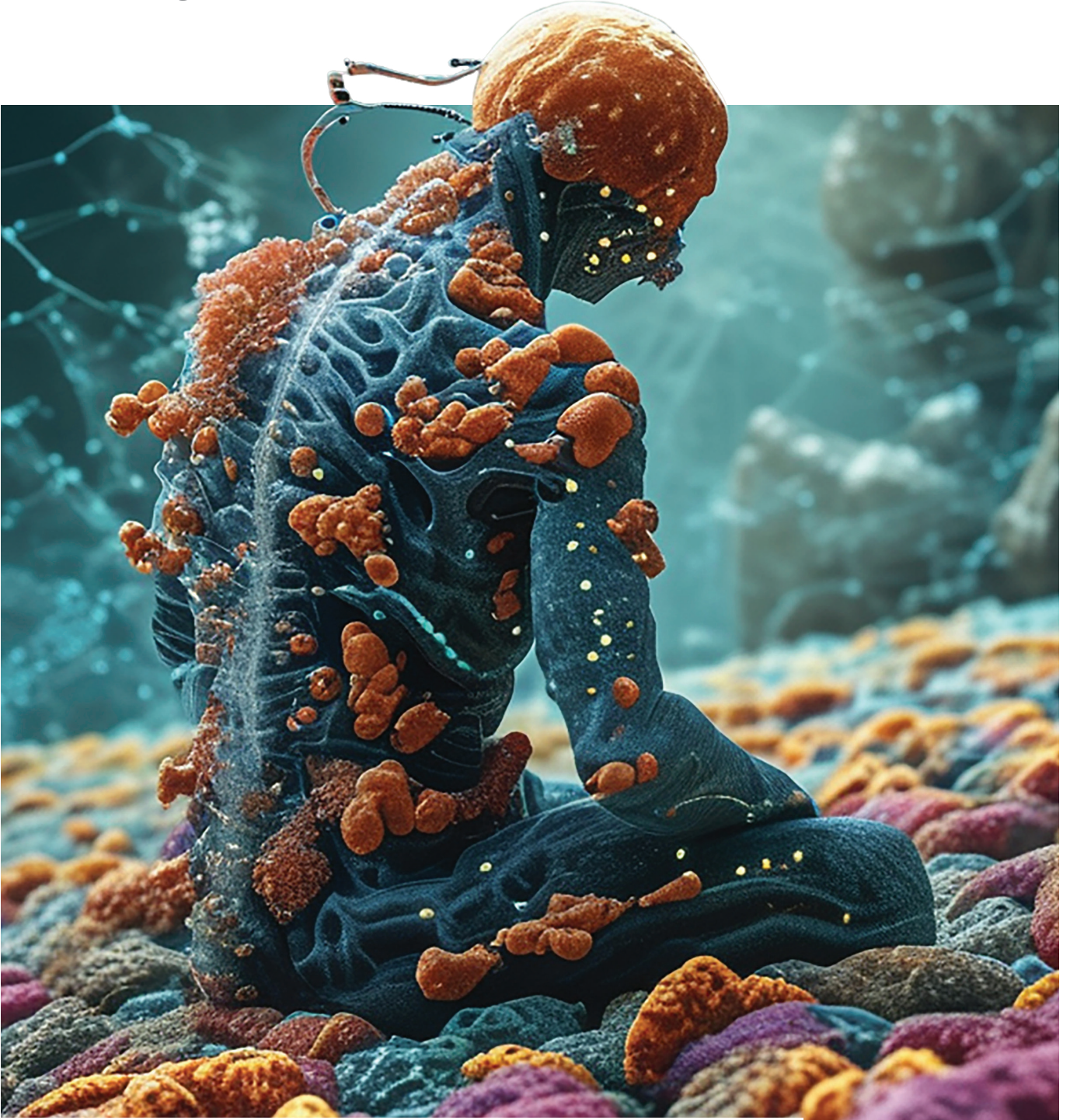




ZAMANIN BEYİNDEKİ İZLERİNİ HÜCRESEL VE MOLEKÜLER DÜZEYDE YAKALAMAK

Ceylin Kızılakaya

Black Hills State University, South Dakota, USA

**ZAMANIN İLERLEMESİYLE ÇEVREMİZDEKİ HER ŞEY DEĞİŞİR;
YAŞLANIR, BÜYÜR VE DÖNÜŞÜR. BU DEĞİŞİMİ GENELLİKLE
SAATLER VE TAKVİMLER ARACILIĞIYLA TAKİP EDERİZ.
ANCAK ZAMAN YALNIZCA DIŞ DÜNYADA İLERLEMEZ. BEYİN
GİBİ KARMAŞIK BİR SİSTEMDE, BU SÜRECİN ETKİLERİ
HÜCRESEL VE MOLEKÜLER DÜZEYDE BİRİKEREK ZAMANLA
İŞLEVSEL DEĞİŞİMLERE NEDEN OLUR VE BİYOLOJİK
YAŞLANMA OLARAK TANIMLANAN SÜRECİ ŞEKİLLENDİRİR.
PEKİ BEYİNDEKİ BU SÜRECİ, TIPKI ZAMANI ÖLÇTÜĞÜMÜZ
GİBİ, SABİT VE ÖLÇÜLEBİLİR VERİLERLE YAKALAMAK
MÜMKÜN MÜDÜR?**

BIYOLOJİK YAŞLANMANIN HÜCRESEL İZLERİ VE NÖRAL YANSIMALARI

Biyolojik yaşlanma, organizmanın hücre, doku ve organ düzeyinde zamanla oluşan kademeli yapısal ve fonksiyonel bozulmaların birikimi olarak tanımlanır. Bu bozulmalar, hücrelerin yenilenme kapasitesinin azalmasına ve fizyolojik işlevlerin giderek zayıflamasına yol açar (López-Otín vd., 2023). Dolayısıyla biyolojik yaşlanma, yalnızca zamanın ilerlemesine bağlı kronolojik bir süreç değil, aynı zamanda organizmanın içsel durumu ve çevresel etkilerle şekillenen dinamik bir süreçtir.

Nöral yaşlanma; genomik kararsızlık, epigenetik değişiklikler, proteostaz kaybı, mitokondriyal disfonksiyon ve hücresel senesens gibi birbirleriyle ilişkili mekanizmaların sinir sistemi içerisinde birikimi ile

karakterize edilen çok boyutlu bir süreçtir (Ridderinkhof ve Krugers, 2022). Bu süreç sonucunda öğrenme, hafıza, dikkat ve işlem hızı gibi bilişsel fonksiyonlarda azalma gözlemlenebilir. Aynı zamanda nöral yaşlanma, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklara yakalanma riskini artıran önemli faktörlerden biridir (Niccoli ve Partridge, 2012).

Nöral yaşlanmanın hücresel düzeyde doğru ve güvenilir biçimde ölçülmesi oldukça zordur. Bunun temel nedeni, yaşlanma ile ilişkilendirilen biyobelirteçlerin özgül olmaması ve nörodejeneratif hastalıklar, çevresel stres faktörleri ve metabolik durum gibi birçok farklı süreçte de benzer şekilde ortaya çıkabilmesidir. Bu durum, gözlenen değişimlerin doğrudan yaşlanma sürecinden mi kaynaklandığını yoksa yaşlanmadan bağımsız süreçlerin benzer bir profil mi oluşturduğunu ayırt etmeyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, beynin biyolojik yaşını tanımlayabilmek için tek bir parametre yerine birden fazla biyobelirtecin

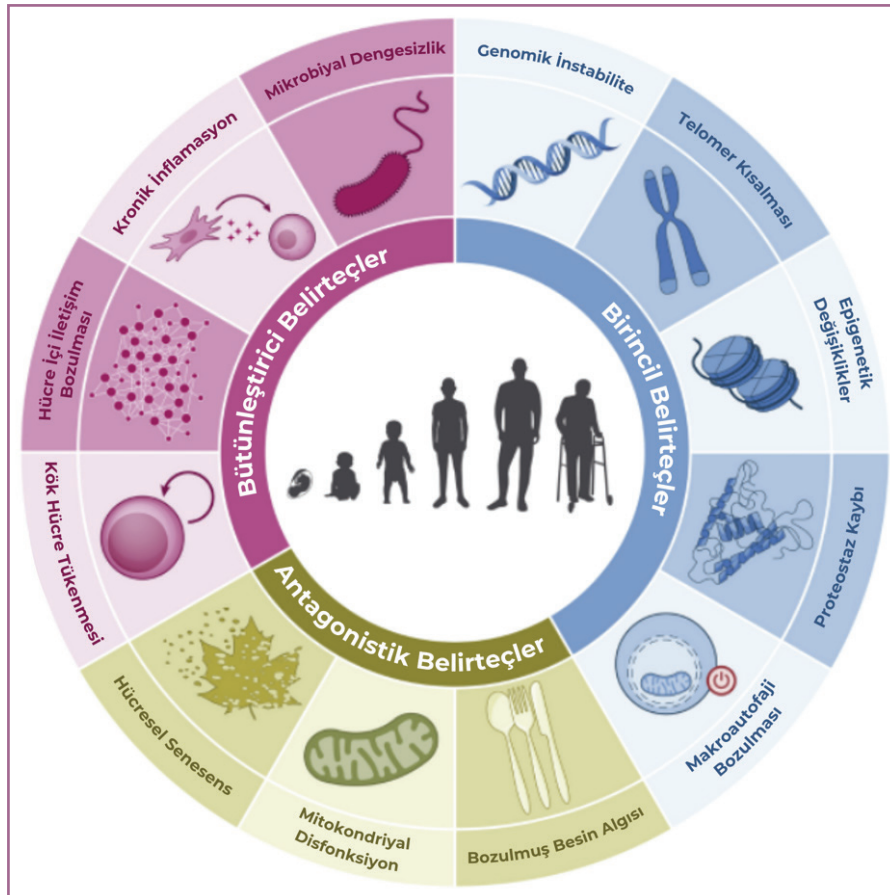
birlikte ve bağlamsal olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak mevcut bilgiler ışığında bu değerlendirmeyi standart ve kesin bir şekilde yapmak henüz mümkün değildir.

HÜCRELER İŞLEVLERİNİ KAYBEDERLERSE NE OLUR?

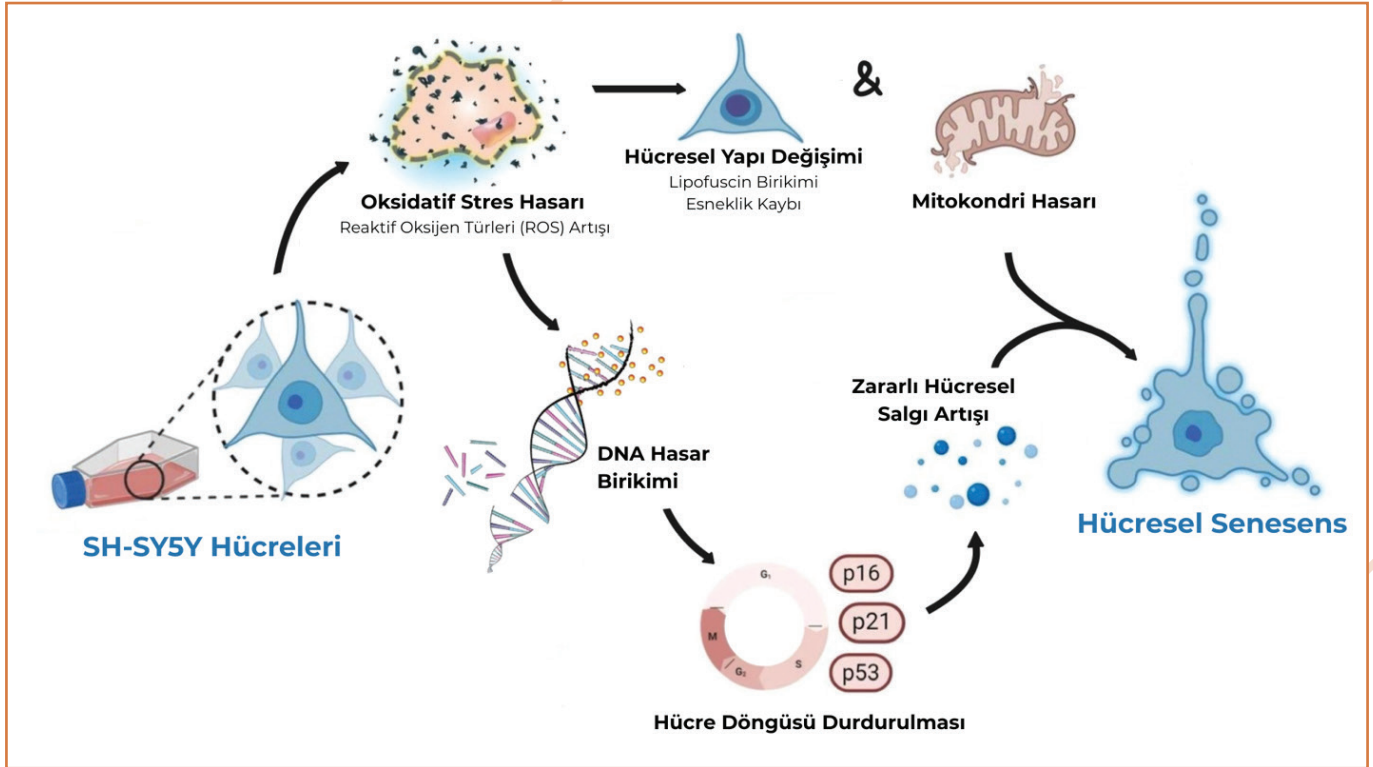
Hücresel senesens, hücrelerin bölünme ve çoğalma yeteneğini kalıcı olarak kaybettiği, ancak metabolik olarak aktif kalmaya devam ettiği kararlı bir hücresel durumdur. Bu hücreler, yalnızca varlıklarını sürdürebilecek düzeyde minimal metabolik aktivite gösterirler. Programlı hücre ölümü mekanizmaları baskılanmıştır ve katkıları sınırlı olmasına rağmen dokuda varlıklarını sürdürmeye devam ederler (McHugh ve Gil, 2017; von Zglinicki, 2024).

Senesens genellikle oksidatif stres, hücresel yorgunluk, mitokondriyal ve DNA hasarı gibi yaşlanma ile ilişkili birden fazla faktörün birikmesi ve hücrenin bu yük ile başa çıkamaması sonucunda doğal olarak ortaya çıkar (Hernandez-Segura vd., 2018). Senesans hücreler yalnızca kendi işlevlerini kaybetmekle kalmaz, aynı zamanda çevrelerindeki hücreleri de etkileyerek zamanla onları da senesense sürükleyebilir. Bu hücreler ortadan kaldırılamadıkları için zamanla vücutta birikerek doku ve organ fonksiyonlarında bozulmaya neden olur (Kumari ve Jat, 2021). Mevcut bilgiler ışığında, hücreler senesense girdikten sonra sağlıklı duruma geri döndürülemez. Senesans hücre birikimi, yaşlanma sürecinde organizmanın işlevsel kapasitesinin azalmasının temel biyolojik nedenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

Nöral doku özelinde değerlendirildiğinde, hücresel senesens yalnızca bireysel hücre fonksiyonlarının kaybına değil, aynı zamanda sinir sistemi düzeyinde daha geniş çaplı etkilerin ortaya çıkmasına yol açar. Bu durum; bilişsel fonksiyonlarda azalma, öğrenme ve hafıza süreçlerinde bozulma ve genel beyin fonksiyonlarında kayıp gibi



Şekil 1. Biyolojik Yaşlanmanın belirteçleri. Kaynak: López-Otín ve ark., 2023'ten uyarlanmıştır.



Şekil 2. Nöral Hücrelerin Senesense Girişi.

yaşlanma ile ilişkili değişimlerin ortaya çıkmasına neden olabilir ve bu süreci hızlandırabilir (Melo dos Santos vd., 2024). Doğrudan nörodejeneratif hastalıklara neden olmasa da, bu hastalıkların ortaya çıkma riskini, şiddetini ve ilerleme hızını önemli ölçüde artırabilir; ayrıca tedavi süreçlerini de zorlaştırabilir (Chou vd., 2023). İki birey karşılaştırıldığında, biyolojik ve hücresel yaşı daha genç olan bireylerin nörodejeneratif hastalıklara yakalanma riskinin daha düşük olması ve hastalık geliştiğinde daha yüksek iyileşme potansiyeli göstermesinin nedenlerinden biri de budur.

UZUN, SAĞLIKLI YAŞAMIN HÜCRESEL SIRRI

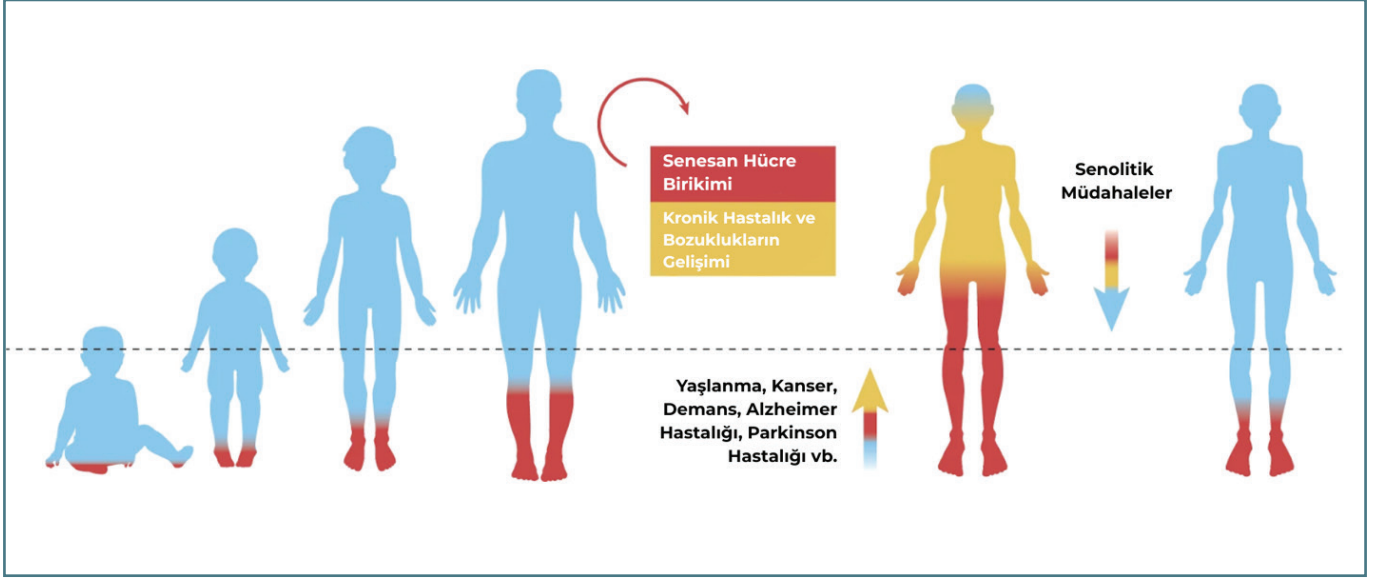
Günümüzde insanlarda hücresel senesens büyük ölçüde kaçınılmaz bir süreç olarak kabul edilmekte ve etkin bir şekilde kontrol edilmesi henüz mümkün olmamaktadır. Ancak bazı canlı türlerinde bu durum farklıdır. Örneğin, "Slow and negligible senescence among testudines" çalışmasında

özellikle kaplumbağalar ve bazı diğer türler incelenmiş; bu türlerin kendi biyolojik mekanizmaları sayesinde senesens hızını belirgin şekilde yavaşlatabildiği, hatta bazı durumlarda ihmal edilebilir düzeylere indirebildiği gösterilmiştir. İncelenen türlerin yaklaşık %75'inde çok yavaş veya ihmal edilebilir düzeyde senesens aktivitesi gözlenmiştir. Bu durumun bu canlıların daha uzun ve sağlıklı yaşam sürelerine sahip olmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca incelenen türlerin %80'inde senesens düzeylerinin insanlara kıyasla oldukça düşük olduğu rapor edilmiştir (da Silva et al., 2022).

Bu bulgular, senesensin biyolojik olarak kaçınılmaz bir süreç olmayabileceğini; aksine organizmanın hasar onarım kapasitesi, çevresel koşullara adaptasyonu ve hücresel denge mekanizmaları tarafından modüle edilebileceğini düşündürmektedir. Bu mekanizmanın insanlarda daha iyi anlaşılması ve kontrol edilmesi durumunda, yaşlanma ve yaşlanma ile ilişkili hastalıkların önlenmesi ve sağlıklı yaşam süresinin uzatılması açısından kritik bir ilerleme sağlanabilir.

SENOLİTİK GELİŞMELER VE KLİNİK POTANSİYEL

Hücresel senesens ile mücadele son yıllarda bilim dünyasında önemli bir araştırma alanı haline gelmiş ve bu doğrultuda yeni yaklaşımlar geliştirilmeye başlanmış ve senolitik ajanlar öne çıkmıştır. Senolitikler; sağlıklı hücrelere zarar vermeden, programlı hücre ölümü mekanizmalarına karşı direnç geliştirmiş senesan hücreleri yeniden apoptoza yönlendirerek bu hücreleri seçici olarak ortadan kaldıracak bileşiklerdir (Kirkland vd., 2017). Preklinik çalışmalar, senolitik müdahalelerin senesan hücre miktarını ve inflamasyonu azaltabildiğini, doku fonksiyonlarını iyileştirebildiğini, hücresel düzeyde gençleşmeyi destekleyebildiğini ve bunların sağlıklı yaşam süresini uzatabileceğini göstermektedir. (Kirkland ve Tchonia, 2020) Bu etkileri nedeniyle senolitikler, yaşlanma ve yaşlanma ile ilişkili hastalıkların tedavisinde umut verici bir terapötik yaklaşımdır.



Şekil 3. Senesans Hücre Birikimi, Etkileri ve Müdahale Yaklaşımı Kaynak: NMN (2023), "What Are Senolytics and How Can They Stifle Aging?" uyarlanmıştır.

Uygulamalarda en çok dikkat çeken senolitik bileşikler arasında fisetin ve kuersetin yer almaktadır (Tavenier vd. 2024, Kirkland vd. 2017). Preklinik bulguların ardından, bu bileşikler klinik araştırmalarda insanlar üzerinde potansiyel tedavi ajanları olarak denenmeye başlanmıştır (Rahmani vd., 2022). Günümüzde senolitikler, yaşlanmaya bağlı inflamasyon, Alzheimer hastalığı ve kanser tedavisi görmüş bireylerde gözlenen erken hücresel yaşlanmanın tedavisi amacıyla klinik araştırmalarda insanlar üzerinde test edilmektedir (Gonzales vd., 2023). Bu çalışmalar henüz erken aşamada olsa da, elde edilen bulgular fisetin ve kuersetin gibi senolitik bileşiklerin insanlarda potansiyel terapötik kullanımını değerlendirmek açısından önemli bir temel oluşturmaktadır.

Bu gelişmeler son derece umut verici olsa da, senolitik yaklaşımların nöral hücresel yaşlanma açısından değerlendirilmesi diğer alanlara kıyasla oldukça sınırlı kalmaktadır. Bunun temel nedenlerinden biri, nöral yaşlanma ve buna eşlik eden senesans hücre birikimi gibi süreçlerin hücresel düzeyde net, standart ve karşılaştırılabilir biçimde ölçülmesinin halen zor olmasıdır. Bu durum, hem mevcut tedavi stratejilerinin geliştirilmesini hem de yeni yaklaşımların optimize edilmesini sınırlayan temel faktörlerden biri olarak öne çıkmaktadır.

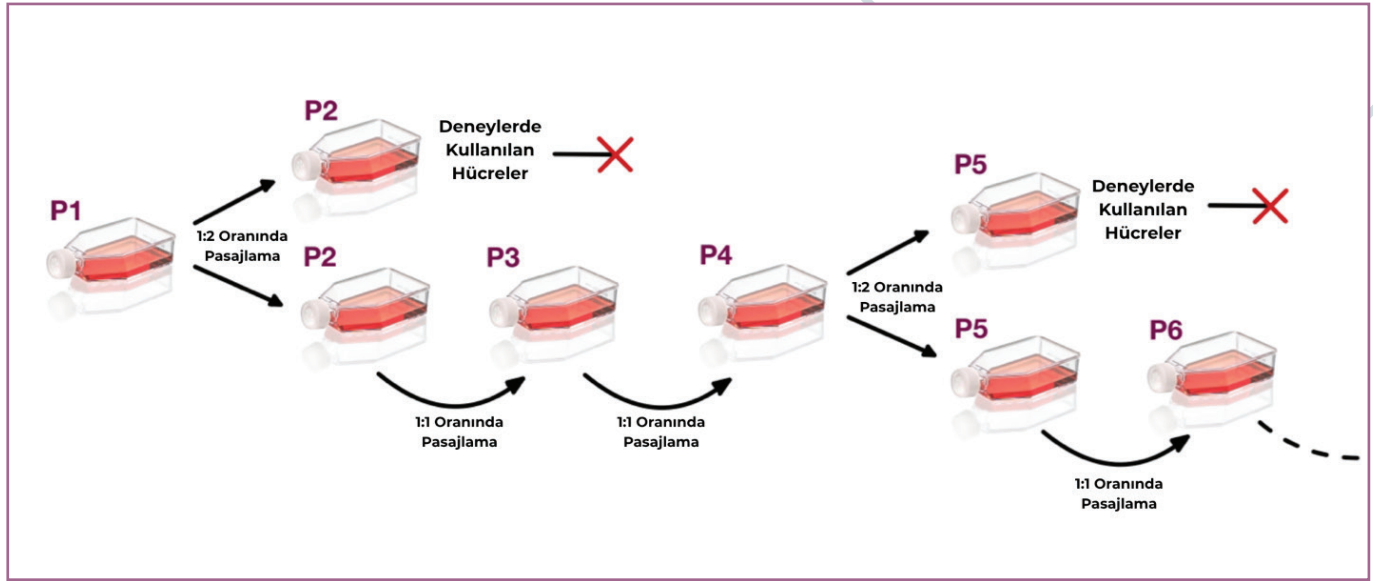
NÖRAL YAŞLANMAYI LABORATUVAR ORTAMINDA ÖLÇEBİLİR MİYİZ?

Bu çalışmada, laboratuvar ortamında nöral hücresel yaşlanmayı inceleyebilmek amacıyla bir model sistem geliştirilmiş ve bu model üzerinde hücrelerin yaşlanma sürecinde geçirdiği mitokondriyal, metabolik, fonksiyonel ve genetik değişimler karakterize edilmiştir. Elde edilen bu çok boyutlu verilerin birlikte değerlendirilmesiyle, nöral yaşlanma ve senesans hücre birikiminin izlenmesine olanak sağlayabilecek güvenilir biyobelirteçlerin belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu yaklaşımın, nöral yaşlanma süreçlerinin hücresel düzeyde daha derinlemesine anlaşılmasına katkı sağlaması; aynı zamanda senolitik müdahalelerin ve potansiyel tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, optimize edilmesi ve hücresel düzeyde değerlendirilmesi için bir araştırma platformu sunması amaçlanmaktadır.

HÜCRESEL DÜZEYDE NÖRAL YAŞLANMA MODELİ

Nöral Yaşlanma sürecini hücresel düzeyde inceleyebilmek amacıyla bir Nöral hücresel yaşlanma modeli geliştirilmiştir. Bu model için, laboratuvar ortamında nöronal fonksiyon ve nörodejenerasyon çalışmalarında yaygın olarak kullanılan, insan kökenli bir nöroblastoma hücre hattı olan SH-SY5Y hücreleri tercih edilmiştir. Bu hücreler; mitokondriyal aktivite, hücreler arası sinyal iletimi ve oksidatif stres yanıtları gibi özellikler açısından insan nöronlarına benzerlik göstermektedir. Ayrıca nöronlara özgü bazı belirteçleri ifade etmeleri nedeniyle, nöral süreçlerin ve yaşlanma ile ilişkili değişimlerin incelenmesi için uygun bir model oluşturmaktadır.

Bu model kapsamında, SH-SY5Y hücreleri düz tabanlı kültür flasklarında büyütülmüştür. Hücreler çoğalıp flask yüzeyini tamamen kapladığında (konfluent), mevcut pasajlarını (yaşlarını) tamamladıkları kabul edilmiştir. Bu noktada hücreler flasktan ayrılarak yeni ve kullanılmamış bir flaska daha düşük yoğunlukta aktarılmış ve yeniden çoğalmaya bırakılmıştır. Bu işleme "pasajlama" adı verilmektedir. Hücreler her



Şekil 4. Seri Pasajlama ve Hücre Kültürü Büyütme ve Yaşlanma Süreci, Etkileri ve Müdahale Yaklaşımları.

konfluens seviyesine ulaşıp yeni bir flaska aktarıldığında pasaj numarası bir artar; dolayısıyla hücrelerin "yaşı" da artmış kabul edilir. Örneğin, P15 olarak tanımlanan hücreler, 15 kez pasajlanmış hücreleri ifade etmektedir.

Bu süreç boyunca hücreler, büyüme ve çoğalma için gerekli temel koşullar dışında herhangi bir dış etken, kimyasal müdahale veya yapay stres uygulanmadan, mümkün olduğunca doğal ortamlarında gelişmeye bırakılmıştır. Hücreler her konfluens seviyesine ulaştığında aynı işlem tekrarlanarak ardışık pasajlar elde edilmiştir. Yaşlanma sürecini incelemek amacıyla hücreler P2, P5 ve P15 noktalarında toplanmış ve her bir grup üzerinde aynı deneysel analizler gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar hücrelerin pasaj ilerledikçe, yani "yaşları arttıkça" nasıl değiştiğini görmek amacıyla farklı pasaj grupları arasında karşılaştırılmıştır.

NÖRAL YAŞLANMA MODELİ: HÜCRESEL METABOLİZMA

Nöral yaşlanmanın hücresel metabolizma üzerindeki etkilerini değerlendirebilmek amacıyla, hücrelerde oksidatif stres ve se-

nesens düzeylerini belirlemek için ROS ve -galaktozidaz analizleri gerçekleştirilmiştir. Reaktif oksijen türleri (ROS), hücresel metabolizmanın doğal bir yan ürünü olarak oluşan ve özellikle mitokondriyal aktivite ile yakından ilişkili reaktif moleküllerdir. ROS seviyeleri; mitokondriyal fonksiyon bozulduğunda, enerji üretim süreçleri verimsizleştiğinde ve hücresel stres arttığında yükselir (Davalli vd., 2016). Bu artış, hücre içinde biriken hasarın ve yaşlanma sürecinin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. -galaktozidaz aktivitesi, hücresel senesensin yaygın olarak kullanılan bir belirteçidir. Normalde düşük seviyelerde bulunan bu aktivite, hücreler senesense girdiğinde belirgin şekilde artar (Hernandez-Segura vd., 2018). Ancak, -galaktozidaz tek başına yeterince spesifik bir gösterge değildir. Çünkü bu aktivite yalnızca senesense bağlı olarak değil, farklı hücresel stres durumlarında da artış gösterebilir. Bu nedenle, senesans sürecinin daha güvenilir bir şekilde değerlendirilebilmesi için -galaktozidaz aktivitesi, hücresel stresin önemli bir göstergesi olan ROS düzeyleri ile birlikte analiz edilmiştir. ROS hücre içinde biriken hasarı ve metabolik stres durumunu yansıtırken, -galaktozidaz senesense girmiş hücrelerin varlığını göstermektedir. Bu iki parametrenin birlikte değerlendirilmesi, nöral yaşlanma sürecinin hem nedenlerini hem de sonuçlarını daha

kapsamlı bir şekilde ortaya koymayı mümkün kılmaktadır.

Elde edilen bulgular, hücrelerin uzun süreli pasajlanmaya bağlı olarak kronolojik anlamda yaşlanmasına rağmen, bu durumun metabolik fonksiyonlar veya senesens ile ilişkili fenotiplerde ölçülebilir bir değişime karşılık gelmediğini göstermiştir. P15 hücreleri ROS düzeyleri ve -galaktozidaz aktivitesi açısından P2 hücreleri ile benzer seviyelerde kalmıştır. Bu sonuç başlangıçtaki beklentiler ile çelişmektedir. Yaşlanma süreci ile birlikte mitokondriyal hasarın artması, buna bağlı olarak ROS üretiminin yükselmesi ve senesens birikiminin belirginleşmesi beklenirken, bu parametrelerde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Bu durum, geliştirilen model sisteminde hücre popülasyonunun zamanla doğal bir seçilime uğrayarak, daha sağlıklı ve metabolik olarak dengeli hücrelerin baskın hale gelmiş olabileceğini düşündürmektedir.

SH-SY5Y hücreleri flask yüzeyine tutunarak büyür ve çoğalırlar. Fiziksel olarak zayıflayan veya ölen hücreler tutunma yeteneklerini kaybedebilirler, bunun sonucunda, flasksın tabanına yapışık kalmak yerine artık tutunamadıklarından dolayı büyümeleri için gerekli olan sıvı ortam içerisinde yüzmeye başlayabilirler. Hücreleri büyütürken belli aralıklarla bu sıvı



ortamın değiştirilip taze ortam konması gereklidir. Normal şartlar altında sıvı ortam flasktan çıkartıldığı zaman hücreler tabana yapışık oldukları için bundan etkilenmezler. Ancak tutunamayan kötü durumdaki veya ölü hücreler sıvıda yüzer durumda oldukları için sıvı değişimi yapılırken eski sıvıyla birlikte atılmak zorunda kalınır. Bu, hücreler büyütülürken normal bir durumdur. Ancak spesifik olarak bizim araştırmamızda bu durumun yaşlanırken fiziksel ve metabolik olarak sağlıklarını koruyan, bununla birlikte zemine yapışık olarak kalan hücrelerin seçimini sağlamış olabileceği düşünülmektedir. Başka bir deyişle, hücreler kronolojik olarak yaşlanmaya devam ederken, fonksiyonel açıdan daha kararlı bir alt popülasyonun korunmuş olabileceği öne sürülebilir. Bununla birlikte artık modelimiz sadece yaşlanmanın değil, sağlıklı yaşlanmanın ve hücresel rejuvenasyonun ve hayatta kalmanın biyobelirteçlerini ölçmeye başlamış olabilir.

NÖRAL YAŞLANMA MODELİ: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Fonksiyonel düzeyde gözlenen bu bulguların altında yatan mekanizmaları daha iyi anlayabilmek amacıyla, nöral yaşlanma sürecine eşlik eden moleküler değişimler gen ekspresyon analizleri ile değerlendirilmiştir. Bu kapsamda, hücresel fonksiyonların farklı yönlerini temsil eden geniş bir gen paneli incelenmiştir. Bu genler; hücre içi kalsiyum sinyalleme, mitokondriyal fonksiyon, hücre döngüsü ilerlemesi, hücre sağkalımı, DNA onarımı, hücresel yapı ve senesens gibi biyolojik yaşlanmaya katkı sağlayan mekanizmalarla ilişkili oldukları için seçilmişlerdir. Özellikle hücre içi kalsiyum sinyalleme, mitokondriyal aktivite ile yakından bağlantılı olması nedeniyle, hücresel metabolizma ve stres yanıtlarının değerlendirilmesinde önemli bir paramet-

re olarak ele alınmıştır. Seçilen genlerin ekspresyon düzeyleri, farklı yaşlanma aşamalarını temsil eden P2, P5 ve P15 hücrelerinde incelenmiş ve bu süreç boyunca oluşan değişimler karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Genler fonksiyonlarına göre değerlendirilmiştir. Hücre içi kalsiyum sinyalleme ile ilişkili genlerde ekspresyon düzeylerinin yüksek pasajlarda (yaşlı hücrelerde), erken pasajlara (genç hücrelere) kıyasla katlanarak arttığı belirlenmiştir. Bu genlerden, hücreler yaşlandıkça en düşük ekspresyon artışı gösteren gen yaklaşık 5 kat, en yüksek artışı gösteren gen ise yaklaşık 50 kat artmıştır. Benzer şekilde; genomik kararlılık ve telomer bütünlüğü, hücre döngüsü ve proliferasyon ile hücre sağkalımı ve stres adaptasyonu ile ilişkili gen gruplarında da yaşlı hücrelerde büyük bir ekspresyon artışı saptanmıştır. Bu genlerden hücreler yaşlandıkça en düşük ekspresyon artışı gösteren gen yaklaşık 2 kat, en yük-



sek artışı gösteren gen ise yaklaşık 140 kat artmıştır. Tüm bu değişimlerin pasaj ilerledikçe doğrusal bir eğilim gösterdiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir.

Daha önce açıklandığı üzere, ileri pasajlardaki hücreler daha uzun süre kültürde kalmış olmalarına rağmen metabolik olarak genç hücrelere büyük ölçüde benzer kalmıştır. Buna karşın, hücre içi kalsiyum sinyalleme, genomik kararlılık, telomer bütünlüğü, proliferasyon, hücre sağkalımı ve stres adaptasyonu ile ilişkili genlerde gözlenen anlamlı, büyük ve doğrusal artış, bu mekanizmaların yaşlanma süreci boyunca artan bir aktivite gösterdiğine işaret etmektedir. Metabolik parametrelerin beklenmedik bir şekilde kararlı kalması ile birlikte değerlendirildiğinde, ekspresyon artışının hücresel metabolik fonksiyonların korunmasına yönelik dengeleyici bir yanıt olabileceği düşünülmektedir. Hücrelerin yaşlanmaya pasif bir şekilde maruz kalmak

yerine, artan yaşa karşı aktif olarak adaptasyonu, hayatta kalımı destekleyebilecek ve hücresel metabolizmanın sağlığını koruyabilecek mekanizmaları, ilişkili genlerin ekspresyonlarını arttırarak olabileceği düşünülmektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada incelenen genler, ilk kez nöral hücresel yaşlanma bağlamında sistematik ve bütüncül bir şekilde değerlendirilmiştir. Gen profilleri, genç ve yaşlı hücreler karşılaştırıldığında büyük ve tutarlı ekspresyon artışı göstermiş, bu artış ile pasajların ilerlemesi arasında doğrusal bir ilişki saptanmış ve bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla gözlenen yüksek ekspresyon artışının hücresel yaşlanma ile paralel olarak gerçekleştiği ve bu süreçle güçlü bir ilişki gösterdiği ortaya konmuştur. Ayrıca bu verilerin nöral hücrelerden elde edilmiş olması, bulguların spesifik olarak nöral hücresel yaşlanma ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.

Aynı model üzerinde, nöral hücrelerin yaşlandıkça metabolik anlamda düşüş göstermeyip genç hücrelerle benzer bir profil sergilediği ve metabolik olarak "genç" kaldığı göz önünde bulundurulduğunda, bahsedilen gen ekspresyon profillerinin sağlıklı nöral yaşlanma ve hücresel rejenerasyon süreçlerini yansıtabilecek güçlü biyobelirteç adayları oldukları düşünülmektedir. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, modelimizdeki nöral hücrelerin pasif bir şekilde yaşlanmadığı; aksine artan hücresel yaşa karşı koordineli moleküler adaptasyonlar geliştirdiği anlaşılmaktadır. Oluşturulan modelin pasajlama süreci boyunca normal kültür koşulları altında fiziksel ve metabolik olarak flask tabanına tutunarak büyüyecek kadar sağlıklı olmayan hücreleri elimine ederken; metabolik ve fiziksel olarak daha yetkin olan ve flask tabanına tutunabilen hücrelere karşı seçim gösterdiği düşünülmektedir. Böylece nöral hücresel yaşlanma modelimizin "sağlıklı yaşlanan" hücre popülasyonlarını korurken, daha kırılgan veya disfonksiyonel hücreleri elimine ediyor olabileceği keşfe-

dilmiştir. Dolayısıyla deneyler, doğal olarak seçim geçirmiş, metabolik olarak "genç" kalmayı başarmış olan hücre popülasyonu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle, başlangıçta nöral yaşlanmaya ait biyobelirteçlerin belirlenmesi hedeflenmiş olsa da, elde edilen bulgular bu modelin yaşlanmayı değil, "sağlıklı nöral yaşlanma"yı temsil eden biyobelirteçlerin tanımlanmasına olanak sağladığını göstermektedir.

Laboratuvarımızda bu çalışmayı genişletmek amacıyla, nöral yaşlanma modeli daha ileri pasajlara taşınmakta ve aynı deneyler daha yaşlı hücrelerde (P25 ve P35) tekrarlanarak sonuçların daha geniş bir zaman ölçeğinde değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Bu kapsamda, hücreler daha ileri yaşlara ulaştığında gözlenen bu adaptif yanıtların nasıl değişeceği önemli bir araştırma konusu olarak öne çıkmaktadır. Aynı zamanda, daha önce bahsedilen senolitik ajanların bu biyobelirteçler üzerindeki etkilerini incelemeye yönelik çalışmalar da yürütülmektedir. Elde edilecek bulguların desteğiyle, seçilen biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesi ve senolitik müdahaleler ile nasıl değiştikleri analiz edilerek daha bütüncül bir çerçevede sunulması planlanmaktadır. Bu yaklaşımın, nöral yaşlanma ve senesens süreçlerinin hücresel düzeyde daha derinlemesine anlaşılmasına, bu mekanizmalara yönelik daha güvenilir biyobelirteçlerin belirlenmesine ve senolitik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca bu modelin, yaşlanmanın yalnızca dejeneratif ve negative bir süreç olarak değil, aynı zamanda adaptif ve sağlıklı yaşlanma mekanizmalarıyla birlikte değerlendirilmesine olanak tanıyarak alana yeni bir perspektif sunabileceği öngörülmektedir.