

DERLEME

Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptozun Rolü

Ali Eren IŞKIN, Ferah BUDAK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Glutasyon (GSH) ve glutasyon peroksidaz 4 (Glutathione peroxidase 4; GPX4) gibi lipid onarım sistemleriyle kontrol edilen ve çoklu doymamış yağ asidi (polyunsaturated fatty acids; PUFA) biyosentezini de kapsayan, bir dizi enzimatik reaksiyon ile korele olan ölüm tipine ferroptoz adı verilir. Ferroptoz aynı zamanda, ferröz (Fe^{+2}) demire bağımlı hücre ölüm tipi olarak tanımlanmıştır. Apoptoz, piroptoz, otofaji gibi diğer hücre ölüm yollarından farklı özellikler gösterir. Ferroptoz sırasında gözlemlenen en önemli morfolojik özellikler; mitokondride gözlenen küçülme ve membran yoğunluğudur. Biyokimyasal özellikler ise, hücre içi serbest demir miktarındaki artış ve lipid peroksidasyonudur. Ferroptoz, nörodegeneratif hastalıklar ve kanser gibi hastalıkların ortaya çıkmasında ve gelişiminde önemli rol oynaması nedeniyle çok sayıda araştırmanın odak noktası haline gelmiştir. Bu hastalıkların yanı sıra; GPX4, GSH aktivitesinde azalma ve ortamda reaktif oksijen türlerinin (ROT) birikimi gibi olaylar ile birçok enfeksiyon hastalığında da ferroptoz süreci görülebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ferroptoz. Demir. Lipid peroksidasyonu. GPX4. Enfeksiyon.

Ferroptosis in Infectious Diseases

ABSTRACT

The type of death that is controlled by lipid repair systems such as glutathione (GSH) and glutathione peroxidase 4 (GPX4) and correlates with a series of enzymatic reactions, including polyunsaturated fatty acids (PUFA) biosynthesis, is called ferroptosis. Ferroptosis has also been defined as a ferrous (Fe^{+2}) iron-dependent type of cell death. It shows different features from other cell death pathways such as apoptosis, pyroptosis, autophagy. The most important morphological features observed during ferroptosis; shrinkage and membrane density observed in mitochondria. Biochemical features are the increase in the amount of intracellular free iron and lipid peroxidation. Ferroptosis has become the focus of numerous studies because it plays an important role in the emergence and development of diseases such as neurodegenerative diseases and cancer. Besides these diseases; Ferroptosis process can be seen in many infectious diseases with events such as decrease in GPX4, GSH activity and accumulation of reactive oxygen species (ROS) in the environment.

Keywords: Ferroptosis. Iron. Lipid peroxidation. GPX4. Infection.

Canlı organizmalarda, doku iç dengesi için veya stres altında biyolojik dengeyi sağlamak için gerekli olan olaylar dizisine, düzenlenmiş hücre ölümü (DHÖ) adı verilir¹. Ferroptoz, 2012 yılında Dixon tarafından yeni bir hücre ölüm tipi olarak ileri sürülmüştür². Demir ve reaktif oksijen türlerine (ROT) bağımlı bir hücre ölüm tipidir. Morfolojik ve biyokimyasal açıdan otofaji ve apoptoz gibi diğer hücre ölüm tiplerinden ayrılan karakteristik özelliklere sahiptir. En önemli

karakteristik özellikleri arasında, azalan veya kaybolan mitokondri kristası, yırtılmış dış mitokondriyal membran ve yoğunlaştırılmış mitokondriyal membran bulunmaktadır³. Ferroptoz mekanizması; alzheimer, parkinson gibi nörodegeneratif hastalıklar ve kanser gibi hastalıkların ortaya çıkmasında ve gelişiminde görev alırken; aynı zamanda testisler, böbrekler, kalp ve beyin gibi organlarda da meydana gelebilir. Böylelikle vücuttaki çeşitli patofizyolojik süreçlerde de ferroptozun rol aldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁴. Ferroptoz enfeksiyon hastalıklarında rol oynamaktadır. Enfekte hücrelerde lipid peroksidasyon seviyelerini önemli ölçüde etkileyen mikrobiyal enfeksiyonlar, kan dolaşımında yüksek seviyelerde ROT-bağımlı lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumuna neden olur. Aynı zamanda; glutasyon (GSH) ve glutasyon peroksidaz 4 (Glutathione peroxidase 4; GPX4) aktivitesinin azalması, antioksidan özellik gösteren sistem X_c^- (SX_c^-)'nin baskılanması, ferröz (Fe^{+2}) demir seviyesinin yükselmesi mikrobiyal enfeksiyonların, ferroptoz mekanizmasını

Geliş Tarihi: 04.Ağustos.2023

Kabul Tarihi: 28.Kasım.2023

Dr. Ferah BUDAK
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji Anabilim Dalı,
Görükle Yerleşkesi 16059
Nilüfer/BURSA
Tel: 0224 294 00 00
E-posta: fbudak@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ali Eren IŞKIN: 0009-0005-2987-3475

Ferah BUDAK: 0000-0001-7625-9148

tetiklediğinin birer belirteçleridir. Bu durumun sonucunda, ferroptoz reaksiyonları meydana gelebilir. Bu derlemedeki amacımız, ferroptoz ve mekanizmalarını açıklayıp, enfeksiyon hastalıklarında ferroptozun rolünü değerlendirmektir.

1.1. Ferroptoz ve mekanizmaları

1.1.1. Ferroptoz endükleycileri

GSH ve GPX4 gibi lipid onarım sistemleriyle denetlenen ve çoklu doymamış yağ asitleri (polyunsaturated fatty acids; PUFA) biyosentezini de kapsayan, bir dizi enzimatik reaksiyon ile gerçekleşen hücre ölüm tipi olan ferroptoz;

- SXC^- 'nin baskılanması,
- GPX4'ün baskılanması
- GPX4'ün bozulması ve antioksidan koenzim Q10 (CoQ10)'nun tüketilmesi,
- Demirin oksitlenmesi ve GPX4'ün dolaylı olarak inaktive edilmesi,
- Mitokondriyal voltaja bağlı anyon kanalları (Voltage-dependent anion channel; VDAC)'nın aracılık ettiği ferroptoz,
- p53 aracılı ferroptoz gibi birçok yol ile harekete geçirilebilir¹.

1.1.1.1. SXC^- 'nin baskılanarak ferroptozun endüklenmesi

SXC^- , sistin/glutamat antiporter sistemi olarak bilinmektedir. Heterodimerik amino asit taşıyıcı (HAT) ailesine aittir. Bu sistem, hafif zincir alt birimi SLC7A11 (xCT) ve ağır zincir alt birimi SLC3A2 (CD98, 4F2hc) olmak üzere iki alt birimden oluşur⁵. Bu iki alt birim, hücre dışı kovalent disülfid bağı ile bağlıdır. SLC3A2, SXC^- 'nin yapısal kararlılığının korunmasında önemli bir rol oynar⁵. Hücre içinde yer alan glutamatu hücre dışına atarken, hücre dışında yer alan sistini hücre içine taşımakla görevlidir⁶. Hücre içine alınan sistin ilerleyen süreçlerde GSH sentezinde kullanılmak üzere sistine çevrilir. GSH; sistenin, glutamat ve glisinle birleşmesiyle meydana gelir. GSH sentezinin önemli aşaması; sistinin hücre içine alınıp, sistine çevrilmesidir. Oksidatif stresin neden olduğu hasardan hücreleri korumada GSH, kilit bir role sahiptir⁷. GSH; ROT'u ve reaktif nitrojeni azaltma özelliği de gösterir. GPX4 aktivitesinde düşüş, hücre antioksidan yeteneğinde azalma, lipid-ROT kümülatifi, oksidatif hasar ve sistin emiliminin engellenmesi gibi olumsuz sonuçlar, SXC^- mekanizmasının inhibisyonu sonucunda ortaya çıkar⁸. Dai ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Kaposi sarkomu ilişkili herpes virüsü ile enfekte olan primer efüzyon lenfoma hücrelerinde intrasellüler GSH miktarının düştüğü ve SXC^- aktivitesinin inhibe olduğu bildirilmiştir⁹. Hepatit B virüsü (HBV) kaynaklı karaciğer hastalıklarında rol alan ve fonksiyonel özelliklere sahip olan protein, HBV

proteini X (HBx)'dir. HBx'in, SLC7A11'in down-regülasyonu yoluyla hepatositlerde ferroptozu teşvik edebileceği gösterilmiştir¹⁰. A549 hücre hattı kullanılarak yapılan bir çalışmada ise, H1N1 domuz gribi virüsü (H1N1 swine influenza virus; SIV)'nün replikasyon için SLC7A11 düzeyindeki düşüş ve GSH miktarının azalmasına bağlı olarak ferroptozu harekete geçirdiği gösterilmiştir¹¹.

Erastin ilk olarak 2003 yılında, ferroptoz endükleycisi olarak tanımlanan ve SXC^- mekanizmasının bir heterodimerik parçası olan SLC7A11'i inhibe etme özelliği gösteren bir bileşiktir. Bu bileşiğin aynı zamanda, kanser tedavisi için de potansiyel bir özellik gösterdiği bildirilmiştir¹². Romatoid Artrit gibi romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan Sülfasalazin (SAS), SXC^- mekanizmasının inhibisyonuna neden olmaktadır. SAS, erastin bileşiğine benzemekte ancak daha az etkinlik göstermektedir¹³.

1.1.1.2. GPX4'ü baskılayarak ferroptozun endüklenmesi

GPX4, ferroptoz sürecinde kilit bir rol oynar ve bağışıklık sistemi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Lipit peroksidasyonunu ve ferroptozu önleyerek T hücre sağ kalımına aracılık ettiği gösterilmiştir¹⁴. Redükte GSH'yi oksitlenmiş glutatyona (GSSG) çevirir. Sitotoksik lipid hidroperoksidlerine (L-OOH) karşılık gelen alkollere (L-OH) indirgeme gibi önemli bir fonksiyona sahiptir. GPX4 aktivitesinde bir inhibisyon olursa, lipid peroksidlerin birikimi meydana gelir⁸. B1 ve marjinal zon B (MZ B) hücrelerinin gelişimi ve antikör cevapları için GPX4'ün gerekli olduğu tarif edilmiştir. Ferroptotik hücre ölümünün sebeplerinden biri de bu hücrelerde (B1 ve MZ B) GPX4'ün silinmesidir. Bu durum, model organizma üzerinde yapılan bir çalışmada tarif edilmiş ve farelerde *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı IgM antikör cevaplarını bozduğu gösterilmiştir¹⁵. Yang ve ark. yaptıkları bir çalışmada; down-regüle GPX4 ekspresyonuna sahip olan hücrelerin ferroptozu karşı daha duyarlı olduğu ancak up-regüle GPX4 ekspresyonuna sahip olan hücrelerin ise ferroptozu engellediğini bildirmişlerdir¹⁶. Hacıoğlu ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, boraksın Poli(rC)-bağlayıcı protein 1 (Poly(rC)-binding protein 1; PCBP1) ve otofajinin aracılık ettiği ferroptoz sinyal yolu üzerindeki etkileri araştırılmış ve neticesinde; bor bileşiği olan boraksın U87-MG hücrelerinde GPX4, GSH, PCBP1 seviyelerinde düşüşe ve malondialdehit (MDA), asil-CoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4; ACSL4), Beclin1 seviyelerinde ise artışa yol açtığı bildirilmiştir¹⁷. Yapılan bir diğer çalışmada ise, SLC7A11 veya GPX4'ün inhibe edilmesinin karaciğerdeki *Plasmodium* enfeksiyonunu azalttığı bildirilmiştir¹⁸. GSSG konsantrasyonunun HIV enfeksiyonunda

Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptoz

yükseldiği, makrofajlarda GSH miktarının azaldığı ve pro-enflamatuvar sitokinlerin arttığı bir başka çalışmada gösterilmiştir¹⁹.

RAS-seçici öldürücü 3 (RAS-selective lethal; RSL3) bileşiği, bir elektrofilik kısım ve bir kloro-asetamid kısım içeren, GPX4'ün nükleofilik kısmı ile tepkimeye girebilen ve ferroptozu tetikleyen bir bileşiktir²⁰. Bu bileşik, GPX4'ün aktif bölgesinde yer alan nükleofilik amino asit kalıntısı olan seleno-sistein ile tepkimeye girerek, GPX4'ün etkisizleşmesine neden olmaktadır².

1.1.1.3. GPX4'ün bozulması ve antioksidan Koenzim Q10 (CoQ10)'nun tüketilmesi

FIN56, spesifik bir ferroptoz endükleycisidir. Ferroptozu iki farklı yol ile endükler. İlki, GPX4'ün bozulmasını arttırmaktır. İkincisi ise, CoQ10'un fazlalığını tüketen FIN56-aracılı mevalonat yolağıdır²¹. U118 ve LN229 glioblastoma (GBM) hücre hatlarında, FIN56 bileşiğinin anti-tümör etkisini araştırılmış ve sonucunda, FIN56 bileşiğinin ferroptozu teşvik ederek tümör hücrelerinin proliferasyonunu azalttığı ve hücre canlılığını olumsuz yönde etkilediği ortaya çıkarılmıştır²².

1.1.1.4. Demirin oksitlenmesi ve GPX4'ün dolaylı olarak inaktive edilmesi

FINO₂, güçlü bir ferroptoz endükleyci endoperoksittir. Bu bileşiğin önemli özellikleri arasında; demiri oksitleme, indirekt olarak GPX4'ün inhibisyonunu sağlama ve lipid peroksidasyonunu artırma bulunmaktadır^{23,24}.

1.1.1.5. Mitokondriyal VDAC'lerin aracılık ettiği ferroptoz

Mitokondri ile sitoplazma arasındaki moleküler ve iyon alışverişini sağlayan iyon kanalına VDAC adı verilir. VDAC, dış mitokondri zarında yer alır⁴. Mitokondriyal metabolik bozukluk, ROT üretimi ve oksidatif ölüm, VDAC'nin geçirgenliğinin bazı bileşikler tarafından değiştirilmesiyle ortaya çıkan durumlardır⁴.

Yagoda ve ark. yaptıkları bir çalışmada; erastin bileşiğinin, VDAC'ler üzerinde olumsuz bir etki göstererek, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu ve sonucunda hücre ölümüne neden olduğunu bildirmişlerdir¹²⁶.

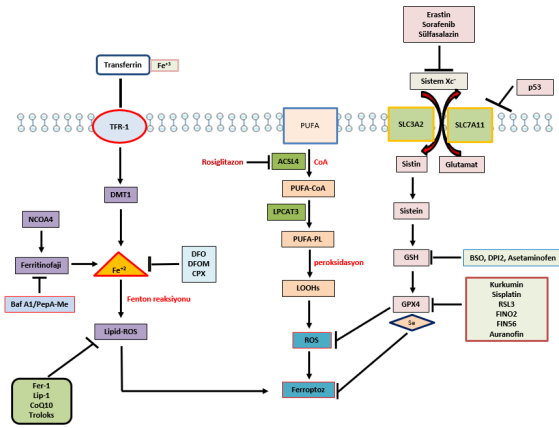
1.1.1.6. p53 aracılı ferroptoz

p53, tümör baskılayıcı bir gen dir. Tümör hücre döngüsünün durmasına, yaşlanmaya ve apoptozza katkı sağlayan bir gen olarak da işlev gösterir⁴. p53, SXC⁻ mekanizmasının hafif zincir alt birimi olan SLC7A11'in inhibisyonunu sağlayarak, sistin alımını durdurur. Böylelikle, ferroptoz sürecine de katkıda bulunur²⁵. P47S veya S47 olarak adlandırılan tek nükleotid polimorfizm (Single-nucleotide polymorphism; SNP) rs1800371'in, TP53'ün SLC7A11 ve GLS2 (glutaminase 2) dahil olmak üzere

ferroptozda görev alan genleri regüle etme kabiliyetlerini bozarak hücre ölümüne ve demir birikimine neden olduğunu Jennis ve arkadaşları bildirmiştir²⁶.

1.1.2. Ferroptoz'un moleküler temeli

ROT, oksidatif stresteki artış sonucunda meydana gelen bir süreçtir. ROT'ların birikmesi, lipid peroksidasyonuna ve zar defektine neden olan, membran fosfolipidleri dahil olmak üzere çeşitli hücrel bileşenleri etkileyebilir. Böylelikle, lipid peroksidasyonunun birikmesi hücrelerin antioksidan savunma mekanizmalarını stimüle ederek, ferroptozu neden olur²⁷. Aynı zamanda, demir iç dengesindeki defektler (örneğin: aşırı demir yüklenmesi, demir eksikliği gibi) fenton reaksiyonuna ve neticesinde ROT oluşumuna neden olup ferroptotik hücre ölümü sürecine katkıda bulunur²⁸.



Şekil 1:

Temel ferroptoz mekanizmaları^{29,30,31}

Sistem Xc⁻'yi, erastin sınıfı endükleyciler inhibe etmektedir. Glutatyon (GSH), Sistem Xc⁻'de önemli rolü bulunan antioksidandır. Asetaminofen, Butiyonin sülfoksimin gibi bileşikler GSH'ı inhibe eder. Glutatyon peroksidaz 4 (GPX4), lipid peroksidasyonunun inhibitörüdür. RSL3 sınıfı endükleyciler, GPX4'ü inhibe eder. Ferroptoz reaksiyonları, GPX4 aktivitesinde azalma sonucu meydana gelir. Hücre içi Fe⁺² yoğunluğunun artmasıyla fenton reaksiyonları oluşur ve sonucunda ferroptoz süreci meydana gelir. DFO, CPX ve DFOM gibi demir şelatörleri Fe⁺² yoğunluğunu inhibe eden bileşiklerdir. Ferroptoz'un temel elementlerinden biri de, çoklu doymamış yağ asitleridir ve lipid peroksidasyonuna karşı çok hassastır. (BSO: Butiyonin sülfoksimin, DPI: Difenilen iyodonyum, GSH: Glutatyon, GPX4: Glutatyon peroksidaz 4, PUFA: Çoklu doymamış yağ asitleri, PUFA-CoA: Koenzim-A ile aktive olan çoklu doymamış yağ asitleri, PUFA-PL: Çoklu doymamış yağ asitleri ile açillanmış fosfolipitler, LOOH: Lipid hidroperoksitler, ROS: Reaktif oksijen türleri, TFR1: Transferrin reseptör 1, DMT1: İki değerlikli metal taşıyıcı 1, DFO: Deferoksamin, DFOM: Desferrioksamin B-metan sülfonat, CPX: Siklopiroks, Fer-1: Ferrostatin-1, Lip-1: Liproxstatin-1, CoQ10: Koenzim Q10.)

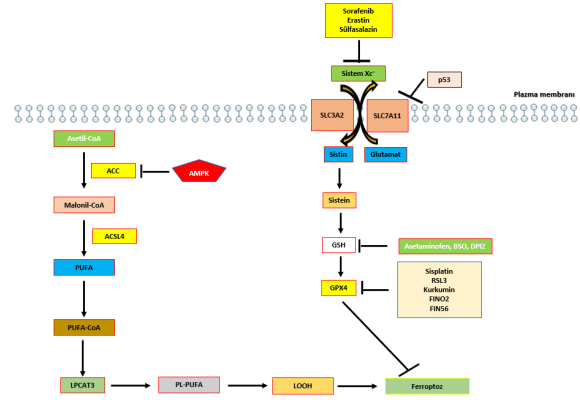
1.1.2.1. Lipid peroksidasyonu

Lipid, hücre membranlarının temel yapıtaşlarından biridir. Bu bileşim geçirgenlik, bütünlük ve akışkanlık gibi biyomembran özelliklerini belirler. Lipid peroksidasyonu, biyomembranın yapısal ve fonksiyonel özelliklerinde bozulmalara neden olur³². Oksidatif hasar, lipidlerde de meydana gelebilir. Sonucunda toksik lipid hidroperoksitler üretebilir. Bu durum, en fazla PUFA'larda görülür^{20,33}. Enzimatik olmayan, kendiliğinden oto-oksidasyon ve birkaç enzim aracılığıyla katalize edilen enzim-aracılı olaylar aracılığıyla lipid peroksidasyonu iki temel mekanizma ile işlev gösterir.

Serbest halde dolaşan demir, hidrojen peroksit (H₂O₂) ile tepkimeye girer. Ferrik demir (Fe⁺³) ve bir hidroksil radikali üretir. Bu durum; enzimatik olmayan, kendiliğinden oto-oksidasyon mekanizmasıdır³⁴. Lipid peroksidasyon prosesini başlatan hidroksil radikalleridir. Lipid peroksidasyonunu hızlandıran, PUFA'lara stereoespesifik oksijen ilavesini katalizleyen ve heme olmayan demir içeren di-oksijenazlar; lipooksijenaz (Lipooxygenases; LOX)'lar, araşidonik asit ve linoleik asitlerdir. Bu durum, birkaç enzim aracılığıyla katalize edilen, enzim-aracılı olaylar aracılığıyla lipid peroksidasyon oluşum mekanizması olarak açıklanır³⁴. Fosfatidiletanolamin (Phosphatidylethanolamine; PE) içeren fosfolipitlere esterlenen ve zar fosfolipidlerinde lipid peroksitler üreten yağ asiti tipi; PUFA'lardır³⁵. İnsan ve fare hücrelerinde çoklu doymamış yağ asitleri-fosfatidiletanolamin (Polyunsaturated fatty acids-Phosphatidylethanolamine; PUFA-PE)'lerin üretimi için gerekli olan enzimler, ACSL4 ve lizofosfatidilkolin asiltransferaz 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3; LPCAT3)'tür. Bu enzimleri kodlayan genlerin silinmesi, memelilerde ferroptozu karşı dirence neden olur³⁵.

Hacıoglu ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, kapsaisin uygulanan GBM hücrelerinde GPX4 mRNA ve protein seviyelerinin azaldığını; ACSL4 mRNA ve protein seviyelerini yükseldiğini belirtmişlerdir. Neticesinde, kapsaisin'in GBM tedavisinde ferroptozu endükleyerek anti-proliferatif etkiler sergileyebilen bir antikanser bileşeni olabileceğini ifade etmişlerdir³⁶. Lipopolisakkaritler (LPS), mikrobiyotanın bir bileşenidir. LPS, spesiyal protein l'i aktiveştirir. Özafagus dokusunda ferroptozun modülasyonunu sağlamak için ACSL4'ün ifadesinin up-regülasyonunu sağlar³⁷. Ferroptozu ve lipid metabolizmasını regüle etmek için *Bacteriodes*'ler uzun zincirli yağ asidi-CoA ligazı negatif yönde regüle etmektedirler³⁸. Bağırsak mikrobiyotası tarafından PUFA'ların biyotransformasyonu, biyoyararlanımı ve emilimi kontrol edilerek ferroptoz süreçleri yönetilmektedir³⁹. Sezgin ve arkadaşlarının yapmış oldukları, 39 yetişkin

bireyin katıldığı ve vücut kitle indeksine göre farklı grupların oluşturulduğu bir çalışmada; obezite ile oksidatif stres ve ferroptoz arasındaki ilişki araştırılmış ve bulgularında, obez bireylerin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında GPX4 düzeyinde azalmaların meydana geldiği ve ACSL4 düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir. Bu iki durumu birlikte değerlendirdiklerinde, obezitenin ferroptozu endüklediğini düşünmüşlerdir⁴⁰.



Şekil 2:

Lipid peroksidasyonunun şematik gösterimi^{18,30}.

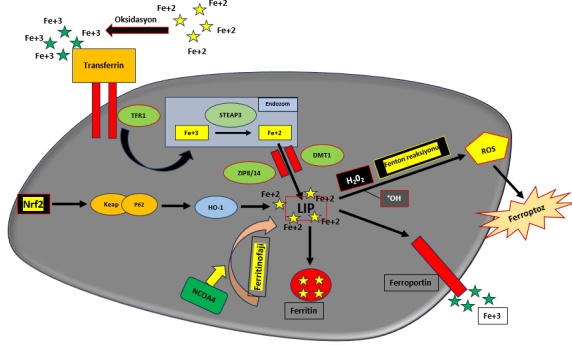
Fosfolipid-çoklu doymamış yağ asitleri (PL-PUFA) lipid peroksidasyonuna karşı ferroptoz esasında perokside olmaktadır. PL-PUFA'lerin üretimi için gerekli olan enzimler, asil-CoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4 (ACSL4) ve lizofosfatidilkolin asiltransferaz 3 (LPCAT3)'tür. Asetil CoA, asetil CoA karboksilaz (ACC) vasıtasıyla PUFA sentezlemek için kullanılabilir. ACC'yi inhibe etme özelliği gösteren 5' AMPK, ferroptozu baskılayabilir. GPX4, ferroptozu inhibe etme özelliği taşır. (ACC: asetil-CoA karboksilaz, AMPK: AMP-aktive edici protein kinaz, ACSL4: asil-CoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4, LPCAT3: lizo-fosfatidilkolin asil-transferaz 3, PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri, PL-PUFA: Çoklu doymamış açil kuyruklu fosfolipidler, LOOH: Lipid hidroperoksitler, GPX4: Glutatyon peroksidaz 4.)

1.1.2.2. Demir Metabolizması

Hücrelerde iç dengenin korunumunda kritik rol oynayan ve hücre solunumu, DNA/RNA sentezi, enzim fonksiyonu, oksijen taşınması gibi birçok fonksiyonel işlevi bulunan element, demirdir⁴¹. Vücutta dolaşımdaki transferrin proteinine bağlı biçimde yer alan Fe⁺³, transferrin reseptörü 1 (TFR1) ile asidik ortam olan endozoma alınır. Fe⁺³, prostatın altı-transmembran epitelyal antijeni 3 (Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3; STEAP3) gibi ferri-redüktaz enzimleri aracılığıyla Fe⁺²'ye indirgenir. İndirgenen Fe⁺² iki değerlikli metal taşıyıcı 1 (Divalent Metal Transporter 1; DMT1, SLC11A2) vasıtasıyla endozomun içinden, sitoplazmadaki kararsız demir havuzuna (labile iron

Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptoz

pool; LIP) taşınır⁴². Sonra ferritin adı verilen, bir depolama proteini kompleksi içerisinde depolanır. Ferritin; ferritin ağır zincir 1 ve ferritin hafif zincir olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır⁴³. LIP, etkisini gösteremeyecek hale gelirse hücreler demir eksikliği reaksiyonunu ve ferritinofajiyi aktifleştirerek demir iç dengesini koruyabilir. Nükleer reseptör koaktivatörü 4 (Nuclear Receptor Coactivator 4; NCOA4); ferritinofaji sürecinde kritik rol alan kargo reseptörü olarak işlev gösterir⁴⁴. Demir akış pompası olan ferroportin (FPN, SLC11A3) aracılığıyla demirin dışarı atımı meydana gelir.



Şekil 3:

Demir metabolizmasının şematik gösterimi^{18,45}.

Kısaltmalar: TFR1: Transferrin reseptör-1, STEAP3: Prostatın Altı-Transmembran Epitelial Antijeni 3, DMT1: İki Değerlikli Metal Taşıyıcı 1, ROS: Reaktif Oksijen Türleri, NCOA4: Nükleer Reseptör Koaktivatörü 4, LIP: Kararsız demir havuzu, Nrf2: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2, HO-1: Heme oksijenaz-1, H₂O₂: Hidrojen peroksit.

Demir iç dengesi sıkı bir şekilde regüle edilmektedir. Eğer demir metabolizmasında yer alan taşıyıcılardan herhangi birinde defekt, eksiklik veya mutasyon görülürse demir homeostazı bozulur ve hastalıklar meydana gelir⁴⁶. Hou ve arkadaşları yayınlamış oldukları bir makalede, otofaji ile korele bir gen özelliği taşıyan ATG5'in ferritinofajiyi regüle ettiğini ve ardından ferroptozu endüklediğini öne sürmüşlerdir⁴⁷. Daha sonra, Eunhee Park ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada bu görüşü doğrulamıştır. Çalışmada, erastin bileşiğinin otofaji ile korele hücre ölümünü endükleyebildiğini ve bu durumunda, TFR1'in endüklenmesi ve ferritinin işlevini kaybetmesi yolu ile demire bağlı ferroptozu yol açtığını keşfetmişlerdir⁴⁸. Hacıoğlu ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, borik asidin GBM'nin temozolomid (TMZ) kemoterapisine direncini nasıl etkileyebileceği incelemiş ve borik asidin demir düzenleyici protein 2 (Iron regulatory protein 2; IRP2) ve NCOA4 aracılı ferrotinofaji sinyal yolunu etkileyip etkilemediğini araştırmışlardır. TMZ'ye dirençli GBM hücrelerinde borik asit tedavisinin IRP2 ve NCOA4

seviyelerini yükselterek ferroptozu endüklediği gösterilmiştir⁴⁹. Nitrik oksit veya doğal direnç-ilişkili makrofaq protein 1 gibi moleküller, lipokalin-2 veya ferroportin 1 (FPN1) ifadesinin endüklenmesine neden olur⁵⁰. FPN1'in aşırı ekspresyonu önemli bir patojen olan *Mycobacterium tuberculosis*'in sağkalımının azalmasıyla neticelenmiştir⁵¹. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, FPN1'in sadece sitozolik membranda olmadığı, fagolizozomda da lokalize olduğu tarif edilmiştir⁵².

1.1.3. Ferroptoz inhibitör mekanizmaları

Ferroptoz mekanizmasıyla ilişkili yapılan çalışmaların neticesinde, demir şelatörlerinin yanında, ferrostatin-1 (Fer-1), Lipoxstatin-1 (Lip-1) ve E vitamini gibi birçok spesifik ferroptoz inhibitörü keşfedilmiştir. Bu inhibitörler, lipid peroksidasyonunu engeller⁸.

1.1.3.1. Demir birikiminin engellenmesi

PUFA'ların oksitlenmesinden sorumlu olan ve serbest demir veya demir içeren enzimler, LOX'lardır⁵³. Yeterli serbest hücre içi demirin ve membran fosfolipid-çoklu doymamış yağ asitleri (phospholipid-polyunsaturated fatty acids; PL-PUFA)'nın bulunması, ferroptozun sürdürülmesi için gereklidir. Deferoksamin (DFO) ve siklopiroks isimli demir şelatörleri, oksitlenmiş lipid türlerinin oluşumunu engelleyerek ferroptozu inhibe eder⁵³. DFO, *Streptomyces pilosus* adlı toprak bakterisinden izole edilen, alüminyum zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. DFO, güçlü demir şelatörü olarak bilinen ve düşük zar geçirgenliğine sahip polar bir molekül niteliği gösterir³³. Bu ilacın önemli özelliği, lipid peroksidasyon aracılı ferroptozun inhibisyonunu sağlamaktır. Siklopiroks; sentetik, geniş spektrumlu ve fungal hastalıkların tedavisinde kullanılan; anti-bakteriyel, anti-enflamatuvar özellik gösteren bir ilaçtır³³. Demir, yapısal olmayan protein 5B polimerazın inhibisyonunu sağlayarak, hepatit C virüsü (HCV)'nün replikasyonuna engel olur⁵⁴. Zhang ve arkadaşları, HBV ile enfekte hepatositler aracılığıyla sekrete edilen eksozomal miR-222'nin demir yükünü düşürmek için TFR1'i hedefleyebileceğini göstermiştir⁵⁵. Zika virüsü, influenza A virüsü, HIV, EV-71 gibi virüslerin, ferrik amonyum sitrat gibi ferrik içeren tuzları inhibe ettiği bildirilmiştir⁵⁶.

1.1.3.2. Lipid peroksidasyonunun inhibe edilmesi

Ferroptoz reaksiyonlarından bir diğeri de, membran lipidlerinin oksidatif hasarıdır. Bu süreç hem serbest PUFA'larda hem de PUFA içeren membran fosfolipitlerinde meydana gelir²³. PE'lerin moleküler yapısı farklılık gösterir. PUFA içeren PE'ler, fosfatidilkolin (PK) içeren PUFA'lara göre peroksidasyona daha fazla duyarlılık gösterir. Enzimatik reaksiyonlar veya enzimatik olmayan reaksiyonlar aracılığıyla peroksidasyon durumu

meydana gelebilir. Lipid peroksidasyonunun meydana gelmesinde en fazla katkıda bulunan enzimlerden biri LOX'dur⁵⁷. Hidroksil radikallerini temizleme özelliği gösterir; LOX enziminin inhibisyonuna katkı sağlayan vitamin tipi, E vitamini⁵⁸.

Güçlü ve seçici bir ferroptoz inhibitörü olan, aynı zamanda in-vitro ve in-vivo deneylerde kullanılan, sentetik bir antioksidan özelliği gösteren molekül, Fer-1'dir. Fer-1 molekülünün anti-ferroptoz özelliği göstermesindeki rolü, lipid peroksidasyonunu inhibe etmesidir⁵⁹. Lip-1, anti-ferroptoz özelliği gösteren küçük bir moleküldür. Bu molekülün; anti-bakteriyel aktivite de gösterdiği ve farklı biyolojik fonksiyonlara da sahip olduğu bildirilmiştir⁶⁰. Lip-1 molekülü bulunduktan sonra araştırmacılar; hücre canlılığını iyileştiren ve ROT üretimini daha etkin bir şekilde azaltan bir bileşik sınıfı olan tetrahidro-naftiridinol isimli anti-ferroptoz özelliği gösteren molekülleri keşfetmişlerdir⁴². Bu bileşik, hem Fer-1'e hem de Lip-1'e nazaran daha güçlü ve etkin bir anti-ferroptoz özelliği göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, K vitamininin FSP1'e bağlı indirgeme yolu aracılığıyla ferroptozu önleyebildiği, Mishima ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir⁶¹. Feng ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, anti-ferroptoz özelliği gösteren Lip-1 bileşiğinin fare kalbinde oluşturulan iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarına karşı kardiyoprotektif özelliği araştırılmış ve sonucunda Lip-1 bileşiğinin, mitokondri ve miyokard iskemi/reperfüzyon hasarından koruduğu; aynı zamanda VDAC1 seviyesini ve mitokondriyal ROT üretimini de düşürerek etkisini gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır⁶².

2. Mikrobiyal Enfeksiyonlarda Ferroptoz

Mikrobiyal bir saldırıya cevap olarak konak hücreler, patojenle ilişkili moleküler paternleri (PAMP'ler) tanıyabilen çeşitli paten tanıma reseptörleri (PRR'ler) kullanır. Başlıca PRR'ler; Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), C tipi lektin reseptörleri ve RIG-1 benzeri reseptörlerdir. Lipoteikoik asit, peptidoglikan ve lipopolisakarit (LPS)'ler gibi mikrobiyal yapıları tanırlar. PRR'lerin PAMP'ler ile ligasyonunu takiben, tehlike sinyalleri çekirdeğe aktarılır. Sitokinler, kemokinler ve ROT üretimi de dahil olmak üzere bir dizi hücrel durum başlatılmış olur⁶³. STING1 aktivasyonu üzerinde, ferroptotik DAMP'lerin kendine has etkileri bulunmaktadır. GPX4 seviyesinin azalmasının neden olduğu lipid peroksidasyonundaki yükseliş, farelerde herpes simpleks virüs 1 enfeksiyonu esnasında STING1 aracılı tip I IFN antiviral bağışıklık tepkisini sınırladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁶⁴. Zarla ilişkili NADPH oksidaz (NOX) kompleksi ve mitokondriyal elektron taşıma zinciri, konak hücre-mikrop etkileşimleri durumunda tanımlanmış ROT proseslerinden ikisidir.

Mitokondriyal elektron taşıma zinciri, ROT'un birincil kaynağı olarak da bildirilmiştir⁶⁵. Dokularda ROT seviyelerinde uzun süreli artışın olması, sistin-GSH-GPX4 yolağındaki antioksidan havuzunu da tüketebilir⁶⁶. Sonuç olarak, enfeksiyon esnasında ROT üretimi hızlıca artar. Bu süreç, patojen klirensini kolaylaştırır. Aynı zamanda; hücre proliferasyonu, enflamasyon ve immün cevaplarla ilgili sinyal kaskadlarında da yer alır. Bu nedenle ferroptozun mikrobiyal enfeksiyonlar üzerindeki önemi birçok araştırmacının odak noktası haline gelmiştir.

2.1. Bakteriyal Enfeksiyonlarda Ferroptoz

2.1.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa, basil şeklinde olup gram negatif bakteri özelliği gösterir. Bu bakteri, γ -proteobacteria sınıfından ve Pseudomonadaceae familyasındandır⁶⁷. 15-lipoksijenaz (15-LOX), lipid peroksidasyonunu katalize ederek, ferroptozu endükleme özelliği gösteren enzimdir. Genellikle bakterilerde üretilemez ancak *P. aeruginosa*'da ifade edildiği gösterilmiştir. *P. aeruginosa*'daki 15-LOX'lerin insan bronşiyal epitel hücrelerinde lipid peroksidasyonunu katalize edebileceğini, Dar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bildirmiştir⁶⁸. Kistik fibroz'un en önemli nedenlerinden biri, *P. aeruginosa*'nın oluşturduğu oksidatif strestir. Bu gram negatif bakteri, akciğerde bulunan epitel hücrelerde ROT seviyesini yükseltebilir. Sonucunda, lipid peroksidasyonuna neden olabilir ve ferroptozu tetikleyebilir⁶⁹. *P. aeruginosa*, elastaz benzeri bir proteazı sekrete eder. Bu proteazın, bakteriyel demir alımını teşvik etmek için demire bağlı transferrini parçalayabileceği belirtilmiştir⁷⁰. Yapılan bir çalışmada, fare modeli üzerinde *P. aeruginosa*'nın neden olduğu yara enfeksiyonunu tedavi etmek adına yara örtüsü olarak Demir (III) Klorür ($FeCl_3$) taşıyacak termal duyarlı hidrojel geliştirilmiştir. $FeCl_3$ aracılı ferroptoz endüklenecek, *P. aeruginosa*'nın neden olduğu yara enfeksiyonunun tedavi edilebileceği gösterilmiştir⁷¹.

2.1.2. *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis; gram pozitif, yavaş büyüyen bir basildir. Bu bakteri, insanda akciğer tüberkülozuna yol açar. Bu bakteri kan dolaşımına geçmesi durumunda, damar yoluyla böbrekler, omurga ve beyin gibi vücudun diğer organlarına tutulum gösterebilir. Basilin fagositozu, hücre içi çoğalması, enfeksiyonun latent fazı ve aktif akciğer enfeksiyonu olmak üzere tüberkülozun pulmoner formunun gelişim göstermesi birbirini takip eden dört aşamaya bağlıdır⁷². Enfekte olmuş hücrenin ferroptoz geçirmesindeki temel durum, enflamasyonlu hücrelerde ve dokularda artan demir seviyeleridir. *M. tuberculosis* enfeksiyonunda ferroptoz, nekrozun temel mekanizmasından biridir. Mikobakteri kaynaklı makrofaj nekrozunda, artan demir, lipid

Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptoz

peroksidasyonu (MDA düzeyinin artışı) ve mitokondriyal süperoksitlere bağlı olarak GPX4 seviyeleri azalmıştır. Bu durum, ferroptozun özellikleri arasında yer almaktadır⁵⁰. *M. tuberculosis*; heme oksijenaz (HO-1) olarak isimlendirilen konakçı enzimini endükleme özelliği gösterir⁶³. *M. tuberculosis*'in neden olduğu akciğer hasarındaki patolojik rolüne ilişkin, ferroptoz mekanizmasında yer alan önemli farmakolojik bileşiklerin (Fer-1 veya N-asetil sistein (N-acetylcysteine; (NAC)) etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁷³. Serbest radikal temizleyici özelliği gösteren antioksidan vitamin, E vitamindir. Tüberküloz hastalarında, antioksidan konsantrasyonları azalmaktadır. Sonucunda, ROT oluşumu ve lipid peroksidasyon seviyesinde artışın meydana geldiği ve böylelikle ferroptozun tetiklenmesine neden olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir⁷⁴. Qiang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, *M. tuberculosis* (Mtb) tarafından sekrete edilen ve efektör özelliği taşıyan protein tirozin fosfataz A'nın, Mtb yayılmasını ve patojenitesini teşvik etmek için ferroptozu harekete geçirdiği tespit edilmiştir⁷⁵. Yapılan bir çalışmada, Mtb ile enfekte makrofajlarda veya farelerde azalan GPX4 ve GSH; artan lipid peroksidasyon seviyeleri gibi ferroptozla ilişkili özelliklerin sergilendiği Amaral ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir⁷⁶. Yapılan bir diğer randomize faz iki klinik çalışmalarında; HIV ile ilişkili tüberküloz hastalarında NAC tedavisinin, MDA seviyesinde azalma ve redoks durumunu iyileştirme gibi özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir^{77,78}.

2.1.3. *Vibrio* türleri

Gram negatif özellik taşıyan ve tatlı su, nehir, deniz ortamlarında yaşayan bakteri grubu, *Vibrio spp.* 'dir⁷⁹. İnsanlarda görülen *Vibrio* enfeksiyonu (vibriosis), tarihsel olarak; kolera veya kolera olmayan enfeksiyon olarak tarif edilmiştir. Kolera, akut ishalli bir hastalıktır. Kolera olmayan *Vibrio* enfeksiyonları ise gastroenterit, yara veya kulak enfeksiyonu ve kan dolaşım enfeksiyonları ile karakterizedir⁸⁰. *Vibrio spp.* 'nin tıbbi açıdan en önemli türü patojenik özellik gösteren türü *Vibrio cholerae*'dir. PUFA birikimi ve membran fosfolipidlerine entegrasyon mekanizmasına sahip olma özelliği, patojenik *Vibrio* türlerinde (*Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus* ve *Vibrio vulnificus*) görülür⁸¹. Bakterilerde PUFA olarak isimlendirilen membran geçirgenliğini, hareketliliğini ve biyofilm oluşumunu etkileyen durumlar, ferroptoz'un tetiklenmesine yol açabilir. *Vibrio vulnificus* veya *Yersinia enterocolitica* gibi siderofilik bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlara karşı, aşırı demir yüklenmesi defekti olan hastalar bu bakterilere daha duyarlıdır. Sonuç olarak araştırmacılar, bu durumu karaciğerde demir yüklenmesi ile korele etmişlerdir⁵⁰.

2.1.4. *Salmonella typhimurium*

Salmonella; fakültatif anaerob, kamçılı, gram negatif basildir. Dünya çapında yılda 16 milyon tifo vakası, 1.3 milyar gastroenterit vakası ve 3 milyon kişide ölüme yol açar⁸². *Salmonella* invazyon proteini A, gastroenterite ve enterik ateşe neden olan *Salmonella typhimurium*'dan salgılanan bir proteindir. Bu proteinin, bağırsak epitelyal GPX4 seviyesinde ve aktivitesinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir⁸³. Ferroptozdaki rolü tam olarak aydınlatılmamış olsa da *S. typhimurium*'un, kaspaza bağlı olmayan bağırsak epitel hücre ölümüne neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁸⁴. Lim ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, makrofajların intrasellüler *S. typhimurium*'u önlemesi için demirin gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Demiri *Salmonella* içeren vakuollere, FPN gönderir. FPN, fenton ve NADH oksidaz 2 katalizinin art arda reaksiyonlarıyla ROT endükler⁸⁵.

2.1.5. *Periodontitis* türleri

Halk arasında dişeti iltihabı olarak bilinen enflamatuvar bir hastalık olan periodontitis, periodontium'un enfeksiyonu olarak da bilinir⁸⁶. Periodontitis hastalığının meydana gelmesinde, PUFA'ların ve ROT oluşumunun kritik bir rolü bulunmaktadır⁸⁷. Önemli periodontal patojenler arasında yer alan, *Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella intermedia* gibi bakteriler kendi metabolizmaları için gerekli olan demir kaynağını sağlamak üzere, konakçıdaki demir bağlayıcı proteinleri parçalayıp kullanabilme özelliği gösterir. Sonucunda, demir bağlayıcı proteinler bölündüğünde ferritin fragmentleri veya serbest demir üretilir. Bu durum, aşırı demir yüklü ortama neden olur. Böylelikle, periodontal dokuda ROT üretimi meydana gelir ve periodontal patojenlerin büyümesini, virülansını artırır; ferroptozun tetiklenmesine neden olur⁸⁷. Yao ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)'da *P. gingivalis* bakterisinin rolü araştırılmıştır. Farelere oral *P. gingivalis* bakterisinin uygulanmasının NAFLD'yi harekete geçirdiğini belirtmişlerdir. Böylece bu durumun, düzenli olmayan mikrobiyal metabolizmanın neden olduğu Th17/Treg dengesizliği yoluyla sonuçlanan karaciğer hücrelerinin ferroptozuna bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir⁸⁸.

2.1.6. *Escherichia coli*

Yaşam yeri; çevre, yiyecek ve sıcakkanlı hayvanların bağırsağı olan, *Escherichia* cinsine ait bakteridir. Bu bakteri; gram negatif, sporsuz, fakültatif anaerobik ve koliform özelliklerini taşır⁸⁹. Yapılan bazı çalışmalar, *E. coli*'nin bazı mekanizmalar geliştirdiğini belirtmiştir. Bu mekanizmalar arasında; Fe⁺²'yi özümleme, bakterilerin kendileri tarafından sentezlenen enzimleri kullanarak H₂O₂'yi ayrıştırma ve fenton reaksiyonunun substratlarını uzaklaştırma yer almaktadır^{90,91}. GTP siklohidrolaz-1 (GTP

cyclohidrolase-1; GCH1)/tetrahidrobiopterin (tetrahidrobiopterin; BH4) eksen, FSP1 ve GPX4 redoks sistemlerine paralel olarak çalışmaktadır. Bu eksen, kanser hücrelerinde ferroptoz endüksiyonu esnasında lipid peroksidasyon defektinin önüne geçilmesinde kritik bir görev almaktadır. Yapılan bir çalışmada; insan beyin mikrovasküler endotel hücrelerinde ve makrofajda GCH1/BH4 ekspresyonunu arttırarak fonksiyon gösteren *E. coli K1* bakterisinin, immün sistemin gözetiminden kaçtığı bildirilmiştir³⁹. Üropatojenik *E. coli* (ÜPEC), idrar yolu enfeksiyonuna neden olan önemli bir patojendir. Yüksek demir varlığında ÜPEC enfeksiyonu, bakteri yükünün yükselmesine ve lizozomal defektin neticesi olarak konak hücre ölümüne neden olur⁹². Sonuç olarak ÜPEC enfeksiyonunun, ferroptoz mekanizması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

2.1.7. *Chlamydia trachomatis*

Zorunlu hücre içi bakteri özelliği ile karakterize olan, dünya genelinde 100 milyon kişiye cinsel temas ile bulaşan ve genellikle enfeksiyonları asemptomatik olan bakterilerden biri de *Chlamydia trachomatis*'tir⁹³. Chen ve ark., *C. trachomatis* enfeksiyonunun geç evrelerinde ferroptozun ortaya çıkışını kolaylaştırdığını bildirmiştir⁹⁴. SLC7A11, GSH veya GPX4 gibi enzimlerin seviyeleri enfekte hücrelerde azalmış ve sonucunda lipid peroksidasyon ürünleri birikmiştir. *C. trachomatis* yayılmasını durdurabilen bileşikler; Fer-1 veya Lip-1'dir. Bu bileşikler, hücre ölümünü engelleyebilir⁹⁴. Azenabor ve Mahony 2000 yılında, *C. trachomatis* ile enfekte olmuş monositlerin, Sup-T1 ve Hep-2 hücrelerinin membran hidroperoksit lipidlerinin oluşumuna neden olduğunu bildirmişlerdir. Böylelikle artan lipid-ROT seviyesi, ferroptotik hücre ölümünün endüklenmesini uyarmıştır⁹⁵.

2.2. Viral Enfeksiyonlarda Ferroptoz

2.2.1. İnsan İmmün Yetmezlik virüsü

İnsan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus; HIV), immün sistemde önemli görev alan CD4 hücrelerini enfekte ederek sayılarını azaltan ve AIDS'e neden olan bir virüsdür⁹⁶. Oksidatif stres sonucunda plazma ve akciğer epitel tabaka sıvısındaki GSH içeriğinin zamanla azalması, HIV ile koreledir. HIV sero-pozitif çocukların serumunda, lipid peroksidasyon ürünlerinin yükseldiği ve GSH içeriğinin azaldığı gösterilmiştir⁹⁷. Böylelikle, bu parametrelerin değişiklik göstermesi, HIV patogenezinin ferroptoz mekanizması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kriptokokal menenjit (KM) insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olan kişilerde önde gelen ve immün sistemi etkileyen bir hastalıktır⁹⁸. HIV ile ilişkili KM'li hastalarda yerel ve sistemik immün cevaplarını, Jarvis ve arkadaşları değerlendirmişlerdir. Yükselen pro-enflamatuvar sitokinler ve kemokin (IL-

6, IFN- γ ve tümör nekroz faktör (TNF)) seviyelerinin bazı özelliklerle korele olduğunu bildirmişlerdir. Bu özellikler arasında; beyin omurilik sıvısı makrofaj aktivasyonu, mantar yükünün azalması, enfeksiyonun hızlı temizlenmesi yer almaktadır⁹⁹. Bu enflamatuvar sitokinler, DMT1 ve FPN1 seviyesini artırarak, beyin astrositleri ve mikroglia tarafından hücre dışı demir alımını destekleyebileceği bildirilmiştir⁹⁸.

2.2.2. Ciddi Akut Solunum Sendromu İlişkili Koronavirüs-2

Akut solunum sendromu (SARS) gibi ölümcül duruma neden olabilen ve grip benzeri bir özellik gösteren koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19), ciddi akut solunum sendromu ilişkili koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu, genellikle damlacık yolu ile bulaşan önemli bir hastalıktır¹⁰⁰. COVID-19 patogenezinde; hücrel redoks dengesinin ve demir uyumunun bozulduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir^{101,102}. COVID-19 enfeksiyonu, IL-6 sitokinin sekrete edilmesini endükler. IL-6 sitokini, ferritin ve hepsidin sentezini stimüle eder ve demir dengesinin bozulmasına neden olur¹⁰³. SARS-CoV-2'nin ferroptoz mekanizmasında rol alan sistein ile ilişkili olduğu, aynı zamanda hücrel metabolizma ile de ilişkili olabileceği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir¹⁰².

2.2.3. Kuş gribi virüsü

1996 yılında evcil bir kazdan izole edilen kuş gribi (H5N1) virüsü, solunum ve sindirim sistemine ait belirtilerle karakterize bir hayvan hastalığıdır¹⁰⁴. Xiang ve ark. H5N1 influenza virüs enfeksiyonunun, sitozolik demir havuzunda bir artışa sebep verdiğini bildirmişlerdir. Bu durum, lizozomal içeriğin (yüksek demir içeriği) salınmasına sebep olan lizozomal ilişkili zar proteininin yapısını değiştirdiği şeklinde açıklanmıştır¹⁰⁵. Sonuç olarak H5N1 influenza virüs enfeksiyonunun, ferroptoz mekanizması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

2.2.4. Sitomegalovirüs

Sitomegalovirüs (Cytomegalovirus; CMV), human herpes virüs ailesinin bir üyesi olup; büyük, lineer ve çift sarmallı DNA'sı 235 kb boyutuna sahip bir virüs özelliği taşır. CMV, konjenital ve perinatal enfeksiyonlarda görülür. Aynı zamanda; korioretinit, pnömoni, kolit ve nöropati gibi önemli hastalıklarda morbiditeye yol açmaktadır¹⁰⁶. CMV'ün önemli bir proteini, pUL38'dir. Bu protein, demire bağımlı endoplazmik retikulum stresinin neden olduğu erken hücre ölümünü engellemek için de-ubikitinaz olan ubikuitine-özgü proteaz 24 (USP24)'ün fonksiyonunu durdurur¹⁰⁷. USP24 de-ubikitinaz aktivitesinin önemli özelliği, NCOA4 proteinini dengeleyerek ferritinofajiyi teşvik etmesidir. pUL38 böylelikle, USP24'ün inhibisyonu yoluyla ferritinofajiyi azaltır¹⁰⁷.

Enfeksiyon Hastalıklarında Ferroptoz

2.2.5. Epstein–Barr virüsü enfeksiyonu

γ -herpes virüsleri ailesinin bir üyesi olup, B-lenfosit havuzunda yaşam boyu semptom göstermeden enfeksiyon sürdüren virüs, Epstein–Barr virüsü (EBV veya human herpes virüsü 4 (HHV-4))'dür. EBV, insan tümör oluşumuna yol açan virüs olarak da bilinmektedir¹⁰⁸. EBV enfeksiyonunun; EBV ile enfekte olmuş NFK (nazo-farenks karsinom) hücrelerinin kemosenitivitesini azaltan, p62/Keap1/NRF2 sinyal yolunu aktifleştirerek NFK hücrelerinde ferroptoz duyarlılığını düşürdüğü, Yuan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bildirilmiştir¹⁰⁹.

2.2.6. Newcastle hastalığı virüsü

Newcastle hastalığı, *Avian paramyxovirus* serotip 1'in neden olduğu ve yalancı-tavuk vebası olarak da nitelendirilen, bulaşıcı bir viral kuş hastalığıdır¹¹⁰. Newcastle hastalığı virüsü, RNA onkolitik virüsü olarak da nitelenir. Bu virüs, U251 glioma hücrelerinde ferroptozu endükleme özelliği gösterir. Aynı zamanda, sistin ve glutamatın hücresel girişini ve çıkışını kontrol eden SXC⁻'nin iki alt biriminden biri olan SLC7A11'in baskılanmasında da bu virüsün etkisi görünmüştür¹¹¹.

2.2.7. Coxsackievirus A6

El ayak ağız hastalığına neden olan, Coxsackievirus A6 (CVA6) aseptik menenjit, ensefalit gibi önemli hastalıklara da neden olur¹¹². ACSL4, ferroptozda kritik rol alan genlerden biridir. ACSL4 geni, enterovirüslerde viral replikasyon organellerini oluşturmak için gereklidir. CV-A6'nın konakçı hücrelerde çoğalmak için ACSL4'ten faydalandığını Kung ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bildirmişlerdir¹¹³. Ayrıca, ACSL4 yoluyla CV-A6 enfeksiyonunun endüklediği ferroptozun, lipid peroksidasyon ürünlerine neden olduğunu da bildirmişlerdir¹¹³.

2.2.8. Kronik Hepatit C virüsü

Hepatit C virüsü (HCV), başta kronik karaciğer hastalığına neden olur. Bu virüs; yedi alt tipe sahip, pozitif polariteli, zarflı, tek sarmallı bir RNA flavivirüsüdür¹¹⁴. Higuera ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, HCV tanılı hastaların serum örneklerinde lipid peroksidasyon ürünlerinin ve ROT üretimini arttığı gösterilmiştir⁹⁷. Sonuç olarak, bu parametrelerin değişiklik göstermesi, HCV patogenezinin ferroptoz mekanizması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

2.3. Parazit Enfeksiyonlarında Ferroptoz

2.3.1. Plasmodium türleri

Sıtma, *Plasmodium* cinsi parazitlerin neden olduğu bulaşıcı, ateşli bir hastalıktır. *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* ve *P. malariae* başta olmak üzere *Plasmodium*'un dört türü vardır¹¹⁵. *Plasmodium*

parazitiyle enfekte olduktan sonra, konağa ait patern tanıma reseptörleri, parazitin PAMP'lerini ve DAMP'lerini tanır ve enflamatuvar faktörleri sekrete etmek için immün sistem hücrelerini aktive eder. Oksidatif stresin sonunda hücre ölümüne neden olabilecek büyük miktarda ROT üretmesine sebep olur¹¹⁶. Aynı zamanda *plasmodium* parazitleri, kırmızı kan hücrelerine saldırarak yeterli demir kaynağı elde edebilir ve fenton reaksiyonunu şiddetlendirerek Fe⁺² demirin artışına neden olabilir¹¹⁷. Sonuç olarak bu durum, ferroptozun tetiklenmesine neden olabilir.

2.3.2. Trypanosoma cruzi

Trypanosoma cruzi, Chagas hastalığına neden olan kamçılı bir protozodur¹¹⁸. Yapılan çalışmaya göre, araştırmacılar RSL3'ün, *T. cruzi*'deki GPX4 Tryparedoxin peroksidaz ailesini hedef aldığı ve böylelikle *T. cruzi* parazitinin bu yol ile ferroptozu tetiklediğini bildirmişlerdir¹¹⁹.

2.4. Mantar Enfeksiyonlarında Ferroptoz

2.4.1. Cryptococcus neoformans

Kriptokokoz, esas olarak *Cryptococcus neoformans* ve *Cryptococcus gattii*'nin sebep olduğu bir mantar hastalığıdır¹²⁰. Yapılan çalışmalara göre, *C. neoformans*'ın damarlarda ve beyinde lipid peroksidasyonuna neden olabileceği bildirilmiştir¹²¹. 2010 yılında yapılan bir çalışmada; araştırmacılar, *C. neoformans*'ın tavşan modelini oluşturmuşlardır. *C. neoformans*'ın, makrofajla ilişkili oksidatif stres ve ROT aracılı lipid peroksidasyonunu arttırdığını göstermişlerdir¹²¹. Sonuç olarak bu değişiklikler, *C. neoformans* tavşan modeli patogenezinin ferroptoz mekanizması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

2.4.2. Aspergillus flavus

Aspergillus flavus, toksik hepato-karsinojenik doğal bileşik olan aflatoksin B1 üretir ve klinik sendromları arasında; kronik granülomatöz, sinüzit, keratit, kutanöz aspergilloz, yara enfeksiyonları ve osteomyelit bulunmaktadır¹²². Yao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre; NOX'ların, *A. flavus*'ta eksojen Fe⁺² tarafından endüklenen ferroptozu düzenleyebileceğini bildirmişlerdir¹²³.

2.4.3. Histoplasma capsulatum

Histoplasma capsulatum, dimorfik mantar özelliği gösterir ve Histoplazmoz olarak isimlendirilen akciğer enfeksiyonuna neden olur¹²⁴. Yapılan bir çalışmada araştırmacılar, *H. capsulatum* ile enfekte olmuş makrofajların, ROT artışına neden olduğunu, böylelikle hücre ölümüne yol açabileceğini bildirmişlerdir¹²⁵.

3. Sonuç

Ferroptoz, GSH bağımlı GPX4 mekanizması defekte uğradığında ortamda lipid-ROT birikiminin meydana geldiği, demir bağımlı programlanmış hücre ölüm şekli olarak tarif edilmektedir. Bu hücre ölüm şeklinin, yapılan çalışmalarda fizyolojik ve patofizyolojik pek çok yolakta görev aldığı belirtilmesi, ferroptoz mekanizmasının kritik bir role sahip olduğunun göstergesidir. Enfeksiyon hastalıklarında, ferroptozu tetikleyen mekanizmalarda artma/azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durum, ferroptoz'un hastalık sürecinde meydana gelen doku hasarının nedenlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir. ROT aracılığıyla lipid peroksidasyon ürünlerinde artışın olması, fenton reaksiyonu aracılığıyla Fe⁺² demir artışının meydana gelmesi, GSH içeriğinin azalması ve GPX4 aktivitesinin azalması mikrobiyal enfeksiyonların, ferroptoz mekanizmasını tetiklediğinin birer göstergeleridir. Bu derlemede, ferroptoz ile enfeksiyon hastalıklarının rolü ilişkilendirilmiş ve elde edilen bilimsel veriler derlenmiştir. Enfeksiyon hastalıklarına yol açan patojenlerin ferroptoz mekanizmalarını hangi yönde modüle ettiğini ortaya koyan daha detaylı ileriki çalışmalar, enfeksiyonla mücadelede yeni bakış açıları sunacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi: İlgili çalışmanın derleme yayın olması nedeniyle etik kurul onayı gerekmemektedir.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: F.B., A.E.I.; Veri toplama ve işleme: -; Analiz ve verilerin yorumlanması: -; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: F.B., A.E.I.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

İlgili çalışmamız için finansal desteğe ihtiyaç duyulmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- 1- Cui, J., Zhao, S., Li, Y., Zhang, D., Wang, B., Xie, J., & Wang, J. (2021). Regulated cell death: discovery, features and implications for neurodegenerative diseases. *Cell Communication and Signaling*, 19(1), 1-29.
- 2- Dixon SJ. Ferroptosis: bug or feature? *Immunol Rev*. 2017;277:150–7
- 3- Mou, Y., Wang, J., Wu, J., He, D., Zhang, C., Duan, C., & Li, B. (2019). Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer. *Journal of hematology & oncology*, 12(1), 1-16.
- 4- Zhao, Y., Li, Y., Zhang, R., Wang, F., Wang, T., & Jiao, Y. (2020). The role of erastin in ferroptosis and its prospects in cancer therapy. *OncoTargets and therapy*, 13, 5429.
- 5- Liu, M. R., Zhu, W. T., & Pei, D. S. (2021). System Xc⁻: A key regulatory target of ferroptosis in cancer. *Investigational New Drugs*, 39(4), 1123-1131.
- 6- Bridges, R. J., Natale, N. R., & Patel, S. A. (2012). System xc cystine/glutamate antiporter: An update on molecular pharmacology and roles within the CNS. *British Journal of*

Pharmacology, 165(1), 20–34. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01480.x>

- 7- Yu, H., Guo, P., Xie, X., Wang, Y., & Chen, G. (2017). Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumorous diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(4), 648–657. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13008>
- 8- Li, J., Cao, F., Yin, H. L., Huang, Z. J., Lin, Z. T., Mao, N., ... & Wang, G. (2020). Ferroptosis: past, present and future. *Cell death & disease*, 11(2), 88.
- 9- Dai L, Cao Y, Chen Y, Parsons C, Qin Z. Targeting xCT, a cystine-glutamate transporter induces apoptosis and tumor regression for KSHV/HIV-associated lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2014;7:30.
- 10- Liu, G.Z. et al. (2021) HBx facilitates ferroptosis in acute liver failure via EZH2 mediated SLC7A11 suppression. *J. Biomed. Sci.* 28, 1–13
- 11- Cheng, J. et al. (2022) Swine influenza virus triggers ferroptosis in A549 cells to enhance virus replication. *Virol. J.* 19, 104
- 12- Zhao, J., Xu, B., Xiong, Q., Feng, Y., & Du, H. (2021). Erastin-induced ferroptosis causes physiological and pathological changes in healthy tissues of mice. *Molecular medicine reports*, 24(4), 713. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12352>
- 13- Liang, C., Zhang, X., Yang, M., & Dong, X. (2019). Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy. *Advanced materials*, 31(51), 1904197.
- 14- M. Matsushita, S. Freigang, C. Schneider, M. Conrad, G.W. Bornkamm, M. Kopf, T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection, *J. Exp. Med.* 212 (4) (2015) 555–568.
- 15- Muri, J., H. Thut, G.W. Bornkamm, and M. Kopf. 2019. B1 and Marginal Zone B Cells but Not Follicular B2 Cells Require Gpx4 to Prevent Lipid Peroxidation and Ferroptosis. *Cell Rep*. 29:2731–2744.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.070>
- 16- Yang, W. S. & Stockwell, B. R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem. Biol.* 15, 234–245 (2008).
- 17- Hacıoğlu, C., Kar, F., Davran, F., & Tuncer, C. (2023). Borax regulates iron chaperone-and autophagy-mediated ferroptosis pathway in glioblastoma cells. *Environmental Toxicology*.
- 18- Bagayoko, S., & Meunier, E. (2022). Emerging roles of ferroptosis in infectious diseases. *The FEBS Journal*, 289(24), 7869-7890.
- 19- Morris D, Guerra C, Donohue C, Oh H, Khurasany M, Venketaraman V. Unveiling the mechanisms for decreased glutathione in individuals with HIV infection. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:734125
- 20- Yang, W. S., Kim, K. J., Gaschler, M. M., Patel, M., Shchepinov, M. S., and Stockwell, B. R. (2016). Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 113, E4966–E4975. doi: 10.1073/pnas.1603244113
- 21- Shimada, K., Skouta, R., Kaplan, A., Yang, W. S., Hayano, M., Dixon, S. J., et al. (2016b). Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis. *Nat. Chem. Biol.* 12, 497–503. doi: 10.1038/nchembio.2079
- 22- Zhang, X., Guo, Y., Li, H., & Han, L. (2021). FIN56, a novel ferroptosis inducer, triggers lysosomal membrane permeabilization in a TFEB-dependent manner in glioblastoma. *Journal of Cancer*, 12(22), 6610. <https://doi.org/10.1038/s41589-018-0031-6> PMID: 29610484
- 23- Gaschler MM, Andia A. A et al. FINO2 initiates ferroptosis through Gpx4 inactivation and driving lipid peroxidation. *Nature chemical biology*. 2018; 14(5):507–15. <https://doi.org/10.1038/s41589-018-0031-6> PMID: 29610484

Enfeksiyon Hastahklarında Ferroptoz

- 24- Abrams RP, Carroll WL, Woerpel KA. Five-Membered Ring Peroxide Selectively Initiates Ferroptosis in Cancer Cells. *ACS Chem Biol.* 2016; 11(5):1305–12. <https://doi.org/10.1021/acscmbio.5b00900> PMID: 26797166; PubMed Central PMCID: PMC5507670.
- 25- Jiang L, Kon N, Li T, Wang SJ, Su T, Hibshoosh H, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature.* 2015;520:57–62.
- 26- Jennis, M.; Kung, C.-P.; Basu, S.; Budina-Kolomets, A.; Leu, J.I.-J.; Khaku, S.; Scott, J.P.; Cai, K.Q.; Campbell, M.R.; Porter, D.K.; et al. An African-specific polymorphism in the TP53 gene impairs p53 tumor suppressor function in a mouse model. *Genes Dev.* 2016, 30, 918–930.
- 27- Akiyama, H., Carter, B. Z., Andreeff, M., & Ishizawa, J. (2023). Molecular Mechanisms of Ferroptosis and Updates of Ferroptosis Studies in Cancers and Leukemia. *Cells*, 12(8), 1128.
- 28- Chen, Y., Li, X., Wang, S., Miao, R., & Zhong, J. (2023). Targeting Iron Metabolism and Ferroptosis as Novel Therapeutic Approaches in Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, 15(3), 591.
- 29- Yao, Y., Shi, Y., Gao, Z., Sun, Y., Yao, F., & Ma, L. (2022). Ferroptosis at the crossroads of tumor-host interactions, metastasis, and therapy response. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 323(1), C95-C103.
- 30- Chen, Y., Fan, Z., Hu, S., Lu, C., Xiang, Y., & Liao, S. (2022). Ferroptosis: A new strategy for cancer therapy. *Frontiers in Oncology*, 12, 830561.
- 31- Ju, J., Song, Y. N., & Wang, K. (2021). Mechanism of ferroptosis: a potential target for cardiovascular diseases treatment. *Aging and disease*, 12(1), 261.
- 32- Gao, W., Zhang, T., & Wu, H. (2021). Emerging pathological engagement of ferroptosis in gut diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021.
- 33- Gaschler MM, Stockwell BR (2017) Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 482:419–425. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>
- 34- Lee, J. Y., Kim, W. K., Bae, K. H., Lee, S. C., & Lee, E. W. (2021). Lipid Metabolism and Ferroptosis. *Biology*, 10(3), 184. <https://doi.org/10.3390/biology10030184>
- 35- Conrad, M., Kagan, V. E., Bayir, H., Pagnussat, G. C., Head, B., Traber, M. G., & Stockwell, B. R. (2018). Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species. *Genes & development*, 32(9-10), 602–619. <https://doi.org/10.1101/gad.314674.118>
- 36- Hacıoğlu, C., & Kar, F. (2023). Capsaicin induces redox imbalance and ferroptosis through ACSL4/GPx4 signaling pathways in U87-MG and U251 glioblastoma cells. *Metabolic Brain Disease*, 38(2), 393-408.
- 37- Liu S, Tang Y, Liu L, Yang L, Li P, Liu X, Yin H. Proteomic analysis reveals that ACSL4 activation during reflux esophagitis contributes to ferroptosis-mediated esophageal mucosal damage. *Eur J Pharmacol.* 2022;931(175175):175175. doi:10.1016/j.ejphar.2022. 175175.
- 38- Ning K, Lu K, Chen Q, Guo Z, Du X, Riaz F, Feng L, Fu Y, Yin C, Zhang F, et al. Epigallocatechin gallate protects mice against methionine–choline-Deficient Diet-Induced nonalcoholic steatohepatitis by improving gut microbiota to attenuate hepatic injury and regulate metabolism. *ACS Omega.* 2020;5(33):20800–20809. doi:10.1021/acsomega.0c01689.
- 39- Yao, T., & Li, L. (2023). The influence of microbiota on ferroptosis in intestinal diseases. *Gut Microbes*, 15(2), 2263210.
- 40- Sezgin, G., Fatih, K. A. R., HACIOĞLU, C., & Sema, U. S. L. U. (2022). Obezite ACSL4 ve GPX4 Aracılı Ferroptozis ile Oksidatif Stresi İndükler. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 44(2), 224-230.
- 41- Rishi et al., 2015 G. Rishi, D.F. Wallace, V.N. Subramaniam Hcpicidin: regulation of the master iron regulator Biosci. Rep., 35 (3) (2015), Article e00192
- 42- Tang, D. (Ed.). (2019). *Ferroptosis in Health and Disease* (pp. 43-59). Cham, Switzerland: Springer.
- 43- Chen, X., Yu, C., Kang, R., & Tang, D. (2020). Iron Metabolism in Ferroptosis. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 590226. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.590226>
- 44- Sun, K., Li, C., Liao, S., Yao, X., Ouyang, Y., Liu, Y., Wang, Z., Li, Z., & Yao, F. (2022). Ferritinophagy, a form of autophagic ferroptosis: New insights into cancer treatment. *Frontiers in pharmacology*, 13, 1043344. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1043344>
- 45- Hao, S., Liang, B., Huang, Q., Dong, S., Wu, Z., He, W., & Shi, M. (2018). Metabolic networks in ferroptosis. *Oncology Letters*, 15(4), 5405-5411.
- 46- N. Geng, B.J. Shi, S.L. Li, Z.Y. Zhong, Y.C. Li, W.L. Xua, H. Zhou, J.H. Cai, Knockdown of ferroportin accelerates erastin-induced ferroptosis in neuroblastoma cells, *Eur. Rev. Med Pharm. Sci.* 22 (12) (2018) 3826–3836.
- 47- Hou, W., Xie, Y., Song, X., Sun, X., Lotze, M. T., Zeh III, H. J., ... & Tang, D. (2016). Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy*, 12(8), 1425-1428.
- 48- Park, E., & Chung, S. W. (2019). ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation. *Cell Death & Disease*, 10(11), 822.
- 49- Hacıoğlu, C., & Tuncer, C. (2023). Boric acid Increases Susceptibility to Chemotherapy by Targeting the Ferritinophagy Signaling Pathway in TMZ Resistant Glioblastoma Cells. *Biological Trace Element Research*, 1-14.
- 50- Haschka, D., Hoffmann, A., & Weiss, G. (2021, July). Iron in immune cell function and host defense. In *Seminars in Cell & Developmental Biology* (Vol. 115, pp. 27-36). Academic Press.
- 51- E.E. Johnson, A. Sandgren, B.J. Cherayil, M. Murray, M. Wessling-Resnick, Role of ferroportin in macrophage-mediated immunity, *Infect. Immun.* 78 (12) (2010) 5099–5106.
- 52- D. Lim, K.S. Kim, J.H. Jeong, O. Marques, H.J. Kim, M. Song, T.H. Lee, J.I. Kim, H. S. Choi, J.J. Min, D. Bumann, M.U. Muckenthaler, H.E. Choy, The hepcidin/ferroportin axis controls the iron content of Salmonella-containing vacuoles in macrophages, *Nat. Commun.* 9 (1) (2018) 2091.
- 53- Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, et al. 2017. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell* 171(2): 273–85
- 54- Fillebeen C, Pantopoulos K. Iron inhibits replication of infectious hepatitis C virus in permissive Huh7.5.1 cells. *J Hepatol.* 2010;53:995–9.
- 55- Zhang, Q. et al. (2022) Exosomes derived from hepatitis B virusinfected hepatocytes promote liver fibrosis via miR-222/TFRC axis. *Cell Biol. Toxicol.* Published online January 3, 2022. <https://doi.org/10.1007/s10565-021-09684-z>
- 56- Wang H, Li Z, Niu J, Xu Y, Ma L, Lu A, et al. Antiviral effects of ferric ammonium citrate. *Cell Discov.* 2018;4:14.
- 57- Capelletti, M. M., Manceau, H., Puy, H., & Peoc'h, K. (2020). Ferroptosis in Liver Diseases: An Overview. *International journal of molecular sciences*, 21(14), 4908. <https://doi.org/10.3390/ijms21144908>
- 58- Latunde-Dada G. O. (2017). Ferroptosis: Role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy. *Biochimica et biophysica acta. General subjects*, 1861(8), 1893–1900. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.05.019>
- 59- Degtarev A., Linkermann A. Generation of small molecules to interfere with regulated necrosis. *Cellular and Molecular Life*

- Sciences. 2016;73:2251–2267. doi: 10.1007/s00018-016-2198-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 60- Dong, H. Q., Liang, S. J., Xu, Y. L., Dai, Y., Sun, N., Deng, D. H., & Cheng, P. (2022). Liproxstatin-1 induces cell cycle arrest, apoptosis, and caspase-3/GSDME-dependent secondary pyroptosis in K562 cells. *International Journal of Oncology*, 61(4), 1-13.
- 61- Mishima, E.; Ito, J.; Wu, Z.; Nakamura, T.; Wahida, A.; Doll, S.; Tonnus, W.; Nepachalovich, P.; Eggenhofer, E.; Aldrovandi, M.; et al. A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor. *Nature* 2022, 1–6. [CrossRef] [PubMed]
- 62- Feng, Y., Madungwe, N. B., Aliagan, A. D. I., Tombo, N., & Bopassa, J. C. (2019). Ferroptosis inhibitor, liproxstatin-1, protects the myocardium against ischemia/reperfusion injury by decreasing VDAC1 levels and rescuing GPX4 levels. *Biochemical and biophysical research communications*, 520(3), 606.
- 63- Mao, H., Zhao, Y., Li, H., & Lei, L. (2020). Ferroptosis as an emerging target in inflammatory diseases. *Progress in biophysics and molecular biology*, 155, 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.04.001>
- 64- Jia, M., D. Qin, C. Zhao, L. Chai, Z. Yu, W. Wang, L. Tong, L. Lv, Y. Wang, J. Rehwinkel, et al. 2020. Redox homeostasis maintained by GPX4 facilitates STING activation. *Nat. Immunol.* 21:727–735. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0699-0>
- 65- Spooner R, Yilmaz O. 2011. The role of reactive-oxygen-species in microbial persistence and inflammation. *Int J Mol Sci.* 12(1): 334-52
- 66- Zhu H, Santo A, Jia Z, Robert Li Y. 2019. GPx4 in Bacterial Infection and Polymicrobial Sepsis: Involvement of Ferroptosis and Pyroptosis. *React Oxyg Species (Apex)*. 7(21): 154-160.
- 67- Gellatly, S.L.; Hancock, R.E. *Pseudomonas aeruginosa*: New insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog. Dis.* 2013, 67, 159–173. [CrossRef]
- 68- Dar, H. H., Tyurina, Y. Y., Mikulska-Ruminska, K., Shrivastava, I., Ting, H. C., Tyurin, V. A., ... & Kagan, V. E. (2019). *Pseudomonas aeruginosa* utilizes host polyunsaturated phosphatidylethanolamines to trigger theft-ferroptosis in bronchial epithelium. *The Journal of clinical investigation*, 128(10), 4639-4653.
- 69- Ousingsawat, J., Schreiber, R., Gulbins, E., Kamler, M., & Kunzelmann, K. (2021). *P. aeruginosa* induced lipid peroxidation causes ferroptotic cell death in airways. *Cell Physiol Biochem*, 55(5), 590-604.
- 70- Britigan BE, Britigan BE & Edekert BL (1991) *Pseudomonas* and neutrophil products modify transferrin and lactoferrin to create conditions that favor hydroxyl radical formation. *Pseudomonas and Neutrophil products modify transferrin and lactoferrin to create conditions that favor hydroxyl radical form.* *J Clin Invest* 88, 1092–1102.
- 71- Huang, M., Wang, Z., Yao, L., Zhang, L., Gou, X., Mo, H., ... & Zhou, X. (2023). Ferric chloride induces ferroptosis in *Pseudomonas aeruginosa* and heals wound infection in a mouse model. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 61(5), 106794.
- 72- Banuls, A. L., Sanou, A., Van Anh, N. T., & Godreuil, S. (2015). *Mycobacterium tuberculosis*: ecology and evolution of a human bacterium. *Journal of medical microbiology*, 64(11), 1261-1269.
- 73- Chen, X., Kang, R., Kroemer, G., & Tang, D. (2021). Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity. *Journal of Experimental Medicine*, 218(6), e20210518.
- 74- Seyedrezazadeh, E., Ostadrahimi, A., Mahboob, S., Assadi, Y., Ghaemmagami, J., & Pourmogaddam, M. (2008). Effect of vitamin E and selenium supplementation on oxidative stress status in pulmonary tuberculosis patients. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 13(2), 294–298. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01200.x>
- 75- Qiang, L., Zhang, Y., Lei, Z., Lu, Z., Tan, S., Ge, P., ... & Wang, J. (2023). A mycobacterial effector promotes ferroptosis-dependent pathogenicity and dissemination. *Nature Communications*, 14(1), 1430.
- 76- Amaral, E.P. et al. (2019) A major role for ferroptosis in *Mycobacterium tuberculosis*-induced cell death and tissue necrosis. *J. Exp. Med.* 216, 556–570
- 77- Safe IP, Amaral EP, Araujo-Pereira M, Lacerda MVG, Printes VS, Souza AB, Beraldi-Magalhães F, Monteiro WM, Sampaio VS, Barreto-Duarte B et al. (2021) Adjunct N-acetylcysteine treatment in hospitalized patients with HIV-associated tuberculosis dampens the oxidative stress in peripheral blood: results from the RIPENACTB Study trial. *Front Immunol* 3791, 602589.
- 78- Safe IP, Lacerda MVG, Printes VS, Praia Marins AF, Rebelo Rabelo AL, Costa AA, Tavares MA, Jesus JS, Souza AB, Beraldi-Magalhães F et al. (2020) Safety and efficacy of N-acetylcysteine in hospitalized patients with HIV-associated tuberculosis: an openlabel, randomized, phase II trial (RIPENACTB Study). *PLoS One* 15, e0235381.
- 79- Baker-Austin, C., Trinanets, J., Gonzalez-Escalona, N. & Martinez-Urtaza, J. Non-Cholera vibrios: the microbial barometer of climate change. *Trends Microbiol.* 25, 76–84 (2017).
- 80- Brumfield, K. D., Usmani, M., Chen, K. M., Gangwar, M., Jutla, A. S., Huq, A., & Colwell, R. R. (2021). Environmental parameters associated with incidence and transmission of pathogenic *Vibrio* spp. *Environmental microbiology*, 23(12), 7314-7340.
- 81- Moravec AR, Siv AW, Hobby CR, Lindsay EN, Norbash LV, Shults DJ, Symes SJK, Giles DK. 2017. Exogenous polyunsaturated fatty acids impact membrane remodeling and affect virulence phenotypes among pathogenic *Vibrio* species. *Appl Environ Microbiol* 83: e01415-17.
- 82- Pui, C. F., Wong, W. C., Chai, L. C., Tunung, R., Jeyaletchumi, P., Hidayah, N., ... & Son, R. (2011). *Salmonella*: A foodborne pathogen. *International Food Research Journal*, 18(2).
- 83- Agbor TA, Demma Z, Mrsny RJ, Castillo A, Boll EJ, McCormick BA. 2014. The oxido-reductase enzyme glutathione peroxidase 4 (GPX4) governs *Salmonella* Typhimurium-induced neutrophil transepithelial migration. *Cell Microbiol* 16: 1339–1353.
- 84- Schauer K, Olsen JE, Larsson LI. 2005. *Salmonella* typhimurium infection in the porcine intestine: evidence for caspase-3-dependent and -independent programmed cell death. *Histochem Cell Biol* 123: 43–50.
- 85- Lim D, Kim KS, Jeong JH, Marques O, Kim HJ, Song M. et al. The hepcidin-ferroportin axis controls the iron content of *Salmonella*-containing vacuoles in macrophages. *Nat Commun.* 2018;91:2091. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 86- Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis: Oral Complication of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2013;42(4):849–67.
- 87- Chen, K., Ma, S., Deng, J., Jiang, X., Ma, F., & Li, Z. (2022). Ferroptosis: A New Development Trend in Periodontitis. *Cells*, 11(21), 3349. <https://doi.org/10.3390/cells11213349>
- 88- Yao, C., Lan, D., Li, X., Wang, Y., Qi, S., & Liu, Y. (2023). *Porphyromonas gingivalis* is a risk factor for the development of nonalcoholic fatty liver disease via ferroptosis. *Microbes and Infection*, 25(1-2), 105040.
- 89- Campbell NA, Reece JB. *Biology*. San Francisco: Pearson Education Inc; 2002
- 90- Pilarczyk-Zurek M, Strus M, Adamski P, Heczko PB. The dual role of *Escherichia coli* in the course of ulcerative colitis. *BMC*

Enfeksiyon Hastahklarında Ferroptoz

- Gastroenterol. 2016;16(1):128. doi:10.1186/s12876-016-0540-2.
- 91- Keshavarzian A, Banan A, Farhadi A, Komanduri S, Mutlu E, Zhang Y, Fields JZ. Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003;52(5):720–728. doi:10.1136/gut.52.5.720
- 92- Bauckman K., Mysorekar I. Ferritinophagy drives uropathogenic *Escherichia coli* persistence in bladder epithelial cells. *Autophagy*. 2016;12:850–863. doi:10.1080/15548627.2016.1160176. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 93- Lanjouw, E., Ouburg, S., De Vries, H. J., Stary, A., Radcliffe, K., & Unemo, M. (2016). 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *International journal of STD & AIDS*, 27(5), 333–348.
- 94- Chen, W. et al. (2021) P131 *Chlamydia trachomatis* induces ferroptosis to promote its own dissemination by inhibiting SLC7A11/GPx4 signaling. *Sex. Transm. Infect.* 97, A1–A186
- 95- Azenabor AA & Mahony JB (2000) Generation of reactive oxygen species and formation of membrane lipid peroxides in cells infected with *Chlamydia trachomatis*. *Int J Infect Dis* 4, 46–50.
- 96- Coffin, J. M. Molecular biology of HIV. In *The Evolution of HIV*, ed. K. A. Crandall, 1999; 3–40.
- 97- Higuera V, Raya A, Rodrigo J, Serra M A, Rom aJ& Romero FJ (1994) Interferon decreases serum lipid peroxidation products of hepatitis C patients. *Free Radic Biol Med* 16, 131–133
- 98- Xu, X., Lin, D., Tu, S., Gao, S., Shao, A., & Sheng, J. (2021). Is Ferroptosis a Future Direction in Exploring Cryptococcal Meningitis?. *Frontiers in immunology*, 12, 598601. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.598601>
- 99- Jarvis JN, Meintjes G, Bicanic T, Buffa V, Hogan L, Mo S, et al.. Cerebrospinal fluid cytokine profiles predict risk of early mortality and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis. *PLoS Pathog* (2015) 11(4):e1004754. 10.1371/journal.ppat.1004754 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 100- Okara, B. C., & Al-Turjman, F. (2021). Smart Technologies for COVID-19: The Strategic Approaches in Combating the Virus. *Artificial Intelligence and Machine Learning for COVID-19*, 1–23.
- 101- Muhoberac BB. What Can Cellular Redox, Iron, and Reactive Oxygen Species Suggest About the Mechanisms and Potential Therapy of COVID-19? *Front Cell Infect Microbiol* (2020) 10:569709. 10.3389/fcimb.2020.569709 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 102- Singh Y, Gupta G, Kazmi I, Al-Abbasi FA, Negi P, Chellappan DK, et al.. SARS CoV-2 aggravates cellular metabolism mediated complications in COVID-19 infection. *Dermatol Ther* (2020) 33(6):e13871. 10.1111/dth.13871 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 103- Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis* (2020) 97:303–5. 10.1016/j.ijid.2020.05.110 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 104- Duan L, Bahl J, Smith G.J.D, Wang J, Vijaykrishna D, Zhang L.J, Zhang J.X, Li K.S, Fan X.H, Cheung C.L, Huang K, Poon L.M.M, Shortridge K.F, Webster R.G, Peiris J.S.M, Chen H, Guan Y. The development and genetic diversity of H5N1 *Önfluenza virüs* in China, 1996 – 2009. *Virology* 2008 October 25; 380(2): 243–254. doi:10.1016/j.virol.2008.07.038.
- 105- Dou, J., Liu, X., Yang, L., Huang, D., & Tan, X. (2022). Ferroptosis interaction with inflammatory microenvironments: Mechanism, biology, and treatment. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 155, 113711. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113711>
- 106- Plosa, E. J., Esbenshade, J. C., Fuller, M. P., & Weitkamp, J. H. (2012). Cytomegalovirus infection. *Pediatrics in Review*, 33(4), 156–163.
- 107- Sun Y., Bao Q., Xuan B., Xu W., Pan D., Li Q., Qian Z. Human Cytomegalovirus Protein pUL38 Prevents Premature Cell Death by Binding to Ubiquitin-specific Protease 24 and Regulating Iron Metabolism. *J. Virol.* 2018;92:e00191-18. doi:10.1128/JVI.00191-18. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 108- Yu, H., & Robertson, E. S. (2023). Epstein–Barr Virus History and Pathogenesis. *Viruses*, 15(3), 714.
- 109- Yuan, L. et al. (2022) EBV infection-induced GPX4 promotes chemoresistance and tumor progression in nasopharyngeal carcinoma. *Cell Death Differ.* 29, 1513–1527
- 110- Dzozbema, K. F. X., Talaki, E., Batawui, K. B., & Dao, B. B. (2021). Review on Newcastle disease in poultry. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 15(2), 773–789.
- 111- Kan, X. et al. (2021) Newcastle-disease-virus-induced ferroptosis through nutrient deprivation and ferritinophagy in tumor cells. *iScience* 24, 102837
- 112- Liu, H., Zhang, M., Feng, C., Cong, S., Xu, D., Sun, H., ... & Ma, S. (2021). Characterization of Coxsackievirus A6 strains isolated from children with hand, foot, and mouth disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 700191.
- 113- Kung, Y.A. et al. (2022) Acyl-coenzyme A synthetase long-chain family member 4 is involved in viral replication organelle formation and facilitates virus replication via ferroptosis. *mBio* 13, e0271721
- 114- Abu-Freha, N., Mathew Jacob, B., Elhoashla, A., Afawi, Z., Abu-Hammad, T., Elsana, F., ... & Etzion, O. (2022). Chronic hepatitis C: Diagnosis and treatment made easy. *European Journal of General Practice*, 28(1), 102–108.
- 115- Ullah, H., Khan, M. I., Suleman, N. M., Ismail, N., Khan, Z., & Sayyid, G. (2015). A Review on Malarial Parasite. *World Journal of Zoology*, 10(4), 285–290.
- 116- Cotter C., Sturrock H. J. W., Hsiang M. S., Liu J., Phillips A. A., Hwang J., et al. (2013). The changing epidemiology of malaria elimination: New strategies for new challenges. *Lancet* 382, 900–911. 10.1016/S0140-6736(13)60310-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 117- Sena-Dos-Santos C., Braga-Da-Silva C., Marques D., Azevedo Dos Santos Pinheiro J., Ribeiro-Dos-Santos A., Cavalcante G. C. (2021). Unraveling cell death pathways during malaria infection: What do we know so far? *Cells* 10, 479. 10.3390/cells10020479 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 118- Noireau F, Diosque P, Jansen M. *Trypanosoma cruzi*: adaptations to its vectors and its host factors. *Vet Res*. 2009;40(26):1–23.
- 119- Bogacz M & Krauth-Siegel RL (2018) Tryparedoxin peroxidase-deficiency commits trypanosomes to ferroptosis-type cell death. *Elife* 7. <https://doi.org/10.7554/eLife.37503>
- 120- Giro, A. (2021). Review on *Cryptococcus* Disease. *J Trop Dis*, 9, 288.
- 121- Hall CJ, Bouhafis L, Dizcalusy U, Sandstedt K. *Cryptococcus neoformans* causes lipid peroxidation; therefore it is a potential inducer of atherogenesis. *Mycologia* (2010) 102(3):546–51. 10.3852/08-110 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 122- Hedayati, M. T., Pasqualotto, A. C., Warn, P. A., Bowyer, P., & Denning, D. W. (2007). *Aspergillus flavus*: human pathogen, allergen and mycotoxin producer. *Microbiology*, 153(6), 1677–1692.
- 123- Yao, L., Ban, F., Peng, S., Xu, D., Li, H., Mo, H., ... & Zhou, X. (2021). Exogenous iron induces NADPH oxidases-dependent ferroptosis in the conidia of *Aspergillus flavus*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 69(45), 13608–13617.

- 124- Mittal, J., Ponce, M. G., Gendlina, I., & Nosanchuk, J. D. (2019). Histoplasma Capsulatum: Mechanisms for Pathogenesis. *Current topics in microbiology and immunology*, 422, 157–191. https://doi.org/10.1007/82_2018_114
- 125- Horwath MC, Bell-Horwath TR, Lescano V, Krishnan K, Merino EJ, Deepe GS, Jr. Antifungal Activity of the Lipophilic Antioxidant Ferrostatin-1. *Chembiochem* (2017) 18(20):2069–78. 10.1002/cbic.201700105 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 126- Yagoda, N. et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature* 447, 864–868 (2007).