

Bölüm 7

APOPTOZ ve NEKROZ DIŞINDAKİ HÜCRE ÖLÜM MEKANİZMALARI ve KANSER İLE İLİŞKİLERİ

Z. Duygu TIRYAKIOĞLU¹
Hilal OĞUZ SOYDİNÇ²

HÜCRE ÖLÜMÜNÜN TANIMLANMASI

Ölmekte olan hücrelerin ölümlerinin kesinleşmesi ve “ölü” olarak kabul edilebilmeleri için bir geri dönüşsüz noktayı aşmaları gerekmektedir. Bu noktanın büyük bir kaspaz aktivasyonu, mitokondri transmembran potansiyeli düşüşü, mitokondri dış membranının tam geçirgenliği veya çevre hücreler için bir “beni ye” sinyali oluşturan fosfatidilserin kalıntılarının yayılması gibi olaylarla temsil edilebileceği düşünülmüş ancak bahsi geçen olayların hücre ölümüne özgü olmaması veya geriye döndürülebilir olması, daha iyi bir tanımlamayı gerekli kılmıştır (1).

Geri dönüşsüz nokta olarak kabul edilebilecek açıkça tanımlanmış bir biyokimyasal olayın yokluğunda, 2005 yılından beri düzenli olarak toplanan ve hücre ölümünün morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel olarak tanımlanması için ilkeler ortaya koyan “Hücre Ölümü Nomenklatür Komitesi (NCCD)” aşağıdaki moleküler veya morfolojik kriterleri sağlayan hücrelerin “ölü” olarak düşünülmesi önerisini sunmuştur (1):

1. Hücre, yaşamsal boyalarla (örn. PI) *in vitro* olarak tanımlanabilecek şekilde plazma zarı bütünlüğünü kaybetmiştir.
2. Hücre, çekirdeği de dahil olmak üzere tam bir parçalanma yaşayarak fragmanlarına ayrılmıştır (apoptotik cisimcikler).
3. Hücre gövdesi veya fragmanları yakındaki bir hücre tarafından *in vivo* olarak fagosite edilmiştir.

¹ MSc, İstanbul Aydın Üniversitesi, duygutiryakioglu@aydin.edu.tr

² Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, hoguz@istanbul.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ*, 2009; 16(1), 3-11. Doi: 10.1038/cdd.2011.96
2. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*, 2018; 25(3), 486-541. Doi: 10.1038/s41418-017-0012-4
3. Frisch SM, Francis H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J Cell Biol*, 1994; 124(4), 619-626. Doi: 10.1083/jcb.124.4.619
4. Frisch SM, Screaton RA. Anoikis mechanisms. *Curr Opin Cell Biol*, 2001; 13(5), 555-562. Doi: 10.1016/s0955-0674(00)00251-9
5. Gilmore AP. Anoikis. *Cell Death Differ*, 2005;12(2),1473-7. Doi: 10.1038/sj.cdd.4401723
6. Mawji IA, Simpson CD, Gronda M, et al. A chemical screen identifies anisomycin as an anoikis sensitizer that functions by decreasing FLIP protein synthesis. *Cancer Res*, 2007; 67(17), 8307-8315. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1687
7. Roth W, Reed J C. FLIP protein and TRAIL-induced apoptosis. *Vitam Horm*, 2004; (67), 189-206. Doi: 10.1016/S0083-6729(04)67011-7
8. Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Mitochondrial regulation of cell death: a phylogenetically conserved control. *Microb Cell*, 2016; 3(3), 101. Doi: 10.15698/mic2016.03.483
9. Zhou W, Yuan J. Necroptosis in health and diseases. *Semin Cell Dev Biol*, 2014;35, 14-23. Doi: 10.1016/j.semcdb.2014.07.013
10. Cao JY, Dixon S.J. Mechanisms of ferroptosis. *Cell Mol Life Sci*, 2016;73(11), 2195-2209. Doi: 10.1007/s00018-016-2194-1
11. Tang D, Kroemer G. Ferroptosis. *Curr Biol*, 2020; 30(21), R1292-R1297. Doi: 10.1016/j.cub.2020.09.068
12. Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*, 2020; 11(2), 1-13. Doi: 10.1038/s41419-020-2298-2.
13. Hao S, Liang B, Huang Q, et al. Metabolic networks in ferroptosis. *Oncol Lett*, 2018; 15(4), 5405-5411. Doi: 10.3892/ol.2018.8066
14. Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ*, 2016; 23(3), 369-379. Doi: 10.1038/cdd.2015.158
15. Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis. *Free Radic Biol Med*, 2019;133, 130-143. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043
16. Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: death by lipid peroxidation. *Trends Cell Biol*, 2016;26(3), 165-176. Doi: 10.1016/j.tcb.2015.10.014
17. Chen KW, Demarco B, Heilig R, et al. Extrinsic and intrinsic apoptosis activate pan-nexin-1 to drive NLRP 3 inflammasome assembly. *EMBO J*, 2019;38(10), e101638. Doi: 10.15252/embj.2019101638
18. Denton D, Kumar S. Autophagy-dependent cell death. *Cell Death Differ*, 2019; 26(4), 605-616. Doi: 10.1038/s41418-018-0252-y