

Nörolojik Hastalıklarda TRPM2 Katyon Kanalinın Rolü

Adem Ahlatcı¹

Özet

Nörodejeneratif hastalıklar örneğin Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve amyotrofik lateral Skleroz için tedavinin geliştirilmesi giderek yaşlanan nüfus nedeniyle tıbbi zorluklarla karşı karşıyadır. Fakat, bazı ilaç firmaları nörodejeneratif hastalıklar tedavi edici ilaçların geliştirilmesini durdurdu ve son on yılda nörodejeneratif hastalıklar için yeni bir tedavi oluşturulmadı. Nörodejeneratif hastalıklar patogenezi ile risk faktörleri arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Nörodejeneratif hastalıklarda transient reseptör potansiyel (TRP) kanallarının oksidatif stres ve Ca^{+2} homeostozusunun bozulduğu durumlarda nöronal apoptoza yol açmakta olduğu bilinmektedir. Reaktif oksijen türlerine duyarlı TRP kanalları Reaktif oksijen türlerine (ROS) duyarlı TRP kanalları, ilerleyen ilk toksik etkiden sonra ikincil patolojik hasarın başlaması, nörodejeneratif hastalıkların tipik özellikleri geç dönemler nedeniyle polimodal sensörler olarak temel risk faktörleri olabilir. Son yıllardaki kanıtlar nörolojik hastalıklarda nöron kaybı ve Ca^{+2} dengesindeki bozulmanın arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Nöronlarda, intrasellüler sıvıda aşırı Ca^{+2} girişi nöronlarda mitokondrial disfonksiyon ve apoptotik yollarda aktivasyonunu arttırdığı bildirilmiştir. TRPM2 kanal aktivasyonunun neden olduğu aşırı Ca^{+2} girişi ve oksidatif stresin nöron toksisitesi ve ölümünde rolü olduğu bildirilmiştir. Bu yüzden TRPM2 kanalı, nörodejeneratif bozukluklarda oksidatif strese bağlı hücre hasarın önlenmesinde faydalı olabilir. Ayrıca TRPM2 kanal antagonistleri kullanılarak intrasellüler ortama Ca^{+2} akışının engellenebileceği ve bu sayede hücre homeostazının korunabileceği gösterilmiştir. Nörolojik hastalıklara yeni umut olarak TRPM2 kanal antagonistleri kullanılarak geliştirilecek ilaçlar sorunun çözümüne ışık tutacaktır. Biz bu derlemede TRPM2 kanalının nörodejeneratif hastalıklardaki rolünü son güncel çalışmalara dayanarak inceledik.

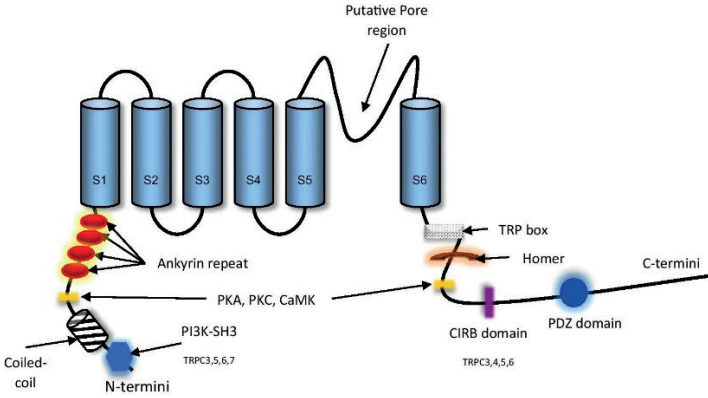
1 Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Van ,Türkiye

1. Giriş

Nörodejenaratif hastalıklar modern dünyada önemli bir tıbbi zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar beyin veya periferik sinir sistemindeki yapı ve fonksiyonunun bozulmasına sebep olan biyokimyasal ve metabolik yolları aktive ederek toksik proteinlerin anormal birikiminden dolayı nöron kaybı ile karakterize edilirler. Şu ana kadar geliştirilen terapötik yaklaşımlar sayesinde bireylerde hastalığın ilerleyişini baskılayabilse de prevalansı azaltmada yetersiz kaldığı bilinen bir gerçektir. Bu nedenle, nöronlarda meydana gelen dejenerasyon süreçlerinin hücrel ve moleküler mekanizmalarının nasıl geliştiğini anlamaya ihtiyaç vardır. Son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışmanın sonucunda apoptoz, kalsiyum sinyali, oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının nörodejenerasyonun hücrel seviyelerinde rolü olabileceğine vurgu yapılmaktadır (1, 2). Transient reseptör potansiyel (TRP) kanalları hem nöronal hem de nöronal olmayan çeşitli hücre tipleri ve dokularında Ca^{+2} konsantrasyonunun düzenlenmesinde önemli bir yere sahip olan seçici olmayan katyon kanallarıdır. TRP kanalları, Ca^{+2} karşı oldukça duyarlı olduklarında çeşitli hastalıkların özellikle nörodejeneratif hastalıkların başlangıcı veya ilerlemesiyle ilgilidir. TRP kanalları süper ailesi, 7 alt aile içermektedir. Memelilerde ise 6 alt ailesi vardır. TRP Melastatin TRPM alt ailesi 4 grup bulundurmaktadır. TRPM8 kanalı bu dört aile den birini oluşturmaktadır (3). TRPM2 kanal ekspresyonu 1998 yılında ilk kez kanser (melastatin) hücrelerinde yapılmıştır. TRPM2 kanalı kalp, dalak, karaciğer, akciğer ve bağışıklık hücreleri gibi farklı hücre tiplerinde eksprese edilmiştir. Daha sonra yapılan ekspresyon çalışmalarında özellikle beyin ve sinir hücrelerinde de yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir (4). TRPM2 kanal yapısında bulunan enzimatik bölge sayesinde sitozolik ADPR ve hidrojen peroksit (H_2O_2) tarafından aktive edilmektedir ve nöronal hücrelerde aktivasyonu sonucu ekstraselüler ortamdan sitozole Ca^{+2} akışını artırarak hücreyi apoptozise sürüklediği bildirilmiştir (5, 6). TRPM2 kanalı özellikle beyin ve sinir hücrelerinde oldukça fazla eksprese edildiğinden nörodejeneratif bozukların tedavi ve teşhisi için önemli bir katyon kanalıdır. Bu derleme Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve iskemi dahil olmak üzere nörolojik bozukluklarda TRPM2 katyon kanalının rolünü özetlemektedir. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin nörodejeneratif bozukluklardaki etkisini TRPM2 katyon kanalının inhibisyonu yoluyla azaltma ve TRPM2 antaogantistleri veya TRPM2 geninin alınması yoluyla kullanıldığı spesifik hayvan ve hücre kültürü çalışmaları da belirtilmiştir.

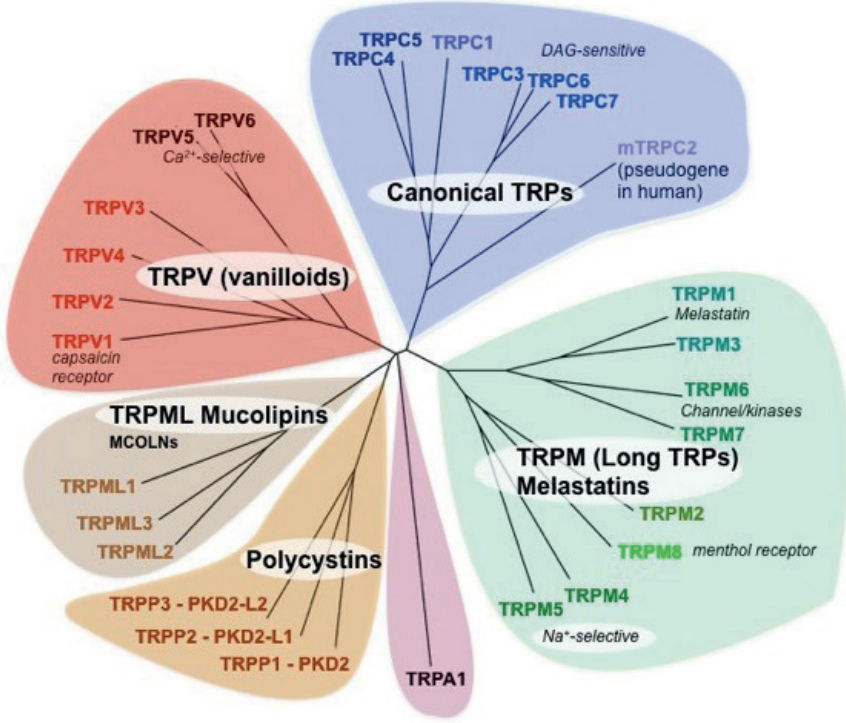
2. TRP kanalları

Transient Receptor Potential (TRP) katyon kanalları üst ailesi, üyeleri ilk kez *Drosophila* cinsi sirke sineklerinin fotoreseptör hücrelerinde tespit edilmiştir. TRP kanalları, hücre içine kıyasla dışında fazla olan Ca^{+2}/Na^{+} iyonlarına aynı anda geçirgen olmalarından dolayı Ca^{+2} kanalları tanımı yerine katyon kanalları tanımı kullanılmaktadır (7). Ekstrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonu intrasellülere oranla neredeyse 20.000 kat daha fazla olduğundan, sitozoldeki Ca^{+2} yoğunluğunun artıp azalmasına bağlı olarak kapanıp açılan TRP kanallarından geçen iyonların hücrenin yaşamsal faaliyetlerinin sürdürülmesinde büyük önem arz ettiği düşünülmektedir. Sitozoldeki Ca^{+2} konsantrasyonuna bağımlı olarak aktivasyon veya inaktivasyon gösteren bu kanallar aracılı katyonik akışın, hücrenin yaşamsal işlevlerini yerine getirmede önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca TRP kanallarının sadece plazma membranında değil hücresel organel membranlarında da yer aldığı bilinmektedir (8). TRP kanallarının temel yapısını, bazı TRPP'ler hariç, membranı 6 kez geçen bölgelerin oluşturduğu önerilmektedir. 5. ve 6. segmentleri arasındaki hidrofobik halkanın iyon kanalı oluşturan por olduğu ve NH₂ ve COOH uçlarının sitoplazmada bulunduğu düşünülmektedir. TRP kanalları, kanal gözeneklerinin 5. ve 6. segmentleri arasında iyon akışı sağlayan por bulunan homo veya heterotetromerik protein birimlere sahiptir (Şekil 1).



Şekil 1. TRP kanallarının genel yapısı (9).

Memelilerde TRP kanal üst ailesi, kendi aralarında spesifik bağlanma bölgelerine göre toplamda 28 alt tip içeren 6 alt aileye ayrılmıştır (10). TRP familyasının grupları; TRPV (vanilloid), TRPM (melastatin), TRPC (kanonik), TRPA (ankirin), TRPML (mukolipin) ve TRPP (polisin) (11) (Şekil 2).



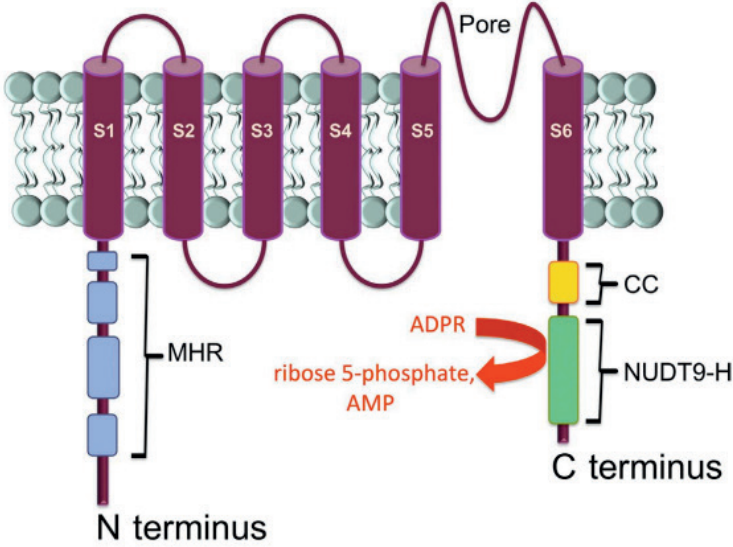
Şekil 2. TRP kanal ailesi (12).

2.1. TRPM2 Katyon Kanalı

TRPM (melastatin) ailesinin Ca²⁺ ve Mg²⁺ iyonlarına geçirgenliklerine göre 8 üyesi olup, dört grupta (TRPM1-3, TRPM2-8, TRPM4-5, TRPM6-7) sınıflandırılmaktadırlar. TRPM2, TRPM6 ve TRPM7 kanalları C-terminal bölgelerinde enzimatik alanlara sahiptirler. TRPM4-5 kanalları Ca²⁺ iyonuna geçirgen değilken, TRPM6-7 Ca²⁺ ve Mg²⁺ iyonlarına yüksek geçirgenlik gösterirler [13, 14]. TRPM2'nin NUDT9 ucunun ADPR, OS ve ısı ile aktive olduğu; TRPM8'in ise soğuk reseptörüyle aktive olduğu bildirilmiştir (15).

TRPM2 kanalı 1998 yılında ilk kez kanser (melastatin) hücrelerinde tanımlanmıştır. TRPM2 kanalları özellikle beyin ve sinir hücrelerinde görülür de karaciğer, pankreas, kalp ve akciğer gibi dokularda da görülmektedir (16, 17). Bu kanallar sodyum ve potasyuma da geçirgen olmakla beraber, esasında hücreye içine Ca²⁺ girişinde çok önemli rol oynarlar (18). TRPM2 katyon kanallarının aktif hale gelmesi üç hücre dışı etken bilinmektedir. Bu etkenler; oksidatif stres, ADPR/NAD⁺ metabolizması ve tümör nekroz

faktörü alfadır (19). TRPM2 için vücut ısısı endojen bir ko-faktör gibi davranması sebebi ile TRPM2 kanallarının sıcaklığa duyarlı olabileceği tahmin edilmektedir (20). TRPM2 kanallarının moleküler yapısına bakıldığı zaman kanalın diğer çoğu TRP kanalı gibi 6 segmentten meydana geldiği ve katyon girişlerinin 5. ve 6. segmentler arasından gerçekleştiği gözlenmektedir. TRPM2'nin transmembran bölgesinin yanında intraselüler N-terminal ve C-terminal uçları bulunmaktadır. C terminal üzerinde bulunan enzimatik bölgenin (NUDT9-H) hücredeki oksidatif hasarın temsilcisi olan ADPR için spesifik bağlanma bölgesi olduğu bildirilmiştir (15). Perraud ve ark. tarafından TRPM2 kanallarının ADPR tarafından aktive olabildikleri ilk defa gösterilmiştir (21). 2002 yılında Hara ve ark. ile 2008 yılında Nazıroğlu ve Lückhoff' yaptıkları çalışmalarda TRPM2 kanallarının OS ile de aktive olabileceğini bildirmişlerdir (22, 23). TRPM2'nin sinir hücrelerinin strese bağlı aktivasyonunda rol oynadığı, özellikle H₂O₂ ve ADPR aracılığı ile hücre içine Ca⁺² akışını artırarak hücreyi apoptozise götürdüğü bildirilmiştir (24, 25). G proteini kenetli reseptörlerin aktivasyonu ile, intraselüler Ca⁺² yoğunluğunun yükselmesi, hücre içi organellerin IP3 kimyasal kapılı kanallarından Ca⁺² iyonunun serbest bırakılması ile sağlanır. TRPM2 bir pozitif feedback ile hücreye Ca⁺² girişi sağlar. İntraselüler Ca⁺² artışı için diğer kaynaklar ADPR içeren mitokondri ve çekirdektir. ADPR polimerlerinin stimülasyon sonrası poli (ADPR) polimeraz-1 (PARP-1)'e ve sonrasında poly (ADPR) glikohidrolaz (PARG) tarafından ADPR'ye hidroliz edilir. Sitozolda Ca⁺² iyonu artışı mitokondride depolarizasyona ve porların açılmasına veya hücre içinde H₂O₂ artışı ile birlikte daha fazla ROS üretimine neden olur. ADPR ve ROS, geri bildirim mekanizmaları TRPM2 kanallarının sitozole Ca⁺² akışını artırır. Bu olay hücreyi apoptozise götürünceye kadar sürebilir (26, 27).



Şekil 3. TRPM2 kanalının yapısı [28].

3. Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörodejeneratif hastalıklar, beyin veya periferik sinir sistemindeki sinir hücrelerinin özellikle nöron ve gliaların zamanla işlevini yitirmesi, ilerleyici dejenerasyonu ve ölmesi sonucunda meydana gelen durumlardır. Nörodejeneratif hastalıklar yaşam beklentisinin artması ile birlikte giderek artan özellikle 50 ila 70 yaşları arasındaki vatandaşları ve bunun sonucunda global çapta yaklaşık olarak 50 milyon insanı etkileyen bir mortalite ve morbidite nedeni haline gelmiştir (29).

Nörodejeneratif hastalıklar insan sağlığı için medikal ve sosyal açıdan oldukça büyük bir tehdit haline gelmiştir. Nörodejeneratif hastalıkların tespitinde klinik bulguları ve altta yatan patofizyolojik süreçleri farklılıklar göstermesine rağmen genel olarak ortak özellikleri de mevcuttur. Klinik olarak tanı konmadan önce bu benzerlik ve farklılıkların dikkatli bir şekilde incelenmesi, prognozu belirlemek ve spesifik tedaviye rehberlik etmesi açısından ciddi bir öneme sahiptir (30). Her ne kadar nöronal yıkım ortak paydasında birleşseler de altta yatan süreçler birbirlerinden farklı seyir göstermektedir. Belirli bir bölgedeki nöronların ölümüyle seyreden toksik ve metabolik hastalıkların aksine nörodejeneratif hastalıklar genetik ve epigenetik duyarlılıkları açısından da hücresel yıkımda öncelikli hedef haline gelen nöronal hücrelerin ilerleyici kaybıyla ve bu dejenerasyondan

direk etkilenen özel nöroanatomik alanlara özgü bilişsel ve duygudurum bozukluklarıyla devam etmektedir (31). Bunun yanı sıra mitokondriyal bozukluklar, oksidatif stres, ağır metaller, proteinlerin bozulması gibi çeşitli faktörler sıralanabilir (32). Ayrıca, sitozole aşırı Ca^{+2} iyonlarının artışı mitokondriyal membran depolarizasyonun artışı sonucu nörodejenarasyona yol açabileceği ifade edilmiştir (33). Bu hastalıkların en sık görülenleri arasında Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH), Huntington hastalığı (HH) ve Amyotrofik lateral sklerozis (ALS) gelmektedir (34).

Ancak tüm bu bulgulara rağmen AH'nın patogenezi tamamen bilinmemektedir. Günümüzde nörolojik hastalıkların etiolojisinde TRP kanallarının rol oynadığı bildirilmiştir (35, 36). Bu katyon kanal ailesi içerisinde özellikle oksidatif stres ile aktive olan TRPM2 katyon kanalı inflamasyon ve radikal artışına duyarlılığı sebebiyle dikkat çekmektedir (37).

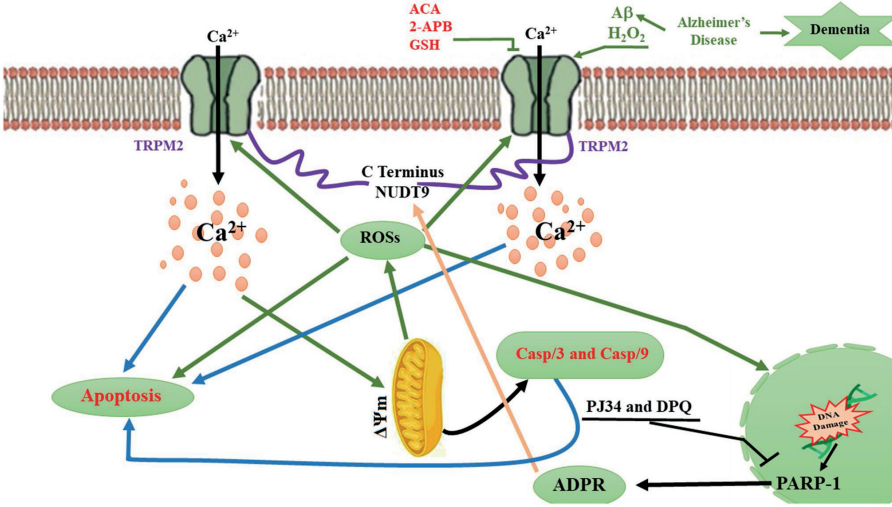
3. Nörolojik Hastalıklarda TRPM2 Kanalı

Transient Receptor Potential (TRP) kanallarının canlılardaki öneminin anlaşılması ile birlikte son yıllarda bu kanalarla ilgili çalışmalar giderek artmıştır (38). TRP kanal aktivasyon mekanizmalarının anlaşılması sonucunda, etiyojisi anlaşılmayan hastalıkların tedavisi için potansiyel bir terapötik strateji hipotezi olarak düşünülmelidir (39). Özellikle TRPM2 kanalları oksidatif stres ve ADPR ile aktive olduklarından son yıllarda başta nörodejeneratif hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkta ilgi görmektedir (40, 41).

3.1 Alzheimer Hastalığı ve TRPM2 Kanalı

Alzheimer hastalığının dünya çapında yaklaşık 50 milyon insanda AH nedeniyle bilişsel işlev kaybı olduğu düşünülmektedir ve bu sayının 2050 yılına doğru 152 milyona ulaşması beklenmektedir (42). İlk kez 1907 yılında Alman bir nöropsikiyatrist olan Alois Alzheimer tarafından hastanın semptomlarına göre hastalığın karakteristik özelliklerini tanımlamıştır. Bu semptomlardan bazıları hafıza kaybı, konuşma ve yazma sorunları, kelimeleri veya soruları anlama eksikliği ve çeşitli önemli noktalardaki denge kaybının yitirilmesine sebep olması ile ilişkilendirilmiştir. Hastasının ölümünden sonra yapılan histolojik boyama teknikleri kullanarak beyin kısımlarında mikroskobik inceleme sonucunda hastalığın ayırt edici özelliği olarak amiloid plaklar ve nörofibril yumakları keşfetmiştir (43). Ayrıca beyinde amiloid beta ($A\beta$) birikimi, hücreler arası iletişimi bozarak apoptozise neden olmakta ve bunun sonucunda doku işlevsiz hale gelmektedir. Bunların dışında yaşlanma, sigara kullanımı, baş yaralanması ve diyabet gibi çeşitli hastalıklarda Alzheimer hastalığıyla ilişkilendirilmiştir (44).

Hipokampal nöronlarda amiloid beta ($A\beta$) ile oluşturulan in vitro Alzheimer hastalığı modelinde GSH ve TRPM2 antagonistlerinin pozitif etkileri araştırılan bir çalışmada, $A\beta$ TRPM2 katyon kanalını aktive ederek sitozile aşırı Ca^{+2} iyonu girerek hipokampusde apoptozise neden olmuştur (45). Ek olarak, yapılan analizler sonucunda $A\beta$ mazuriyetiyle intrasellüler sıvıda GSH miktarını azalttığı, hipokampal nöron hücrelerinin oksidatif stres düzeylerini arttırdığı ve antioksidan düzeyinin düştüğü ve mitokondriyal membran depolarizasyon ($\Delta\psi_m$) düzeylerinin oldukça yüksek olduğunu görülmüştür. Bununla birlikte, ACA ve GSH tedavisi sonrası bu değerlerin, $A\beta$ +ACA ve $A\beta$ +GSH gruplarında, önemli derecede bir azaldığını gözlemlendi.



Sekil 5: Farelerin hipokampusünde amiloid β_{42} ile oluşturulan Alzheimer modelinde TRPM2 kanalının yeri (45).

Yaşlı APP/PS1 transgenik TRPM2 geni alınmış knock out farelerde $A\beta$ ile oluşturulan Alzheimer modelinde, farelerin beyinlerinde endoplazmik retikulum stresi seviyeleri azalmıştır. İlâveten TRPM2 geninin yokluğu yaşa bağlı olarak uzamsal bellek eksikliklerini giderdi ve sinaps kaybını engellediği belirtilmiştir (46).

Vasküler endotelial hücrelerde $A\beta$ ile meydana getirilen Alzheimer modelinde TRPM2 aktivasyonunu tetiklediği ve Alzheimer hastalığında serebrovasküler bozukluklara TRPM2 kanalının katkıda bulunacağı belirtilmiştir (47). Ayrıca ADPR da ortaya çıkan artışın TRPM2 kanalının aktif hale gelmesi sonucu aşırı miktarda Ca^{+2} iyon girişi ve endotelial hücrelerde disfonisyona neden olduğu bildirilmiştir.

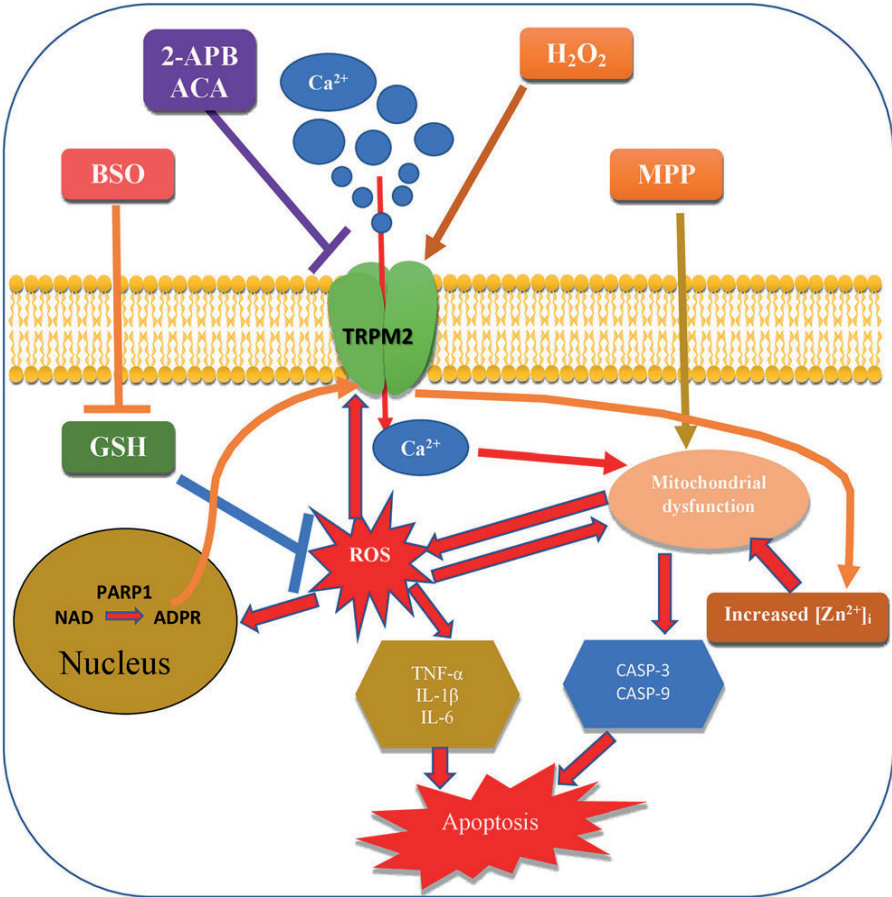
Aminzadeh ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada NLRP3 aktivasyonunun altında yatan mekanizmayı ortaya çıkarmayı amaçlamışlardır. Çalışmaya göre sıçanlardan izole edilen mikroglia hücrelerine A β uygulanması sonucu ROT' nin artmasına sebep olmuştur. Bu çalışmaya göre hem mitokondriden üretilen ROT hem de NLRP3 aktivasyonundan sorumlu olan NADPH oksidaz sorumluydu. Ayrıca yüksek miktarda ROT üretimi TRPM2 kanalını aktive eder ki bu da hücre içi Ca⁺² konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır (48).

3.2. Parkinson Hastalığı ve TRPM2 Kanalı

Parkinson hastalığı Alzheimer hastalığında sonra dünyada ikinci sırada görülen nörodejeneratif hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Genellikle 65 yaş üstü bireylerde görülen ve orta beyinde bulunan Substantia Nigradaki (SN) dopaminerjik nöron kaybının sonucu olarak ortaya çıkan ve İngiliz Hekim James Parkinson tarafından ilk kez 1817 yılında “Shaking Palsy” (titrek felç) olarak tanımlanan nörodejeneratif bir hastalıktır (49). Dünya çapında 2015 yılında 6,2 milyon görülen vaka sayısı, 2040 yılına kadar 12,9 milyon seviyesine çıkacağı tahmin edilmektedir (50). Hastalık genel olarak hareket bozuklukları ile karakterize edilmektedir. Klinik tanı olarak belirtileri hastadan hastaya değişebilmekle birlikte PH'nın başlıca semptomları arasında; hareketlerde yavaşlama (bradikinezi), titreme (tremor), kaslarda kasılma (sertlik), denge sorunu (postüral instabilite) gelmektedir. Bazı hastalarda bu semptomlara ilave olarak depresyon ve uyku bozuklukları da izlenebilmektedir (51). Patolojik bulguları arasında ise SN'da dopaminerjik nöron (DN) kaybı ve α -sinüklein plaklarının oluşumudur (52). Maalesef günümüzde hastalığın net bir tanı testi bulunmamaktadır. Alz hastalığına benzer şekilde oksidatif stres Alzheimer hastalığında da önemli bir etkidir. Merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferde meydana gelen inflamasyon ve oksidatif stres (OS) artışı PH etiolojisinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir (53). SN'daki nöronların mitokondri oranının düşük olması ve miyelin kılıfın ince olması dejenerasyon olasılığını artırmaktadır (54). Bununla birlikte hatalı katlanmış proteinler, mitokondriyal disfonksiyon, nitrik oksit (NO) artışı, inflamasyon ve hücre içi iyon konsantrasyonunun bozulması DN kaybının başlıca nedenleri arasında gösterilmektedir. Hastalığın tedavisinde yaşanan en büyük zorluk, klinik tanının ortaya çıkmasına kadar DN kaybının %70 oranını geçmiş olmasıdır bu durumda hastalığın daha erken safhalarında teşhisine yardımcı olacak yolların ve moleküler mekanizmalarının anlaşılması önemli hale gelmektedir.

PH modeli oluşturmada kullanılan 1-Methyl-4-Phenylpyridinium (MPP) nörotoksini ile indüklenen primer mikroglia hücrelerinde yapılan bir

çalışmada MPP ve/veya GSH yoksunluğu $[Ca^{+2}]_i$ miktarının arttığı, TRPM2 Kanal agonist/antagonisti kullanarak gruplarda $[Ca^{+2}]_i$ miktarındaki değişim incelendiğinde mikroglia hücrelerinde $[Ca^{+2}]_i$ artışında TRPM2 katyon kanalının önemli bir rolünün olduğu görülmüştür ve mikroglia hücrelerinin artan sitokin (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) salınımı bu hücrelerin aktivasyonu için önemli bir belirteç olduğu, ROS artışına bağlı olarak TRPM2 kanal aktivasyonu ve sitokin salınım miktarı ile arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Sonuç olarak hücrelerde ekspresyonu bilinen TRPM2 kanalının mikroglia hücre aktivasyonunda önemli rolünün yanı sıra TRPM2 kanalının aşırı aktivasyonunun ise bu hücrelerin apoptotik süreçlerinde de önemli rol oynayabileceği gösterilmektedir (55).

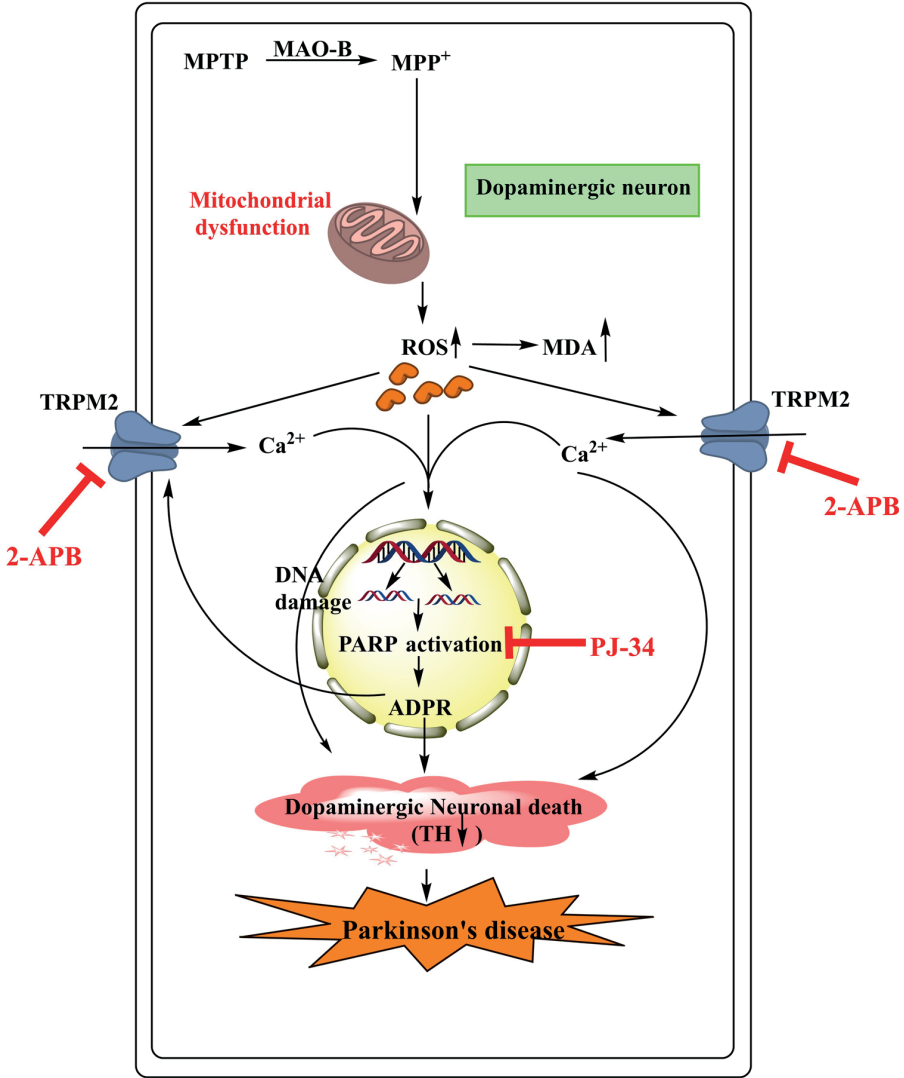


Şekil 6. (55)

C57BL/6 farelerde 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile oluşturulan deneysel Parkinson modelinde Ferreira ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada AG490 nöroprotektif olarak kullanılması sonucunda dopaminerjik nöron kaybını azalttığı, motor davranışları geliştirdiği, mikroglial aktivasyon azalttığı, astrosit reaktivitesi azaltıldığını ve p-GSK-3 β /t-GSK-3 β , p-Akt/t-Akt ve kaspaz-3/ kaspaz-9 oranlarını düzenlediğini TRPM2 kanalı aracılığıyla olduğunu göstermişlerdir (56).

Sun ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) ve MPP+ maruziyeti sonucunda oluşturulan Parkinson modelinde TRPM2 farmakolojik olarak inhibisyonu yada siRNA kullanılarak susturulmasıyla apoptozisi engellediği ve sitozile aşırı Ca⁺² girişini önlediği gösterilmiştir. Bununla birlikte burada MPP+ ile indiklenen dopaminerjik nöronal hücre ölümünde TRPM2 kanalının önemli bir fonksiyonu olduğunu göstermişlerdir (57).

Başka bir çalışmada ise sıçanlara bilateral intranigral MPTP uygulanarak oluşturulan PH modelinde oksidatif stresin artmasıyla birlikte lokomotor ve bilişsel eksiklikler gözlemlenmiştir. Ayrıca striatumda ve orta beyinde artan TRPM2 kanal ekspresyonunu da göstermiştir, 2-APB ve PJ-34 uygulanan gruplarda ise lokomotor ve bilişsel seviyelerde bir iyileşmenin olduğunu belirtmişlerdir. Sonuçta PH gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde TRPM2-PARP sinyal yolağını hedefleyen farmakolojik ilaçların geliştirilmesi büyük faydalar sağlayacağını söylemişlerdir (58).



Şekil 7. Vaidya ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmanın şematik özeti. (58)

3.3. Huntington Hastalığı ve TRPM2 Kanalı

İlk olarak 1872 tarihinde George Huntington tarafından ayrıntılı bir şekilde belirtilmiştir. Huntington hastalığı (HH) dünyada en yaygın monogenik bir hastalıktır. Huntington Hastalığı (HH) otozomal dominant kalıtım gösteren, genellikle kore ile karakterize motor bozuklukların yanında demansa kadar ilerleyebilen davranışsal ve psikiyatrik bozukluklarla kendini gösteren progresif nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (59). Hastalığın başlangıç aşamasında kognitif etkilenme, henüz koreik hareketler

çok ilerlemeden, yürütücü fonksiyonlarda bozulma ile ortaya çıkmakta ve klinikte yansması hastada unutkanlık, dikkat eksikliği, kişilik değişiklikleri olarak görülmektedir (60). Günümüzde hastalığı etkin bir biçimde tedavi olmamasına rağmen klinik deneyler ve araştırmalar yapılmaktadır. Yaptığımız literatür araştırmasında huntington hastalığının TRPM2 kanalı ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Bu konu üzerinde araştırma yapılması hastalığın tanı ve tedavisi için faydalı olacağını düşünmekteyiz.

3.4. Amiyotrofik lateral skleroz ve TRPM2 Kanalı

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) motor nöronların en sık nörodejeneratif hastalıklarından birisidir (61). ALS serebral korteks, beyin sapı ve spinal kordun üst ve alt motor nöronlarında dejenerasyonla karakterize edilebilen ilerleyici bir hastalıktır. ALS'de semptomlar arasında kaslarda güçsüzlük, atrofi, fasikülasyon gibi alt motor nöron bulgularına ek olarak üst motor nöron bulguları olan spastisite, reflekslerde artmış yanıt ve patolojik refleksler de görülebilmektedir (62, 63). Yaptığımız literatür araştırmasında ALS hastalığının TRPM2 kanalı ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Bu konu üzerinde araştırma yapılması hastalığın tanı ve tedavisi için faydalı olacağını düşünmekteyiz.

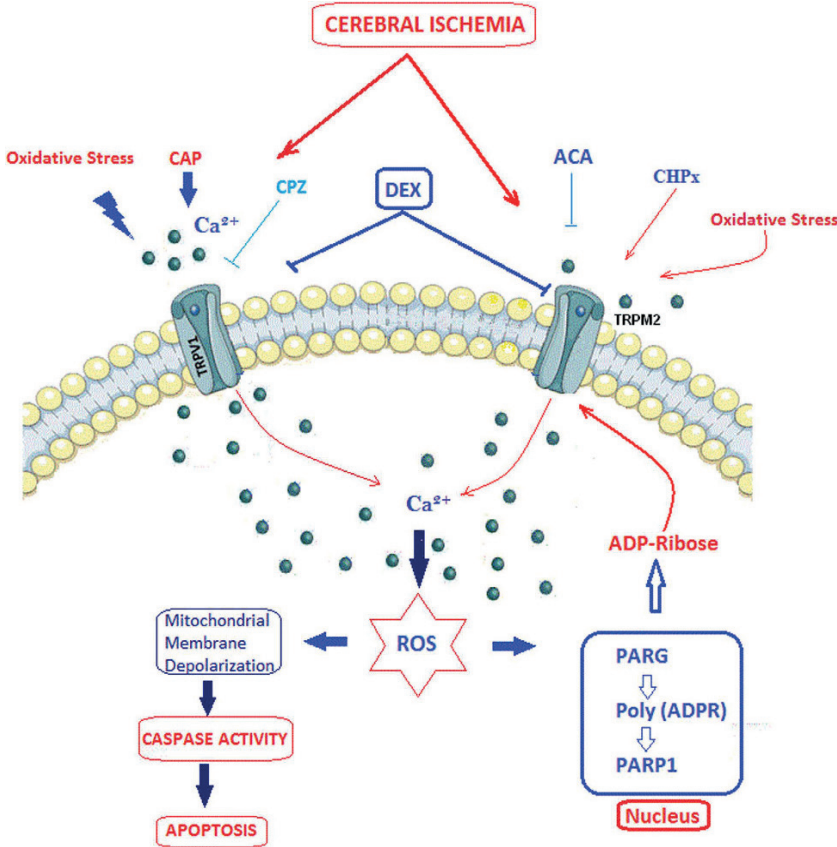
3.3. İskemi ve TRPM2 Kanalı

İskemi, bir dokudaki kan akışının zayıflaması veya tamamen kesilmesi sonucu, dokuya giden oksijen miktarının azalmasına bağlı olarak gelişen doku hasarı olarak tanımlanmaktadır. Bunu takiben kan akışının yeniden sağlanmasına reperfüzyon denmektedir. Dünya genelinde her yıl 10 milyondan fazla insan iskemiye maruz kalmaktadır ve birçok mortaliteye sebep olmaktadır. İskeminin yüksek yaygınlık ve mortalite oranına rağmen, altta yatan moleküler mekanizmalar belirsizliğini sürdürmektedir. Dolayısıyla da yetersiz önleyici stratejiler ve etkisiz tedavilerle sonuçlanmaktadır (64). Metabolizma hızı daha yüksek olan ve oksijene daha çok ihtiyaç duyan hücrelerde iskemik hasar görülme ihtimali daha fazladır. Bu nedenle kalp kası hücreleri ve beyin hücrelerinde iskemik hasarın görülme olasılığı diğer hücre ve dokulara kıyasla daha fazladır (65).

Ye ve arkadaşları tarafından yapılan in vivo ne in vitro iskemi modelinde, TRPM2 geninin alındığı durumda Zn^{+2} , CA1 piramidal nöron ölümünde ve postiskemik hafıza bozukluğuna karşı önleyici olduğunu göstermiştir (66). Ayrıca TRPM2 ekspresyonu nöron kültürleri ve beyin hipokampal kesitleri immünoflorasan boyama ile incelenmiştir. Yine çalışmalarında hipokampal kesilerinde tüm hücre patch clamp kayıtları ile ADPR tarafından indüklenen TRPM2 kanalını klotrimazol ile inhibe edildiği gösterilmiştir.

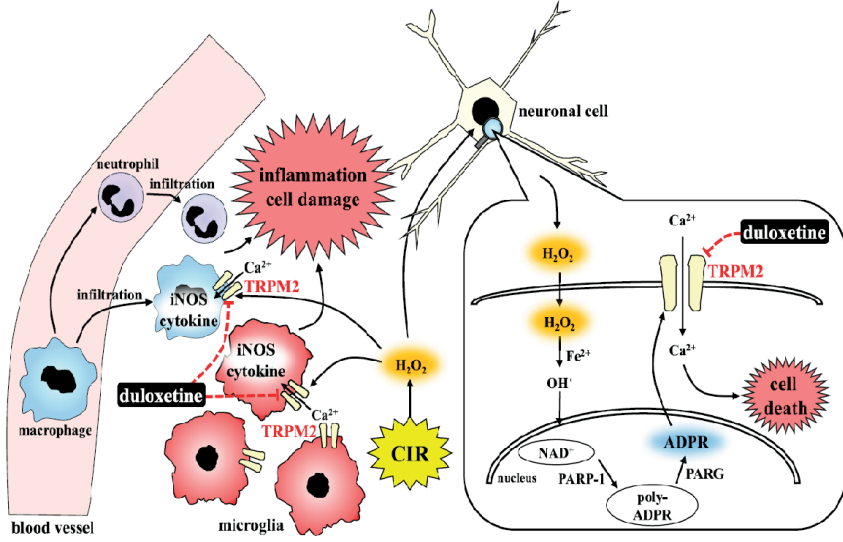
Akut böbrek iskemisi oluşturulan TRPM2 ve TRPM2-KO farelerde yapılan bir çalışmada NADPH oksidaz kompleksinin bir bileşeni olan RAC1'in TRPM2 kanalıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. İskemi ile artan TRPM2 ekspresyonu sonucu RAC1 aktivasyonunu tetiklediğini ve RAC1 inhibisyonunun da ise oksidatif stresi ve iskemik hasarı azalttığı belirtilmiştir (67).

Akpinar ve arkadaşlarının ratlarda hipokampal ve DRG nöronlarında yapmış oldukları bir çalışmada deksmedetomidinin (DEX) serebral iskemisinin neden olduğu oksidatif stres ve apoptozu azaltarak TRPM2 ve TRPV1 kanallarının düzenlenmesi yoluyla DEX'in bir antioksidan görevi görebileceğini belirtilmektedir (68). Ayrıca DEX'in mitokondriyal membran potansiyel ve hücre içi reaktif oksijen türlerini, kaspaz 3-9 ve ADPR seviyelerini azalttığını buna karşın hücre içi Ca^{2+} iyon konsantrasyonunun arttığını göstermişlerdir.



Şekil 8: Sıçan hipokampal ve DRG nöronlarında cerebral iskemisinin oluşturduğu hasara karşı DEX'in TRPM2 ve TRPV1 kanalları aracılığıyla etkisinin moleküler mekanizması (68).

Diğer bir çalışmada ise, TRPM2 ve TRPM2 geni alınmış insan embriyonik böbrek hücrelerinde (HEK 293) serebral iskemiye karşı duloksetinin etkisi araştırılmıştır. Duloksetinin TRPM2 aktivasyonu üzerine etkili olduğu belirtilmiştir. Tüm hücre patch clamp kayıtlarında duloksetinin H_2O_2 ile aktif edilen TRPM2 kanal aracılığıyla Ca^{+2} akımlarını azalttığını göstermişlerdir. İlâveten duloksetin uygulanan TRPM2 geni alınmış farelerde ise serebral iskemi hasarın azaltmadığı bu da duloksetinin nöroprotektif etkisini kanıtlamaktadır (69).



Şekil 9: Serebral iskemi- reperfüzyon hasarına karşı duloksetinin TRPM2 inhibisyonu aracılığıyla etki mekanizması (69).

4. Sonuç

Bu derlemede TRPM2 katyon kanalının bazı nörodejeneratif hastalıklar, bozukluklar ile ilişkisi ve bunun arkasındaki moleküler mekanizmaları tartışılmaktadır. TRPM2 katyon kanalı özellikle Ca^{+2} başta olmak üzere Na^+ , Zn^{+2} gibi iyonlara geçirgen olmasıyla birlikte artan ROT 'in sonucu olarak hücre içi iyon dengesi ve doku hasarı oluşmaktadır. Bu aktiviteler inflamatuvar salınımına, mitokondriyal üretime ve apoptoza yol açmaktadır (70). ROT'ne yanıt olarak hücre içine Ca^{+2} giriş yolunun önemli bir rolü olan TRPM2'nin karakterize edilmesinde beyin ve nörolojik hücrelerin fiziyojisi ve patofiziyojisinde yeni bir bakış açısı kazandıracaktır.

TRPM2 ile ilgili araştırmaların devam etmesi özellikle nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalığın teşhiş ve tedavisi için umut verici yeni gelişmelere açıktır. Umuyoruz ki TRPM2 ye özgü inhibitörlerin bulunmasıyla önemli bir aşama katedilecektir. Bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına büyük ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Angelova PR, Abramov AY. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Lett.* 2018;592(5):692–702
2. Hemmati-Dinarvand M, Saedi S, Valilo M, Kalantary-Charvadeh A, Alizadeh Sani M, Kargar R, et al. Oxidative stress and Parkinson's disease: conflict of oxidant-antioxidant systems. *Neurosci Lett.* 2019;709(134296):1–6.
3. Nilius B. TRP channels in disease. *Biochem Biophys Acta* 2007;1772:805-812.
4. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* 2003;426:517-524.
5. Aarts MM, and Tymianski M. TRPMs and neuronal cell death. *Pflügers Archiv. European Journal of Physiology*, 2005; 451 (1): 243-249.
6. Kolisek M, Beck A, Fleig A, Penner R. Cyclic ADP-ribose and hydrogen peroxide synergize with ADP-ribose in the activation of TRPM2 channels. *Mol Cell.* 2005; 18(1):61-9.
7. Clapham, D.E., L.W. Runnels, and C. Strübing, *The TRP ion channel family*. *Nature Reviews Neuroscience*, 2001. **2**(6): p. 387-396.
8. Zhang, X., et al., *Organellar TRP channels*. *Nature structural & molecular biology*, 2018. **25**(11): p. 1009-1018.
9. Froghi, S., et al., *New Insights on the Role of TRP Channels in Calcium Signalling and Immunomodulation: Review of Pathways and Implications for Clinical Practice*. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021. **60**(2): p. 271-292.
10. Zhao, Y., B.M. McVeigh, and V.Y. Moiseenkova-Bell, Structural Pharmacology of TRP Channels. *J Mol Biol*, 2021. **433**(17): p. 166914.
11. Li, H., *TRP channel classification*. *Transient Receptor Potential Canonical Channels and Brain Diseases*, 2017: p. 1-8.
12. Blair, N.T., et al., *Transient Receptor Potential channels (TRP) in GtoPdb v. 2022.1*. *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE*, 2022. **2022**(1).
13. Hantute-Ghesquier, A., et al., *TRPM family channels in cancer*. *Pharmaceuticals*, 2018. **11**(2): p. 58.
14. Pedersen, S.F., G. Owsianik, and B. Nilius, *TRP channels: an overview*. *Cell calcium*, 2005. **38**(3-4): p. 233-252.
15. Wehage, E., et al., *Activation of the cation channel long transient receptor potential channel 2 (LTRPC2) by hydrogen peroxide: a splice variant reveals a mode of activation independent of ADP-ribose*. *Journal of Biological Chemistry*, 2002. **277**(26): p. 23150-23156.
16. Nazıroğlu, M., *TRPM2 cation channels, oxidative stress and neurological diseases: where are we now?* *Neurochemical research*, 2011. **36**(3): p. 355-366.

17. Vandewauw, I., G. Owsianik, and T. Voets, *Systematic and quantitative mRNA expression analysis of TRP channel genes at the single trigeminal and dorsal root ganglion level in mouse*. BMC neuroscience, 2013. **14**(1): p. 1-7.
18. Nishida, M., et al., *TRP channels: formation of signal complex and regulation of cellular functions*. Nihon Yakurigaku zasshi. Folia Pharmacologica Japonica, 2003. **121**(4): p. 223-232.
19. Cemil Özgül, Mustafa Naziroğlu. Role of TRPM2 cation channels on molecular pathways in neurological cells. J. Exp. Clin. Med., 2010; 27:144-151.
20. Togashi, K., Hara, Y., Tominaga, T., Higashi, T., Konishi, Y., Mori, Y., Tominaga, M., 2006. TRPM2 activation by cyclic ADP-ribose at body temperature is involved in insulin secretion. EMBO J. 25, 1804-1815.
21. Perraud, A.-L., et al., *Accumulation of free ADP-ribose from mitochondria mediates oxidative stress-induced gating of TRPM2 cation channels*. Journal of Biological Chemistry, 2005. **280**(7): p. 6138-6148.
22. Yuji Hara, Minoru Wakamori, Masakazu Ishii, Emi Maeno, Motohiro Nishida, Takashi Yoshida, Hisanobu Yamada, Shunichi Shimizu, Emiko Mori, Jun Kudoh, Nobuyoshi Shimizu, Hitoshi Kurose, Yasunobu Okada, Keiji Imoto, Yasuo Mori. LTRPC2Ca²⁺-Permeable Channel Activated by Changes in Redox Status Confers Susceptibility to Cell Death. Molecular Cell, 2002. Vol. 9, 163-173.
23. Naziroglu, M. and A. Luckhoff, *A calcium influx pathway regulated separately by oxidative stress and ADP-Ribose in TRPM2 channels: single channel events*. Neurochem Res, 2008. **33**(7): p. 1256-62.
24. Aarts, M.M. and M. Tymianski, *TRPMs and neuronal cell death*. Pflügers Archiv, 2005. **451**(1): p. 243-249.
25. Sita, G., et al., *TRPM2 in the brain: role in health and disease*. Cells, 2018. 7(7): p. 82.
26. Naziroglu, M., *New molecular mechanisms on the activation of TRPM2 channels by oxidative stress and ADP-ribose*. Neurochem Res, 2007. **32**(11): p. 1990-2001.
27. Heiner, I., J. Eisfeld, and A. Lückhoff, *Role and regulation of TRP channels in neutrophil granulocytes*. Cell calcium, 2003. **33**(5-6): p. 533-540.
28. Rosenbaum, T., *Activators of TRPM2: Getting it right*. The Journal of General Physiology, 2015. **145**(6): p. 485.
29. Kitti Thiankhaw, Kenneth Chattipakorn, Siriporn C Chattipakorn, Nipon Chattipakorn, Roles of humanin and derivatives on the pathology of neurodegenerative diseases and cognition. BBA - General Subjects, 1866 (2022) 130097.

30. Michael G. Erkkinen, Mee-Ohk Kim, and Michael D. Geschwind, *Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018 Apr 2;10(4):a033118.
31. Brittany N Dugger, Dennis W Dickson. *Pathology of Neurodegenerative Diseases*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017 Jul 5;9(7):a028035.
32. Barry Boland, Wai Haung Yu, Olga Corti, Bertrand Mollereau, Alexandre Henriques, Erwan Bezar, Greg M Pastores, David C Rubinsztein, Ralph A. Nixon, Michael R. Duchen, Giovanna R Mallucci, Guido Kroemer, Beth Levine, Eeva-Liisa Eskelinen, Fanny Mochel, Michael Spedding, Caroline Louis, Olivier R Martin, Mark J Millan. Promoting the clearance of neurotoxic proteins in neurodegenerative disorders of aging. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 September ; 17(9): 660–688. doi:10.1038/nrd.2018.109.
33. Kenan Yildizhan, Ramazan Çinar, Mustafa Naziroğlu. The involvement of TRPM2 on the MPP+-induced oxidative neurotoxicity and apoptosis in hippocampal neurons from neonatal mice: protective role of resveratrol. *Neurological Research*. 2022, Vol. 44, No. 7, 636–644.
34. Yujun Hou, Xiuli Dan, Mansi Babbar, Yong Wei, Steen G. Hasselbalch, Deborah L. Croteau, Vilhelm A. Bohr. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*. 2019, volume 15, pages 565–581.
35. Naziroğlu M, Demirdaş A. Psychiatric Disorders and TRP Channels: Focus on Psychotropic Drugs. *Curr Neuropharmacol*. 2015; 13(2):248-57.
36. Takada Y, Numata T, and Mori Y. Targeting TRPs in neurodegenerative disorders. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2013; 13 (3): 322-334.
37. Ivanka Jimenez, Yolanda Prado, Felipe Marchant, Carolina Otero, Felipe Eltit, Claudio Cabello-Verrugio, Oscar Cerda, Felipe Simon. TRPM Channels in Human Diseases. *Cells*, 2020. 9, 2604
38. Naziroglu M, Oz A, Yildizhan K. Selenium and neurological diseases: Focus on peripheral pain and TRP channels. *Current Neuropharmacology*, 2020, 18, 501-517.
39. Gao, Y., Liao, P. TRPM4 channel and cancer. *Cancer Lett*. 2019, 454, 66–69.
40. Jillian Corinne BELROSE, Michael Frederick JACKSON. TRPM2: a candidate therapeutic target for treating neurological diseases. *Acta Pharmacologica Sinica* (2018) 39: 722–732.
41. Gatica, S., Villegas, V., Vallejos, A., Olivares, P., Aballai, V., Lagos-Meza, E., Echeverria, C., Cabello-Verrugio, C., Varela, D., Simon, F. TRPM7 mediates kidney injury, endothelial hyperpermeability and mortality during endotoxemia. *Lab. Investig*. 2020, 100, 234–249.

42. Bintener C., Miller O. 2019 Yearbook “Estimating the prevalence of dementia in Europe”: Alzheimer Europe, 2020.
43. Bondi, M. W., Edmonds, E. C., Salmon, D. P. Alzheimer’s Disease: Past, Present, and Future. *J Int Neuropsychol Soc.*, 2017; 23(9-10), 818-831.
44. Singh M., Kaur M., Kukreja H., Chugh R., Silakari O., Singh D., Acetylcholinesterase inhibitors as Alzheimer therapy: from nerve toxins to neuroprotection. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013. 70, 165-188.
45. Ramazan Çınar, Mustafa Nazıroğlu. TRPM2 Channel Inhibition Attenuates Amyloid β 42-Induced Apoptosis and Oxidative Stress in the Hippocampus of Mice. *Cellular and Molecular Neurobiology*. Published Online: 15 July 2022.
46. Valeriy G. Ostapchenko, Megan Chen, Monica S. Guzman, Yu-Feng Xie, Natalie Lavine, Jue Fan, Flavio H. Beraldo, Amanda C. Martyn, Jillian C. Belrose, Yasuo Mori, John F. MacDonald, Vania F. Prado, Marco A.M. Prado, Michael F. Jackson. The Transient Receptor Potential Melastatin 2 (TRPM2) Channel Contributes to β -Amyloid Oligomer-Related Neurotoxicity and Memory Impairment. *The Journal of Neuroscience*, November 11, 2015 • 35(45):15157–15169.
47. L. Park, G. Wang, J. Moore, H. Girouard, P. Zhou, J. Anrather, C. Iadecola. The key role of transient receptor potential melastatin-2 channels in amyloid- β -induced neurovascular dysfunction. *Nat Commun.* ; 5: 5318.
48. Malihe Aminzadeha, Mehrdad Roghanib, Azadeh Sarfallahc, Gholam Hossein Riazi. TRPM2 dependence of ROS-induced NLRP3 activation in Alzheimer’s disease. *International Immunopharmacology*, 2018. 54 78–85.
49. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020; 36(1): 1-12.
50. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic-A Call to Action. *JAMA Neurol.* 2018; 75(1): 9-10.
51. Jankovic J. Parkinson’s disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79(4): 368-76.
52. Massaquoi MS, Liguore WA, Churchill MJ, Moore C, Melrose HL, Meshul CK. Gait Deficits and Loss of Striatal Tyrosine Hydroxylase/Trk-B are Restored Following 7,8-Dihydroxyflavone Treatment in a Progressive MPTP Mouse Model of Parkinson’s Disease. *Neuroscience.* 2020; 433: 53-71.
53. Chung YC, Kim SR, Jin BK. Paroxetine prevents loss of nigrostriatal dopaminergic neurons by inhibiting brain inflammation and oxidative

- stress in an experimental model of Parkinson's disease. *J Immunol.* 2010; 185(2): 1230-7.
54. Reeve AK, Grady JP, Cosgrave EM, Bennison E, Chen C, Hepplewhite PD, Morris CM. Mitochondrial dysfunction within the synapses of substantia nigra neurons in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2018; 4: 9.
 55. Kenan Yıldızhan, Mustafa Nazıroğlu. Glutathione Depletion and Parkinsonian Neurotoxin MPP⁺-Induced TRPM2 Channel Activation Play Central Roles in Oxidative Cytotoxicity and Inflammation in Microglia. *Molecular Neurobiology* (2020) 57:3508–3525.
 56. Ana Flávia Fernandes Ferreira, Monique Patricio Singulani, Henning Ulrich, Zhong-Ping Feng, Hong-Shuo Sun, Luiz Roberto Britto. Inhibition of TRPM2 by AG490 Is Neuroprotective in a Parkinson's Disease Animal Model. *Molecular Neurobiology* (2022) 59:1543–1559.
 57. Yuyang Sun, Pramod Sukumaran, Senthil Selvaraj, Nicholas I. Cilz, Anne Schaar, Saobo Lei, Brij B. Singh. TRPM2 promotes neurotoxin MPP⁺/MPTP-induced cell death. *Mol Neurobiol.* 2018 January ; 55(1): 409–420. doi:10.1007/s12035-016-0338-9.
 58. Bhupesh Vaidya, Harpinder Kaur, Pavan Thapak, Shyam Sunder Sharma, Jitendra Narain Singh. Pharmacological Modulation of TRPM2 Channels via PARP Pathway Leads to Neuroprotection in MPTP-induced Parkinson's Disease in Sprague Dawley Rats. *Molecular Neurobiology* 2022 59:1528–1542.
 59. Gillian P. Bates, Ray Dorsey, James F. Gusella, Michael R. Hayden, Chris Kay, Blair R. Leavitt, Martha Nance, Christopher A. Ross, Rachael I. Scahill, Ronald Wetzel, Edward J. Wild, Sarah J. Tabrizi. Huntington disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 2015. volume 1, Article number: 15052.
 60. Stout, J.C., Paulsen, J.S., Queller, S., Solomon, A.C., Whitlock, K.B., Campbell, J.C. Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, 2011. 25, 1-14.
 61. Tiryaki E, Horak HA. ALS and other motor neuron diseases. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology* 2014;20:1185-207.
 62. Matthew C Kiernan, Steve Vucic, Benjamin C Cheah, Martin R Turner, Andrew Eisen, Orla Hardiman, James R Burrell, Margaret C Zoing. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377: 942–55.
 63. Stephen A Goutman, Orla Hardiman, Ammar Al-Chalabi, Adriano Chió, Masha G Savelieff, Matthew C Kiernan, Eva L Feldman. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*, 2022. 21: 480–93.

64. Pengyu Zong , Qiaoshan Lin, Jianlin Feng, Lixia Yue, A Systemic Review of the Integral Role of TRPM2 in Ischemic Stroke: From Upstream Risk Factors to Ultimate Neuronal Death. *Cells*, 2022. 11, 491.
65. Theodore Kalogeris, Christopher P. Baines, Maïke Krenz, Ronald J. Korthuis Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol.*, 2017. 7(1): 113–170.
66. M Ye, W Yang, JF Ainscough, X-P Hu, X Li, A Sedo, X-H Zhang, X Zhang, Z Chen, X-M Li, DJ Beech, A Sivaprasadarao, J-H Luo, L-H Jiang. TRPM2 channel deficiency prevents delayed cytosolic Zn²⁺ accumulation and CA1 pyramidal neuronal death after transient global ischemia. *Cell Death and Disease*, 2014. 5, e1541.
67. Guofeng Gao, Weiwei Wang, Raghu K. Tadagavadi, Nicole E. Briley, Michael I. Love, Barbara A. Miller, W. Brian Reeves. TRPM2 mediates ischemic kidney injury and oxidant stress through RAC1. *J Clin Invest.* 2014;124(11):4989-5001.
68. Hatice Akpınar, Mustafa Nazıroğlu, İshak Suat Övey, Bilal Çiđ, Orhan Akpınar. The neuroprotective action of dexmedetomidine on apoptosis, calcium entry and oxidative stress in cerebral ischemia-induced rats: Contribution of TRPM2 and TRPV1 channels. *Nature/Scientificreports*, 2016. 6:37196.
69. Takahiro Toda, Shinichiro Yamamoto, Noriko Umehara, Yasuo Mori, Minoru Wakamori, Shunichi Shimizu. Protective Effects of Duloxetine against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via Transient Receptor Potential Melastatin 2 Inhibitions. *J Pharmacol Exp Ther.*, 2019.368:246–254.
70. Güzel M, Nazıroğlu M, Akpınar O, Çınar R. Interferon gammamediated oxidative stress induces apoptosis, neuroinflammation, zinc ion influx, and TRPM2 channel activation in neuronal cell line: modulator role of curcumin. *Inflammation*, 2021. 44(5):1878–1894.