

APOPTOZİS VE KANSER

6.

BÖLÜM

Mehtap EROĞLU¹

GİRİŞ

Apoptozis ‘apo’ ‘ayrılma’, ‘ptoz’ ‘düşme’ anlamlarına gelen Yunanca iki kelimenin birleşiminden oluşan, embriyolojik dönemden başlayıp, yaşam boyunca devam eden programlanmış hücre ölümünün önemli türlerinden birisidir. Hücrelerin görevlerini tamamladıktan sonra, kendi kendini imha etmesi durumudur.^(1,2) Önceleri Apoptoz hücrede küçülme, hücre zarında düzensizlik, kromatinde yoğunlaşma ve nükleer parçalanmadan oluşan özellikleri ile tanımlanmıştır.^(3,4) Apoptozun genetik regülasyona sahip olmasının anlaşılması, bir çok fizyolojik ve patolojik süreci daha net anlamamıza neden olmuştur. Bu durum hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen gen yönelimli bir mekanizmanın olduğunu göstermekle beraber, herhangi bir metabolik veya gelişimsel sürecin mutasyonla bozulabileceğini de göstermektedir. Apoptoz yolaklarındaki herhangi bir işlev bozukluğunun maligniteden tutun, nörodegeneratif hastalıklara kadar bir çok patolojiye sebep olabileceği de anlaşılmıştır⁽⁵⁾.

Maligniteler; hücrelerin kontrolsüz şekilde proliferasyonunun olduğu durumlar olarak bilinmesinin yanısıra azalmış apoptotik hücre ölüm hızının da malignite gelişiminde etkisi olduğu görülmüştür. Vakti geldiğinde apoptozise gitmesi gereken hücrelerin, uzun süre varolmaları, gen yapılarında mutasyonların sona ermesi ile malign hücrelere dönüşme potansiyeli gösterirler⁽⁶⁾

1.APOPTOZUN DÜZENLENMESİ

Apoptozun regülasyonu, intrasitoplazmik ve ekstrasitoplazmik kaynaklı çeşitli etkenler (yolaklar) tarafından gerçekleştirilir. İntrinsik ve ekstrinsik kaynaklı olarak da adlandırılan bu yolaklar şu şekilde tanımlanabilir; ekstrinsik yolakta hücre yüzeyindeki ölüm reseptörleri vasıtası ile ölüm sinyallerinin alınması ve işlenmesi biçiminde iken, intrinsik yolakta daha sıklıkla mitokondri üzerinden gelen sinyaller vasıtası ile oluşmaktadır.

Apoptozu tetikleyerek sinyal yolağını başlatan faktörlere ‘pro-apoptotik’, apoptoz sinyal yolağını durduran ve hücre ölümünü engelleyen faktörlere ise ‘anti-apoptotik’ ismi verilmektedir⁽⁷⁾.

Apoptozu Tetikleyen Yolaklar

1.1.1.Ekstrinsik Uyarıların Tetiklediği Apoptoz

Apoptozisin ekstrinsik yolağı, hücre ölüm reseptörleri olarak da bilinen Tümör nekroz faktör reseptörü-1 (TNFR-1) ve Fas (CD95 ya da APO-1)’in ilgili reseptörleri ile uyarılmaları sonucu başlatılır. Bu genler apoptozisi başlatan kaspaz kaskadını indüklemektedir. Fas, FASR’ye, TNFR-1 ise TNF’ye bağlanma gösterir. Sonrasında her ikisi de FADD ve TRADD’yi uyarır. Ve direk olarak prokaspaz-8’e bağlanır. Böylelikle kaspaz-8 aktive olup prokaspaz-3’ü aktive eder, sonuç olarak apoptoz başlamış olur^(8, 9, 10).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD., mehtapoglu79@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-8483-5985

nin apoptoz yolağında dirence ya da tümörögenез oluşumuna neden olabileceği düşünülmüştür. Fakat yapılan çalışmalarda bu etkinin diğer etmenlere kıyasla oldukça az olduğu tespit edilmiştir⁽⁴³⁾.

SONUÇ

Apoptoz, hücre ölümü ve bölünmesindeki denge- nin sağlanmasında çok önemli bir rol oynar. Homeostazisi düzenleyen bir çok süreç apoptozis ile ilişkili olup, apoptozis yolağında oluşan herhangi bir mutasyon, delesyon gibi aksaklıklar kanser gelişimine neden olmakla birlikte, kanser tedavile- rinin seçiminde önem arz etmektedir. Gelişen bir kemoterapi, radyoterapi direnci veya hastalığın agresif seyri de yine apoptozis yollarındaki her- hangi bir bozukluğu düşündürmelidir.

KAYNAKÇA

- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pat- hologic Basis of Disease. 9th ed., Elsevier Saunders, Phi- ladelphia, 2015
- Cohen JJ. Apoptosis. To be or not to be. Postgraduate Syllabus (AAAA-I) 1998;1:1-19.
- Kerr, J.F., Wyllie, A.H. and Currie, A.R. (1972) Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging im- plications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer*, 26, 239-257.
- Kerr, J.F.R., Winterford, C.M. and Harmon, B.V. (1994) Apoptosis—its significance in cancer and cancer ther- apy. *Cancer*, 73, 2013-2026. [Published erratum ap- pears in *Cancer* (1994) 73, 3108.]
- Thompson, C.B. (1995) Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science*, 267, 1456-1462.
- Ulukaya E. Apoptozis Ders Notları Ankara, 2003
- Dasgupta A, Nomura M, Shuck R, Yustein J. Cancer's Achilles' Heel: Apoptosis and Necroptosis to the Rescue. *Int J Mol Sci*. 2016;18(1):23.
- Akdaş A, Çevik D. BPH-Benign Prostat Hiperplazisi. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1996.
- Gleason DF. Histologic gradeing of prostate cancer. A perspective. *Hum Pathol* 1992;23:273-279.
- Ricci JE, Gottlieb RA, Gren DR. Caspase-mediated loss of mitochondrial function and generation of reac- tive oxygen species during apoptosis. *J Cell Biology* 2003;160:65-75.
- Chu TM, Kawinski E, Hibi N, et al. Prostate specific an- tigen domain of human prostate specific antigen iden- tified with monoclonal antibodies. *J Urol* 1989;141:152-156.
- Norberg E, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondrial regulation of cell death: processing of apoptosis-in- ducing factor (AIF). *Biochem Biophys Res Commun* 2010;396:95-100.
- Shen MM, Abate-Shen C. Molecular genetics of prosta- te cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev* 2010;24:1967-2000.
- Ricci JE, Gottlieb RA, Gren DR. Caspase-mediated loss of mitochondrial function and generation of reac- tive oxygen species during apoptosis. *J Cell Biology* 2003;160:65-75.
- Tsujimoto, Y. et al. Cloning of the chromosome breakpo- int of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science* 226, 1097-1099 (1984).
- Tsujimoto, Y. Stress-resistance conferred by high level of bcl-2 alpha protein in human B lymphoblastoid cell. *Oncogene* 4, 1331-1336 (1989).
- Adams JM, Cory S. Life or death decions by the Bcl-2 family. *Trends. Biochem Sci* 2001;26:61-6.
- Adrain C, Martin SJ. The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas. *Trends Biochem Sci* 2001; 26:390-7.
- Spierings DC, de Vries EG, Vellenga E. et al: Tissue distri- bution of the death ligand TRAIL and its receptors. *J Histochem Cytochem* 52(6): 821-831; 2004.
- Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family : oppo- sing activities that mediate cell death. *Not Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(1):47-59.
- Voskoboinik I, Whisstock JC, Trapani JA. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human opatho- logy. *Not Rev Immunol*. 2015;15(6):388-400.
- Vousden KH, Lu X. Live or let die: the cells response to p53. *Nat Rev Cancer* 2002;2:594-604.
- Li JP, Yang YX, Liu QL, Pan ST, He ZX, Zhang X et al. The investigational Aurora kinase A inhibitor alisertib (MLN8237) induces cell cycle G2/M arrest, apoptosis, and autophagy via p38 MAPK and Akt/mTOR signaling pathways in human breast cancer cells. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:1627- 52.
- Vaux DL, Cory S, Adams JM (September 1988). "Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and coope- rates with c-myc to immortalize pre-B cells". *Natu- re*. 335 (6189): 440-2.
- McDonnell TJ, Deane N, Platt FM, ve ark. bcl-2-im- munoglobulin transgenic mice demonstrate extended B cell survival and follicular lymphoproliferation. *Cell*. 1989;57(1):79-88.
- Fulda S, Meyer E, Debatin K-M. Inhibition of TRAIL-in- duced apoptosis by Bcl-2 overexpression. *Oncogene*. 2002;21(15):2283-2294.
- Weller M, Malipiero U, Aguzzi A, Reed JC, Fontana A. Protooncogene bcl-2 gene transfer abrogates Fas/ APO-1 antibody-mediated apoptosis of human malig- nant glioma cells and confers resistance to chemothera- peutic drugs and therapeutic irradiation. *J Clin Invest*. 1995;95(6):2633-2643.
- Sheikh MS, Huang Y, Fernandez-Salas EA, ve ark. The antiapoptotic decoy receptor TRID/TRAIL-R3 is a p-53-regulated DNA damage- inducible gene that is overexpressed in primary tumors of the gastrointestinal tract. *Oncogene*. 1999;18(28):4153-4159.
- Ambrosini G, Adida C, Altieri DC (1997). "A novel an- ti-apoptotic gene, survivin, expressed in cancer and lym- phoma". *Nat. Med*. 3 (8): 917-21. doi:10.1038/nm0897- 917.
- Tamm I, Wang Y, Sausville E, Scudiero DA, Vigna N, Oltersdorf T, Reed JC (December 1998). "IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs". *Cancer Res*. 58 (23): 5315-20.
- Friedrichs B, Siegel S, Andersen MH, Schmitz N, Zeis M (June 2006). "Survivin-derived peptide epitopes and their role for induction of antitumor immu- nity in hematological malignancies". *Leuk. Lympho- ma*. 47 (6):97885. doi:10.1080/1042819 0500464062. PM ID 16840186. S2CID 27915488.
- Isobe M, Emanuel BS, Givol D, Oren M, Croce CM (1986). "Localization of gene for human p53 tumour an- tigen to band 17p13". *Nature*. 320 (6057): 84-5.

33. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC (July 1991). "p53 mutations in human cancers". *Science*. 253 (5015): 49–53.
34. Network TCGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2012;490:61–70.
35. Synnott NC, Bauer MR, Madden S, et al. Mutant p53 as a therapeutic target for the treatment of triple-negative breast cancer: preclinical investigation with the anti-p53 drug, PK11007. *Cancer Lett* 2018;414:99–106.
36. Duffy MJ, Synnott NC, Crown J. Mutant p53 in breast cancer: potential as a therapeutic target and biomarker. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170:213–9.
37. Gross A, Jockel J, Wei MC, Korsmeyer SJ (July 1998). "Enforced dimerization of BAX results in its translocation, mitochondrial dysfunction and apoptosis". *EMBO J*. 17 (14): 3878–85.
38. Hsu YT, Wolter KG, Youle RJ (April 1997). "Cytosol-to-membrane redistribution of Bax and Bcl-X(L) during apoptosis". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94 (8): 3668–72
39. Nechushtan A, Smith CL, Hsu YT, Youle RJ (May 1999). "Conformation of the Bax C-terminus regulates subcellular location and cell death". *EMBO J*. 18 (9): 2330–41.
40. Pierrat B, Simonen M, Cueto M, Mestan J, Ferrigno P, Heim J (January 2001). "SH3GLB, a new endophilin-related protein family featuring an SH3 domain". *Genomics*. 71 (2): 222–34.
41. Wolter KG, Hsu YT, Smith CL, Nechushtan A, Xi XG, Youle RJ (December 1997). "Movement of Bax from the cytosol to mitochondria during apoptosis". *J. Cell Biol.* 139 (5): 1281–92.
42. Krajewski S, Blomqvist C, Franssila K, et al. Reduced expression of proapoptotic gene BAX is associated with poor response rates to combination chemotherapy and shorter survival in women with metastatic breast adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1995;55(19);4471-4478.
43. Fulda S. Tumor resistance to apoptosis. *Int J Cancer*. 2009;124(3):511-515.