

Pürinerjik Sinyal Sistemi ve Diyabet

Süleyman İnce¹, Ahu Soyocak^{2*}

¹ İstanbul Aydın Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Moleküler Tıp Yüksek Lisans Programı, İstanbul, Türkiye

^{2*} İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

“Pürinerjik” terimi, 1972’de Geoffrey Burnstock tarafından tanımlanmış ve nükleotidlerin hücre dışı sinyal molekülleri olarak işlev gördüğü ortaya konulmuştur. İlerleyen araştırmalar, ATP’nin bir nörotransmitter olarak rol oynadığını ve adenosin, ADP, UTP, UDP gibi diğer nükleotidlerin de hücresel süreçlerde önemli olduğunu göstermiştir. Burnstock’un çalışmaları, pürinerjik reseptörlerin kanser, inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi birçok hastalığın mekanizmalarında etkili olduğunu göstermektedir. Pürinerjik reseptörler, P1 ve P2 olmak üzere iki ana gruba ayrılır. P1 reseptörleri, adenosin tarafından aktive edilir ve A1, A2A, A2B, A3 alt tiplerinden oluşur. P2 reseptörleri ise P2X ligand kapılı iyon kanalı ve P2Y G-protein kenetli reseptörler (GPCR) olarak iki alt sınıfa ayrılır. P2X reseptörleri ATP tarafından, P2Y reseptörleri ise ATP, ADP, UTP ve UDP gibi nükleotidler tarafından aktive edilir. Pürinerjik sistem, diyabet hastalığının patogenezinde ve komplikasyonlarında önemli rol oynar. ATP, pankreatik β hücrelerinde insülin sekresyonunu düzenlerken, adenosin reseptörleri de insülin sekresyonunu ve β hücre proliferasyonunu etkiler. Diyabetin başlangıcında ATP, hücre hasarı veya stres sonucu hücre dışına salınan moleküller gibi işlev görerek inflamatuvar yanıtın başlamasına yol açar. Ayrıca, pürinerjik reseptörler metabolik olarak aktif dokularda yaygın olarak ifade edilir ve diyabetin patofizyolojik süreçlerinde kritik rol oynar. Sonuç olarak, pürinerjik sistemin diyabet ve ilgili komplikasyonların tedavisinde potansiyel bir hedef olduğu görülmektedir. Pürinerjik reseptörlerin farmakolojik manipülasyonu, diyabetin yönetiminde yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Pürinerjik Sistem, Diyabet, Pürinerjik Reseptörler, Purinoseptörler

TFK, 2024; 7(3): 125-134.

Purinerjik Signaling System and Diabetes

Abstract

The term “purinergic” was defined by Geoffrey Burnstock in 1972, revealing that nucleotides function as extracellular signaling molecules. Subsequent research has shown that ATP acts as a neurotransmitter, and other nucleotides such as adenosine, ADP, UTP, and UDP also play significant roles in cellular processes. Burnstock’s work demonstrated that purinergic receptors are involved in the mechanisms of various diseases, including cancer, inflammatory diseases, cardiovascular diseases, and diabetes. Purinergic receptors are divided into two main groups: P1 and P2. P1 receptors are activated by adenosine and consist of the subtypes A1, A2A, A2B, and A3. P2 receptors are further classified into P2X ligand-gated ion channels and P2Y G-protein-coupled receptors (GPCR). P2X receptors are activated by ATP, while P2Y receptors are activated by nucleotides such as ATP, ADP, UTP, and UDP. The purinergic system plays a significant role in the pathogenesis and complications of diabetes. ATP regulates insulin secretion in pancreatic β cells, while adenosine receptors affect insulin secretion and β cell proliferation. In the early stages of diabetes, ATP acts as damage associated molecules released due to cellular damage or stress, leading to the initiation of the inflammatory response. Additionally, purinergic receptors are widely expressed in metabolically active tissues and play a critical role in the pathophysiological processes of diabetes. In conclusion, the purinergic system is seen as a potential target for the treatment of diabetes and its related complications. Pharmacological manipulation of purinergic receptors may contribute to the development of new therapeutic strategies for managing diabetes.

Keywords: Purinergic System, Diabetes, Purinergic Receptors, Purinoceptors

J Med Clin, 2024; 7(3): 125-134.

^{2*} Sorumlu Yazar / Corresponding Author: E-mail: ahusoyocak@aydin.edu.tr. Orcid: 0000-0003-0999-2774

¹ E-mail: suleymanince29@gmail.com. Orcid: 0009-0009-1236-2432

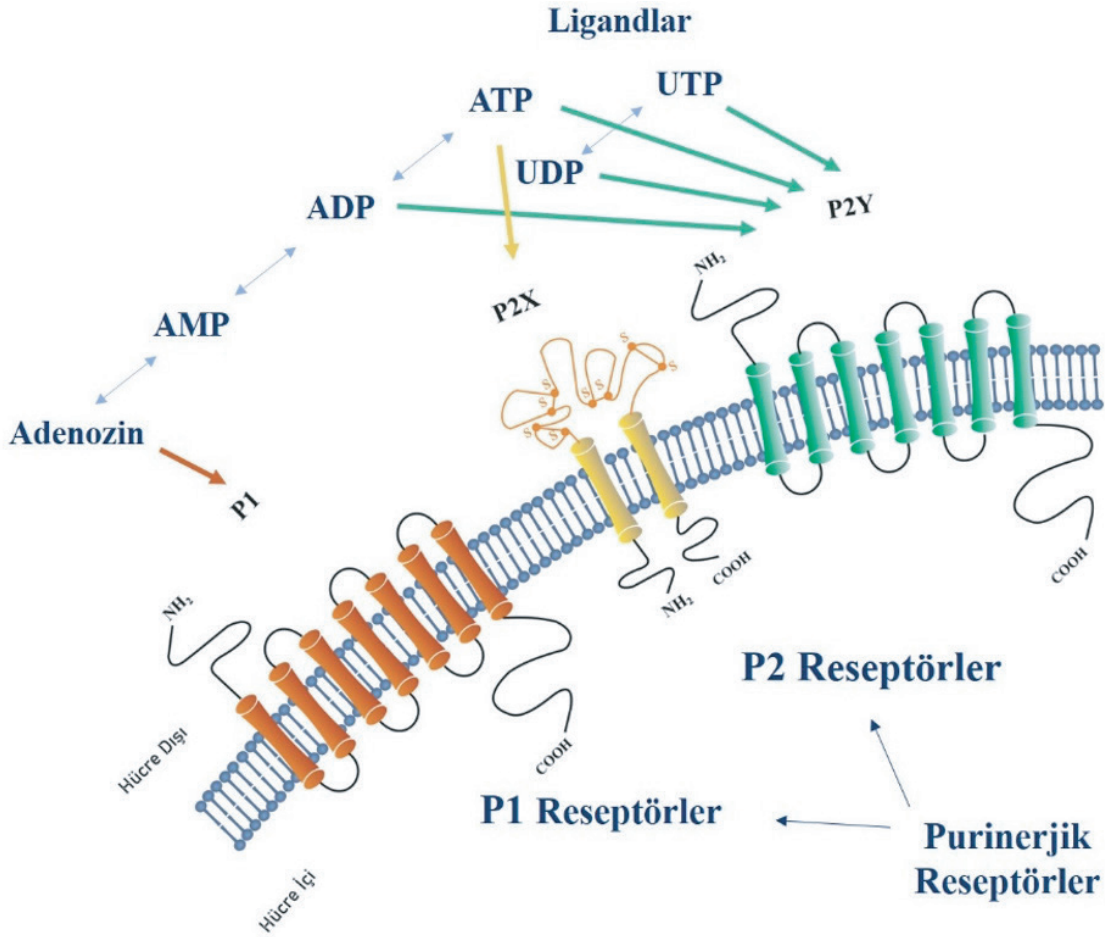
GİRİŞ

“Pürinerjik” terimi ilk defa 1972 yılında İngiliz bir farmakolog ve nörobiyolog olan Profesör Geoffrey Burnstock (1929-2020) tarafından tanımlanmış ve pürinerjik hipotezi ile nükleotidlerin hücre dışı sinyal molekülleri olarak görev yaptığı ortaya atılmıştır (1). Yapılan ileri çalışmalar sonucunda 1980 yılında adenin 5'-trifosfat (ATP) molekülünün bir nörotransmitter olduğu fikri öne sürülmüştür (2). Bununla birlikte ATP'nin yanısıra, adenosin difosfat (ADP), üridin 5'-trifosfat (UTP), üridin difosfat (UDP), UDP-glukoz ve adenosin (ADO) gibi nükleotidlerin hücresel sürecin düzenlenmesinde rol oynayan moleküller olduğu gösterilmiştir (3). Burnstock'un öncülük ettiği araştırmalar, kanser, mesane inkontinansı, kuru göz, böbrek yetmezliği, osteoporoz, kolit, inflamatuvar hastalıklar, hipertansiyon, tromboz, inme, iskemi ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar, psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklar ve diyabet gibi birçok hastalığın mekanizmasında pürinerjik reseptörlerin, yani pürinoseptörlerin, etkili olduğunu göstermektedir. Bu araştırmalar, pürinerjik sinyal sistemlerinin farmakolojik olarak hedeflenmesinin, çeşitli hastalıkların tedavi seçeneklerini artırabileceğini öne sürmektedir (3,4). Bu derlemede, dünya çapında hızla artan ve ciddi sağlık sorunları arasında yer alan diyabet ile pürinerjik sinyal sistemi arasındaki ilişki incelenecektir.

Pürinerjik Reseptörler (Pürinoseptörler)

Pürinerjik reseptörler yani pürinoseptörler aracılığıyla sinyal gönderen hücre dışı nükleotidlerin, birçok dokuda sayısız biyolojik sürece katıldığı artık bilinmektedir (Tablo 1). 1976 yılında ilk olarak tanımlanan pürinerjik reseptörler, pürinler ve pirimidinler için P1 ve P2 reseptörleri olarak iki ana grup altında incelenmektedir (Şekil 1) (5,6).

P1 reseptörleri (P1R), G-protein kenetli reseptörler arasında yer almakta ve adenosin tarafından aktive edildiği için adenosin reseptörleri (AR) olarak adlandırılmaktadır. P1 reseptörlerinin önce A1R ve A2R olmak üzere iki alt tipi tanımlanmıştır (7). Daha sonra A3R alt tipinin tanımlanmasıyla birlikte, P1 reseptör ailesinin A1R, A2AR, A2BR ve A3R olmak üzere dört alt tipten oluştuğu belirlenmiştir (3,8). Bu reseptörler adenilat siklaz aktivitesini düzenleyerek çeşitli fizyolojik etkiler göstermektedir. A1 ve A3 reseptörleri adenilat siklaz aktivitesini engellerken, A2A ve A2B reseptörleri bu aktiviteyi uyarmakta ve sıklık adenosin monofosfat (cAMP) değişimlerini etkilemektedir (9). Bu reseptörler, hücre zarında bulunan ve 21-28 amino asit uzunluğunda yedi alfa sarmal transmembran (TM1-7) yapısına sahip proteinlerdir. Bu sarmal yapı, hücre içinde ve dışında bulunan üç ilmek yapısı içermektedir. Amino asit dizisinin amino (N) ucu hücre dışında, karboksil ucu (C) ise hücre içinde bulunmaktadır. Hücre dışı alanlar ligand bağlantısını sağlarken, hücre içi alanlar G proteinlerinin aktivasyonunu tetiklemektedir (10,11).



Şekil 1. Pürinerjik reseptör yapıları

P2 reseptörleri (P2R), P2X ligand kapılı iyon kanalı (iyonotropik) reseptörleri ve P2Y G-protein kenetli (GPCR) (metabotropik) reseptörler olarak iki ana alt sınıfa ayrılmaktadır. Bu reseptörler ATP, ADP, UTP ve UDP gibi çeşitli nükleotidler tarafından aktive edilmektedir (3,11–13). P2X reseptörleri (P2XR), hücre zarında bulunan, 379 ile 595 amino asit uzunluğunda iki transmembran bölge (TM1 ve TM2) içeren ligand kapılı iyonotropik reseptör proteinleridir. Bu reseptörlerin amino (N) ve karboksil (C) uçları hücre içinde yer alırken, hücre dışına doğru geniş bir ilmek yapısı uzanmaktadır (14). P2X reseptör ailesi, Na⁺, K⁺ ve Ca²⁺ iyonlarının geçişine izin verir ve memelilerde hem homomerik (P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5) hem de heteromerik (P2X7, P2X2/3, P2X1/5) kanallar oluşturan yedi alt tipten (P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5, P2X6, P2X7) oluşur.

P2X reseptörleri, hücre dışı ATP tarafından aktive edilmekte ve bu aktivasyon iyonların hücre membranından geçişine yol açmaktadır (15,16). P2Y reseptörleri (P2YR), hücre zarında bulunan, 308 ila 377 amino asit uzunluğunda, yedi transmembran bölgesi (TM1-7) içeren G-protein kenetli reseptör (GPCR) ailesinin bir üyesidir. Bu reseptörlerin N-terminal ucu hücre dışına, C-terminal ucu ise hücre içine uzanır. Ayrıca, hücre içinde ve dışında üç ilmek yapısı mevcuttur. Reseptör-ligand etkileşimi hücre dışı bölgeler aracılığıyla gerçekleşirken, G proteinlerinin aktivasyonu hücre içi bölgeler tarafından sağlanır (17). P2Y reseptörlerinin sekiz alt tipi, P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6 ve P2Y11 reseptörlerini içeren bir alt grup ile P2Y12, P2Y13 ve P2Y14 reseptörlerini içeren diğer bir alt grup olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (4,18,19). G protein kenetli reseptör 17

(GPR17), yapısal benzerliklerinden dolayı P2Y benzeri bir reseptör olarak sınıflandırılmıştır ve sisteinil lökotrien veya pürinler tarafından aktive edilmektedir (20). P2Y reseptörleri (P2YR), Gq/G11 proteinleri aracılığıyla fosfolipaz C sinyal yolunu veya Gs proteinleri aracılığıyla adenil siklaz yolunu aktive eder. Ayrıca, Gi/Go proteinleri aracılığıyla adenil siklaz yolunu engellemektedir (17,21–23). ATP ve ADP gibi pürinler ile UTP, UDP ve UDP-glukoz gibi pirimidinler P2YR'lerin birincil agonistleridir (11,13,23–28).

Son araştırmalar, hücre dışı nükleotidler ve pürinreseptörlerin önemli farmakolojik hedefler olduğunu ortaya koymaktadır. Bu hedeflere yönelik pürinreseptör agonistleri ve antagonistleri, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmakta ve klinik uygulamalara geçmektedir (29–31). Diyabet hastalığında pürinerjik sinyal yollarının etkinliğinin anlaşılması, bu hastalığın tedavisine katkı sağlaması açısından büyük önem taşımaktadır (32,33).

Tablo 1. Pürinerjik sistem reseptörleri ve başlıca bulunduğu yerler (34)

Ana Sınıflandırma		Reseptör	Dağılım Yerleri
P1 Reseptörleri (P1R)	Adenozin Reseptörleri (AR)	A1	Beyin, Omurilik, Testis, Kalp, Otonom Sinir Uçları
		A2A	Beyin, Kalp, Akciğerler, Dalak
		A2B	Kalın Bağırsak, Mesane
		A3	Akciğer, Karaciğer, Beyin, Testis, Kalp
P2 Reseptörleri (P2R)	P2X Reseptörleri	P2X1	Düz Kas, Trombositler, Beyincik, Omurilik Dorsal Nöronları
		P2X2	Düz Kas, Merkezi Sinir Sistemi, Retina, Kromafin Hücreler, Otonom Ve Duyusal Ganglionlar, Pankreas
		P2X3	Duyusal Nöronlar, Nükleus Traktus Solitarius, Bazı Sempatik Nöronlar
		P2X4	Merkezi Sinir Sistemi, Testis, Kolon, Endotelial Hücreler, Mikroglia
		P2X5	Cilt, Bağırsak, Mesane, Timus, Omurilik, Kalp, Adrenal Medulla
		P2X6	Merkezi Sinir Sistemi, Omurilik Motor Nöronları
		P2X7	Bağışıklık Hücreleri (Dendritik Hücreler, Mast Hücreleri, Makrofajlar), Pankreas, Cilt, Mikroglia
	P2Y Reseptörleri	P2Y1	Epitelial, Endotelial Hücreler, Trombositler, Bağışıklık Hücreleri, Osteoklastlar, Beyin
		P2Y2	Bağışıklık Hücreleri, Epitelial ve Endotelial Hücreler, Böbrek Tübülleri, Osteoblastlar
		P2Y4	Endotelial Hücreler, Plasenta, Dalak, Timus
		P2Y6	Hava Yolu, Bağırsak Epitelial Hücreleri, Plasenta, T Hücreleri, Timus, Mikroglia (Aktif)
		P2Y11	Dalak, Bağırsak, Granülositler
		P2Y12	Trombositler, Glial Hücreler
		P2Y13	Dalak, Beyin, Lenf Dğümleri, Kemik İliği, Eritrositler
P2Y14	Plasenta, Adipoz Doku, Mide, Bağırsak, Belirli Beyin Bölgeleri, Mast Hücreleri		

Diyabet (Diabetes Mellitus)

Diyabet (Diabetes Mellitus), periferik insülin duyarlılığının azalması, pankreatik β -hücrelerinden insülin salgısının bozulması ve glukoz metabolizmasının genel olarak düzensizliği ile karakterize yaygın bir metabolik bozukluktur (35). ‘Diabetes mellitus’ kelimesi, Yunanca ‘diabetes’ idrara geçen ve Latince ‘mellis’ tatlı ya da bal anlamındaki kelimelerinden türetilmiştir ve hastalığın karakteristik belirtisi olan idrarda yüksek şeker seviyesini tanımlamaktadır (36). Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF) raporuna göre, 2021 yılında dünya genelinde yaklaşık 537 milyon yetişkinin diyabet hastası olacağı tahmin edilmekte olup, bu sayının 2045 yılına kadar 783 milyona çıkacağı öngörülmektedir. Bu da diyabeti, dünya çapında en yaygın ve en hızlı artan hastalıklardan biri haline getirmektedir (37,38).

Diyabet, insülin üreten β -hücrelerine karşı artan otoantikör seviyeleri ile karakterize edilen tip 1 diyabet (T1D) ve periferik insülin direncinin artışı ile pankreatik β -hücrelerinden insülin salgısının azalması ile tanımlanan tip 2 diyabet (T2D) olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır (35). T1D, genetik olarak yatkın bireylerde çevresel tetikleyiciler tarafından başlatılan bir otoimmün hastalıktır. Bu durum pankreasın insülin üreten β -hücrelerinin sayısını ve işlevini bozar, bu nedenle hastalar dışarıdan insüline bağımlı hale gelir (33,35). T2D’de ise başlangıçta insülin salgısı genellikle normal olabilir, ancak vücut dokuları insüline karşı direnç geliştirebilir. Hastalık ilerledikçe, metabolik stres ve sitokinler, özellikle interlökin-1 β , β -hücrelerinin sayısını ve işlevini azaltır. Tip 2 diyabet, genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan ve çoğunlukla obezite ile ilişkilendirilen bir sorundur. Ayrıca, yağ dokusundaki düşük dereceli iltihaplanma ve pankreatik adacıklardaki oto-inflamasyon, değişen adipokin seviyeleri ile birlikte karaciğer ve kaslarda insülin direncinin artmasına neden olabilir (33,35).

Pürinerjik sistemin diyabet hastalığındaki rolü

Normal glukoz regülasyonu, karaciğerin endojen glukoz üretimi, diyetle alınan glukozun, emilimi ve kullanımı ile pankreasın hormon salgı-

laması arasındaki karmaşık bir denge üzerine kuruludur. Bu süreçler, glukozun dolaşımdaki seviyesini dengede tutmak için birlikte çalışırken, sağlıklı bir pankreas bu dengenin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (39). Pürinerjik sinyal yolağı hem endokrin hem de ekzokrin pankreasta önemli işlevlere sahiptir. Endokrin pankreasta ATP, β hücrelerindeki P2X ve P2Y reseptörleri aracılığıyla insülin sekresyonunu düzenler. Bu reseptörler, glukoz seviyelerine bağlı olarak insülin salınımını artırabilir veya azaltabilir. Ayrıca, adenosin reseptörleri insülin sekresyonunu engelleyebilir veya β hücre proliferasyonunu teşvik edebilir. Ekzokrin pankreasta ise ATP’nin salınımı sindirim enzimlerinin ve bikarbonat içeren sıvıların salınımını düzenler. P2Y ve P2X reseptörleri, mün ve bikarbonat salınımını etkileyerek sindirim süreçlerine katkıda bulunur (4,33,40). Bu nedenle pürinerjik sistem, normal insülin sinyal yolları ve insülin eksikliğine bağlı değişikliklerde rol oynar. Diyabet gibi patolojik durumlarda ATP homeostazı bozulur. Hastalığın başlangıcında, özellikle pankreas β hücre yıkımı sırasında ATP, hasarla ilişkili moleküler desenler (Damage Associated Molecular Patterns, DAMP) olarak işlev görür ve bu durum, hücrel stres ve hasara yanıt olarak inflamasyon süreçlerini başlatan NLRP3 (Nod-Like Receptor Pyrin domain-containing 3) inflamazomunun aktivasyonuna yol açarak kronik inflamasyona neden olur. Diyabetik durum, artan proinflamatuvar sitokinler ve azalmış anti-inflamatuvar interlökin-10 üretimiyle karakterizedir. Nükleotit metabolizmasındaki bu değişiklikler, DM gelişimi ile ilişkili pankreatik fonksiyon düzenlemesinde etkilidir (4).

Diyabette, karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu gibi ana dokularda yetersiz insülin ile düzenlenen glukoz taşınımı ve metabolizması yaygındır. Bu durum, dolaşımda yüksek glukoz, serbest yağ asitleri ve pro-inflamatuvar sitokin seviyelerine yol açar (33). Diyabette insülin metabolizmasında görülen bu düzensizliklerde, adenosin reseptörleri (AR’lar) ve P2 reseptörleri (P2YR’ler ve P2XR’ler) önemli rol oynar; çünkü bu reseptörler, yağ dokusu, iskelet kası, karaciğer, pankreas, beyin ve bağışıklık hücreleri gibi metabolik olarak aktif dokularda yaygın olarak bulunur. Pürinerjik sinyal sisteminin

bu dokularda aktif olması diyabet ve ona eşlik eden hastalıkların patofizyolojik süreçlerinde kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Bu sinyal sistemi, özellikle glikoz metabolizması, insülin salınımı ve inflamasyon gibi süreçlerde önemli etkiler yaratmaktadır (39,41).

Pürinerjik sistemin diyabetle ilişkili öncü çalışmaları, 1977'de Mikhail ve Awadallah'ın, ATP'nin alloksan ile uyarılan kan şekeri artışını engelleyebileceğini gözlemlemesiyle başlamıştır. Bu, ATP'nin insülin sekresyonu ve glikoz kullanımı için önemli olduğunu düşündürmüştür. Daha sonraki çalışmalar, P2R agonistlerinin deneysel T1D modeli ve insülinoma hücre hattında insülin salgısını ve vazodilasyonu teşvik ettiğini ortaya koymuştur (4,42). Diyabetin temel mekanizmasını incelemek için geliştirilen birçok hücre ve hayvan modeli pürinerjik sinyal yolağının diyabet gelişimi üzerindeki etkisinin anlaşılması için kullanılmıştır. Bu çalışmalar, diyabette görülen temel hücre metabolizma bozukluklarının hücre içindeki nükleotid seviyelerinde değişikliklere neden olduğunu ve nükleotidlerin hücre dışında da önemli düzenleyici rolleri olduğunu göstermektedir (4,33).

Diyabetli bireylerde dolaşımda biriken yüksek glikoz, serbest yağ asitleri ve pro-inflamatuvar sitokinler, hastalığın seyrini zorlaştırarak kardiyovasküler hastalıklar, nöropati ve ağrı, böbrek hastalıkları, ürogenital ve gastrointestinal sistem bozuklukları, cilt iyileşme problemleri ve iskelet kası zayıflığı gibi çeşitli ciddi komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olur (33,41,43). Bu komplikasyonlar, hastalığın yüksek morbidite ve mortalite oranlarından sorumlu olup, vasküler ve vasküler olmayan olarak iki ana kategoriye ayrılır. Vasküler komplikasyonlar mikro-vasküler (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makro-vasküler (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık ve serebro-vasküler hastalık) olarak sınıflandırılabilir. Vasküler olmayan komplikasyonlar arasında gastroparezi, cinsel işlev bozuklukları ve cilt bütünlüğü ve işlevindeki bozulmalar yer alır (41,43).

Diyabetik retinopati görme kaybına yol açan, diyabetin en yaygın mikrodamar komplikasyonudur. Yüksek glukoz seviyesinin, hem primer

sıçan retinal hücre kültürlerinde hem de streptozotosin uygulanmış diyabetik sıçanlarda A1 ve A2A adenosin reseptörlerinin ekspresyon seviyelerini artırdığı, A2B ve A3 adenosin reseptörlerinin seviyelerini değiştirmediği belirlenmiştir. Retinada adenosin kinaz ve adenosin deaminaz aktivitesinin ve ekspresyonun azaldığı, bununla birlikte ekstrasellüler ortamda adenosin konsantrasyonunun arttığı gözlemlenmiştir (41,44). Deneysel diyabetin erken dönemlerinde retina mikrodamarlarında P2X7 reseptör porlarının oluşumunun arttığı belirtilmiştir. Ekstrasellüler ATP, P2X7 reseptörleri ve voltajla aktive olan Ca²⁺ kanalları aracılığıyla retina mikrodamarlarında hücre ölümüne neden olurken, P2Y4 reseptörlerinin aktivasyonunun, P2X7 reseptörlerinin oluşturduğu porları ve toksisitesini engelleyen bir dizi olayı tetiklediği öne sürülmüştür (33,45,46).

Diyabetik nefropati yüksek kan şekeri seviyeleri böbreklerin filtreleme işlevini bozarak çeşitli böbrek sorunlarına yol açması olarak tanımlanmaktadır. Diyabetik nefropatiye yönelik çeşitli hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, adenosin sistemindeki değişikliklerin hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunduğunu önermektedir. Streptozotosin uygulanmış diyabetik sıçanların böbreklerinde adenosin reseptör gen ekspresyonu, protein seviyeleri ve hücresel dağılımında değişiklikler görülmüştür; A1 adenosin reseptör ekspresyonu renal korteks ve medullada artmış, A2A adenosin reseptör ekspresyonu kortekste azalmıştır. Aksine, medullada A2B ve A3 adenosin reseptör ekspresyonunda azalma gözlenmiş ve kortekste A3 adenosin reseptör ekspresyonunda artış bildirilmiştir (41).

Diyabetik nöropati, diyabetin periferik sinirlerde hasar meydana gelmesi sonucu gelişen bir durumdur ve genellikle ağrı, duyu kaybı, yanma hissi, uyuşma ve kas güçsüzlüğü gibi belirtilerle ortaya çıkmaktadır. Bu durum, uzun süreli yüksek kan şekeri seviyelerinin sinirlerde oluşturduğu hasar nedeniyle meydana gelmektedir. Diyabetik nöropati ellerde ve ayaklarda hissedilen ağrı, periferik nöropatik ağrı ve vücudun istemsiz işlevlerini kontrol eden sinirlerde meydana gelen hasar, otonomik nöropati, olmak üzere iki ana tipten oluşmaktadır (33,41).

Adenosin reseptör agonistleri, diyabetik ayak ülserleri gibi cilt yaralarının iyileşmesini desteklemek için önerilmektedir. Nöropatik ağrı modellerinde, omuriliğin bir bölgesi olan dorsal boynuzunda yer alan sinir sisteminin bağışıklık hücreleri mikrogliaların ve P2 reseptörlerinin (P2X4 ve P2Y12) aktivasyonu gözlemlenmiştir. Streptozotosin uygulanmış diyabetik farelerde, omurilik sinir köklerinin hücre kümeleri olan dorsal kök gangliyonda P2X2 ve P2X3 reseptör mRNA seviyelerinin arttığı belirlenmiş ve bu artışın hafif dokunuşların bile ağrıya neden olduğu durum olarak tanımlanan mekanik allodini ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, P2X3 reseptörlerinin aktivitesindeki ve ifadesindeki artışın, streptozotosin uygulanmış diyabetik sıçanlarda kronik ağrının gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Adenosinin koruyucu etkileri, sinir hasarına bağılı ağrı olarak tanımlanan nöropatik ağrı modellerinde araştırılmış ve çalışmalar, adenosinin ağrı kesici etkilerinin A1 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiğini göstermiştir (33,41,47).

Diyabet, kardiyovasküler sistemde pürinerjik reseptörlerin işleyişini etkileyen çeşitli değişikliklere yol açmaktadır (33,41). Diyabetin kardiyovasküler hastalıklarda adenosin reseptörlerinin ekspresyon ve fonksiyonunu değiştirdiği gösterilmiştir. Streptozotosin uygulanmış diyabetik sıçan modelinden elde edilen izole kardiyak miyositlerde A1 ve A3 adenosin reseptörlerinin seviyelerinin arttığı; A2A adenosin reseptörlerinin seviyelerinin azaldığı, A2B adenosin reseptörlerinin seviyelerinin değişmediği bildirilmiştir (41). Yapılan araştırmalar, diyabetin pürinerjik sinyalleme bozarak vasküler işlev bozukluğuna ve vasküler sistemde hem vazodilatör (damar genişletici) hem de vazokonstriktör (damar daraltıcı) etkilerin değişmesine yol açtığını, dolayısıyla kardiyovasküler sistem üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir (33,41,43).

Diyabet ve ilişkili hastalıkların anlaşılmasında giderek daha fazla önem kazanan pürinerjik sinyalizasyon, diyabet tedavisinde yenilikçi yaklaşımlar için önemli bir potansiyel sunmaktadır. Pankreası hedefleyen stratejiler arasında insülin salgısını artırma, β -hücre rejenerasyonunu destekleme ve pankreas iltihabını azaltma

bulunmaktadır. P2Y1 ve P2Y6 reseptörleri insülin salgısını artırabilirken, P2Y13 reseptörünün inhibisyonu β -hücre ölümünü önleyebilir. Adenosin, anti-inflamatuar ve immünosupresif özellikleriyle diyabet tedavisinde önemli bir rol oynar; A2A reseptör agonistleri β -hücre rejenerasyonunu teşvik ederken, A2B reseptör antagonistleri insülin salgısını artırır ve inflamasyonu azaltır. Ayrıca, enerji ve nükleotid durumu iyileştirilerek pankreas adacıklarında ATP sentezinin artırılması gibi yöntemler de umut vaat etmektedir (33).

SONUÇ

Pürinerjik sinyalizasyon, diyabetin patogenezi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar, özellikle insülin direncine neden olan adipoz doku inflamasyonu ve pankreatik β -hücresini işlev bozukluğuyla ilişkilidir. Bu süreçler, pürinerjik reseptör proteinlerini diyabet tedavisinde potansiyel hedefler haline getirir. Mevcut ön klinik çalışmalar, çeşitli pürinerjik reseptörlerin diyabet ve ilişkili komplikasyonların düzenlenmesinde önemli olduğunu göstermektedir. A2A ve A2B reseptör agonistleri, inflamasyonu azaltarak diyabetin yönetiminde umut vaat ederken, P2X7 ve P2Y6 reseptör antagonistleri diyetle uyarılan obezite ve diyabete karşı terapötik faydalar sağlayabilir. Pürinerjik reseptörlerin farmakolojik manipülasyonu, diyabet ve ilişkili komplikasyonları hedefleyen yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Özellikle, dokuya özgü genetik yaklaşımların farmakolojik müdahalelerle birleştirilmesi, pürinerjik sinyalizasyonu hedefleyen yeni ilaçların geliştirilmesini teşvik edebilir. Bu ilaçlar, diyabetin ve ilişkili metabolik bozuklukların gelişimini azaltmada önemli bir potansiyel taşımaktadır. Sonuç olarak, pürinerjik sistemin esnekliği ve çeşitliliği, diyabetin birincil ve ikincil hedeflerinin tedavisinde yeni ilaçların tasarımında önemli bir potansiyel sunar. Bu alanda yapılacak kapsamlı araştırmalar, pürinerjik reseptörlerin diyabet tedavisindeki potansiyelini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

Yazar katkıları

Kavramsallaştırma – AS; Denetim – AS; Yazma – Sİ, AS; İnceleme – Sİ, AS; Düzenleme – AS; Orijinal taslak hazırlama – Sİ, AS.

Çıkar çatışması

Makalenin herhangi bir kurum, kuruluş ve kişi ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Teşekkür

Bu çalışmanın hazırlanmasında emeği geçen ve çalışmanın geliştirilmesine yönelik yapıcı eleştirileri ve önerileriyle katkıda bulunan herkese teşekkür edilir.

KAYNAKLAR

1. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol Rev.* 1972;24:509–81.
2. Burnstock G. Do some nerve cells release more than one transmitter? *Comment Neurosci.* 1980;151–60.
3. Burnstock G. Purine and purinergic receptors. *Brain Neurosci Adv.* 2018;2:2398212818817494.
4. Reichert KP, Castro MFV, Assmann CE, Bottari NB, Miron VV, Cardoso A, et al. Diabetes and hypertension: pivotal involvement of purinergic signaling. *Biomed Pharmacother.* 2021;137:111273.
5. Burnstock G. Purinergic receptors. *J Theor Biol.* 1976;62(2):491–503.
6. Burnstock G. A basis for distinguishing two types of purinergic receptor. *Cell Membr Recept Drugs Horm A Multidiscip Approach.* 1978;107–18.
7. Libert F, Parmentier M, Lefort A, Dinsart C, Van Sande J, Maenhaut C, et al. Selective amplification and cloning of four new members of the G protein-coupled receptor family. *Science (80-).* 1989;244(4904):569–72.
8. Zhou Q-Y, Li C, Olah ME, Johnson RA, Stiles GL, Civelli O. Molecular cloning and characterization of an adenosine receptor: the A3 adenosine receptor. *Proc Natl Acad Sci.* 1992;89(16):7432–6.
9. Reshkin SJ, Guerra L, Bagorda A, Debellis L, Cardone R, Li AH, et al. Activation of A3 adenosine receptor induces calcium entry and chloride secretion in A6 cells. *J Membr Biol.* 2000;178(2):103–13.
10. Jacobson KA, Balasubramanian R, Deflorian F, Gao Z-G. G protein-coupled adenosine (P1) and P2Y receptors: ligand design and receptor interactions. *Purinergic Signal.* 2012;8(3):419–36.
11. Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev.* 1998;50(3):413–92.
12. Abbracchio MP, Burnstock G. Purinoceptors: are there families of P2X and P2Y purinoceptors? *Pharmacol Ther.* 1994;64(3):445–75.
13. Burnstock G, Kennedy C. Is there a basis for distinguishing two types of P2-purinoceptor? *Gen Pharmacol Vasc Syst.* 1985;16(5):433–40.
14. Kaczmarek-Hájek K, Lőrinczi É, Hausmann R, Nicke A. Molecular and functional properties of P2X receptors—recent progress and persisting challenges. *Purinergic Signal.* 2012;8(3):375–417.
15. Hattori M, Gouaux E. Molecular mechanism of ATP binding and ion channel activation in P2X receptors. *Nature.* 2012;485(7397):207–12.
16. North RA. Molecular physiology of P2X receptors. *Physiol Rev.* 2002;82(4):1013–67.
17. von Kügelgen I, Harden TK. Molecular pharmacology, physiology, and structure of the P2Y receptors. *Adv Pharmacol.* 2011;61:373–415.
18. Abbracchio MP, Boeynaems J-M, Barnard EA, Boyer JL, Kennedy C, Miras-Portugal MT, et al. Characterization of the UDP-glucose receptor (re-named here the P2Y14 receptor) adds diversity to the P2Y receptor family. *Trends Pharmacol Sci.* 2003;24(2):52–5.
19. Abbracchio MP. Update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. *Pharmacol Rev.* 2006;58:281–341.
20. Parravicini C, Ranghino G, Abbracchio MP, Fantucci P. GPR17: molecular mode-

- ling and dynamics studies of the 3-D structure and purinergic ligand binding features in comparison with P2Y receptors. *BMC Bioinformatics*. 2008;9(1):1–19.
21. Burnstock G. Discovery of purinergic signalling, the initial resistance and current explosion of interest. *Br J Pharmacol*. 2012;167(2):238–55.
 22. Le Duc D, Schulz A, Lede V, Schulze A, Thor D, Brüser A, et al. P2Y receptors in immune response and inflammation. *Adv Immunol*. 2017;136:85–121.
 23. Lovászi M, Haas CB, Antonioli L, Pacher P, Haskó G. The role of P2Y receptors in regulating immunity and metabolism. *Biochem Pharmacol*. 2021;187:114419.
 24. Lustig KD, Shiau AK, Brake AJ, Julius D. Expression cloning of an ATP receptor from mouse neuroblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci*. 1993;90(11):5113–7.
 25. Nicholas RA, Watt WC, Lazarowski ER, Li Q, Harden K. Uridine nucleotide selectivity of three phospholipase C-activating P2 receptors: identification of a UDP-selective, a UTP-selective, and an ATP-and UTP-specific receptor. *Mol Pharmacol*. 1996;50(2):224–9.
 26. Chambers JK, Macdonald LE, Sarau HM, Ames RS, Freeman K, Foley JJ, et al. AG protein-coupled receptor for UDP-glucose. *J Biol Chem*. 2000;275(15):10767–71.
 27. Bodor ET, Waldo GL, Hooks SB, Corbitt J, Boyer JL, Harden TK. Purification and functional reconstitution of the human P2Y12 receptor. *Mol Pharmacol*. 2003;64(5):1210–6.
 28. Marteau F, Le Poul E, Communi D, Communi D, Labouret C, Savi P, et al. Pharmacological characterization of the human P2Y13 receptor. *Mol Pharmacol*. 2003;64(1):104–12.
 29. Bartlett R, Stokes L, Sluyter R. The P2X7 receptor channel: recent developments and the use of P2X7 antagonists in models of disease. *Pharmacol Rev*. 2014;66(3):638–75.
 30. Burnstock G. Pathophysiology and therapeutic potential of purinergic signaling. *Pharmacol Rev*. 2006;58(1):58–86.
 31. Ai Y, Wang H, Liu L, Qi Y, Tang S, Tang J, et al. Purine and purinergic receptors in health and disease. *MedComm*. 2023;4(5):e359.
 32. de Lima AC, Chaves LM, Prestes SN, Mânica A, Cardoso AM. The purinergic signalling and inflammation in the pathogenesis and progression of diabetes: key factors and therapeutic targets. *Inflamm Res*. 2022;71(7–8):759–70.
 33. Burnstock G, Novak I. Purinergic signalling and diabetes. *Purinergic Signal*. 2013;9(3):307–24.
 34. Burnstock G. Purinergic signalling: Its unpopular beginning, its acceptance and its exciting future. *Bioessays*. 2012;34(3):218–25.
 35. Garcia-Jacobo RE, Bergamin LS, Vultaggio-Poma V, Thorstenberg ML, Tarantini M, García-Hernández MH, et al. The purinergic landscape of type 2 diabetes mellitus. *Molecules*. 2022;27(6):1838.
 36. Sapra A, Bhandari P. Diabetes. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 31855345.; 2023.
 37. <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>.
 38. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271–81.
 39. Jain S, Jacobson KA. Purinergic signaling in diabetes and metabolism. *Biochem Pharmacol*. 2021;187:114393.
 40. Novak I. Purinergic receptors in the endocrine and exocrine pancreas. *Purinergic Signal*. 2008;4:237–53.
 41. Antonioli L, Blandizzi C, Csóka B, Pacher P, Haskó G. Adenosine signalling in diabe-

- tes mellitus—pathophysiology and therapeutic considerations. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(4):228–41.
42. Mikhail TH, Awadallah R. The effect of ATP and certain trace elements on the induction of experimental diabetes. *Z Ernährungswiss*. 1977;16:176–83.
 43. Zhou R, Dang X, Sprague RS, Mustafa SJ, Zhou Z. Alteration of purinergic signaling in diabetes: focus on vascular function. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;140:1–9.
 44. Vindeirinho J, Costa GN, Correia MB, Cavadas C, Santos PF. Effect of diabetes/hyperglycemia on the rat retinal adenosinergic system. *PLoS One*. 2013;8(6):e67499.
 45. Sugiyama T, Kobayashi M, Kawamura H, Li Q, Puro DG. Enhancement of P2X7-induced pore formation and apoptosis: an early effect of diabetes on the retinal microvasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(3):1026–32.
 46. Sugiyama T, Kawamura H, Yamanishi S, Kobayashi M, Katsumura K, Puro DG. Regulation of P2X7-induced pore formation and cell death in pericyte-containing retinal microvessels. *Am J Physiol Physiol*. 2005;288(3):C568–76.
 47. Migita K, Moriyama T, Koguchi M, Honda K, Katsuragi T, Takano Y, et al. Modulation of P2X receptors in dorsal root ganglion neurons of streptozotocin-induced diabetic neuropathy. *Neurosci Lett*. 2009;452(2):200–3.