

# Nadir Hastalıklarda Bitki Metabolitlerinin Translasyonel Potansiyeli: Moleküler Mekanizmalardan Ağ Tabanlı Hassas Tedavi Stratejilerine

Naciye Selcen Bayramcı<sup>1</sup>

Bedrettin Selvi<sup>2</sup>

## Özet

Nadir hastalıklar, büyük ölçüde monogenik kökenli olmasına rağmen fenotipik düzeyde çok katmanlı biyolojik ağ disfonksiyonları ile karakterizedir. Yeni nesil dizileme teknolojileri genetik temelin önemli bir kısmını ortaya koysa da, genotipten fenotipe ve klinik müdahaleye uzanan süreçte belirgin bir translasyonel boşluk devam etmektedir. Bu boşluk, hastalıkların yalnızca tek gen düzeyinde değil; protein katlanma bozuklukları, mitokondriyal disfonksiyon, epigenetik disregülasyon ve sinyal iletim ağlarının entegre bozulması üzerinden şekillenmesinden kaynaklanmaktadır. Bu bağlamda bitki metabolitleri, klasik farmakolojik ajan tanımının ötesine geçerek biyolojik ağların çoklu düğümlerini eş zamanlı modüle eden sistem düzeyinde düzenleyiciler olarak değerlendirilmektedir. Alkaloidler sinyal iletim ağlarının yeniden organizasyonunu etkilerken, terpenoidler rapamisininin mekanistik hedefi (mTOR), mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve fosfoinozitol 3-kinaz/protein kinaz B (PI3K/AKT) gibi merkezi sinyal yolları üzerinden hücrel homeostazı düzenlemektedir. Fenolik bileşikler ise redoks dengesi, inflamatuvar yanıt ve epigenetik kontrol ekseninde çok katmanlı bir modülasyon sağlamaktadır. Multi-omik entegrasyon ve yapay zeka tabanlı modelleme yaklaşımları, bu karmaşık biyolojik ağların mekanistik çözümünü ve hastalık alt tiplerinin daha hassas sınıflandırılmasını mümkün kılmaktadır. Bu çerçevede

- 1 Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, selcen.bayramci@gop.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-4785-3874
- 2 Doç. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Botanik Anabilim Dalı, bedrettin.selvi@gop.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-5819-4894

bitki metabolitleri, nadir hastalıklarda ağ tabanlı hassas tıp yaklaşımlarının önemli bileşenleri olarak, çok hedefli ve sistem düzeyinde modülatörler şeklinde yeniden konumlandırılmaktadır.

## 1. Nadir Hastalıklarda Translasyonel Boşluğun Moleküler Temeli

Nadir hastalıklar, yaklaşık 7000'den fazla hastalık türünü kapsamakta ve küresel popülasyonun yaklaşık %2'sini etkilemektedir [1]. Yeni nesil dizileme teknolojileri, özellikle tüm ekzom dizileme (WES) ve tüm genom dizileme (WGS) yaklaşımları, bu hastalıkların önemli bir bölümünde genetik temelin ortaya konmasını sağlamıştır. WES, protein kodlayan bölgelerdeki varyantları yüksek verimlilikle analiz ederek özellikle monogenik hastalıklarda patojenik mutasyonların tanımlanmasını mümkün kılar; WGS, kodlayan ve kodlamayan bölgeleri birlikte değerlendirerek düzenleyici elemanlar, intronik bölgeler ve yapısal varyantlar dahil olmak üzere genomun tüm varyasyon spektrumunu ortaya koymaktadır. Buna rağmen, elde edilen genetik bilginin klinik uygulamaya dönüşüm oranı sınırlı kalmış ve genotipten fenotipe ve klinik müdahaleye uzanan süreçte belirgin bir translasyonel boşluk oluşmuştur [1, 2].

Bu boşluğun temel nedeni, birçok nadir hastalığın monogenik kökenli olmasına rağmen fenotipin hücresel düzeyde çok katmanlı biyolojik ağlar üzerinden şekillenmesidir. Protein katlanma bozuklukları, mitokondriyal disfonksiyon, epigenetik disregülasyon ve sinyal iletim ağlarındaki sistem düzeyli bozulmalar, fenotipik heterojenitenin temel belirleyicilerini oluşturmaktadır [2]. Bu ağ temelli patofizyolojik organizasyon; Rett sendromunda (MECP2 mutasyonuna bağlı) epigenetik regülasyon ve nörogelişimsel sinaptik ağların bozulması [3], Gaucher hastalığında (GBA1 mutasyonu sonucu glukoserebrozidaz eksikliği) lipid homeostazı, lizozomal işlev ve inflamatuvar sinyal ağlarında disfonksiyon, Huntington hastalığında mutant huntingtin proteininin neden olduğu proteostaz, transkripsiyonel düzenleme ve mitokondriyal stres yanıt ağlarının ilerleyici bozulması [4] ve kistik fibroziste CFTR mutasyonuna bağlı iyon transport defekti ile birlikte proteostaz, immün yanıt ve mikrobiyal kolonizasyon eksenlerinde sistemik ağ disregülasyonu şeklinde tutarlı biçimde gözlenmektedir [3, 5].

Bu bağlamda bitki metabolitleri, çoklu moleküler hedefleri eş zamanlı modüle edebilme kapasiteleri nedeniyle ağ farmakolojisi perspektifinde giderek artan şekilde sistem düzeyli düzenleyiciler olarak değerlendirilmektedir [6, 7]. Bu etki profili, biyolojik ağ homeostazının yeniden organizasyonu ile ilişkilidir.

Multi-omik entegrasyon ve yapay zekâ tabanlı modelleme yaklaşımları, bu karmaşık ağ etkileşimlerinin mekanistik olarak açıklanmasında önemli bir potansiyel sunmaktadır. Özellikle grafik sinir ağları ve nedensel çıkarım

modelleri, biyolojik sistemlerde test edilebilir mekanistik hipotezlerin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Sonuç olarak multi-omik yaklaşımlar, nadir hastalıkların yalnızca genomik düzeyde değil; transkriptomik, proteomik ve metabolomik katmanları içeren çok boyutlu moleküler imzalar üzerinden tanımlanmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu verinin klinik anlamlılığa dönüştürülmesi ancak sistem biyolojisi ve yapay zeka destekli nedensel modelleme çerçeveleri ile mümkün hale gelmektedir [8]. Bu nedenle bitki metabolitleri, bu ağ tabanlı analizler içinde sistem düzeyinde modülatör bileşenler olarak yeniden değerlendirilmektedir. Bu durum daha geniş bir kavramsal çerçevede değerlendirildiğinde, bu translasyonel boşluğun yalnızca mevcut teknolojik sınırlılıkları değil, aynı zamanda biyolojik sistemlerin doğrusal genotip–fenotip ilişkileriyle tam olarak açıklanamayan ağ temelli ve ortaya çıkan özelliklerini de yansıttığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle hastalık biyolojisinin anlaşılmasında sistem düzeyinde yaklaşımlar giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

## 2. Bitki Metabolitleri: Kimyasal Sınıflandırmadan Ağ Düzeyinde Fonksiyonel Organizasyona

Bitki metabolitleri, geleneksel farmakognozik yaklaşımda alkaloidler, terpenoidler ve fenolik bileşikler olmak üzere üç ana kimyasal sınıfta değerlendirilmektedir [9]. Ancak güncel farmakoloji ve sistem biyolojisi yaklaşımları, bu sınıflar arasındaki sınırların keskin olmadığını ve bu bileşiklerin büyük ölçüde örtüşen farmakolojik etki uzaylarına sahip olduğunu göstermektedir. Nadir hastalıklar bağlamında bu sınıflandırma yalnızca yapısal bir ayrımı değil, aynı zamanda biyolojik ağların farklı katmanlarında ortaya çıkan fonksiyonel etki modlarını temsil etmektedir [10, 11]. Bu nedenle bitki metabolitleri, tekil moleküler hedeflerden ziyade hücresel ağların çoklu düğümlerini eş zamanlı olarak modüle eden sistem düzeyinde biyolojik düzenleyiciler olarak ele alınmaktadır [12, 13].

### 2.1. Alkaloidler

Alkaloidler, azot içeren doğal ürünler olup büyük ölçüde heterosiklik yapıya sahip olmalarıyla karakterize edilen, bununla birlikte protoalkaloidler ve pseudoalkaloidler gibi heterosiklik olmayan türevleri de içeren geniş bir bileşik sınıfını temsil etmektedir. Bu yapısal çeşitlilik, alkaloidlerin iyon kanalları, nörotransmitter reseptörleri ve çeşitli enzimatik hedeflerle yüksek afiniteyle etkileşebilmesine olanak tanıyarak pleiotropik farmakolojik etkiler ortaya çıkarmaktadır. Bu özellikleri, özellikle nörodejeneratif ve metabolik nadir hastalıklarda sinyal iletim ağlarının yeniden programlanması ve sistem düzeyinde ağ homeostazının modülasyonu açısından önemli bir terapötik

potansiyel oluşturmaktadır [14, 15]. Bununla birlikte dar terapötik pencere, off-target etkileşimler ve potansiyel toksisite riski, klinik translasyon sürecinde doz optimizasyonu ve hedef seçiciliğinin artırılmasını zorunlu kılmaktadır.

Preklinik ve sistem biyolojisi çalışmaları, alkaloidlerin yalnızca reseptör düzeyinde lokal etkileşimlerle sınırlı olmadığını, aynı zamanda hücrel sinyal iletim ağlarının topolojik ve fonksiyonel organizasyonunu yeniden yapılandırarak sistem düzeyinde geniş ölçekli modülasyon oluşturabileceğini göstermektedir [16]. Bu nedenle alkaloidler, klasik tek hedefli ajanlardan ziyade biyolojik ağların dinamik yeniden organizasyonunu yöneten sistem düzeyinde modülatörler olarak değerlendirilmektedir.

## 2.2. Terpenoidler

Terpenoidler, izoprenoid türevli geniş bir doğal bileşik ailesi olarak membran organizasyonu, steroid biyosentezi ve hücrel sinyal iletimi üzerinde düzenleyici rol oynar [9]. Özellikle mTOR, MAPK ve PI3K/AKT gibi hücrel proliferasyon, apoptoz ve enerji metabolizmasını kontrol eden merkezi sinyal yolları üzerinde modülatör etkiler göstererek hücrel homeostazın yeniden programlanmasına katkı sağlarlar. Bu etkiler yalnızca tekil yolak düzeyinde değil, hücrel sinyal ağlarının bütüncül yeniden organizasyonu şeklinde ortaya çıkmaktadır [12, 16].

Nadir hastalıklarda sık gözlenen enerji metabolizması bozuklukları ve apoptoz disregülasyonu dikkate alındığında, terpenoidlerin bu ağ yapıları üzerinde modülatör rol oynayabileceği, ağırlıklı olarak *in vitro* ve hayvan modeli çalışmalarında gösterilmiştir [9, 17]. Bu bağlamda terpenoidler, nadir hastalık patofizyolojisindeki temel süreçleri çok yönlü olarak etkileyebilme potansiyeliyle terapötik stratejiler açısından dikkat çekmektedir [18]. Ayrıca, bazı terpenoidlerin membran bütünlüğünü ve akışkanlığını etkileme kapasitesi, hücrel reseptörlerin işlevselliğini ve sinyal transdüksiyonunu dolaylı olarak modüle ederek hücrel düzeyde kompleks adaptif yanıtların oluşumuna katkıda bulunabilir. Bu çoklu etki mekanizması, terpenoidlerin özellikle proteostaz, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuvar yanıt gibi nadir hastalıkların anahtar patofizyolojik süreçlerinde ağ temelli müdahaleler için potansiyel stratejik bileşikler olarak konumlandırılmasına olanak tanımaktadır [19].

## 2.3. Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler, özellikle flavonoidler ve polifenoller, oksidatif stres yanıtı ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde rol alan geniş bir biyoaktif metabolit grubudur. Bu bileşikler reaktif oksijen türlerini (ROS) modüle eder, nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B) aracılı inflamatuvar sinyalizasyonu baskılar

ve epigenetik düzenleyici enzimleri etkileyerek gen ekspresyon programlarının yeniden düzenlenmesine katkı sağlar. Bu çok katmanlı etki profili, fenolik bileşikler yalnızca klasik antioksidanlar olarak değil, redoks–inflamasyon–epigenetik ekseninde işleyen sistem düzeyinde biyolojik düzenleyiciler olarak değerlendirme eğilimini güçlendirmektedir [9, 13].

Nadir hastalıklarda mitokondriyal disfonksiyon, enerji metabolizması bozuklukları ve kronik inflamasyonun birlikte görüldüğü durumlarda fenotipik bozulma tek bir moleküler yolak üzerinden değil, entegre biyolojik ağ disregülasyonu üzerinden gelişmektedir. Bu nedenle fenolik bileşikler, yalnızca antioksidan ajanlar değil, bozulmuş redoks ve inflamatuvar ağ bileşenlerini modüle edebilen potansiyel sistem düzeyinde düzenleyiciler olarak değerlendirilmektedir [12].

#### 2.4. Sistem Düzeyinde Yeniden Çerçeveleme

Bitki metabolitlerinin etkilerinin yalnızca kimyasal sınıflandırma düzeyinde ele alınması, bu bileşiklerin sistem biyolojisi içindeki fonksiyonel rollerini açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Multi-omik veriler, bu moleküllerin etkilerinin tek bir biyolojik yol üzerinden değil; gen düzenleyici ağlar, protein–protein etkileşim ağları ve metabolik akış dinamikleri üzerinden ortaya çıkabileceğini göstermektedir [20]. Bu nedenle klasik kimyasal sınıflandırma yaklaşımının, ağ biyolojisi ve sistem farmakolojisi temelli fonksiyonel modellere doğru genişletilmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır [11].

Bu perspektifte bitki metabolitleri, yalnızca farmakolojik ajanlar olarak değil, hastalık durumunda bozulmuş biyolojik ağların yeniden organizasyonunu etkileyebilen sistem düzeyinde modülatörler olarak tanımlanmaktadır [13]. Nadir hastalıklarda çoklu yolak disfonksiyonlarının tek hedefli yaklaşımlarla yeterince kontrol edilememesi, bu bileşiklerin ağ temelli terapötik stratejilerde önemli bir araştırma alanı oluşturduğunu göstermektedir [6].

### 3. Moleküler Mekanizmalar: Nadir Hastalık Patogenezinde Sistem Düzeyinde Bitki Metaboliti Modülasyonu

Bitki metabolitlerinin biyolojik etkileri, izole biyokimyasal reaksiyonlarla sınırlı olmayıp hücresel ağların çok katmanlı, dinamik ve yeniden organize olabilen yapısı ile karakterize edilen sistem düzeyinde modülasyon süreçleri üzerinden gerçekleşmektedir. Bu etkileşimler, doğrudan deneysel olarak doğrulanmış tekil hedef etkilerden ziyade, prelinik veriler, *in silico* modellemeler ve ağ tabanlı biyoinformatik analizlerden türetilen, çoğunlukla korelatif ve test edilebilir mekanistik hipotezler çerçevesinde değerlendirilmektedir [2, 21].

Multi-omik yaklaşımlar, nadir hastalıkların önemli bir bölümünde oksidatif stres yanıtları, epigenetik düzenleme bozuklukları, proteostaz dengesizliği ve sinyal iletim ağlarında eş zamanlı ve birbirini etkileyen çok katmanlı disfonksiyonların bulunduğunu ortaya koymaktadır. Bu sistemik bozulmalar, hastalık fenotipinin tek bir moleküler olaydan ziyade, entegre biyolojik ağların yeniden yapılanması ve katmanlar arası etkileşimlerin değişmesi sonucunda ortaya çıktığını göstermektedir [2].

Bu bağlamda bitki metabolitleri, tekil moleküler hedeflere yönelik klasik farmakolojik yaklaşımlardan farklı olarak, bu entegre ağların birden fazla düğümünü eş zamanlı olarak modüle edebilme potansiyeline sahiptir. Böylece redoks dengesi, protein katlanma süreçleri, epigenetik kontrol mekanizmaları ve hücrel sinyal iletim yolları arasında yeniden denge kurulmasına katkı sağlayarak sistem düzeyinde homeostazın yeniden şekillendirilmesine yol açabileceği düşünülmektedir [21]. Bu çok hedefli etkileşim modeli, biyolojik ağlardaki kompensatuvar mekanizmaların aşılması ve fonksiyonel dengenin yeniden kurulması açısından önemli bir mekanistik avantaj olarak değerlendirilmektedir.

### **3.1. Oksidatif Stres ve Mitokondriyal Ağ Disfonksiyonunun Modülasyonu**

Nadir hastalıkların önemli bir bölümünde mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, elektron transport zinciri (ETC) defektleri ve artmış ROS üretimi temel patofizyolojik bileşenler arasında yer almaktadır. Bu bozukluklar yalnızca oksidatif hasar ile sınırlı kalmayıp, hücrel enerji metabolizması, redoks dengesi ve apoptotik eşik kontrolü arasında entegre ve karşılıklı etkileşimli bir ağ disfonksiyonuna yol açmaktadır [22, 23].

Prelinik çalışmalar, bitki metabolitlerinin nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2/antioksidan yanıt elementi (Nrf2/ARE) ve Sirtuin 1/peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama koaktivatörü 1-alfa (SIRT1/PGC-1 $\alpha$ ) gibi merkezi redoks ve enerji regülasyon eksenleri üzerinden mitokondriyal ağ fonksiyonlarını modüle edebildiğini göstermektedir [22, 24, 25]. Bu etkiler yalnızca ROS seviyelerinin azaltılmasıyla sınırlı olmayıp; mitokondriyal biyogenez, oksidatif fosforilasyon kapasitesi, membran potansiyel stabilitesi ve apoptotik sinyal eşiklerinin yeniden ayarlanmasını içeren çok katmanlı ve koordineli bir ağ yeniden organizasyonu ile ilişkilidir [23, 26]. Bu bağlamda gözlenen modülasyon, elektron transport zincirinin doğrudan onarımından ziyade, mitokondriyal fonksiyonu kontrol eden upstream düzenleyici ağların (Nrf2, SIRT1, PGC-1 $\alpha$  eksenleri) yeniden aktive edilmesi ve hücrel adaptif yanıtların güçlendirilmesi üzerinden gerçekleşmektedir. Dolayısıyla oksidatif stres yanıtı, tekil bir antioksidan etki olarak değil, mitokondriyal

ağ homeostazının yeniden kurulmasını sağlayan sistem düzeyinde ve kısmen kompanse edilebilir bir yeniden programlama süreci olarak değerlendirilmelidir [22, 26].

Bu perspektif özellikle Leigh sendromu gibi primer mitokondriyal hastalıklarda önem kazanmaktadır. Preklinik modellerde resveratrol ve kuersetin gibi fenolik bileşiklerin SIRT1/PGC-1 $\alpha$  eksenini aktive ederek mitokondriyal biyogenezi artırdığı ve Nrf2 aracılı antioksidan yanıtı güçlendirdiği gösterilmiştir [26, 27]. Bu mekanizmaların, ETC disfonksiyonuna bağlı enerji üretim dengesizliğini kısmen telafi ederek hücre adaptif kapasiteyi artırabileceği ve fenotipik şiddeti modüle edebileceği düşünülmektedir [28, 29].

### 3.2. Epigenetik Modülasyon ve Gen Ekspresyon Ağlarının Yeniden Programlanması

Epigenetik mekanizmalar, nadir hastalıklarda gözlenen fenotipik heterojenitenin altında yatan temel düzenleyici katmanlardan birini oluşturmaktadır. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve protein kodlamayan RNA (ncRNA) ağları, gen ekspresyonunun dinamik, geri dönüşümlü ve çevresel olarak duyarlı kontrolünü sağlayarak hücre fenotipin şekillenmesinde merkezi rol oynamaktadır [21]. Bu süreçler, tekil gen düzeyinde değil, transkripsiyonel düzenleyici ağların bütünsel organizasyonu üzerinden işleyen bir kontrol sistemi olarak değerlendirilmektedir.

Bitki kökenli polifenoller ve flavonoidlerin, DNA metiltransferazlar (DNMT), histon deasetilazlar (HDAC) ve histon asetiltransferazlar (HAT) gibi epigenetik düzenleyici enzim sistemleri ile etkileşime girerek gen ekspresyon ağlarında modülatör etkiler oluşturabildiği gösterilmiştir. Özellikle kurkumin ve epigallokateşin gallat (EGCG) gibi bileşiklerin, HDAC aktivitesini baskılama ve DNMT aracılı metilasyon dinamiklerini düzenleme yoluyla kromatin erişilebilirliğini değiştirdiği ve transkripsiyonel programları yeniden şekillendirdiği bildirilmiştir [24]. Bu etkiler, gen ekspresyonunun doğrudan açılıp kapanmasından ziyade, transkripsiyonel ağ mimarisinin yeniden ayarlanması ve gen düzenleyici devrelerin ince ayarı şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Bu çerçevede epigenetik modülasyon, nadir hastalıklarda fenotipik plastisiteyi belirleyen kritik ve üst düzey bir ağ kontrol mekanizması olarak değerlendirilmektedir. Özellikle Rett sendromu gibi transkripsiyonel regülasyon bozuklukları ile karakterize hastalıklarda, epigenetik ağların yeniden dengelenmesine yönelik bitki metaboliti temelli yaklaşımlar transkripsiyonel araştırmalarda potansiyel, ancak henüz sınırlı ölçüde doğrulanmış bir müdahale stratejisi olarak incelenmektedir [22, 25].

### 3.3. Proteostaz Ağlarının Regülasyonu ve Protein Kalite Kontrol Mekanizmaları

Protein katlanma bozuklukları, yanlış katlanma ve agregasyon süreçleri, özellikle nöromusküler ve nörodejeneratif nadir hastalıklarda temel patomekanik bileşenler arasında yer almaktadır. Proteostaz, hücrel protein kalite kontrolünü sağlayan şaperon sistemleri, ubiquitin–proteazom sistemi (UPS) ve otofaji–lizozomal degradasyon yolları arasında kurulan dinamik, karşılıklı etkileşimli ve entegre bir ağ dengesi üzerinden sürdürülmektedir [25, 30]. Bu sistem, protein homeostazını yalnızca bireysel moleküller düzeyinde değil, hücrel stres yanıt ağlarının bütünsel ve koordineli organizasyonu üzerinden düzenlemektedir.

Bu etkiler, yanlış katlanmış proteinlerin doğrudan düzeltilmesinden ziyade, proteotoksik stres yanıtının yeniden programlanması, otofajik akışın artırılması ve hücrel kalite kontrol ağlarının adaptif kapasitesinin güçlendirilmesi yoluyla ortaya çıkmaktadır [30]. Bu proteostatik ağ disfonksiyonu, özellikle lizozomal degradasyon bozukluklarının belirgin olduğu Pompe hastalığı gibi lizozomal depo hastalıklarında ve protein agregasyonu ile karakterize spinocerebellar ataksi alt tiplerinde daha belirgin bir patolojik özellik göstermektedir. Bu bağlamda kurkumin (bitki kökenli fenolik bileşik) ve trehaloz (başlıca mantar, maya ve bazı mikroorganizmalarda bulunan; bitkilerde sınırlı dağılıma sahip doğal bir disakkarit) gibi bileşiklerin, otofaji aktivasyonu ve agregat temizlenmesinin artırılması yoluyla proteostaz ağ dengesini yeniden düzenleyebildiği prelinik modellerde gösterilmiştir [25, 30]. Bununla birlikte, bu etkilerin büyük ölçüde model sistemlere dayandığı ve klinik düzeyde nedensel doğrulamanın henüz sınırlı olduğu dikkate alınmalıdır.

### 3.4. Sinyal İletim Ağlarının Sistemik Regülasyonu

mTOR, NF- $\kappa$ B ve MAPK sinyal iletim yolları, hücrel proliferasyon, inflamasyon ve stres yanıtının koordinasyonunda merkezi rol oynayan entegre ve birbirine bağlı ağ mimarisinin temel bileşenleridir. Bu yollar, doğrusal sinyal zincirleri olmaktan ziyade, çok katmanlı geri besleme döngüleri, çapraz regülasyonlar ve bağlama bağımlı yanıtlar içeren dinamik sinyal ağları olarak işlev görmektedir. Nadir hastalıkların önemli bir bölümünde bu ağların kronik aktivasyonu, baskılanması veya dengesiz aktivitesi, patolojik fenotipin sürdürülmesinde ve ilerlemesinde kritik rol oynamaktadır [21, 31].

Bitki metabolitlerinin bu sinyal ağları üzerinde modülatör etkilere sahip olabileceği, özellikle çoklu hedef etkileşim profilleri üzerinden sistem düzeyinde düzenleyici kapasite gösterebildiği bildirilmiştir [24]. Bu etkileşimler, tek bir moleküler hedefin inhibisyonundan ziyade, sinyal iletim ağlarının topolojik

ve fonksiyonel dengesinin yeniden ayarlanması ve ağ içi sinyal akışının yeniden dağıtılması ile ilişkilidir. Bu bağlamda NF- $\kappa$ B ekseninin modülasyonu inflamatuvar transkripsiyonel programların yeniden düzenlenmesine, mTOR yolunun düzenlenmesi hücrel enerji algılama ve otofaji süreçlerinin yeniden dengelenmesine, MAPK sinyal ağının modülasyonu ise proliferasyon–apoptoz karar mekanizmalarının yeniden kalibrasyonuna katkı sağlayabilmektedir [31]. Bu etkiler, çoğunlukla tekil yolak inhibisyonundan ziyade ağ düzeyinde ince ayar mekanizmaları olarak değerlendirilmektedir.

Bu pleiotropik ve çok hedefli etkileşim profili, bitki metabolitlerinin klasik tek hedef–tek ilaç paradigması yerine ağ düzeyinde farmakoloji çerçevesinde değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Özellikle mTOR sinyalizasyonunun merkezi rol oynadığı tüberoskleroz kompleksi gibi nadir hastalıklarda, bu ağ ekseninin farmakolojik modülasyonu kritik bir terapötik strateji olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda rapamisin, doğrudan bitkisel kökenli olmamakla birlikte rapamisinin mekanistik hedefi olan mTOR Kompleks 1 (mTORC1) inhibisyonu üzerinden etki gösteren prototip bir mTOR inhibitörü olarak kabul edilmektedir. Tüberoskleroz kompleksi tedavisinde ise Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA, 2010) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA, 2011) tarafından onaylanan everolimus, klinik olarak ruhsatlandırılmış bir mTOR inhibitörü olarak güçlü translasyonel kanıt sunmaktadır [32]. Buna karşılık resveratrol ve berberin gibi bitki kökenli metabolitlerin adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK)–rapamisinin mekanistik hedefi (mTOR) eksenini (mTOR) eksenini üzerinden hücrel enerji algısı, büyüme sinyali ve otofaji dengesini bağlama bağımlı şekilde modüle edebildiği prelinik düzeyde gösterilmiştir [33, 34]. Ancak bu etkileşimlerin büyük ölçüde hücre ve hayvan modellerine dayanması nedeniyle, insan düzeyinde nedensel etkinlik ve klinik translasyon henüz sınırlı düzeyde doğrulanmıştır.

#### 4. Multi-Omik Yaklaşımlar ve Mekanizma Tabanlı Sistem Analizi

Omik teknolojileri, nadir hastalıkların karmaşık patobiyolojisini çok boyutlu olarak haritalayarak, hastalık mekanizmalarına ilişkin derinlemesine kavrayış ve potansiyel tedavi hedeflerinin keşfi için kapsamlı bir temel sunmaktadır. Bu yaklaşımlar, genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik verilerin entegre analizi aracılığıyla, hastalıkla ilişkili biyobelirteçlerin ve ağ düzeyindeki disfonksiyonların sistemik karakterizasyonuna olanak tanımaktadır. Bu entegrasyon, gen ekspresyon profillerinden protein etkileşim ağlarına ve metabolik akış değişikliklerine kadar uzanan çok ölçekli biyolojik süreçlerin dinamik etkileşimlerini açığa çıkararak, hastalık mekanizmalarına yönelik bütünsel bir perspektif sunar.

Bu çok katmanlı veri entegrasyonu, nadir hastalıkların heterojen doğasını açıklığa kavuştururken, aynı zamanda kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için de temel oluşturmaktadır. Bu bağlamda, yapay zeka ve makine öğrenimi algoritmalarının entegrasyonu, bu karmaşık omik verilerden anlamlı paternlerin çıkarılması ve hastalık alt tiplerinin sınıflandırılması için vazgeçilmez bir araç haline gelmektedir. Bu algoritmalar, genotip-fenotip korelasyonlarını daha hassas bir şekilde belirleyerek, nadir hastalıklar için daha hedefe yönelik ilaç keşfi ve reposisyon süreçlerini hızlandırabilir [35]. Bu, özellikle nadir hastalıkların teşhis ve tedavisinde gecikmelerin hala önemli bir engel teşkil ettiği durumlarda, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır [36].

Bitki metabolitlerinin nadir hastalıklardaki biyolojik etkilerinin doğru şekilde anlaşılabilmesi, tek bir omik katman üzerinden yapılan analizlerle sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle genomik, epigenomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik verilerin entegre edildiği multi-omik yaklaşımlar, sistem düzeyinde mekanizma çözümlemesi için temel ve giderek vazgeçilmez hale gelen bir analitik çerçeve sunmaktadır [37, 38]. Bu entegrasyon, yalnızca değişen moleküllerin tanımlanmasını değil, aynı zamanda bu değişimlerin altında yatan biyolojik ağ yeniden organizasyonunun ve katmanlar arası etkileşimlerin ortaya konulmasını mümkün kılmaktadır [20].

Multi-omik analizler, bitki metabolitlerinin etkilerini farklı biyolojik katmanlar üzerinden karakterize etmeye olanak sağlar. Transkriptomik veriler gen ekspresyon düzeyindeki düzenleyici değişimleri ortaya koyarken, proteomik analizler bu değişimlerin fonksiyonel protein ağlarına yansımalarını göstermektedir. Metabolomik veriler ise hücresel enerji dengesi, redoks durumu ve metabolik yolak akışındaki değişimlerin nicel değerlendirilmesini sağlamaktadır [38]. Bu katmanların entegrasyonu, biyolojik sistemlerde fonksiyonel yeniden organizasyonun daha bütüncül ve çok boyutlu şekilde haritalanmasına imkân tanımaktadır. Bununla birlikte, bu yaklaşımların yorumlanmasında dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta bulunmaktadır. Multi-omik veri analizleri büyük ölçüde korelasyonel ilişkilere dayanmakta olup, gözlenen biyolojik değişimlerin nedensel mekanizmalarla ayrıştırılması hâlen temel bir metodolojik zorluk olarak varlığını sürdürmektedir. Bu nedenle elde edilen bulguların deneysel doğrulama ile desteklenmesi kritik önem taşımaktadır.

Multi-omik verilerin analitik gücü, korelasyonel ilişkilerin ötesinde mekanistik hipotezlerin oluşturulmasını ve olasılıksal nedensel hipotezlerin önceliklendirilmesini desteklemesinden kaynaklanmaktadır [39]. Bununla birlikte, bu yaklaşımların büyük ölçüde korelatif veri yapılarına dayandığı

ve nedensel çıkarımların model varsayımlarına bağımlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bayesian ağ modelleri, dinamik sistem analizleri ve grafik tabanlı öğrenme yaklaşımları, gözlenen biyolojik değişimlerin olası mekanistik temellerini ayırıştırma kullanılmaktadır [10]. Bu bağlamda yapay zeka sistemleri, yalnızca veri analiz araçları değil, aynı zamanda test edilebilir biyolojik hipotezlerin üretilmesini sağlayan modelleme bileşenleri olarak konumlanmaktadır; ancak bu modellerin doğruluğu veri kalitesi, örneklem büyüklüğü, batch etkileri ve algoritmik önyargılar ile doğrudan ilişkilidir.

Multi-omik entegrasyon, nadir hastalıklarda görülen yüksek fenotipik heterojenitenin moleküler düzeyde alt gruplara ayrıştırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Aynı klinik fenotipe sahip bireylerde farklı moleküler imzaların bulunması, bu hastalıkların tek bir patomekanizma ile açıklanamayacağını göstermektedir. Multi-omik analizler, bu heterojenliği moleküler alt tipler düzeyinde sınıflandırarak her alt grubun karakteristik olarak bozulmuş biyolojik ağlarını tanımlamayı mümkün kılmaktadır [37]. Bununla birlikte, bu sınıflandırmaların her zaman doğrudan nedensel mekanizmaları yansıtmadığı, çoğu zaman biyolojik durumların temsili olduğu dikkate alınmalıdır.

Bu çerçevede bitki metabolitleri, belirli ağ disfonksiyon profilleriyle ilişkili potansiyel terapötik adayların önceliklendirilmesine katkı sağlayabilir; ancak bu eşleştirmeler kesin klinik atamalar değil, mekanistik temelli aday stratifikasyonları olarak değerlendirilmelidir. Bitki metabolitleri ile multi-omik veriler arasındaki ilişki çift yönlüdür. Multi-omik analizler, belirli metabolitlerin hangi biyolojik ağlar üzerinde etkili olabileceğine dair öngörüler sunarken; bitki metabolitleri de bozulmuş biyolojik ağların yeniden düzenlenmesinde deneysel ve fonksiyonel validasyon araçları olarak kullanılabilir [38]. Bu karşılıklı etkileşim, indirgemeci farmakoloji yaklaşımından ağ temelli ve sistem düzeyinde terapötik keşif paradigmasına geçişi desteklemektedir.

Sonuç olarak multi-omik yaklaşım, bitki metabolitlerinin nadir hastalıklardaki etkilerini yalnızca tanımlayan değil, aynı zamanda bu etkileri mekanistik hipotezler, hastalık alt tipleri ve potansiyel klinik yanıtlarla ilişkilendiren entegre bir sistem biyolojisi çerçevesi sunmaktadır. Bununla birlikte, bu çerçevenin klinik uygulamaya aktarılabilmesi, nedensel çıkarımların deneysel olarak doğrulanması ve model temelli öngörülerin fonksiyonel validasyonu ile mümkün olacaktır. Bu entegrasyon, tek tip tedavi anlayışından mekanizma temelli, veri odaklı ve hasta-spesifik hassas tıp yaklaşımına geçişi desteklemektedir [37].

## 5. Klinik Translasyon: Fırsatlar, Farmakolojik Engeller ve Teknoloji Tabanlı Çözüm Yaklaşımları

Bitki metabolitlerinin nadir hastalıklarda terapötik ajanlara dönüştürülme potansiyeli yüksek olmasına rağmen, klinik translasyon süreci çok katmanlı farmakokinetik, farmakodinamik ve metodolojik sınırlılıklar nedeniyle hâlen erken translasyonel aşamada değerlendirilmektedir. Bu sınırlılıklar yalnızca bileşiklerin kimyasal özelliklerinden değil, aynı zamanda insan biyolojisindeki ağ düzeyinde etkileşim profillerinden, metabolik dönüşüm süreçlerinden ve hedef dışı etkileşimlerinden de kaynaklanmaktadır [40, 41].

En temel translasyonel engellerden biri düşük ve değişken biyoyararlanımdır. Birçok bitki metaboliti, lipofilik yapı, intestinal metabolizma, taşıyıcı protein etkileşimleri ve ilk geçiş etkisi nedeniyle sistemik dolaşıma yeterli ve stabil konsantrasyonda ulaşamamaktadır [42, 43]. Bu durum, yalnızca doz artırımı ile aşılabilecek bir sorun olmanın ötesinde farmakokinetik–farmakodinamik dengenin ve maruziyet–yanıt ilişkisinin yeniden tasarlanmasını gerektiren sistemik bir bariyer oluşturmaktadır [40].

Farmakokinetik değişkenlik, bireyler arası genetik farklılıklar (özellikle CYP450 enzim polimorfizmleri), bağırsak mikrobiyotası kompozisyonu ve metabolik aktivasyon kapasitesi ile yakından ilişkilidir. Bu durum, aynı bitki metabolitine verilen biyolojik yanıtın bireyler arasında önemli ölçüde değişmesine neden olarak nadir hastalıklarda zaten yüksek olan fenotipik heterojeniteyi daha da artırabilmektedir. Buna ek olarak, bitki metabolitlerinin pleiotropik etki profili, klasik tek hedef–tek doz farmakoloji yaklaşımını sınırlamaktadır. Bu bileşikler hücresel ağların birden fazla düğümünü eş zamanlı olarak modüle ettiğinden, terapötik etkinin optimal hale getirilmesi için ağ temelli doz–yanıt modellemeleri, sistem düzeyinde farmakodinamik optimizasyon ve bireyselleştirilmiş maruziyet profillerinin dikkate alınması gereklidir [41].

Klinik kanıt eksikliği, translasyonel sürecin en önemli darboğazlarından biridir. Mevcut çalışmalar çoğunlukla küçük örneklemli, heterojen tasarımı ve standardizasyonu sınırlı çalışmalardan oluşmakta olup, bu durum kanıta dayalı tıp çerçevesinde güçlü klinik çıkarımlar yapılmasını zorlaştırmaktadır [40, 44]. Bu sınırlılıklar, bitki metabolitlerinin klinik potansiyelini azaltmak yerine, daha gelişmiş teknolojik ve hesaplamalı yaklaşımlara olan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Nanoteknoloji tabanlı taşıyıcı sistemler (liposomlar, nanopartiküller, dendrimerler), biyoyararlanımı artırarak doku-spesifik ve kontrollü salınım sağlayabilmekte; böylece hem farmakokinetik profil hem de hedefleme doğruluğu iyileştirilebilmektedir [44]. Bu yaklaşımlar, yalnızca taşıma sistemleri değil, aynı zamanda farmakokinetik davranışın rasyonel

yeniden tasarlanmasına olanak tanıyan mühendislik tabanlı müdahaleler olarak değerlendirilmektedir.

Yapısal modifikasyon ve yarı-sentetik türev geliştirme stratejileri, doğal bileşiklerin kimyasal stabilitesini artırmak, hedef seçiciliğini güçlendirmek ve toksisite profilini optimize etmek amacıyla kullanılmaktadır. Sentetik biyoloji yaklaşımları ise metabolik mühendislik ve mikrobiyal üretim platformları aracılığıyla nadir bitki metabolitlerinin ölçeklenebilir üretimini mümkün kılarak translasyonel erişilebilirliği artırmaktadır [40, 45-47]. Bununla birlikte, bu teknolojik yaklaşımların klinik başarıya dönüşümü tek başına yeterli değildir. Gerçek translasyonel ilerleme, bu stratejilerin multi-omik veri entegrasyonu, yapay zeka destekli modelleme ve sistem biyolojisi temelli karar çerçeveleri ile birlikte değerlendirilmesiyle mümkün olmaktadır. Bu bağlamda yapay zeka modelleri, bireysel yanıt varyasyonlarını öngörerek karar destek sistemleri sunarken; multi-omik analizler hasta alt gruplarının moleküler düzeyde stratifikasyonunu desteklemektedir [48, 49].

Bu entegre yaklaşım özellikle Fabry hastalığı gibi enzim replasman tedavisine rağmen belirgin klinik heterojenlik gösteren hastalıklarda hasta-spesifik terapötik optimizasyon açısından önem taşımaktadır [50]. Bu nedenle klinik translasyon süreci artık doğrusal bir aşamalar dizisi değil, veri temelli, iteratif, geri beslemeli ve sistem düzeyinde optimize edilen dinamik bir translasyonel çerçeve olarak ele alınmalıdır [51]. Tüm bu sınırlılıklar birlikte değerlendirildiğinde, klinik translasyon sürecinin doğrusal bir ilerleme modelinden ziyade, veri temelli, iteratif ve geri beslemeli bir sistem olarak ele alınması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bu yaklaşım, nadir hastalıklarda daha etkin ve kişiselleştirilmiş terapötik stratejilerin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

## 6. Nadir Hastalıkların Regülatif Çerçevesi: Orphan Drug Mevzuatı ve Botanik İlaç Politikaları

Nadir hastalıkların regülatif çerçevesi, bitki metabolitlerinin translasyonel potansiyelinin klinik uygulamaya aktarılmasında kritik bir belirleyici faktördür. Amerika Birleşik Devletleri'nde Orphan Drug Yasası (Orphan Drug Act; 1983) kapsamında 200.000'den az bireyi etkileyen durumlar, Avrupa Birliği'nde ise 5/10.000'den ( $\leq 1/2000$ ) az prevalans gösteren hastalıklar nadir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu yasal düzenlemeler çerçevesinde 7 yıl (ABD) ve 10 yıl (Avrupa Birliği, AB) pazar münhasırlığı, vergi teşvikleri, hızlandırılmış onay süreçleri ve azaltılmış ruhsatlandırma ücretleri gibi önemli düzenleyici avantajlar sağlanmaktadır. Bitki metaboliti kökenli ilaç adayları bu teşvik mekanizmalarından yararlanma potansiyeline sahip olmakla birlikte,

standardizasyon güçlükleri, uygun klinik sonlanım noktalarının belirlenmesi ve botanik ürünlerin farmasötik sınıflandırmasına ilişkin regülatif belirsizlikler önemli engeller oluşturmaktadır. FDA, 2016 yılında botanik ürünlere yönelik bir rehber doküman yayımlamış; Avrupa İlaç Ajansı Bitkisel Tıbbi Ürünler Komitesi (HMPC) ise geleneksel kullanım ve iyi yerleşmiş kullanım çerçeveleri üzerinden değerlendirme yapmaktadır. Bu farklı regülatif yaklaşımlar, nadir hastalık endikasyonlarına yönelik botanik ilaç geliştirme süreçlerinin hâlen gelişmekte olan bir translasyonel alan olduğunu göstermektedir [41, 45]. Bununla birlikte, botanik kökenli ürünler için regülatif süreçlerin küçük moleküller ve biyolojik ajanlara kıyasla daha az tanımlanmış olması, nadir hastalıklar bağlamında klinik geliştirme süreçlerini daha karmaşık hale getirmektedir. Bu durum, translasyonel araştırmaların düzenleyici gerekliliklerle daha entegre şekilde yürütülmesini zorunlu kılmaktadır.

## **7. Bitki Metabolitleri Temelli Nadir Hastalık Araştırmalarında Paradigma Değişimi Gerekliği**

Nadir hastalıklar, çoğu zaman tek bir genetik mutasyonla başlasa da hücresel düzeyde çoklu biyolojik ağların eş zamanlı ve birbirine bağlı bozulması ile karakterizedir. Bu durum, hastalık fenotipinin lineer bir neden–sonuç ilişkisi yerine, dinamik, adaptif ve ağ temelli bir sistem davranışı sergilediğini göstermektedir [6, 52]. Bu nedenle tek hedefli farmakolojik müdahaleler, bu kompleks sistemlerin yeniden dengelenmesinde sınırlı ve bağlama bağımlı etkinlik göstermektedir [53]. Bu bağlamda mevcut yaklaşımların sınırları daha belirgin hale gelmektedir. Bu durum, indirgemeci yaklaşımların ötesine geçilerek sistem düzeyinde ve ağ temelli bir biyolojik anlayışın benimsenmesini zorunlu kılmaktadır. Böylece hastalık mekanizmalarının daha bütüncül bir perspektifle değerlendirilmesi mümkün hale gelmektedir.

Bitki metabolitlerinin pleiotropik etki profilleri, klasik farmakolojide çoğu zaman spesifisite eksikliği olarak değerlendirilse de, sistem biyolojisi ve ağ farmakolojisi perspektifinde bu özellik terapötik bir avantaj olarak yeniden yorumlanmaktadır [11, 54]. Bu bileşikler, tek bir moleküler hedef üzerinden etki göstermek yerine, bozulmuş biyolojik ağların birden fazla düğümünü eş zamanlı olarak, düşük–orta afinite ile modüle ederek sistem düzeyinde fonksiyonel yeniden dengeye katkı sağlayabilmektedir [55].

Literatürdeki temel metodolojik sınırlılık, bu bileşiklerin etkilerinin hâlen büyük ölçüde indirgemeci bileşik–hedef paradigması üzerinden yorumlanmasıdır [11]. Oysa modern multi-omik ve sistem biyolojisi yaklaşımları, hastalık ve terapötik yanıtların bileşik–ağ–fenotip eksenini üzerinden, çok katmanlı ve dinamik bir sistem olarak ele alınmasını gerekli kılmaktadır [56]. Bu paradigma

değişimi, özellikle Duchenne kas distrofi gibi çok katmanlı patofizyolojiye sahip hastalıklarda tek hedefli tedavilerin sınırlılığını açıklayan mekanistik bir çerçeve sunmaktadır [57]. Buna ek olarak, geleneksel rastgele bileşik tarama stratejileri yüksek boyutlu omik veri uzayında sınırlı açıklayıcılığa sahip olurken, ağ temelli ve mekanizma yönlendirmeli keşif yaklaşımları giderek daha fazla önem kazanmaktadır [1].

Bu bağlamda yapay zeka sistemleri, yalnızca veri analiz araçları olmanın ötesinde aynı zamanda mekanistik hipotez üretimini, ağ yeniden yapılandırmasını ve potansiyel nedensel ilişkilerin önceliklendirilmesini destekleyen bütünlük karar destek bileşenleri olarak konumlanmaktadır. Grafik tabanlı öğrenme modelleri ve nedensel çıkarım çerçeveleri, bozulmuş hastalık ağlarının tanımlanmasına ve bu ağları modüle edebilecek potansiyel bitki metabolitlerinin önceliklendirilmesine olanak tanımaktadır. Böylece doğal bileşik keşfi, deneysel rastlantısallıktan çıkarak veri temelli, mekanizma yönlendirmeli ve optimizasyon odaklı bir keşif problemine dönüşmektedir [58].

Sonuç olarak bu paradigma değişimi, bitki metabolitlerinin yalnızca destekleyici farmakolojik ajanlar olarak değil, aynı zamanda hastalıkla ilişkili biyolojik ağların yeniden düzenlenmesinde rol oynayan sistem düzeyinde modülatörler olarak yeniden konumlandırılmasını gerektirmektedir. Bu dönüşüm, yalnızca farmakolojik bir yeniden çerçeveleme değil, aynı zamanda nadir hastalık araştırmalarında indirgemeci yaklaşımdan ağ temelli, veri odaklı ve mekanizma merkezli bilimsel paradigmanın yerleşmesini temsil etmektedir [52].

## 8. Sonuç ve Gelecek Perspektifi

Bitki metabolitleri, nadir hastalık model sistemlerinde hücresel ağların çok katmanlı ve dinamik modülasyonu ile ilişkili potansiyel sistem düzeyinde biyolojik düzenleyiciler olarak değerlendirilmektedir [10, 11]. Bu bağlamda, bitki metabolitlerinin terapötik potansiyeli klasik farmakolojik çerçevenin ötesine geçerek sistem biyolojisi temelli yeni bir translasyonel araştırma alanı oluşturmaktadır. Bu bileşikler yalnızca bireysel moleküler hedefler üzerinden değil, aynı zamanda hücresel ağların çok katmanlı ve bağlama duyarlı yeniden organizasyonu üzerinden etkili olabilmektedir [2, 55].

Ancak bu potansiyelin klinik başarıya dönüşmesi, yalnızca yeni bileşiklerin keşfi ile değil; hastalık biyolojisinin çok katmanlı olarak çözülmesi, bu bilgilerin nedensel ağ modellerine dönüştürülmesi ve terapötik tasarıma entegre edilmesi ile mümkündür. Bu nedenle gelecekteki araştırmalar üç temel ekseninde yoğunlaşmaktadır: (i) multi-omik teknolojiler ile hastalıkların ağ düzeyinde yeniden tanımlanması, (ii) yapay zeka destekli modeller ile

bu ağların mekanistik çözümlenme, nedensel çıkarım ve önceliklendirme düzeyinde analiz edilmesi ve (iii) bitki metabolitlerinin bu ağlar üzerindeki modülatör etkilerinin sistematik ve karşılaştırmalı olarak haritalanması [8]. Bu entegrasyon, klasik doğrusal keşif → doğrulama → klinik uygulama modelinin yerini alan, veri temelli, iteratif, geri beslemeli ve sistem düzeyinde optimize edilen yeni bir translasyonel tıp çerçevesini temsil etmektedir. Bu modelde bitki metabolitleri, yalnızca farmakolojik ajanlar değil, aynı zamanda hastalık ağlarının yeniden organizasyonunda kullanılan fonksiyonel sistem araçları ve ağ yeniden yapılandırıcı bileşenler olarak konumlanmaktadır [59].

Gelecekte multi-omik veriler, tek hücre düzeyinde analizler ve yapay zeka tabanlı nedensel modelleme yaklaşımları, hasta alt gruplarına özgü biyolojik ağların daha hassas, dinamik ve bağlama duyarlı şekilde tanımlanmasına olanak sağlayacaktır. Bu sayede dijital ikizler ve dinamik hastalık modelleri aracılığıyla her bireyin moleküler hastalık mimarisi yalnızca tanımlanmakla kalmayacak, aynı zamanda simüle edilebilir ve müdahale edilebilir hale gelecektir [13, 58]. Bu çerçevede bitki metabolitlerinin etkileri, popülasyon düzeyinden bireysel sistem düzeyine indirgenmiş çok ölçekli bir biyolojik model içinde öngörülebilecektir.

Sonuç olarak, bitki metabolitleri ve ileri omik teknolojilerin kesişimi, yalnızca yeni terapötik stratejiler üretmekle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda hastalıkların anlaşılma biçimini yeniden tanımlayan bütüncül bir bilimsel dönüşümü temsil etmektedir. Bu dönüşümün merkezinde indirgemeci yaklaşımların ötesine geçen, ağ, veri ve mekanizma temelli sistem biyolojisi perspektifi yer almakta olup, nadir hastalık araştırmalarında yeni nesil hassas tıbbın temelini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, bu yaklaşımların klinik uygulamaya etkin biçimde aktarılabilmesi, önerilen mekanizmaların insan düzeyinde nedensel olarak doğrulanmasına ve elde edilen öngörülerin fonksiyonel çalışmalarla desteklenmesine bağlıdır.

## Kaynakça

1. Sudhahar, S., Ozer, B., Chang, J., Chadwick, W., O'Donovan, D., Campbell, A., Tulip, E., Thompson, N., & Roberts, I. (2024). *An experimentally validated approach to automated biological evidence generation in drug discovery using knowledge graphs*. *Nature Communications*, 15, 5703. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50024-6>
2. Buphamalai, P., Kokotovic, T., Nagy, V., & Menche, J. (2021). *Network analysis reveals rare disease signatures across multiple levels of biological organization*. *Nature Communications*, 12, 6306. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26674-1>
3. Enikanolaiye, A., & Justice, M. J. (2019). Model systems inform rare disease diagnosis, therapeutic discovery and pre-clinical efficacy. *Emerging Topics in Life Sciences*, 3(1), 1–10. <https://doi.org/10.1042/ETLS20180057>
4. Kakouri, A. C., Christodoulou, C. C., Zachariou, M., Oulas, A., Minadakis, G., & Demetriou, C. A. (2019). Revealing clusters of connected pathways through multisource data integration in Huntington's disease and spastic ataxia. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 23(1), 26–37. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2018.2865569>
5. Najm, M., Martignetti, L., Cornet, M., et al. (2024). From CFTR to a CF signalling network: A systems biology approach to study cystic fibrosis. *BMC Genomics*, 25, 892. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10752-x>
6. Alves, V. M., Korn, D., Pervitsky, V., Thieme, A., Capuzzi, S., Baker, N., Chirkova, R., Ekins, S., Muratov, E. N., Hickey, A., & Tropsha, A. (2022). Knowledge-based approaches to drug discovery for rare diseases. *Drug Discovery Today*, 27(2), 490–502. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.10.014>
7. Jangwan, N. S., Khan, M., Das, R., Altwaijry, N., Sultan, A. M., Khan, R., Saleem, S., & Singh, M. F. (2024). From petals to healing: Consolidated network pharmacology and molecular docking investigations of the mechanisms underpinning *Rhododendron arboreum* flower's anti-NAFLD effects. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1366279. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1366279>
8. Cui, G., Li, M., Guo, W., Gao, M., Zhu, Q., & Liao, J. (2025). AI-driven network pharmacology: Multi-scale mechanisms of traditional Chinese medicine from molecular to patient analysis. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 27, 5087–5104. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2025.11.016>
9. Wink, M. (2015). Modes of action of herbal medicines and plant secondary metabolites. *Medicines*, 2(3), 251–286. <https://doi.org/10.3390/medicines2030251>
10. Kibble, M., Saarinen, N., Tang, J., Wennerberg, K., Mäkelä, S., & Aittokallio, T. (2015). Network pharmacology applications to map the unexplored

- target space and therapeutic potential of natural products. *Natural Product Reports*, 32(8), 1249–1266. <https://doi.org/10.1039/C5NP00005J>
11. Noor, F., Tahir ul Qamar, M., Ashfaq, U. A., Albutti, A., Alwashmi, A. S. S., & Aljasir, M. A. (2022). Network pharmacology approach for medicinal plants: Review and assessment. *Pharmaceuticals*, 15(5), 572. <https://doi.org/10.3390/ph15050572>
  12. Gill, M. S. A., Saleem, H., & Ahemad, N. (2020). Plant extracts and their secondary metabolites as modulators of kinases. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20(12), 1093–1104. <https://doi.org/10.2174/1568026620666200224100219>
  13. Merez-Sadowska, A., Sadowski, A., Zielińska-Bliźniewska, H., Zajdel, K., & Zajdel, R. (2025). Network pharmacology as a tool to investigate the antioxidant and anti-inflammatory potential of plant secondary metabolites—A review and perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(14), 6678. <https://doi.org/10.3390/ijms26146678>
  14. Hussain, G., Rasul, A., Anwar, H., Aziz, N., Razzaq, A., Wei, W., Ali, M., Li, J., & Li, X. (2018). Role of plant derived alkaloids and their mechanism in neurodegenerative disorders. *International Journal of Biological Sciences*, 14(3), 341–357. <https://doi.org/10.7150/ijbs.23247>
  15. Kong, Y. R., Tay, K. C., Su, Y. X., Wong, C. K., Tan, W. N., & Khaw, K. Y. (2021). Potential of Naturally Derived Alkaloids as Multi-Targeted Therapeutic Agents for Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, 26(3), 728. <https://doi.org/10.3390/molecules26030728>
  16. Oliveros-Díaz, A., Olivero-Verbel, J., Pájaro-González, Y., & Díaz-Castillo, E. (2021). Molecular human targets of bioactive alkaloid-type compounds from *Tabernaemontana cymosa* Jacq. *Molecules*, 26(12), 3765. <https://doi.org/10.3390/molecules26123765>
  17. Hoshino, Y. (2024). Terpenoids and membrane dynamics evolution. *Frontiers in Ecology and Evolution*, 12, 1345733. <https://doi.org/10.3389/fevo.2024.1345733>
  18. González-Cofrade, L., de Las Heras, B., Apaza Ticona, L., & Palomino, O. M. (2019). Molecular Targets Involved in the Neuroprotection Mediated by Terpenoids. *Planta medica*, 85(17), 1304–1315. <https://doi.org/10.1055/a-0953-6738>
  19. Parekh, S. S., Parmar, G. R., Kanojiya, D., Baile, S. B., Trivedi, R., & Bhatt, F. (2024). Unlocking the therapeutic potential of terpenoids: A roadmap for future medicine. *Pharmacognosy Research*, 16(4), 698–705. <https://doi.org/10.5530/pres.16.4.81>
  20. Zhang, W., Zeng, Y., Jiao, M., Ye, C., Li, Y., Liu, C., & Wang, J. (2023). Integration of high-throughput omics technologies in medicinal plant

- research: The new era of natural drug discovery. *Frontiers in Plant Science*, *14*, 1073848. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1073848>
21. Zhang, P., & Itan, Y. (2019). Biological network approaches and applications in rare disease studies. *Genes*, *10*(10), 797. <https://doi.org/10.3390/genes10100797>
  22. Hannan, M. A., Dash, R., Sohag, A. A. M., Haque, M. N., & Moon, I. S. (2020). Neuroprotection against oxidative stress: Phytochemicals targeting TrkB signaling and the Nrf2-ARE antioxidant system. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *13*, 116. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00116>
  23. Sahebnaasagh, A., Eghbali, S., Saghafi, E., Sureda, A., & Avan, R. (2022). Neurohormetic phytochemicals in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Immunity & Ageing*, *19*, 36. <https://doi.org/10.1186/s12979-022-00292-x>
  24. Aniya, Y. (2018). Development of bioresources in Okinawa: Understanding the multiple targeted actions of antioxidant phytochemicals. *Journal of Toxicologic Pathology*, *31*(4), 241–253. <https://doi.org/10.1293/tox.2018-0041>
  25. Momtaz, S., Memariani, Z., El-Senduny, F. E., Sanadgol, N., Golab, F., Katebi, M., Abdolghaffari, A. H., Farzaei, M. H., & Abdollahi, M. (2020). Targeting ubiquitin–proteasome pathway by natural products: Novel therapeutic strategy for treatment of neurodegenerative diseases. *Frontiers in Physiology*, *11*, 361. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00361>
  26. Nasso, R., D’Errico, A., Masullo, M. R., & Arcone, R. (2022). Effects of physical exercise and plant polyphenols on human mitochondrial health. *Journal of Physical Education and Sport*, *22*(7), 229. <https://doi.org/10.7752/jpes.2022.07229>
  27. Yang, M., Shen, Y., Zhao, S., Zhang, R., Dong, W., & Lei, X. (2023). Protective effect of resveratrol on mitochondrial biogenesis during hyperoxia-induced brain injury in neonatal pups. *BMC Neuroscience*, *24*, 27. <https://doi.org/10.1186/s12868-023-00797-1>
  28. Teixeira, J., Chavarria, D., Borges, F., Wojtczak, L., Wieckowski, M. R., Karakucinska-Wieckowska, A., & Oliveira, P. J. (2019). Dietary polyphenols and mitochondrial function: Role in health and disease. *Current Medicinal Chemistry*, *26*(19), 3376–3406. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170529101810>
  29. De Paepe, B., & Van Coster, R. (2017). A critical assessment of the therapeutic potential of resveratrol supplements for treating mitochondrial disorders. *Nutrients*, *9*(9), 1017. <https://doi.org/10.3390/nu9091017>
  30. Xu, J., Zhang, X.-Q., & Zhang, Z. (2020). Transcription factor EB agonists from natural products for treating human diseases with impaired autophagy–lysosome pathway. *Chinese Medicine*, *15*, 123. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00402-1>

31. Sobhon, P., Savedvanich, G., & Weerakiet, S. (2023). Oxidative stress, inflammation, dysfunctional redox homeostasis and autophagy cause age-associated diseases. *Exploration of Medicine*, 4, 45–70. <https://doi.org/10.37349/emed.2023.00124>
32. Conte, E., Boccanegra, B., Dinoi, G., Pusch, M., De Luca, A., Liantonio, A., & Imbrici, P. (2024). Therapeutic approaches to tuberous sclerosis complex: From available therapies to promising drug targets. *Biomolecules*, 14(9), 1190. <https://doi.org/10.3390/biom14091190>
33. Bianchi, S., & Giovannini, L. (2018). Inhibition of mTOR/S6K1/4E-BP1 signaling by nutraceutical SIRT1 modulators. *Nutrition and Cancer*, 70(4), 490–501. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1446093>
34. Alsaqati, M., Heine, V. M., & Harwood, A. J. (2020). Pharmacological intervention to restore connectivity deficits of neuronal networks derived from ASD patient iPSC with a TSC2 mutation. *Molecular Autism*, 11, 76. <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00391-w>
35. Delavan, B., Roberts, R., Huang, R., Bao, W., Tong, W., & Liu, Z. (2018). Computational drug repositioning for rare diseases in the era of precision medicine. *Drug Discovery Today*, 23(2), 382–394. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.009>
36. Gülbakan, B., Özgül, R. K., Yüzbaşıoğlu, A., Kohl, M., Deigner, H.-P., & Özgüç, M. (2016). Discovery of biomarkers in rare diseases: Innovative approaches by predictive and personalized medicine. *The EPMA Journal*, 7, 24. <https://doi.org/10.1186/s13167-016-0074-2>
37. Kerr, K., McAneney, H., Smyth, L. J., Bailie, C., McKee, S., & McKnight, A. J. (2020). A scoping review and proposed workflow for multi-omic rare disease research. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15, 107. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01376-x>
38. Yang, L., Yang, Y., Huang, L., Cui, X., & Liu, Y. (2023). From single- to multi-omics: future research trends in medicinal plants. *Briefings in Bioinformatics*, 24(1), bbac485. <https://doi.org/10.1093/bib/bbac485>
39. Li, L., Yang, L., Yang, L., He, C., He, Y., Chen, L., Dong, Q., Zhang, H., Chen, S., & Li, P. (2023). Network pharmacology: a bright guiding light on the way to explore the personalized precise medication of traditional Chinese medicine. *Chinese Medicine*, 18, 146. <https://doi.org/10.1186/s13020-023-00853-2>
40. Devan, A. R., Nair, B., & Nath, L. R. (2023). Translational phytomedicines against cancer: Promise and hurdles. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 13(2), 210–215. <https://doi.org/10.34172/apb.2023.023>
41. Panossian, A. (2023). Challenges in phytotherapy research. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1199516. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1199516>

42. Chou, P.-C., Shannar, A., Pan, Y., Dave, P. D., Xu, J., & Kong, A.-N. T. (2025). Application of physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model in drug development and in dietary phytochemicals. *Current Pharmacology Reports*, *11*, 45. <https://doi.org/10.1007/s40495-025-00427-w>
43. Saleh, H. A., Yousef, M. H., & Abdelnaser, A. (2021). The anti-inflammatory properties of phytochemicals and their effects on epigenetic mechanisms involved in TLR4/NF- $\kappa$ B-mediated inflammation. *Frontiers in Immunology*, *12*, 606069. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.606069>
44. Ahmed, M. A., Krishna, R., Rayad, N., Albusaysi, S., Mitra, A., Shang, E., Hon, Y. Y., AbuAsal, B., Bakhaidar, R., Roman, Y. M., Bhattacharya, I., Cloyd, J., Patel, M., Kartha, R. V., & Younis, I. R. (2024). Getting the dose right in drug development for rare diseases: Barriers and enablers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *116*, 1412–1432. <https://doi.org/10.1002/cpt.3407>
45. Barnum, C. R., Endelman, B. J., & Shih, P. M. (2021). Utilizing plant synthetic biology to improve human health and wellness. *Frontiers in Plant Science*, *12*, 691462. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.691462>
46. Rojo, F. P., Vuong, P., Pillow, J. J., & Kaur, P. (2023). Microbial synthetic biology for plant metabolite production: A strategy to reconcile human health with the realization of the UN Sustainable Development Goals. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, *17*, 1485–1495. <https://doi.org/10.1002/bbb.2522>
47. Sagharyan, M., Mohammadbagherlou, S., Samari, E., Zargar, M., Ghorbani, A., & Chen, M. (2025). Synthetic biology and metabolic engineering strategies in identifying and producing plant natural products; with emphasis on the CRISPR/Cas systems. *Industrial Crops and Products*, *230*, 121060. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2025.121060>
48. Abuasal, B., Ahmed, M. A., Patel, P., Albusaysi, S., Sabarinath, S., Uppoor, R., & Mehta, M. (2022). Clinical pharmacology in drug development for rare diseases in neurology: Contributions and opportunities. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *111*, 786–798. <https://doi.org/10.1002/cpt.2501>
49. Bai, J.P.F., Stinchcomb, A.L., Wang, J., Earp, J., Stern, S. and Schuck, R.N. (2024), Creating a Roadmap to Quantitative Systems Pharmacology–Informed Rare Disease Drug Development: A Workshop Report. *Clin Pharmacol Ther*, *115*: 201–205. <https://doi.org/10.1002/cpt.3096>
50. Seemann, S., Ernst, M., Cimmaruta, C., Struckmann, S., Cozma, C., Koczan, D., Knospe, A.-M., Haake, L. R., Citro, V., Bräuer, A. U., Andreotti, G., Cubellis, M. V., Fuellen, G., Hermann, A., Giese, A.-K., Rolfs, A., & Lukas, J. (2020). Proteostasis regulators modulate proteasomal activity and gene expression to attenuate multiple phenotypes in Fabry disease. *Biochemical Journal*, *477*, 359–380. <https://doi.org/10.1042/BCJ20190513>

51. Mitra, A., Tania, N., Ahmed, M. A., Rayad, N., Krishna, R., Albusaysi, S., Bakhaidar, R., Shang, E., Burian, M., Martin-Pozo, M., & Younis, I. R. (2024). New horizons of model informed drug development in rare diseases drug development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 116, 1398–1411. <https://doi.org/10.1002/cpt.3366>
52. Azer, K., & Leaf, I. (2023). Systems biology platform for efficient development and translation of multitargeted therapeutics. *Frontiers in Systems Biology*, 3, 1229532. <https://doi.org/10.3389/fsysb.2023.1229532>
53. Duval, M. X. (2018). The inadequacy of the reductionist approach in discovering new therapeutic agents against complex diseases. *Experimental Biology and Medicine*, 243, 1004–1013. <https://doi.org/10.1177/1535370218794365>
54. Olivés, J., & Mestres, J. (2019). Closing the gap between therapeutic use and mode of action in remedial herbs. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1132. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01132>
55. Bonthu, S., Pulichintha, S., Raju, M. G., & Reddy, N. V. L. S. V. (2023). Network pharmacology approach for herbal drugs intended for the therapy of diseases: A comprehensive review. *Asian Journal of Biology*, 19(2), 63–72. <https://doi.org/10.9734/ajob/2023/v19i2364>
56. Khan, A. G., & Lavecchia, A. (2025). AI-driven drug discovery for rare diseases. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 65(5), 2214–2231. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.4c01966>
57. Saeed, M., Tasleem, M., Haque, A., Shoaib, A., & Rizvi, S. M. D. (2025). Muscular dystrophies and therapeutic potential of medicinal plants. *Journal of Disability Research*, 4(1), e20240112. <https://doi.org/10.57197/JDR-2024-0112>
58. Yang, L., Wang, H., Zhu, Z., Yang, Y., Xiong, Y., Cui, X., & Liu, Y. (2025). Network pharmacology-driven sustainability: AI and multi-omics synergy for drug discovery in traditional Chinese medicine. *Pharmaceuticals*, 18(7), 1074. <https://doi.org/10.3390/ph18071074>
59. Álvarez-Machancoses, Ó., DeAndrés Galiana, E. J., Cernea, A., Fernández de la Viña, J., & Fernández-Martínez, J. L. (2020). On the role of artificial intelligence in genomics to enhance precision medicine. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 13, 105–119. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S205082>