

BÖLÜM 4

ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ VE FERROPTOZİS

Tuba ÖZCAN METİN¹
Ahmet TÜRK²

GİRİŞ

Hücre ölümü, organizmadaki fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde ve patolojik durumların gelişiminde önemli bir rol oynar. Son yıllarda, apoptoz, nekroz ve otofajiden farklı bir hücre ölüm şekli olarak tanımlanan ferroptozis, demir birikimi ve lipid oksidasyonundaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar; çok sayıda protein ve sinyal yolunun etkileşimi ile ilerler ve glutatyon peroksidaz 4'ün (GPX4) inaktivasyonu ile reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimini indükleyerek hücre ölümüne yol açar (1,2).

Hücre içinde homeostatik koşulların korunmasında başlıca rol oynayan organellerden biri olan endoplazmik retikulum (ER), translasyon sonrası modifikasyonların primer yeri olmasının yanı sıra; lipid metabolizması, redoks dengesi ve kalsiyum deposu gibi önemli fonksiyonları da yürütmektedir. Düzgün işleyen protein katlanma mekanizması sayesinde proteinler doğru konumlarına taşınırken, yanlış katlanmış veya katlanmamış proteinlerin birikmesi hücre homeostazı bozarak endoplazmik retikulum (ER) stresini tetikler. ER stresini önlemek ve işleyişi yeniden sağlamak amacıyla, katlanmamış protein yanıtı (UPR) olarak adlandırılan adaptif bir program devreye girer. Ancak, UPR'nin düzenleme kapasitesinin aşılması durumunda, hücre fonksiyon bozuklukları ve hücre ölümü sıklıkla meydana gelir (3).

¹ Doç. Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD., tubaozcanmetin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0624-026X

² Dr. Öğr. Üyesi, Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD., ahmet.turk.adyu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0903-3522

rek PERK-eIF2 α -CHOP ve PERK-Nrf2-HO-1 sinyallerini devreye sokmaktadır. HO-1 ekspresyonundaki artış, demir yüklenmesini kolaylaştırarak ferroptozisin başlatılmasında rol oynar; bu mekanizmalar, esculini kolorektal kanser tedavisinde ferroptozis ve ER stresini eşzamanlı modüle eden güçlü bir terapötik aday hâline getirmektedir (35).

SONUÇ

ER stresi ile ferroptozis arasındaki etkileşim, hastalıkların seyrini etkileyerek yeni terapötik fırsatlar ortaya sunmaktadır; ancak ferroptozisin doku ve hücre tiplerine özgü düzenlenmesi, anti-ferroptotik yolların diğer antioksidan sistemlerle entegrasyonu ve kombinasyon tedavilerinin etkinliği yeterince aydınlatılamamıştır. Klinik biyobelirteçlerin doğrulanmamış olması ve çeşitli hastalıklarda ferroptozis mekanizmalarının tam olarak haritalanmamış olması, bu alandaki bilgi boşluklarını ve terapötik geliştirme potansiyelini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Lee YS, Lee DH, Choudry HA, et al. Ferroptosis-Induced Endoplasmic Reticulum Stress: Cross-talk between Ferroptosis and Apoptosis. *Molecular Cancer Research*. 2018;16(7):1073-1076. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0055.
2. Zhang J, Guo J, Yang N, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated cell death in liver injury. *Cell Death & Disease*. 2022;13(12):1051. doi: 10.1038/s41419-022-05444-x.
3. Merighi A, Lossi L. Endoplasmic Reticulum Stress Signaling and Neuronal Cell Death. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(23):15186. doi: 10.3390/ijms232315186.
4. Yang J, Wang Y, Liu F, et al. Crosstalk between ferroptosis and endoplasmic reticulum stress: A potential target for ovarian cancer therapy (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2025;55(6):97. doi: 10.3892/ijmm.2025.5538.
5. Guo Z, Chi R, Peng Y, et al. The Role and Interactive Mechanism of Endoplasmic Reticulum Stress and Ferroptosis in Musculoskeletal Disorders. *Biomolecules*. 2024;14(11):1369. doi: 10.3390/biom14111369.
6. Zhai T, Wang B, Shi C, et al. The Interplay Between Endoplasmic Reticulum Stress and Ferroptosis in Neurological Diseases. *Neurochemical Research*. 2025;50(2):99. doi: 10.1007/s11064-025-04348-4.
7. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060-1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
8. Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death & Disease*. 2020;11(2):88. doi: 10.1038/s41419-020-2298-2.
9. Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;73(1):79-94. doi: 10.1007/s00018-015-2052-6.
10. Celik C, Lee SYT, Yap WS, et al. Endoplasmic reticulum stress and lipids in health and diseases. *Progress in Lipid Research*. 2023;89:101198. doi: 10.1016/j.plipres.2022.101198.
11. Szymański J, Janikiewicz J, Michalska B, et al. Interaction of Mitochondria with the Endoplasmic Reticulum and Plasma Membrane in Calcium Homeostasis, Lipid Trafficking and Mitochondrial Structure. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(7):1576. doi: 10.3390/

ijms18071576.

12. Huang M, Wang Y, Wu X, et al. Crosstalk between Endoplasmic Reticulum Stress and Ferroptosis in Liver Diseases. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*. 2024;29(6):221. doi: 10.31083/j.fbl2906221.
13. Sano R, Reed JC. ER stress-induced cell death mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013;1833(12):3460-3470. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.028.
14. Zarrella S, Miranda MR, Covelli V, et al. Endoplasmic Reticulum Stress and Its Role in Metabolic Reprogramming of Cancer. *Metabolites*. 2025;15(4):221. doi: 10.3390/metabo15040221.
15. Borawski B, Malyszko J. Adv Med Sci. Iron, ferroptosis, and new insights for prevention in acute kidney injury. *Advances in Medical Sciences*. 2020;65(2):361-370.
16. Long HZ, Cheng Y, Zhou ZW, et al. The key roles of organelles and ferroptosis in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research*. 2022;100(6):1257-1280. doi: 10.1002/jnr.25033.
17. Long D, Mao C, Huang Y, et al. Ferroptosis in ulcerative colitis: Potential mechanisms and promising therapeutic targets. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024;175:116722. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116722.
18. Prasad MK, Mohandas S, Kunka Mohanram R. Role of ferroptosis inhibitors in the management of diabetes. *Biofactors*. 2023;49(2):270-296. doi: 10.1002/biof.1920.
19. Ao Q, Hu H, Huang Y. Ferroptosis and endoplasmic reticulum stress in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1438803. doi: 10.3389/fimmu.2024.1438803.
20. Zhai T, Wang B, Shi C, et al. The Interplay Between Endoplasmic Reticulum Stress and Ferroptosis in Neurological Diseases. *Neurochemical Research*. 2025;50(2):99. doi: 10.1007/s11064-025-04348-4.
21. Wang L, Liu Y, Du T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc. *Cell Death & Differentiation*. 2020;27(2):662-675. doi: 10.1038/s41418-019-0380-z.
22. He Z, Shen P, Feng L, et al. Cadmium induces liver dysfunction and ferroptosis through the endoplasmic stress-ferritinophagy axis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2022;245:114123. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.114123.
23. Yousaf S, Arshad M, Raza M, et al. Targeting mitochondrial damage and ER stress to inhibit ferroptosis in cadmium-induced nephrotoxicity. *Toxicology Reports*. 2025;15:102082. doi: 10.1016/j.toxrep.2025.102082.
24. Fan X, Xu M, Ren Q, et al. Downregulation of fatty acid binding protein 4 alleviates lipid peroxidation and oxidative stress in diabetic retinopathy by regulating peroxisome proliferator-activated receptor γ -mediated ferroptosis. *Bioengineered*. 2022;13(4):10540-10551. doi: 10.1080/21655979.2022.2062533.
25. Zhong P, Li L, Feng X, et al. Neuronal ferroptosis and ferroptosis-mediated endoplasmic reticulum stress: Implications in cognitive dysfunction induced by chronic intermittent hypoxia in mice. *International Immunopharmacology*. 2024;138:112579. doi: 10.1016/j.intimp.2024.112579.
26. Lee YS, Lee DH, Choudry HA, et al. Ferroptosis-Induced Endoplasmic Reticulum Stress: Cross-talk between Ferroptosis and Apoptosis. *Molecular Cancer Research*. 2018;16(7):1073-1076. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0055.
27. Xu M, Tao J, Yang Y, et al. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis. *Cell Death & Disease*. 2020;11(2):86. doi: 10.1038/s41419-020-2299-1.
28. Han Y, Hao G, Han S, et al. Polydatin ameliorates early brain injury after subarachnoid hemorrhage through up-regulating SIRT1 to suppress endoplasmic reticulum stress. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1450238. doi: 10.3389/fphar.2024.1450238.
29. Wang S, Xu F, Liu H, et al. Suppressing Endoplasmic Reticulum Stress Alleviates LPS-Induced Acute Lung Injury via Inhibiting Inflammation and Ferroptosis. *Inflammation*. 2024;47(4):1067-1082. doi: 10.1007/s10753-023-01962-8.
30. Guan Q, Wang Z, Hu K, et al. Melatonin Ameliorates Hepatic Ferroptosis in NAFLD by Inhibiting ER Stress via the MT2/cAMP/PKA/IRE1 Signaling Pathway. *International Journal of*

- Biological Sciences*. 2023;19(12):3937-3950. doi: 10.7150/ijbs.85883.
31. Wang Y, Wu S, Li Q, et al. Pharmacological Inhibition of Ferroptosis as a Therapeutic Target for Neurodegenerative Diseases and Strokes. *Advanced Science*. 2023;10(24):e2300325. doi: 10.1002/advs.202300325.
 32. Wei Z, Xie Y, Wei M, et al. New insights in ferroptosis: Potential therapeutic targets for the treatment of ischemic stroke. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:1020918. doi: 10.3389/fphar.2022.1020918.
 33. Borawski B, Malyszko J. Iron, ferroptosis, and new insights for prevention in acute kidney injury. *Advances in Medical Sciences*. 2020;65(2):361-370. doi: 10.1016/j.advms.2020.06.004.
 34. Liang Y, Qiu S, Zou Y, et al. Targeting ferroptosis with natural products in liver injury: new insights from molecular mechanisms to targeted therapies. *Phytomedicine*. 2024;122:155134. doi: 10.1016/j.phymed.2023.155134.
 35. Ji X, Chen Z, Lin W, et al. Esculin induces endoplasmic reticulum stress and drives apoptosis and ferroptosis in colorectal cancer via PERK regulating eIF2 α /CHOP and Nrf2/HO-1 cascades. *Journal of Ethnopharmacology*. 2024;328:118139. doi: 10.1016/j.jep.2024.118139.