ÖZET

Pourteimoor, V. (2026). *Mide kanserinde NRF2 Ekspresyonunun ve Antioksidan Sistemle İlişkisinin Araştırılması.* İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Mide kanseri; redoks düzenlenmesi, hipoksi sinyallemesi ve antioksidan savunma mekanizmalarında meydana gelen değişikliklerle ilişkilidir. NRF2 ve HIF-1α gibi stres-yanıtı yolaklarının aktivasyonunun bildirildiği bilinmekle birlikte, gen ekspresyonu, protein bolluğu, sistemik redoks durumu ve klinikopatolojik özellikler arasındaki uyum henüz yeterince tanımlanmamıştır. Bu çalışmada, mide kanserinde redoks ve stresle ilişkili yolaklar; eşleştirilmiş tümör ve tümörden uzak non-tümöral çevre doku örnekleri ile serum örnekleri birlikte değerlendirilerek bütüncül bir yaklaşımla analiz edilmiştir. Doku örneklerinde NRF2 ve HIF-1α mRNA ekspresyon düzeyleri RT-PCR yöntemi ile belirlenmiş; NRF2, KEAP1 ve Nestin protein düzeyleri ile enzimatik antioksidanlar (SOD, GPx, katalaz), enzimatik olmayan antioksidan kapasite (FRAP) ve oksidatif hasar belirteçleri (MDA, AOPP) doku ve serum örneklerinde ELISA temelli ve biyokimyasal yöntemler kullanılarak ölçülmüştür. Klinikopatolojik parametrelerle ilişkiler incelenmiş ve tanısal performans ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Tümör dokularında NRF2 ve HIF-1α mRNA düzeylerinde anlamlı artış saptanmış olup, bu durum hipoksi ve stresle ilişkili transkripsiyonel programların aktivasyonuna işaret etmektedir; ancak bu artış, NRF2 protein düzeylerinde orantılı bir yükselme ile eşlik etmemiştir ve transkripsiyon–protein ayrışmasını göstermektedir. Biyokimyasal profilleme, özellikle lipid peroksidasyonu ile karakterize lokal intratümöral oksidatif hasarın yanı sıra, serumda baskılanmış bir redoks durumu ile tanımlanan kompartmantalize bir redoks fenotipini ortaya koymuştur. Değerlendirilen parametreler arasında yalnızca doku temelli antioksidan enzimler klinikopatolojik anlamlılık göstermiş; intratümöral SOD aktivitesi tümör evresi ile ilişkili bulunurken, GPx aktivitesi histolojik diferansiyasyona göre değişiklik göstermiştir. Bu ilişkiler serum örneklerinde saptanmamıştır. Sonuç olarak, mide kanseri; lokal intratümöral redoks yeniden yapılanması ve buna eşlik eden redoks baskılanması ile karakterizedir. Bu bulgular, biyobelirteçlerin yorumlanmasında dokuya özgü redoks düzenlenmesinin ve mekânsal bağlamın önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gastrik kanser, NRF2, HIF-1α, Oksidatif stres, Biyobelirteç

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2024-40871

ABSTRACT

Pourteimoor, V. (2026). **Investigation of NRF2 Expression and Its Relationship with the Antioxidant System in Gastric Cancer**. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Molecular Medicine. Doktoral Thesis. Istanbul.

Gastric cancer is associated with alterations in redox regulation, hypoxia signaling, and antioxidant defense. Although activation of stress-response pathways such as NRF2 and HIF-1α has been reported, the alignment between gene expression, protein abundance, systemic redox status, and clinicopathological features remains incompletely defined.
We performed an integrated analysis of redox- and stress-related pathways in gastric cancer by evaluating paired tumor and adjacent tissues with serum samples. NRF2 and HIF-1α mRNA expression in tissue specimens was quantified by RT-PCR, while protein levels of NRF2, KEAP1, and Nestin, enzymatic antioxidants (SOD, GPx, catalase), non-enzymatic antioxidant capacity (FRAP), and oxidative damage markers (MDA, AOPP) were measured in tissue and serum using ELISA-based and biochemical methods. Associations with clinicopathological parameters were examined, and diagnostic performance was assessed by ROC analysis. Tumor tissues exhibited significant upregulation of NRF2 and HIF-1α mRNA, indicating activation of hypoxia- and stress-related transcriptional programs; however, this was not accompanied by proportional increases in NRF2 protein levels, consistent with transcription–protein uncoupling. Biochemical profiling revealed a compartmentalized redox phenotype, characterized by localized intratumoral oxidative injury, particularly lipid peroxidation, alongside a suppressed redox state in serum. Among evaluated parameters, only tissue-based antioxidant enzymes demonstrated clinicopathological relevance: intratumoral SOD activity was associated with tumor stage, and GPx activity varied with histological differentiation, whereas no such associations were observed in serum. Collectively, these findings indicate that gastric cancer is defined by localized intratumoral redox remodeling accompanied by redox suppression, underscoring the importance of tissue-specific redox regulation and spatial context in biomarker interpretation.

Key Words: Gastric cancer, NRF2, HIF-1α, Oxidative stress, Biomarker

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. TDK-2024-40871