ CAN 

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Yusuf Elma 0000-0002-2670-6875, Emine Yılmaz Can 0000-0003-4022-2233

Bu makaleye yapılacak atıf: Elma Y ve Yılmaz Can E. TSPO'nun (18 kDa translokator protein) yapısı, işlevi ve patolojik süreçlerdeki rolü. Med J West Black Sea. 2024;8(3):218-229.

GRAFİKSEL ÖZET

TSPO'nun hücredeki rolü ve fizyopatolojik süreçlerdeki etkisi göz önüne alındığında, umut vadeden tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için daha fazla araştırma gerekmektedir.

Mitokondri dış zarında yerleşik olan TSPO, hücre içindeki konumu itibarıyla kolesterolün mitokondriye taşınmasını sağlayarak steroid sentezi, proliferasyon, inflamasyon ve apoptoz gibi birçok önemli süreçte rol oynamaktadır.



TSPO'nun çeşitli fizyopatolojik süreçlerdeki rolleri ele alınarak potansiyel tanı ve tedavi hedefi olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Literatürde, çeşitli hastalıklarda tanı ve tedavi hedefi olarak kullanılan TSPO ve ligandlarının patolojik süreçlerdeki rolleri ile bu rollere aracılık eden mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar derlenmiştir.

Bu derleme, teşhis ve tedavi açısından önemli hedefler olabilecek TSPO ve ligandları hakkındaki mevcut bilgiler ışığında, potansiyel kullanım alanlarının genişletilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır.

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Yusuf Elma, Emine Yılmaz Can

Elma Y, et al. TSPO'nun... Med J West Black Sea. 2024;8(3)

ÖZ

Farmakolojik ve yapısal olarak santral benzodiazepin reseptörlerinden farklı olan TSPO, ilk olarak böbrekte diazepam için bağlanma alanı olarak keşfedilmiş ve beyin dışı yerleşimi nedeniyle "periferik benzodiazepin reseptörü" olarak tanımlanmıştır. Daha sonra periferik dokularla birlikte merkezi sinir sistemindeki glial hücreler, endotelial hücreler ve bazı nöron popülasyonlarında da yüksek oranda bulunduğu tespit edildiğinden bu protein, "18 kDa Translokator Protein (18 kDa TSPO)" olarak yeniden adlandırılmıştır. Mitokondri dış zarında yerleşik olan TSPO, hücre içindeki konumu itibarıyla kolesterolün mitokondriye taşınmasını sağlayarak steroid sentezi, proliferasyon, inflamasyon ve

apoptoz gibi birçok önemli süreçte rol oynamaktadır. TSPO'nun farklı patolojilerdeki etkilerinin araştırılması amacıyla Ro5-4864 ve PK11195 başta olmak üzere çeşitli TSPO ligandları kullanılmaktadır. TSPO ve ligandları; Alzheimer hastalığı (AH), frontotemporal demans, multipl skleroz, Huntington hastalığı, amyotrofik lateral skleroz ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli farmakolojik hedefler haline gelmiştir. Ayrıca hücre çoğalmasında öncül proteinlerin mitokondriye taşınmasında da görevli olduğundan bazı malignitelerdeki etkileri de incelenmektedir. Çalışmamızda TSPO'nun çeşitli fizyopatolojik süreçlerdeki rolleri ele alınarak potansiyel tanı ve tedavi hedefi olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Benzodiazepin, TSPO, Ro5-4864, mitokondri, inflamasyon, apoptoz, kanser

GRAPHICAL ABSTRACT

Considering TSPO's role in the cell and its effects in pathophysiological processes, more research is needed to develop promising treatment options.

TSPO, located on the outer mitochondrial membrane, plays a role in several important processes such as steroid synthesis, proliferation, inflammation, and apoptosis by facilitating the transport of cholesterol into the mitochondria due to its position within the cell.



The aim is to evaluate TSPO as a potential diagnostic and therapeutic target by addressing its roles in various pathophysiological processes.

In the literature, studies have been compiled on the roles of TSPO and its ligands, which are used as diagnostic and therapeutic targets in various diseases, in pathological processes, as well as the mechanisms that mediate these roles.

The review emphasizes, based on current knowledge of TSPO and its ligands, which could be important targets for diagnosis and treatment, that further studies are needed to expand their potential applications.

Medical Journal of Western Black Sea

Yusuf ELMA, Emine YILMAZ CAN

Elma Y, et al. Structure and...
Med J West Black Sea. 2024;8(3)

ABSTRACT

TSPO, which is pharmacologically and structurally different from central benzodiazepine receptors, was first discovered as a binding site for diazepam in the kidney and was defined as a "peripheral benzodiazepine receptor" due to its location outside the brain. It was later renamed "18 kDa Translocator Protein (18 kDa TSPO)" because it was found to be highly abundant in glial cells, endothelial cells and some neuron populations in the central nervous system as well as peripheral tissues. TSPO, which is located on the outer membrane of mitochondria, plays a role in many important processes such as steroid synthesis, proliferation, inflammation and apoptosis by transporting cholesterol into mitochondria. Various TSPO ligands, especially Ro5-4864 and PK11195, are used to investigate the effects of TSPO in different pathologies. TSPO and its ligands have become important pharmacological targets in the diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD), frontotemporal dementia, multiple sclerosis, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease. Since TSPO is also involved in the transport of cell proliferation precursor proteins to mitochondria, its effects in some malignancies are also being studied. In our study, we aimed to investigate the roles of TSPO in various physiopathological processes and to evaluate it as a potential diagnostic and therapeutic target.

Keywords: Benzodiazepine, TSPO, Ro5-4864, mitochondria, inflammation, apoptosis, cancer

GİRİŞ

Mitokondri, besinlerin oksidatif fosforilasyonu ile birlikte adenosin trifosfat (ATP) oluşturarak hücrenin enerji merkezi görevini görmektedir. Diğer yandan, metabolit sentezi, kal-siyum homeostazı, reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) üretimi,

inflamasyon, bağışıklık ve programlanmış hücre ölümü gibi diğer önemli rollere de sahiptir (1). Mitokondriyal zar prote-inleri ise iyonlar ve ATP/ADP (adenozin difosfat) taşınması gibi mitokondriyal homeostazın önemli düzenleyicileridir. Bu proteinlerde gelişebilecek sorunlar, çok sayıdaki hasta-lıkla ilişkilendirilmekle birlikte, teşhis ve tedavi stratejilerinin

geliştirilmesi açısından umut verici hedefler olarak kabul edilmektedirler (2).

Uyku bozuklukları, anksiyete, konvülsiyon gibi durumların tedavisinde kullanılan benzodiazepinlerin periferik dokular üzerindeki bağlanma alanlarını bulma çalışmaları sonucunda, 1977 yılında periferik tip benzodiazepin reseptörü (PBR) tanımlanmıştır (3). İlk olarak böbrekte diazepam için bağlanma alanı olarak keşfedilmiş ve beyin dışı yerleşimi nedeniyle santral benzodiazepin reseptörlerinden ayırmak amacıyla periferik benzodiazepin reseptörü olarak adlandırılmıştır. PBR ismi dışında bu proteini ifade etmek için "mitokondriyal benzodiazepin reseptörü", "diazepam bağlanmasını inhibe eden reseptör kompleksi (diazepam-binding inhibitor receptor complex-DBI)" ve "PK11195-bağlanma alanları" gibi isimler de kullanılmıştır. 2006'da HUGO Gen Adlandırma Kurulunca PBR, diğer ligandlar veya proteinler ile olan etkileşimlerinden bağımsız olarak, protein veya ligand taşıma/ translokasyondaki işlevini yansıtan "18 kDa Translokator Protein (TSPO)" olarak yeniden adlandırılmıştır (4). TSPO, mitokondriyal kolesterol transportu ve steroid hormon biyosentezi, porfirin transportu ve hem sentezi, apoptoz, hücre proliferasyonu ve anyon transportu gibi, hem direkt hem de indirekt pek çok biyolojik fonksiyonda görev almaktadır (5).

Santral benzodiazepin reseptörleri nöronlarda lokalizedirler ve gama aminobütirik asit A ($GABA_A$) reseptörleri ve klor kanalları ile kenetlenmişlerdir. Çok daha yaygın olan TSPO'lar ise, steroid sentezleyen hücrelerde bol miktarda olmak üzere, esas olarak mitokondri dışı zarında bulunmaktadır. TSPO'nun $GABA_A$ nörotransmisyonunda da etkili olduğunun gösterildiği bir çalışmada, seçici TSPO ligandı XbD173'ün fare medial prefrontal kortikal nöronlarında $GABA$ aracılı inhibitör postsinaptik akımların amplitüdü ve süresini güçlendirdiği ve bu etkinin finasterid tarafından önlenildiği bildirilmiştir (6).

TSPO'ların farmakolojik ve yapısal olarak santral benzodiazepin reseptörlerinden farklı oldukları bildirilmiş, memeli dokularında santral ve periferik tip benzodiazepin reseptörleri tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise, TSPO'nun periferik dokular dışında, santral sinir sistemi dokularında da buldukları gösterilmiştir (4). TSPO; merkezi sinir sisteminde glial hücreler (astroitler, mikrogliya), endotel hücreler ve bazı nöron popülasyonlarında yüksek oranda eksprese edilmektedir (7,8). Periferde ise bu reseptörler, adrenal korteks ve gonadlar gibi steroid hormon sentezi yapan endokrin hücrelerinin mitokondri dışı zarlarında bulunmakta ve steroid hormon sentezinin ilk ve hız kısıtlayıcı basamağı olan kolesterolün hücre içine transferine aracılık ederek steroidogenezi düzenlemektedir (9). TSPO'lar ilk olarak böbrek dokusunda saptanmışsa da daha sonraki çalışmalarda akciğer, karaciğer, dalak, bağırsak, kalp, makrofaj, trombositler, mast hücreleri, timus, lenf nodu, testis ve hipofiz dokularında da bulunduğu gösterilmiştir (10).

TSPO'NUN YAPISI

TSPO, nükleer DNA tarafından kodlanan 5 transmembran alana sahip bir mitokondriyal proteindir ve tipik olarak dış mitokondriyal zarında bulunmaktadır. Bir benzodiazepin olan diazepamın bağlanma alanı olarak tanımlandığı için, periferik tip benzodiazepin reseptörü olarak düşünülmüştür. Son 30 yılda yapılan çalışmalarda, TSPO'nun spesifik olarak benzodiazepinler, izokinolin karboksamidler, indol asetatlar ile aynı zamanda porfirinler, diazepam bağlanmasını inhibe eden polipeptid (DBI) ve kolesterol gibi endojen ligandlara bağlandığı gösterilmiştir.

TSPO'nun, dış ve iç mitokondriyal zarın bazı proteinleriyle bir kompleks oluşturduğuna inanılmaktadır. Mitokondriyal permeabilite geçiş poru (MPTP) olarak bilinen bu kompleks, yaralanma sırasında apoptotik ve nekrotik hücre ölümünün önemli bir düzenleyicisi olarak görev almaktadır (11). Normal homeostatik koşullar sırasında MPTP, aktif por açılması ve kapanmasına rağmen transmembran potansiyelini korumaktadır. Bununla birlikte MPTP'nin uzun süreli açılması, apoptotik faktörlerin (sitokrom c, apoptoz indükleyici faktör ve Smac) mitokondriden sitozole salınmasına, mitokondriyal matriksin ozmotik şişmesine, ATP sentezinin ve oksidatif fosforilasyonun bozulmasına, dolayısıyla da apoptotik ve nekrotik sinyalleme kaskat reaksiyonlarını takiben hücre ölümüne neden olmaktadır (11,12).

TSPO ile ilişkileri nedeniyle voltaj bağımlı anyon kanalı (VDAC) ve adenin nükleotid taşıyıcı (ANT) gibi bazı proteinler, MPTP'nin bileşenleri olarak düşünülmüşse de knockdown fare çalışmaları, hem VDAC hem de ANT'nin mitokondriyal geçirgenlik için gerekli olmadığını göstermiştir (13). TSPO ile birlikte MPTP'nin doğrulanmış diğer tek bileşeni, kalsiyum aktivasyonunda porun açılmasına yardım eden ve mitokondriyal matriks içinde bulunan bir peptidil prolin cis-trans izomeraz olan siklofilin-D'dir (14).

TSPO VE BENZODİAZEPİN LİGANDLARI

Yapılan çalışmalarda porfirin taşınması, iltihaplanma, tümör ilerlemesi, Parkinson ve Alzheimer hastalıkları gibi bir dizi karmaşık hücresel süreçlerde rolü olduğu gösterilen TSPO'nun, anksiyolitik benzodiazepinlerin santral sinir sistemindeki bağlanma alanı olan $GABA_A$ reseptöründen farklı bir ligand bağlama profiline sahip olduğu tespit edilmiştir (15,16).

TSPO ligandları endojen ve sentetik olarak ayrıldığına endojen TSPO ligandları arasında kolesterol ve porfirinler bulunmaktadır ve sırasıyla TSPO için nanomolar ve mikromolar afiniteler göstermektedir (16,17). TSPO'nun diğer endojen ligandı, bir nöropeptit ailesi olan endozepinlerdir ve bunlar benzodiazepinleri $GABA_A$ reseptöründeki bağlanma bölgelerinden uzaklaştırabilme yeteneğine sahiptir (18). Endozepinler, periferik sinir sistemindeki Schwann hücreleri tarafından sentezlenmektedir ve yaralanmaya yanıt ola-

rak endozepinlerin lokal üretimi, artan TSPO ekspresyonu ile eş zamanlı olarak artmaktadır (19). TSPO'nun klasik sentetik ligandları arasında ise, antagonist etki gösteren PK11195 ve agonist etki gösteren Ro5-4864 bulunmaktadır (20). PK-11195 sadece TSPO'ya bağlanırken, Ro5-4864 tam bağlanma kapasitesi için başka mitokondriyal protein bileşenlerine de ihtiyaç duymaktadır. PK-11195 gibi izokinolinler, TSPO'nun çeşitli hücre ve dokulardaki işlevi ve ekspresyonunu karakterize etmek için önemli tanınal ligandlar hâline gelmiştir.

Son yıllarda, farklı kimyasal sınıflara bölünebilen çeşitli TSPO ligandları üretilmiştir. Bunlar arasında GABA_A reseptörlerine de bağlanan alpidem gibi imidazopiridinler, CLINDE, CLINME, CB-34, DPA, FGiN-1-27 ve SSr180575 gibi indol türevleri, pirolbenzoksazepinler, DAA1106 ve PBR28 gibi fenoksifenil asetamid türevleri yer almaktadır. Bu ligandların çoğu, nörogörüntüleme ajanları ve çeşitli nöropatolojik durumlarla bağlantılı beyin inflamasyonu için teşhis araçları olarak geliştirilmiştir. Bununla birlikte, bazı TSPO ligandları nöroproteksiyon, nörorejenerasyon ve anksiyetede terapötik potansiyele sahip olabilmektedir. Bu bağ-

lamda, TSPO ligandlarının beyin hasarında görüntüleme ajanı ve tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (21). Bir başka çalışmada, TSPO ligandı XBD173'nin (AC-5216/emapunil), yalnızca hayvan modellerinde değil, aynı zamanda insan gönüllülerinde de hızlı anksiyolitik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (6). Daha az seçici moleküller de terapötik olanaklar sunabilmektedir. Örneğin, nörosteroid oluşumunu stimüle eden benzoksazin etifoxin, TSPO için önemli bir afinite göstermekte, fakat aynı zamanda GABA_A reseptörlerine de bağlanmaktadır (22). Bu nedenle anksiyolitik etkileri, hem TSPO hem de GABA_A reseptörlerini doğrudan hedeflemesinden ileri gelmektedir (23). TSPO ve ligandlarının fizyopatolojik süreçlerdeki rolleri Tablo 1 ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

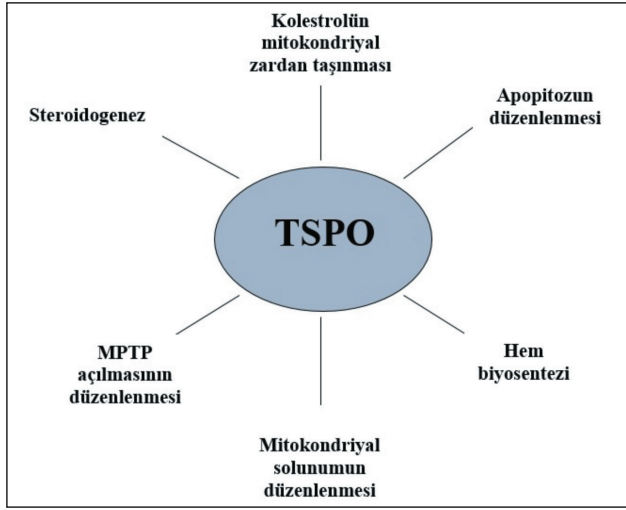
TSPO'NUN İŞLEVİ VE PATOLOJİK SÜREÇLERDEKİ ROLÜ

TSPO ile ilgili yapılan çalışmalar, bu proteinin kolesterol taşınması ve steroid hormon sentezi, MPTP'nin açılması, mitokondriyal solunum, apoptoz, proliferasyon, tümör oluşumu ve inflamasyon dahil olmak üzere çeşitli hücre-

Tablo 1. TSPO ve ligandlarının patolojik süreçlerdeki rolleri

TSPO Ligandı	Hücre hattı/Hayvan modeli	Etkiler	Kaynak
PPIX	TSPO-nakavt glioblastoma hücreleri	TSPO'nun silinmesi PPIX ve ROS birikimine yol açmıştır	(24)
PK11195	LPS ile indüklenmiş insan mikrogliaları	Muhtemel Ca ²⁺ aracılı sinyal yollarıyla TNF-α ve COX-2 ekspresyonu azalmıştır	(25,26)
	HeLa hücreleri	TSPO'dan bağımsız bir yol olan F1F0-ATP sentazı hedefleyerek hücrel otofaji düzenlenmiştir	(27)
	Sıçan ex vivo glokom modeli	TSPO-5αRD aracılı AlloP sentezini teşvik ederek basınca bağlı RGC apoptozu engellenmiştir	(28)
Ro5-4864	İzoprenalin ile indüklenmiş zebra balığı larvaları	Glikoz seviyesindeki dalgalanmalar tersine çevrilmiştir	(29)
	Glikoz yoksunluğu uygulanmış T98G astrosit hücreleri	Serbest radikallerin üretimini azaltarak mitokondriyal homeostaz korunmakta ve sitokrom c salınımı ve kaspaz-3 aktivasyonu azaltılarak mitokondriyal apoptoz yolu inhibe edilmiştir	(30)
Etifoxine	Yüksek yağlı diyet/obezite fare modeli	Hem RPE'de hem de serumda toplam kolesterol, trigliserit ve fosfolipid kütlesini azaltarak kolesterol metabolizması hızlandırılmıştır	(31,32)
Ro5-4864	İnsan periferik mononükleer hücreleri	IL-2 üretimi inhibe edilmiştir	(43)
Ro5-4864	Karragenan ile indüklenen plörezi	Nitrik oksit oluşumu inhibe edilmiştir	(46)
Ro5-4864	Akut akciğer hasarı	Pulmoner ödem ve PE oluşumu inhibe edilmiştir	(49)
Ro5-4864	Akut akciğer hasarı	Antiapoptotik ve antiinflamatuvar etki elde edilmiştir	(50)
Ro5-4864	Spinal epidural fibrozis	Antifibrotik etki elde edilmiştir	(52)
Ro5-4864	Fare taupati modeli	Nöroinflamasyon, nörodejenerasyon ve beyin atrofisi azalmıştır	(59)
Ro5-4864	Sıçan periferik nöropati modeli	Allodininin hafiflediği ve miyelin kılıf kalınlığı ile miyelin protein ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir	(73)
PK-11195	Sıçan polimikrobiyal sepsis	Nöroinflamasyonun modülasyonu ile bilişsel bozukluğun önlendiği ortaya konmuştur	(74)

PPIX: Protoporfirin IX; **ROS:** Reaktif oksijen türleri; **TNF-α:** Tümör nekroz faktörü-α; **COX-2:** Siklooksijenaz-2; **RGC:** Retinal gangliyon hücresi; **AlloP:** Allopregnanolone; **RPE:** Retina pigment epiteli; **PE:** Plevral effüzyon



Şekil 1. TSPO'nun fizyolojik süreçlerdeki rolleri.

sel süreçlerde görev aldığı ortaya koymaktadır (33,34). TSPO'nun en iyi bilinen işlevi steroidogenezdir (33). Steroidogenez, iç mitokondriyal membrandaki (İMM) kolesterol yan zincir yıkma enzimi (CYP11A1-sitokrom P450 ailesinin bir üyesi) tarafından parçalanmış bir substrat olan kolesterol ile başlar. Daha sonra tüm steroidlerin öncülü olan pregnenolon üretilerek endoplazmik retikulumda alınmakta ve bu da karmaşık bir steroidogenez süreci yoluyla steroid hormonlarının sentezine yol açmaktadır (35). Steroidojenik aktiviteleri yüksek olan adrenokortikal ve Leydig tümör hücre dizilerinde, TSPO ligandları steroid hormon üretimini teşvik etmektedir (36). Aynı şekilde sıçanların Leydig tümör hücrelerindeki TSPO knockdown'u, steroid hormon üretimini azaltmaktadır ki bu da, TSPO'nun kolesterolün dış mitokondriyal zardan iç mitokondriyal zara taşınmasına aracılık ettiğini ve steroidogenezde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (37). Ayrıca bu etki, steroidogenezin hız kısıtlayıcı basamağını oluşturmaktadır (9).

TSPO'nun bir diğer işlevi, yukarıda bahsedildiği gibi MPTP açılmasının düzenlenmesidir (38). Bu gözenağın açılması mitokondrinin geçirgenliğini artırmakta ve molekül ağırlığı 1.5 kDa'dan küçük olan moleküllerin mitokondriyal zardan geçişine izin vermektedir. MPTP'nin açılması; oksidatif fosforilasyon ve ATP sentezi süreçlerinin birbirinden ayrılmasına, mitokondriyal membran potansiyelinin (MMP) kaybına, mitokondriyal ROS oluşumuna ve sonunda programlanmış hücre ölümüne yol açan öncül proteinlerin salınmasına neden olmaktadır (39). Yüksek düzeyde demir içeren mitokondri, içerdiği bu demirin hem gibi moleküllerin yapısına katılmasını sağladığından, hem biyosentezinin ana bölgesi olarak kabul edilmektedir. TSPO, protoporfirin IX, mezoporfirin IX, döteroporfirin IX gibi bir dizi demir içermeyen dikarboksilat porfirin molekülünü bağlayabilme kapasitesine sahiptir ve bu sayede hem biyosentezi sürecinde porfirinlerin taşınmasında da görev almaktadır.

TSPO'nun bir başka önemli işlevi ise kalsiyum iyonunun regülasyonudur. Sitoplazmik kalsiyumun fazlası, Ca^{2+} aracılı sinyal fonksiyonları için mitokondride depolanmaktadır (40). Ligand aracılı TSPO aktivasyonu, MPTP ile hücre içi kalsiyumunda değişikliklere neden olmaktadır. Transeptilyal klor (Cl^-) salgılanmasını da uyaran bu süreç, hücre döngüsü kontrolü ile ilgili genlerin ve hücre içi kinaz ağı aracılığıyla hücre apoptozunun modüle edilmesinde rol oynamaktadır (41). Mitokondri ayrıca hücre ATP üreticisi olarak hareket etmektedir. Hücre ATP gereksiminin karşılanması amacıyla glikoliz, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve elektron taşınması süreçleri arasında bir koordinasyon sağlanmaktadır. PK11195 ve Ro5-4864 gibi TSPO ligandları, bu mitokondriyal solunumu doz bağımlı bir şekilde değiştirebilmektedir.

TSPO, fizyolojik olduğu kadar birçok patolojik süreçte de etkin rol oynayarak çeşitli hastalık mekanizmalarında önemli görevler almaktadır. Bu hastalıklardaki rolleri aşağıda açıklanmaktadır.

İnflamasyon, Apoptoz ve Fibrozisteki Rolü

Yapılan çalışmalarda TSPO'nun immün sistem fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Monosit, nötrofil, lenfosit CD4 ve CD8 hücreleri, NK hücresi, trombosit ve eritrositlerde tanımlanan bu reseptörlerin, ligandları aracılığıyla kemotaksis ve lenfoid hücre proliferasyonu gibi monosit fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (42).

Spesifik TSPO ligandı olan Ro5-4864 ile yapılan bir çalışmada, bu bileşiğin insanlarda periferik mononükleer hücrelerdeki interlökin (IL) -2 üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (43). Bir başka çalışmada Ro5-4864'ün, makrofajlardan reaktif oksijen ürünleri, IL-1, Tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa ve IL-6 gibi inflamatuvar mediyatörlerin üretimini azalttığı bildirilmiştir (44). Bir diğer çalışmada ise, TSPO agonistlerinin anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu ve karragenan (carrageenan) ile oluşturulan pençe ödeminde koruyucu etkiler gösterdiği ortaya konulmuştur (45). Farges ve ark. Ro5-4864'ün miyeloperoksidaz ve adenosin deaminaz aktivitelerini azalttığını, karragenan ile indüklenen plörezide nitrik oksit oluşumunu inhibe ettiğini ve molekülün bu antiinflamatuvar özelliklerinin glukokortikoidler tarafından modüle edildiğini belirtmiştir (46). Yine benzer bir çalışmada, TSPO ligandlarının farelerde anlamlı bir terapötik etki ve azalmış inflamatuvar pulmoner yanıtlar sağladığı gösterilmiştir (47). TSPO'nun inflamasyondaki rolü ile ilgili Blevins ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, monosit ve nötrofil gibi dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinin bazal TSPO seviyelerini hücre yüzeylerinde eksprese ettikleri bildirilmiştir. HIV (+) donörlerin bağışıklık hücrelerindeki TSPO yüzey ekspresyonu da ölçülmüş ve TSPO yüzey yerleşim sıklığında artış tespit edilmiştir. Bu bulgular, dolaşımdaki lökositlerin hücre yüzeyinde eksprese edilen TSPO'nun, periferik kanda inflamasyon biyobelirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir (48).

Bu çalışmalara paralel olarak, Ro5-4864'ün dört farklı akut akciğer hasarı hayvan deneyi modelindeki etkilerinin incelendiği bölümümüz tarafından yapılan bir çalışmada ise, bu molekülün sıçanlarda LPS ile oluşturulan akut akciğer hasarı modelinde pulmoner ödem (akciğer ağırlığı/vücut ağırlığı oranı) oluşumunu anlamlı şekilde inhibe ettiği, hemoraji ve inflamasyon skorlarında anlamlı bir düşüş sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, bir rodentisit olan ve akut akciğer hasarı modeli oluşturmak için kullanılan ANTU (alfa-naftiltioüre) ile indüklenen pulmoner ödem ve plevral effüzyon (PE) oluşumunun, Ro5-4864 ile anlamlı şekilde inhibe edildiği tespit edilmiştir. Kullanılan Ro5-4864'ün tüm dozları PE'yi düşürmekle beraber, interstisyel ve intra-alveolar ödemlere karşı koruyucu etkisi daha yüksek dozlarda gözlenmiştir. Bununla birlikte, daha düşük Ro5-4864 dozlarının, inflamasyon skorları üzerinde daha fazla etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (49).

Yine laboratuvarımızda yapılmış bir çalışmada, TSPO'nun nekrotik ve apoptotik mekanizmalar üzerindeki etkileri incelenmiştir. ANTU ile oluşturulmuş akut akciğer hasarındaki nekroz gelişiminin, Ro5-4864 uygulamasıyla anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. ANTU aracılı hasarda TSPO, TNF ve kaspaz-3 ekspresyonlarının arttığı, dolayısıyla intrinsek ve ekstrinsek apoptoz mekanizmalarının aktive olduğu ve Ro5-4864 kullanımı ile bu ekspresyon artışlarının azaltılabildiği belirtilmiştir. Ayrıca inflamasyon ve doku hasarında önemli bir kemokin olan monosit kemoatraktan protein-1'in (MCP-1) ANTU aracılı akciğer hasarında artış gösterdiği ve Ro5-4864'ün bu artış üzerinde de anlamlı düzeyde azaltıcı etki gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlar, TSPO'nun mitokondriyal apoptoz yolakları üzerinde etkili olabileceği ve Ro5-4864'ün ve diğer TSPO agonistlerinin pulmoner hastalıkların tedavisinde potansiyel tedavi ajanları olabileceği fikrini desteklemektedir (50).

TSPO ile apoptoz arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir başka çalışmada, yukarıda bahsedilen bulguların aksine, sigara dumanı ortamının (SDO), TSPO protein ekspresyonundaki yükselişle birlikte apoptotik hücrelerde bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bir TSPO agonisti olan AC-5216; SDO ile indüklenen apoptozu, sitoplazmik/mitokondriyal ROS seviyelerini ve IL-8 düzeylerini artırırken, TSPO antagonisti olan PK11195 ise bu parametreleri düşürmüştür. Ayrıca, TSPO'nun knockdownu, insan bronşiyal epitel hücrelerinde (BEAS-2B) SDO'nun neden olduğu IL-8 salınımlarında önemli ölçüde azalmaya neden olmuştur. Sonuç olarak, sigara dumanı ile indüklenen mitokondriyal disfonksiyonun MPTP yoluyla düzenlenmesinde TSPO'nun önemli bir rol oynayabileceği ve PK11195 gibi spesifik TSPO antagonistlerinin, KOAH gibi sigara ile ilişkili hastalıklarla mücadelede faydalı olabileceği belirtilmiştir (51).

TSPO'nun fibrozisteki rolü ile ilgili olarak ise, laboratuvarımızda yapılmış bir çalışmada, sıçanlarda spinal epidural

fibrozis modeli oluşturulmuş ve fibrozis şiddetinin Ro5-4864 ile azaldığı ortaya konulmuştur (52). Yakın tarihli bir başka çalışmada; farelerde oluşturulmuş böbrek fibrozisi modelinde; fibronektin, kolajen I ve alfa-düz kas aktin (α -sma) immün boyanması ile protein düzeyleri ve transforme edici büyüme faktör-beta 1 (TGF- β 1), IL-1 β ve IL-6 gen ekspresyonlarının santral benzodiazepin reseptör ligandı remimazolam ile azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca remimazolamın bu etkilerinin, TSPO antagonisti PK11195 ile kısmen geri döndüğü de gösterilmiştir. Sonuç olarak TSPO agonizmasının böbrekte antifibrotik etkilere aracılık edebileceği belirtilmiştir (53).

Sinir Sistemi Hastalıklarındaki Rolü

Beyindeki nöroinflamasyon sırasında aktive mikroglialardaki TSPO ekspresyonunda önemli bir artış olması, TSPO ligandlarının belirgin immünsüpresif etkilerinin bulunması ve TSPO ile nörosteroid düzeylerindeki değişikliklerin nöropatolojik durumlarda görülen fenotipin bir parçası olması nedeniyle TSPO ve ligandları, nörodejeneratif bozuklukların tanısı ile antiinflamatuvar ve nöroprotektif tedavisinde önemli farmakolojik hedefler hâline gelmiştir (54).

Artan TSPO ligand bağlanması; Alzheimer hastalığı (AH), frontotemporal demans, multipl skleroz, Huntington hastalığı, amyotrofik lateral skleroz ve Parkinson hastalığı gibi merkezi sinir sisteminde (MSS) nöronal kayıp ile karakterize nörodejeneratif hastalıkları olan bireylerde, nöronal hasar ve inflamasyonun in-vivo bir göstergesi olarak düşünülmüştür (55-58). Bu hastalıklarda TSPO'nun, dejeneratif değişikliklerin gerçekleştiği yerlerde, bazen de daha uzak bölgelerde arttığı tespit edilmiştir. Fairley ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, farelerde oluşturulmuş tauopati modelinde TSPO ligandı Ro5-4864'ün nöroprotektif etkisi incelenmiş ve Ro5-4864'ün tauopatide koruyucu bir rolü olduğu ve nöroinflamasyonu, nörodejenerasyonu ve beyin atrofisini azalttığı bildirilmiştir (59). Alzheimer fare modellerinin kullanıldığı bir başka çalışmada ise, mikroglialdaki TSPO ekspresyonunun önemli nöronal kayıp ile, astrositlerdeki TSPO ekspresyonunun ise azalmış nöronal hasar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (60). TSPO ekspresyonu dahil olmak üzere temporal korteks ve serebellar korteks arasındaki nöroinflamatuvar farklılıkları inceleyen diğer bir çalışmada; TSPO'nun temporal kortekste, AH'nin ilerleyen evrelerinde erken evrelere kıyasla iki kattan fazla arttığı, ancak serebellumda artmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca TSPO'nun, temporal kortekste hiperfosforile (p)Tau ile ilişkili olduğu belirtilmiş, bunun da AH'nin ileri aşamalarında TSPO pozitif mikrogliaların pTau'nun kendisine ve/veya nörodejenerasyona reaksiyon gösterebileceği ortaya konulmuştur (61).

TSPO, inflamatuvar koşullar altında belirgin bir şekilde artmaktadır ve bu da nöroinflamasyonun pozitron emisyon tomografisi (PET) ile tespit edilebilen bir biyobelirteci olarak yaygın bir şekilde uygulanmasına yol açmıştır. TSPO-

PET'in AD'de tanı ve/veya prognostik amaçlı potansiyel uygulaması nedeniyle, çok sayıda çalışma hem preklini hayvan modellerinde hem de AD hastalarında TSPO-PET ekspresyonunu araştırmıştır. Bugüne kadar yapılan klini çalışmaları çoğu, kontrollere kıyasla AD hastalarında TSPO ekspresyonunun arttığını bildirmiştir (62-66). Buna karşılık, çalışmaların küçük bir alt kümesi de kontrol ve AD hastaları arasında TSPO ekspresyonunda bir fark olmadığını belirtmiştir (67-70). Bu farklılıklar muhtemelen test edilen çok sayıda TSPO ligandının farklı biyoyararlanım, özgüllük, kan beyin bariyeri penetrasyonu ve bağlanma afinitesi üzerindeki polimorfizm etkisinden kaynaklanmaktadır.

Multiple skleroz gibi demiyelinizan hastalıkların hayvan modellerini (sinir liflerinin toksinle indüklenen demiyelinizasyonu ve takiben remiyelinizasyonu, deneysel alerjik ensefalomyelit) kullanan çalışmalar, TSPO seviyelerinin, hastalığın iyileşmesi ve miyelin onarımı sırasında yüksek kaldığını ortaya koymuş, bu da MSS'deki rejeneratif süreçlerde TSPO'nun rolü olduğunu düşündürmüştür (71). MSS gibi periferik sinir sistemi lezyonlarında da, TSPO ekspresyonunun yaralanmaya yanıt olarak periferik sinir sisteminin Schwann hücrelerinde, makrofajlarında ve nöronlarında arttığı bildirilmiştir (19,72). Periferik sinir yaralanmasını takiben, TSPO ekspresyonunun normal seviyelerine ancak sinir rejenerasyonu tamamlandığında döndüğü gösterilmiş, böylece TSPO'nun periferik sinir onarım süreçlerinde etkili olduğu ortaya konulmuştur (19).

TSPO'nun nöroprotektif etkisini ortaya koyan bir başka çalışmada, sıçanlarda diyabete bağlı periferik nöropati modeli oluşturulmuş ve Ro5-4864'ün allodiniyi hafiflettiği ve miyelin kılıf kalınlığı ile miyelin protein ekspresyonunu artırdığı tespit edilmiştir. Böylece, periferik nöropatiye karşı TSPO'nun antioksidan sistemi aktive ederek ve otofajiyi teşvik ederek Schwann hücre fonksiyonunu ve rejenerasyonunu artırdığı bildirilmiştir (73).

Yukarıdaki bahsedilen bulguların aksine; TSPO antagonisti PK-11195'in, polimikrobiyal sepsisli sıçanlardaki bilişsel bozukluk üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, sepsisin bilişsel hasara neden olduğu ve bu hasarın PK-11195 tarafından önlediği gösterilmiştir. Ayrıca sepsis, sitokinlerin ve M1 mikroglia belirteçlerinin seviyelerini artırarak oksidatif hasara neden olurken, PK11195'in ise inflamasyonu azalttığı belirtilmiştir. Bu bulgular, PK-11195'in sepsis sırasında nöroinflamasyonun modülasyonunu sağladığını ve bu modülasyonun da hayvanların beyinlerindeki mitokondriyal fonksiyonu iyileştirerek bilişsel bozukluğu önlediğini göstermektedir (74).

Beyin Hasarındaki Rolü

Başlangıçta beyindeki TSPO ekspresyonunun, aktive edilmiş mikroglia ve infiltrate makrofajlar için spesifik olduğu ve bu nedenle de bir inflamasyon biyobelirteci olduğu düşünülmüşse de daha sonra reaktif astrositlerin de TSPO'yu

eksprese ettiği tespit edilmiştir (75). TSPO'nun lezyonlara yanıt olarak mikroglia ve astrositlerdeki artmasının, hasarın derecesi ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (71). Bu nedenle TSPO görüntülemesi, beyin lezyonlarını değerlendirmek için değerli bir araç hâline gelmiştir (76). Benzer şekilde, Venneti ve ark. tarafından yapılan çalışmada da, travmatik beyin hasarı ve ilerlemesinde TSPO ligandlarının belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (77).

Psikiyatrik Hastalıklardaki Rolü

TSPO'nun bazı psikiyatrik hastalıklarda rolü olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Yaygın anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu ve yetişkinlerde ayrılma anksiyetesi bozukluğu varlığındaki panik bozuklukta, TSPO ekspresyonunda bir azalma bildirilmiştir (78-80). Sosyal anksiyete bozukluğu olan 53 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, TSPO düzeylerinin hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir. Anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu olan hastaların trombositlerinde de daha düşük seviyede TSPO bağlanması gözlemlenmiş, diazepam tedavisi sonrası bu seviyede yükselme görülmüştür. Bununla uyumlu olarak, tekrarlanan stres egzersizleri uygulanan askerlerde düşük TSPO yoğunluğu saptanmıştır (81). Ayrıca, TSPO'nun 4. ekzonundaki bir genetik polimorfizmin panik bozukluğa yatkınlığı artırdığı düşünülmüştür (82).

Toplumda sık görülen bir psikiyatrik hastalık olan depresyon ise, azalmış TSPO ekspresyonu ile ilişkilendirilememiştir (83). Buna karşın, depresyon veya bipolar bozukluğu olan hastalarda, azalmış TSPO ekspresyonu ile yetişkin tipi ayrılma anksiyetesi veya intihar eğilimi arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (84,85).

TSPO'nun şizofrenideki rolü ile ilgili olarak, TSPO yoğunluğu ile saldırgan davranış, düşmanlık ve kaygı puanları arasında önemli negatif korelasyonlar olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle agresif şizofreni hastalarında, azalmış trombosit TSPO yoğunluğunun açık saldırganlık, düşmanlık ve anksiyete ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (86). Buna karşın bir başka çalışmada, TSPO ekspresyonunun şizofreni hastalarının postmortem beyin dokusunda değişmediği gösterilmiştir (87).

Kanserdeki Rolü

Hücre çoğalması, yoğun enerji gerektiren bir süreçtir ve önemli mitokondriyal kaynaklar ile biyoenerjik aktivite gerektirmektedir. Bu nedenle mitokondriyal biyogenez ve metabolizma için protein alımı, hücre döngüsünde önemli bir faktördür. Mitokondriyal protein alımı ve hücre çoğalmasında TSPO, öncül proteinlerin (manganez bağımlı süperoksit dismutaz ve steroidojenik akut regülatör protein) maturasyon ve kullanımı için mitokondriye taşınmasında rol oynamaktadır (88,89).

Tablo 2. TSPO'nun bazı kanser tiplerindeki rolleri

Kanser Tipi	Etkiler	Kaynak
Beyin, karaciğer, meme, oral kavite, kolorektal ve prostat kansinimleri	TSPO ligand bağlama kapasitesinde ve/veya TSPO protein seviyelerinde artış	(90-93)
Meme, bağırsak ve prostat kanseri	Kanser ilerlemesi ile TSPO seviyelerinde artış	(94,95)
HCC	TSPO'nun ferroptoz ve antitümör bağıışıklığını inhibe ederek HCC progresyonunu artırması	(96)
Prostat kanserinin proliferasyonunu	TSPO agonisti aracılı tümör hacminde azalma ve hücre büyümesinin klasik bir belirteci olan Ki67 proteininin ekspresyonunda düşüş	(97)
Meme kanseri	Düşük konsantrasyonlarda DNA sentezi ve hücre proliferasyonunda artış, yüksek konsantrasyonlarda ise antiproliferatif etki	(98)

HCC: Hepatosellüler karsinom, **Ki67:** Antijen kiel 67

KontROLSÜZ hücre çoğalması, kanser hücresinin ayırt edici özelliğidir. Bazı çalışmalar beyin, karaciğer, göğüs, oral kavite, kolorektal ve prostat kansinimleri gibi kanser hücre dizilerinde ve tümör biyopsilerinde TSPO ligand bağlama kapasitesinde ve/veya TSPO protein seviyelerinde artış bildirmiştir (90-93). Ayrıca TSPO'daki artış ile göğüs, bağırsak ve prostat kanserlerinin ilerlemesi arasında da bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (94,95). Hepatosellüler karsinomdaki (HCC) rolü ve HCC için potansiyel terapötik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise, TSPO'nun ferroptoz ve antitümör bağıışıklığını inhibe ederek HCC progresyonunu desteklediği gösterilmiş ve TSPO'nun HCC tedavisi için umut verici yeni bir strateji olabileceği belirtilmiştir (96).

İmmünohistokimyasal boyama teknikleri ile TSPO düzeylerinin normal dokularda ve tümörlerdeki dağılımının incelendiği bir çalışmada, sağlıklı meme dokusuyla karşılaştırıldığında fibroadenom, primer ve metastatik adenokarsinimlarda, tümörün invazyon ve metastaz özelliklerine paralel olarak TSPO seviyelerinde de progresif bir artış olduğu görülmüştür. Kolorektal ve prostat kansinimlerinde de TSPO düzeylerinin tümör hücrelerinde normal hücrelere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buna rağmen, normal adrenal kortikal hücreler ve hepatositlerin adrenokortikal tümör ve hepatomalarla TSPO açısından karşılaştırılması sonucunda, yukarıdaki bulguların aksine, TSPO seviyesinin normal hücrelerde yüksekken kanserli hücrelerde düşük olduğu belirtilmiştir. Buradan hareketle, yüksek TSPO ekspresyonunun agresif tümörlerin ortak bir özelliği olmadığı ve TSPO'nun aşırı ekspresyonunun meme, kolorektal ve prostat kanserlerinde agresif bir fenotipin yeni prognostik göstergesi olarak değerlendirilebileceği anlaşılmaktadır (95).

TSPO ligandlarının birçok kanser hücresi tipine karşı antiproliferatif etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin, klinik olarak anksiyolitik etki gösteren GABA_A reseptör agonisti ve orta derece afiniteli TSPO antagonisti olan lorazepamın, prostat kanserinin proliferasyonunu in vivo ve in vitro inhibe ettiği bildirilmiştir. Hücre proliferasyonundaki bu inhibisyon, tümör hacminde azalma ve hücre büyümesinin kla-

sik bir belirteci olan Ki67 proteininin ekspresyonunda düşüş olarak gözlenmiştir (97). Diazepam, Ro5-4864 ve PK11195 gibi TSPO'yu bağlayan diğer eksojen moleküller ise, kanser hücresi gelişimine bifazik farmakolojik cevaplar vermektedir. Meme kanseri hücrelerinde düşük ligand konsantrasyonları, DNA sentezi ve dolayısıyla hücre proliferasyonunu indüklerken, daha yüksek konsantrasyonlar antiproliferatif etki göstermektedir (98). TSPO'nun kanser tiplerindeki rolü Tablo 2'de gösterilmiştir.

TSPO'ya dair malignitelere bu bulgular, bu proteinin kanser tedavileri için ilgi çekici bir hedef olabileceğini ve yeni seçenekler sunabileceğini göstermektedir.

SONUÇ

TSPO, mitokondri dış zarında bulunan ve steroid sentezi, ROS oluşumu, inflamasyon ve apoptoz gibi birçok hücresele olayda etkin rol oynayan bir proteindir. Periferik dokularda benzodiazepin bağlanma bölgeleri olmaları dışında merkezi sinir sisteminde de önemli rollere sahip bu proteinin, çeşitli patolojilerdeki işlevini aydınlatmak adına birçok çalışma yapılmış ve inflamatuvar hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, psikiyatrik hastalıklar ve bazı malignitelere teşhis ve tedavi açısından önemli hedefler olabileceği düşünülmüştür. Hücredeki lokasyonu ve birçok fizyopatolojik süreçteki rolü değerlendirildiğinde, TSPO ile ilgili aydınlatılması gereken birçok noktanın mevcut olduğu görülmektedir ve yeni mekanizmaların keşfi ile potansiyel tedavi seçeneklerinin geliştirilebilmesi adına TSPO ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Yusuf Elma fikir, tasarım, veri toplama, literatür taraması ve yazım süreçlerinde görev almıştır. **Emine Yılmaz Can** fikir, tasarım, analiz ve yorumlama, yazım ve onay süreçlerinde görev almıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Derleme türü bir yazı olduğundan Etik kurul onayı gerektiren bir çalışma yapılmamıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayına uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Wallace DC. Mitochondria and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(10):685–698.
- Pfanner N, Warscheid B, Wiedemann N. Mitochondrial proteins: from biogenesis to functional networks. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(5):267–284.
- Braestrup C, Squires RF. Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity (3H)diazepam binding. *Proc Natl Acad Sci*. 1977;74(9):3805–3809.
- Bonsack F, Sukumari-Ramesh S. TSPO: An Evolutionarily Conserved Protein with Elusive Functions. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1694.
- Yu M, Zhao S. Functional role of translocator protein and its ligands in ocular diseases (Review). *Mol Med Rep*. 2024;29(2):33.
- Rupprecht R, Rammes G, Eser D, Baghai TC, Schüle C, Nothdurfter C, Troxler T, Gentsch C, Kalkman HO, Chaperon F, Uzunov V, McAllister KH, Bertaina-Anglade V, La Rochelle CD, Tuerck D, Floesser A, Kiese B, Schumacher M, Landgraf R, Holsboer F, Kucher K. Translocator Protein (18 kDa) as Target for Anxiolytics Without Benzodiazepine-Like Side Effects. *Science*. 2009;325(5939):490–493.
- Kim S, Kim N, Park S, Jeon Y, Lee J, Yoo SJ, Lee JW, Moon C, Yu SW, Kim EK. Tanycytic TSPO inhibition induces lipophagy to regulate lipid metabolism and improve energy balance. *Autophagy*. 2020;16(7):1200–1220.
- Lee J-W, Nam H, Yu S-W. Systematic Analysis of Translocator Protein 18 kDa (TSPO) Ligands on Toll-like Receptors-mediated Pro-inflammatory Responses in Microglia and Astrocytes. *Exp Neurobiol*. 2016;25(5):262–268.
- Papadopoulos V, Amri H, Boujrad N, Cascio C, Culty M, Garnier M, Hardwick M, Li H, Vidic B, Brown AS, Reversa JL, Bernassau JM, Drieu K. Peripheral benzodiazepine receptor in cholesterol transport and steroidogenesis. *Steroids*. 1997;62(1):21–28.
- Snyder SH, Verma A, Trifiletti RR. The peripheral-type benzodiazepine receptor: a protein of mitochondrial outer membranes utilizing porphyrins as endogenous ligands. *Faseb J*. 1987;1(4):282–288.
- Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte TR, Knudsen TB, Lacapère JJ, Lindemann P, Norenberg MD, Nutt D, Weizman A, Zhang MR, Gavish M. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27(8):402–409.
- Veenman L, Papadopoulos V, Gavish M. Channel-Like Functions of the 18-kDa Translocator Protein (TSPO): Regulation of Apoptosis and Steroidogenesis as Part of the Host-Defense Response. *Curr Pharm Des*. 2007;13(23):2385–2405.
- Kokoszka JE, Waymire KG, Levy SE, Sligh JE, Cai J, Jones DP, MacGregor GR, Wallace DC. The ADP/ATP translocator is not essential for the mitochondrial permeability transition pore. *Nature*. 2004;427(6973):461–465.
- Woodfield K, Rück A, Brdiczka D, Halestrap AP. Direct demonstration of a specific interaction between cyclophilin-D and the adenine nucleotide translocase confirms their role in the mitochondrial permeability transition. *Biochem J*. 1998;336(2):287–290.
- Li F, Liu J, Liu N, Kuhn LA, Garavito RM, Ferguson-Miller S. Translocator Protein 18 kDa (TSPO): An Old Protein with New Functions? *Biochemistry*. 2016;55(20):2821–2831.
- Arbo BD, Ribeiro MF, Garcia-Segura LM. Development of new treatments for Alzheimer's disease based on the modulation of translocator protein (TSPO). *Ageing Res Rev*. 2019;54:100943.
- Li H, Papadopoulos V. Peripheral-Type Benzodiazepine Receptor Function in Cholesterol Transport. Identification of a Putative Cholesterol Recognition/Interaction Amino Acid Sequence and Consensus Pattern 1. *Endocrinology*. 1998;139(12):4991–4997.
- Costa E, Guidotti A. Diazepam binding inhibitor (DBI): A peptide with multiple biological actions. *Life Sci*. 1991;49(5):325–344.
- Lacor P, Gandolfo P, Tonon MC, Brault E, Dalibert I, Schumacher M, Benavides J, Ferzaz B. Regulation of the expression of peripheral benzodiazepine receptors and their endogenous ligands during rat sciatic nerve degeneration and regeneration: a role for PBR in neurosteroidogenesis. *Brain Res*. 1999;815(1):70–80.
- Mokrov G V., Deeva OA, Gudasheva TA. The Ligands of Translocator Protein: Design and Biological Properties. *Curr Pharm Des*. 2021;27(2):217–237.
- Papadopoulos V, Lecanu L. Translocator protein (18 kDa) TSPO: An emerging therapeutic target in neurotrauma. *Exp Neurol*. 2009;219(1):53–57.
- Verleye M, Akwa Y, Liere P, Ladurelle N, Pianos A, Eychenne B, Schumacher M, Gillardin JM. The anxiolytic etifoxine activates the peripheral benzodiazepine receptor and increases the neurosteroid levels in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;82(4):712–720.
- Nguyen N, Fakra E, Pradel V, Jouve E, Alquier C, Le Guern ME, Micallef J, Blin O. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2006;21(3):139–149.
- Yamamoto M, Arimura H, Fukushige T, Minami K, Nishizawa Y, Tanimoto A, Kanekura T, Nakagawa M, Akiyama S, Furukawa T. Abcb10 role in heme biosynthesis in vivo: Abcb10 knockout in mice causes anemia with protoporphyrin IX and iron accumulation. *Mol Cell Biol*. 2014;34(6):1077–1084.
- Ravikumar B, Crawford D, Dellovade T, Savinainen A, Graham D, Liere P, Oudinet JP, Webb M, Hering H. Differential efficacy of the TSPO ligands etifoxine and XBD-173 in two rodent models of Multiple Sclerosis. *Neuropharmacology*. 2016;108:229–237.

26. Choi HB, Khoo C, Ryu JK, van Breemen E, Kim SU, McLarnon JG. Inhibition of lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2, tumor necrosis factor- α and $[Ca^{2+}]_i$ responses in human microglia by the peripheral benzodiazepine receptor ligand PK11195. *J Neurochem.* 2002;83(3):546-555.
27. Seneviratne MS, Faccenda D, De Biase V, Campanella M. PK11195 inhibits mitophagy targeting the F1Fo-ATP synthase in Bcl-2 knock-down cells. *Curr Mol Med.* 2012;12(4):476-482.
28. Ishikawa M, Yoshitomi T, Covey DF, Zorumski CF, Izumi Y. TSPO activation modulates the effects of high pressure in a rat ex vivo glaucoma model. *Neuropharmacology.* 2016;111:142-159.
29. Gut P, Baeza-Raja B, Andersson O, Hasenkamp L, Hsiao J, Hesselson D, Akassoglou K, Verdin E, Hirschev MD, Stainier DY. Whole-organism screening for gluconeogenesis identifies activators of fasting metabolism. *Nat Chem Biol.* 2013;9:97-104.
30. Baez E, Guio-Vega GP, Echeverria V, Sandoval-Rueda DA, Barreto GE. 4'-Chlorodiazepam Protects Mitochondria in T98G Astrocyte Cell Line from Glucose Deprivation. *Neurotox Res.* 2017;32(2):163-171.
31. Biswas L, Ibrahim KS, Li X, Zhou X, Zeng Z, Craft J, Shu X. Effect of a TSPO ligand on retinal pigment epithelial cholesterol homeostasis in high-fat fed mice, implication for age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2021;208:108625.
32. Ibrahim KS, Craft JA, Biswas L, Spencer J, Shu X. Etifoxine reverses weight gain and alters the colonic bacterial community in a mouse model of obesity. *Biochem Pharmacol.* 2020;180:114151.
33. Papadopoulos V. Structure and Function of the Peripheral-Type Benzodiazepine Receptor in Steroidogenic Cells. *Exp Biol Med.* 1998;217(2):130-142.
34. Lee DH, Kang SK, Lee RH, Ryu JM, Park HY, Choi HS, Bae YC, Suh KT, Kim YK, Jung JS. Effects of peripheral benzodiazepine receptor ligands on proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol.* 2004;198(1):91-99.
35. Toor JS, Sikka SC. Developmental and Reproductive Disorders Role of Endocrine Disruptors in Testicular Toxicity. In: *Reproductive and Developmental Toxicology.* 2nd ed. Elsevier; 2017. 1111-1121.
36. Chung J-Y, Chen H, Midzak A, Burnett AL, Papadopoulos V, Zirkin BR. Drug Ligand-Induced Activation of Translocator Protein (TSPO) Stimulates Steroid Production by Aged Brown Norway Rat Leydig Cells. *Endocrinology.* 2013;154(6):2156-2165.
37. Hauet T, Yao ZX, Bose HS, Wall CT, Han Z, Li W, Hales DB, Miller WL, Culty M, Papadopoulos V. Peripheral-Type Benzodiazepine Receptor-Mediated Action of Steroidogenic Acute Regulatory Protein on Cholesterol Entry into Leydig Cell Mitochondria. *Mol Endocrinol.* 2005;19(2):540-554.
38. McEnery MW, Snowman AM, Trifiletti RR, Snyder SH. Isolation of the mitochondrial benzodiazepine receptor: association with the voltage-dependent anion channel and the adenine nucleotide carrier. *Proc Natl Acad Sci.* 1992;89(8):3170-3174.
39. Lemasters JJ, Theruvath TP, Zhong Z, Nieminen A-L. Mitochondrial calcium and the permeability transition in cell death. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1787(11):1395-1401.
40. Liu Y, Gao L, Xue Q, Li Z, Wang L, Chen R, Liu M, Wen Y, Guan M, Li Y, Wang S. Voltage-dependent anion channel involved in the mitochondrial calcium cycle of cell lines carrying the mitochondrial DNA A4263G mutation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;404(1):364-369.
41. Ostuni MA, Ducroc R, Péranski G, Tonon M, Papadopoulos V, Lacapere J. Translocator protein (18 kDa) ligand PK 11195 induces transient mitochondrial Ca²⁺ release leading to transepithelial Cl⁻ secretion in HT-29 human colon cancer cells. *Biol Cell.* 2007;99(11):639-647.
42. Canat X, Carayon P, Bouaboula M, Cahard D, Shire D, Roque C, Le Fur G, Casellas P. Distribution profile and properties of peripheral-type benzodiazepine receptors on human hemopoietic cells. *Life Sci.* 1993;52(1):107-118.
43. Bessler H, Weizman R, Gavish M, Notti I, Djaldetti M. Immunomodulatory effect of peripheral benzodiazepine receptor ligands on human mononuclear cells. *J Neuroimmunol.* 1992;38(1-2):19-25.
44. Zavala F, Taupin V, Descamps-Latscha B. In vivo treatment with benzodiazepines inhibits murine phagocyte oxidative metabolism and production of interleukin 1, tumor necrosis factor and interleukin-6. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990;255(2):442-450.
45. Torres SR., Nardi GM, Ferrara P, Ribeiro-do-Valle RM, Farges RC. Potential role of peripheral benzodiazepine receptors in inflammatory responses. *Eur J Pharmacol.* 1999;385(2-3):R1-2.
46. Farges RC, da Silva MBS, Fröde TS. Implication of glucocorticoid in anti-inflammatory effects of Ro5-4864 in mouse pleurisy induced by carrageenan. *Life Sci.* 2006;78(16):1814-1822.
47. Bribes E, Bourrie B, Casellas P. Ligands of the peripheral benzodiazepine receptor have therapeutic effects in pneumopathies in vivo. *Immunol Lett.* 2003;88(3):241-247.
48. Blevins LK, Crawford RB, Azzam DJ, Guilarte TR, Kaminski NE. Surface translocator protein 18 kDa (TSPO) localization on immune cells upon stimulation with LPS and in ART-treated HIV+ subjects. *J Leukoc Biol.* 2021;110(1):123-140.
49. Kaynar G, Yurdakan G, Comert F, Yilmaz-Sipahi E. Effects of peripheral benzodiazepine receptor ligand Ro5-4864 in four animal models of acute lung injury. *J Surg Res.* 2013;182(2):277-284.
50. Dereli B, Yurdakan G, Özel Tekin IO, Arasli M, Kocurk F, Yilmaz-Can E. Effect of TSPO Ligand, Ro5-4864, on Lung Injury in ARDS Model Induced by ANTU in Rats. *Int J Pul & Res Sci.* 2021; 5(3): 555665.
51. Cui Y, Liang Y, Ip MSM, Mak JCW. Cigarette smoke induces apoptosis via 18 kDa translocator protein in human bronchial epithelial cells. *Life Sci.* 2021;265:118862.
52. Keskin E, Can EY, Aydın HA, Işık E, Özgen U, Şimşek K, Cengil O, Başar C, Kalaycı M. The preventative effect of Ro5-4864 (peripheral benzodiazepine receptor agonist) on spinal epidural fibrosis after laminectomy in a rat model. *Neurol Res.* 2021;43(12):1107-1115.
53. Song J, Yu W, Chen S, Huang J, Zhou C, Liang H. Remimazolam attenuates inflammation and kidney fibrosis following folic acid injury. *Eur J Pharmacol.* 2024;966:176342.
54. Kim T, Pae AN. Translocator protein (TSPO) ligands for the diagnosis or treatment of neurodegenerative diseases: a patent review (2010-2015; part 1). *Expert Opin Ther Pat.* 2016;26(11):1325-1351.
55. Yasuno F, Ota M, Kosaka J, Ito H, Higuchi M, Doronbekov TK, Nozaki S, Fujimura Y, Koeda M, Asada T, Suhara T. Increased Binding of Peripheral Benzodiazepine Receptor in Alzheimer's Disease Measured by Positron Emission Tomography with [¹¹C]DAA1106. *Biol Psychiatry.* 2008;64(10):835-841.

56. Versijpt J, Debruyne JC, Van Laere KJ, De Vos F, Keppens J, Strijckmans K, Achten E, Slegers G, Dierckx RA, Korf J, De Reuck JL. Microglial imaging with positron emission tomography and atrophy measurements with magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: a correlative study. *Mult Scler J*. 2005;11(2):127–134.
57. Pavese N, Gerhard A, Tai YF, Ho AK, Turkheimer F, Barker RA, Brooks DJ, Piccini P. Microglial activation correlates with severity in Huntington disease. *Neurology*. 2006;66(11):1638–1643.
58. Gerhard A, Pavese N, Hotton G, Turkheimer F, Es M, Hammers A, Eggert K, Oertel W, Banati RB, Brooks DJ. In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2006;21(2):404–412.
59. Fairley LH, Sahara N, Aoki I, Ji B, Suhara T, Higuchi M, Barron AM. Neuroprotective effect of mitochondrial translocator protein ligand in a mouse model of tauopathy. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):76.
60. Ji B, Maeda J, Sawada M, Ono M, Okauchi T, Inaji M, Zhang MR, Suzuki K, Ando K, Staufenbiel M, Trojanowski JQ, Lee VM, Higuchi M, Suhara T. Imaging of Peripheral Benzodiazepine Receptor Expression as Biomarkers of Detrimental versus Beneficial Glial Responses in Mouse Models of Alzheimer's and Other CNS Pathologies. *J Neurosci*. 2008;28(47):12255–12267.
61. Garland EF, Dennett O, Lau LC, Chatelet DS, Bottlaender M, Nicoll JAR, Boche D. The mitochondrial protein TSPO in Alzheimer's disease: relation to the severity of AD pathology and the neuroinflammatory environment. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):186.
62. Varrone A, Oikonen V, Forsberg A, Joutsa J, Takano A, Solin O, Haaparanta-Solin M, Nag S, Nakao R, Al-Tawil N, Wells LA, Rabiner EA, Valencia R, Schultze-Mosgau M, Thiele A, Vollmer S, Dyrks T, Lehmann L, Heinrich T, Hoffmann A, Nordberg A, Halldin C, Rinne JO. Positron emission tomography imaging of the 18-kDa translocator protein (TSPO) with [18F]FEMPA in Alzheimer's disease patients and control subjects. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(3):438–446.
63. Fan Z, Aman Y, Ahmed I, Chetelat G, Landeau B, Ray Chaudhuri K, Brooks DJ, Edison P. Influence of microglial activation on neuronal function in Alzheimer's and Parkinson's disease dementia. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):608–621.
64. Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, Leroy C, Labit M, Comley RA, de Souza LC, Corne H, Dauphinot L, Bertoux M, Dubois B, Gervais P, Colliot O, Potier MC, Bottlaender M, Sarazin M; Clinical IMABio3 team. Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging. *Brain*. 2016;139(Pt 4):1252–1264.
65. Parbo P, Ismail R, Hansen KV, Amidi A, Mårup FH, Gottrup H, Brændgaard H, Eriksson BO, Eskildsen SF, Lund TE, Tietze A, Edison P, Pavese N, Stokholm MG, Borghammer P, Hinz R, Aanerud J, Brooks DJ. Brain inflammation accompanies amyloid in the majority of mild cognitive impairment cases due to Alzheimer's disease. *Brain*. 2017;140(7):2002–2011.
66. Dani M, Wood M, Mizoguchi R, Fan Z, Walker Z, Morgan R, Hinz R, Biju M, Kuruvilla T, Brooks DJ, Edison P. Microglial activation correlates in vivo with both tau and amyloid in Alzheimer's disease. *Brain*. 2018;141(9):2740–2754.
67. Wiley CA, Lopresti BJ, Venneti S, Price J, Klunk WE, DeKosky ST, Mathis CA. Carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B and carbon 11-labeled (R)-PK11195 positron emission tomographic imaging in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2009;66(1):60–67.
68. Gulyás B, Vas A, Tóth M, Takano A, Varrone A, Cselényi Z, Schain M, Mattsson P, Halldin C. Age and disease related changes in the translocator protein (TSPO) system in the human brain: positron emission tomography measurements with [11C] vinpocetine. *Neuroimage*. 2011;56(3):1111–1121.
69. Varrone A, Mattsson P, Forsberg A, Takano A, Nag S, Gulyás B, Borg J, Boellaard R, Al-Tawil N, Eriksdotter M, Zimmermann T, Schultze-Mosgau M, Thiele A, Hoffmann A, Lammertsma AA, Halldin C. In vivo imaging of the 18-kDa translocator protein (TSPO) with [18F]FEDAA1106 and PET does not show increased binding in Alzheimer's disease patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(6):921–931.
70. Golla SS, Boellaard R, Oikonen V, Hoffmann A, van Berckel BN, Windhorst AD, Virta J, Haaparanta-Solin M, Luoto P, Savisto N, Solin O, Valencia R, Thiele A, Eriksson J, Schuit RC, Lammertsma AA, Rinne JO. Quantification of [18F]DPA-714 binding in the human brain: initial studies in healthy controls and Alzheimer's disease patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(5):766–772.
71. Chen M, Baidoo K, Verina T, Guilarte TR. Peripheral benzodiazepine receptor imaging in CNS demyelination: functional implications of anatomical and cellular localization. *Brain*. 2004;127(6):1379–1392.
72. Karchewski LA, Bloechlinger S, Woolf CJ. Axonal injury-dependent induction of the peripheral benzodiazepine receptor in small-diameter adult rat primary sensory neurons. *Eur J Neurosci*. 2004;20(3):671–683.
73. Gao N, Ma B, Jia H, Hao C, Jin T, Liu X. Translocator protein alleviates allodynia and improves Schwann cell function against diabetic peripheral neuropathy via activation of the Nrf2-dependent antioxidant system and promoting autophagy. *Diabet Med*. 2023;40(6).
74. Domingui D, Steckert A V., Abatti MR, Generoso JS, Barichello T, Dal-Pizzol F. The Protective Effect of PK-11195 on Cognitive Impairment in Rats Survived of Polymicrobial Sepsis. *Mol Neurobiol*. 2021;58(6):2724–2733.
75. Maeda J, Higuchi M, Inaji M, Ji B, Haneda E, Okauchi T, Zhang MR, Suzuki K, Suhara T. Phase-dependent roles of reactive microglia and astrocytes in nervous system injury as delineated by imaging of peripheral benzodiazepine receptor. *Brain Res*. 2007;1157:100–111.
76. Gerhard A, Schwarz J, Myers R, Wise R, Banati RB. Evolution of microglial activation in patients after ischemic stroke: a [11C] (R)-PK11195 PET study. *Neuroimage*. 2005;24(2):591–595.
77. Venneti S, Wagner AK, Wang G, Slagel SL, Chen X, Lopresti BJ, Mathis CA, Wiley CA. The high affinity peripheral benzodiazepine receptor ligand DAA1106 binds specifically to microglia in a rat model of traumatic brain injury: Implications for PET imaging. *Exp Neurol*. 2007;207(1):118–127.
78. Rocca P, Beoni AM, Eva C, Ferrero P, Zanaldi E, Ravizza L. Peripheral benzodiazepine receptor messenger RNA is decreased in lymphocytes of generalized anxiety disorder patients. *Biol Psychiatry*. 1998;43(10):767–773.
79. Gavish M. Altered Platelet Peripheral-Type Benzodiazepine Receptor in Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14(3):181–186.
80. Pini S, Martini C, Abelli M, Muti M, Gesi C, Montali M, Chelli B, Lucacchini A, Cassano GB. Peripheral-type benzodiazepine receptor binding sites in platelets of patients with panic disorder associated to separation anxiety symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;181(2):407–411.

81. Gavish M, Bachman I, Shoukrun R, Katz Y, Veenman L, Weisinger G, Weizman A. Enigma of the peripheral benzodiazepine receptor. *Pharmacol Rev.* 1999;51(4):629–650.
82. Nakamura K, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Furukawa A, Takimoto T, Terayama H, Iwahashi K, Takei N, Minabe Y, Sekine Y, Suzuki K, Iwata Y, Pillai A, Nakamoto Y, Ikeda K, Yoshii M, Fukunishi I, Yoshikawa T, Mori N. Evidence that variation in the peripheral benzodiazepine receptor (PBR) gene influences susceptibility to panic disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B(3):222–226.
83. Weizman A, Burgin R, Harel Y, Karp L, Gavish M. Platelet peripheral-type benzodiazepine receptor in major depression. *J Affect Disord.* 1995;33(4):257–261.
84. Abelli M, Chelli B, Costa B, Lari L, Cardini A, Gesi C, Muti M, Lucacchini A, Martini C, Cassano GB, Pini S. Reductions in Platelet 18-kDa Translocator Protein Density Are Associated with Adult Separation Anxiety in Patients with Bipolar Disorder. *Neuropsychobiology.* 2010;62(2):98–103.
85. Soreni N, Apter A, Weizman A, Don-Tufel O, Leschiner S, Karp L, Gavish M. Decreased platelet peripheral-type benzodiazepine receptors in adolescent inpatients with repeated suicide attempts. *Biol Psychiatry.* 1999;46(4):484–488.
86. Ritsner M, Modai I, Gibel A, Leschiner S, Silver H, Tsinovoy G, Weizman A, Gavish M. Decreased platelet peripheral-type benzodiazepine receptors in persistently violent schizophrenia patients. *J Psychiatr Res.* 2003;37(6):549–556.
87. Sneeboer MAM, van der Doef T, Litjens M, Psy NBB, Melief J, Hol EM, Kahn RS, de Witte LD. Microglial activation in schizophrenia: Is translocator 18 kDa protein (TSPO) the right marker? *Schizophr Res.* 2020;215:167–172.
88. Rone MB, Fan J, Papadopoulos V. Cholesterol transport in steroid biosynthesis: Role of protein–protein interactions and implications in disease states. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2009;1791(7):646–658.
89. Wright G, Reichenbecher V. The Effects of Superoxide and the Peripheral Benzodiazepine Receptor Ligands on the Mitochondrial Processing of Manganese-Dependent Superoxide Dismutase. *Exp Cell Res.* 1999;246(2):443–450.
90. Batarseh A, Papadopoulos V. Regulation of translocator protein 18kDa (TSPO) expression in health and disease states. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;327(1–2):1–12.
91. Katz Y, Eitan A, Amiri Z, Gavish M. Dramatic increase in peripheral benzodiazepine binding sites in human colonic adenocarcinoma as compared to normal colon. *Eur J Pharmacol.* 1988;148(3):483–484.
92. Katz Y, Ben-Baruch G, Kloog Y, Menczer J, Gavish M. Increased density of peripheral benzodiazepine-binding sites in ovarian carcinomas as compared with benign ovarian tumours and normal ovaries. *Clin Sci.* 1990;78(2):155–158.
93. Katz Y, Eitan A, Gavish M. Increase in Peripheral Benzodiazepine Binding Sites in Colonic Adenocarcinoma. *Oncology.* 1990;47(2):139–142.
94. Galiègue S, Casellas P, Kramar A, Tinel N, Simony-Lafontaine J. Immunohistochemical Assessment of the Peripheral Benzodiazepine Receptor in Breast Cancer and Its Relationship with Survival. *Clin Cancer Res.* 2004;10(6):2058–2064.
95. Han Z, Slack RS, Li W, Papadopoulos V. Expression of Peripheral Benzodiazepine Receptor (PBR) in Human Tumors: Relationship to Breast, Colorectal, and Prostate Tumor Progression. *J Recept Signal Transduct.* 2003;23(2–3):225–238.
96. Zhang D, Man D, Lu J, Jiang Y, Ding B, Su R, Tong R, Chen J, Yang B, Zheng S, Chen D, Wu J. Mitochondrial TSPO Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression through Ferroptosis Inhibition and Immune Evasion. *Adv Sci.* 2023;10(15).
97. Fafalios A, Akhavan A, Parwani A V., Bies RR, McHugh KJ, Pflug BR. Translocator Protein Blockade Reduces Prostate Tumor Growth. *Clin Cancer Res.* 2009;15(19):6177–6184.
98. Beinlich A, Strohmeier R, Kaufmann M, Kuhl H. Specific binding of benzodiazepines to human breast cancer cell lines. *Life Sci.* 1999;65(20):2099–2108.