

Bölüm 1

Stres ve Sistemik Yangı: Sağlık ve Hastalıklarda Yin-Yang Dinamiği

Çeviri: Dr. Cüneyt TAMAM

Özet

Psikonöroimmünoloji (PNI) alanında yapılan çalışmalar “tüm ruh-beden sistemine” daha derin bir bakış sağlamıştır. “Yin-Yang” dinamiğinin kavramsal çatısı türünde karmaşık uyumcul sistemlerin (CAS’lar) sistem biyolojisi modelleri daha verimli bir koruma ve tedavi için sistem-tabanlı biyobelirteç ve hedefleri belirlemede yararlı olabilir. Yin-Yang dinamik dengesindeki bozulmalar stres, yangı ve uykusuzluk, Alzheimer hastalığı, şişmanlık, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, deri rahatsızlıkları ve kanser dahil çeşitli rahatsızlıklar ile sonuçlanabilir. Moleküler ve hücresel düzeylerde, sitokin yolları, mitokondri ağları, redoks sistemleri ve çeşitli işaretleşme yollarındaki dengesizlikler sistemik yangıya katkıda bulunabilir. Sinir sisteminde, Yin ve Yang, yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklardaki ilerletici ve geriletici süreçler arasındaki dinamik beraberliği temsil ediyor olabilir. Kalbin örselenmesine verilen yanıtlarda yangı-yandaşı ve yangı-karşıtı sitokin ağları arasındaki Yin-Yang dinamik dengesi kritik rol oynar. Kanser konusunda yapılan çalışmalar Yin-Yang dinamiklerinin bağışıklık sisteminin tümörisidal ve tümörijenik etkinliklerindeki önemini ortaya çıkartmıştır. Stresin indükte ettiği nöroimmün dengesizlik atopik dermatit ve psoriasis de içeren kronik deri rahatsızlıklarında da esas rol oynar. Bütünsel bir çatı içinde ele alınırsa Yin-Yang dinamiklerinin restorasyonu dinamik sistem tıbbının amacı haline dönüşebilir.

Anahtar sözcükler Karmaşık uyumcul sistemler, Dinamik tıp, Bağışıklık, Yangı, Ruh-beden, Psikonöroimmünoloji, Stres, Sistem biyolojisi, Sistem tıbbı, Yin-Yang.

1. Karmaşık Uyumcul Sistemlerde Yin-Yang Dinamikleri: Kavramsal Çatı

Psikonöroimmünoloji (PNI) konulu çalışmalar dinamik sistem tıbbının inşası için “tüm ruh-beden sistemine” daha derinlemesine bir bakış sağlayacaktır [1, 2]. Sistem biyolojisi ve PNI’deki devrimci yaklaşımlar, hastalığın “köklerini”, yani holistik sistemdeki disfonksiyon ve dengesizlikleri tanımamızı sağlayacaktır. Bu tür yaklaşımlar, çoğu kez hoş olmayan sonuçlara götüren, hastalıklarla patojenleri veya tümör hücrelerini öldürerek savaşı, indirgeyici-tabanlı yöntemlerin yerini alabilecektir.

yaşam tarzı ve psikolojik koşullardaki dengesizlikler anksiyete, depresyon ve uykusuzluk dahil çeşitli sorunlara yol açabilir.

Sistem düzeylerinde nöroimmün sistemler, HPA eksen, MGB eksen ve metabolik sistemlerdeki dengesizlik ve işlev bozuklukları şişmanlık, diyabet, kalb hastalığı, deri hastalıkları ve kanserle sonuçlanabilir (bkz.Şekil 1). Moleküler ve hücre düzeylerde, sitokin yolları, mitokondriyal işlevler, redoks sistemleri ve çeşitli işaretleme ağlarındaki dengesizlikler sistemik yangıya katkıda bulunabilir.

Ek olarak, her bir uzamsal düzlem veya zaman cetvelindeki dengesizlik ve değişiklikler diğer düzeylerdeki koşullarla etkileşim bunları etkileyebilir ve çeşitli geri- ve ileri-bildirim ilmekleri oluşturabilir. Örneğin, sistemik yangı ve bununla ilintili yollar, depresyondan diyabete kadar değişen geniş bir hastalık grubunda iş yapan temel mekanizmalardır (bkz.Şekil 1).

Bu dengesizlik ve değişiklikler aynı zamanda sisteme dayalı biyobelirteçler ve terapötik hedefler için de aday niteliği taşır. Bu tür tümleştirici bir çatı kullanılarak Yin-Yang dinamik dengeleminin restorasyonu dinamik sistemik tıbbın birincil amacı haline alabilir [1, 2].

Kaynaklar

1. Yan Q (2014) From pharmacogenomics and systems biology to personalized care: a framework of systems and dynamical medicine. *Methods Mol Biol* 1175:3–17
2. Yan Q (2017) Toward dynamical systems medicine: personalized and preventive strategies. *Pers Med* 14:377–380
3. Goldman AW, Burmeister Y, Cesnulevicius K et al (2015) Bioregulatory systems medicine: an innovative approach to integrating the science of molecular networks, inflammation, and systems biology with the patient's autoregulatory capacity? *Front Physiol* 6:225
4. Yan Q (2016) Psychoneuroimmunology: systems biology approaches to mind-body medicine. Springer, New York
5. Elisei C, de Castro AP (2017) Insight into role of microbiota-gut-brain peptides as a target for biotechnology innovations. *Front Biosci (Elite Ed)* 9:76–88
6. Vida C, Gonza'lez EM, De la Fuente M (2014) Increase of oxidation and inflammation in nervous and immune systems with aging and anxiety. *Curr Pharm Des* 20:4656–4678
7. Sturmberg JP, Bennett JM, Picard M, Seely AJE (2015) The trajectory of life. Decreasing physiological network complexity through changing fractal patterns. *Front Physiol* 6:169
8. Selfridge JM, Gotoh T, Schiffhauer S et al (2016) Chronotherapy: intuitive, sound, founded .but not broadly applied. *Drugs* 76:1507–1521
9. Yan Q (2012) The role of psychoneuroimmunology in personalized and systems medicine. *Methods Mol Biol* 934:3–19
10. Blackman MA, Yates JL, Spencer CM et al (2014) The Yin and Yang of inflammation. *Curr Mol Med* 14:1238–1243
11. Lee SJ, Park SH, Chae H (2016) Biopsychological structure of Yin-Yang using Clo-ninger's temperament model and Carver and White's BIS/BAS scale. *PeerJ* 4:e2021
12. Poupot M, Turrin C-O, Caminade A-M et al (2016) Poly(phosphorhydrazone) dendrimers: Yin and Yang of monocyte activation for human NK cell amplification applied to immunotherapy against multiple myeloma. *Nanomedicine* 12:2321–2330
13. Torterolo P, Chase MH (2014) The hypocretins (orexins) mediate the "phasic" components of REM sleep: a new hypothesis. *Sleep Sci* 7:19–29
14. Kirszenblat L, van Swinderen B (2015) The Yin and Yang of sleep and attention. *Trends Neurosci* 38:776–786

15. Wright KP, Drake AL, Frey DJ et al (2015) Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain Behav Immun* 47:24–34
16. Motivala SJ, Tomiyama AJ, Ziegler M et al (2009) Nocturnal levels of ghrelin and leptin and sleep in chronic insomnia. *Psychoneuroendocrinology* 34:540–545
17. Madonna R, Novo G, Balistreri CR (2016) Cellular and molecular basis of the imbalance between vascular damage and repair in ageing and age-related diseases: as biomarkers and targets for new treatments. *Mech Ageing Dev* 159:22–30
18. Bai G, Pfaff SL (2011) Protease regulation: the Yin and Yang of neural development and disease. *Neuron* 72:9–21
19. Jiang J, Dingledine R (2013) Prostaglandin receptor EP2 in the crosshairs of antiinflammation, anti-cancer, and neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci* 34:413–423
20. Baudry M, Bi X (2016) Calpain-1 and calpain-2: the Yin and Yang of synaptic plasticity and neurodegeneration. *Trends Neurosci* 39:235–245
21. Baker DJ, Jin F, van Deursen JM (2008) The Yin and Yang of the Cdkn2a locus in senescence and aging. *Cell Cycle* 7:2795–2802
22. Czeh M, Gressens P, Kaundl AM (2011) The Yin and Yang of microglia. *Dev Neurosci* 33:199–209
23. Owens R, Grabert K, Davies CL et al (2017) Divergent neuroinflammatory regulation of microglial TREM expression and involvement of NF- κ B. *Front Cell Neurosci* 11:56
24. Shen Y, Meri S (2003) Yin and Yang: complement activation and regulation in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 70:463–472
25. Cilia R, van Eimeren T (2011) Impulse control disorders in Parkinson's disease: seeking a roadmap toward a better understanding. *Brain Struct Funct* 216:289–299
26. Falk T, Gonzalez RT, Sherman SJ (2010) The Yin and Yang of VEGF and PEDF: multifaceted neurotrophic factors and their potential in the treatment of Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 11:2875–2900
27. Serviddio G, Romano AD, Greco A et al (2009) Frailty syndrome is associated with altered circulating redox balance and increased markers of oxidative stress. *Int J Immunopathol Pharmacol* 22:819–827
28. Chen Y-J, Lin C-L, Li C-R et al (2016) Associations among integrated psychoneuroimmunological factors and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 74:342–349
29. Sun Z, Lazar MA (2013) Dissociating fatty liver and diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 24:4–12
30. Almanza-Perez JC, Alarcon-Aguilar FJ, Blancas-Flores G et al (2010) Glycine regulates inflammatory markers modifying the energetic balance through PPAR and UCP-2. *Biomed Pharmacother* 64:534–540
31. Mysona BA, Matragoon S, Stephens M et al (2015) Imbalance of the nerve growth factor and its precursor as a potential biomarker for diabetic retinopathy. *Biomed Res Int* 2015:571456
32. Lieb DC, Parson HK, Mamikunian G, Vinik AI (2012) Cardiac autonomic imbalance in newly diagnosed and established diabetes is associated with markers of adipose tissue inflammation. *Exp Diabetes Res* 2012:878760
33. Scherer T, Buettner C (2011) Yin and Yang of hypothalamic insulin and leptin signaling in regulating white adipose tissue metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 12:235–243
34. Berglund LM, Kotova O, Osmark P et al (2012) NFAT regulates the expression of AIF-1 and IRT-1: Yin and Yang splice variants of neointima formation and atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 93:414–423
35. Kubli DA, Gustafsson A ° B (2012) Mitochondria and Mitophagy: the Yin and Yang of cell death control. *Circ Res* 111:1208–1221
36. Brar SS (2016) The Yin and Yang of long-term dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 67:1155–1157
37. Fett JD, Ansari AA (2010) Inflammatory markers and cytokines in peripartum cardiomyopathy: a delicate balance. *Expert Opin Ther Targets* 14:895–898
38. Carmichael ST (2012) Brain excitability in stroke. *Arch Neurol* 69:161–167
39. Thompson PA, Khatami M, Bagloli CJ et al (2015) Environmental immune disruptors, inflammation and cancer risk. *Carcinogenesis* 36:S232–S253
40. KhatamiM(2014) Chronic inflammation: synergistic interactions of recruiting macrophages (TAMs) and Eosinophils (Eos)

- with host mast cells (MCs) and tumorigenesis in CALTs. M-CSF, suitable biomarker for cancer diagnosis! *Cancers (Basel)* 6:297–322
41. Neufeld TP (2012) Autophagy and cell growth—the Yin and Yang of nutrient responses. *J Cell Sci* 125:2359–2368
 42. Budanov AV (2014) The role of tumor suppressor p53 in the antioxidant defense and metabolism. *Subcell Biochem* 85:337–358
 43. Spolski R, Leonard WJ (2008) The Yin and Yang of interleukin-21 in allergy, autoimmunity and cancer. *Curr Opin Immunol* 20:295–301
 44. Kong SYJ, Bostick RM, Flanders WD et al (2014) Oxidative balance score, colorectal adenoma, and markers of oxidative stress and inflammation. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 23:545–554
 45. Salazar-Ramiro A, Ramírez-Ortega D, Pe´rez de la Cruz V et al (2016) Role of redox status in development of Glioblastoma. *Front Immunol* 7:156
 46. Peters EMJ (2016) Stressed skin?—a molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases. *J*
 47. Tausk F, Elenkov I, Moynihan J (2008) Psychoneuroimmunology. *Dermatol Ther* 21:22–31
 48. Peters EMJ (2012) The neuroendocrine-immune connection regulates chronic inflammatory disease in allergy. *Chem Immunol Allergy* 98:240–252
 49. Peters EMJ, Liezmann C, Spatz K et al (2011) Nerve growth factor partially recovers inflamed skin from stress-induced worsening in allergic inflammation. *J Invest Dermatol* 131:735–743
 50. Wang M-J, Xu Y-Y, Huang R-Y et al (2016) Role of an imbalanced miRNAs axis in pathogenesis of psoriasis: novel perspectives based on review of the literature. *Oncotarget* 8:5498–5507