

OTOFAJİ VE KANSER

7.

BÖLÜM

Ebru Altındal Susem¹

GİRİŞ

Otofaji; sağlıklı hücrelerde görev yeteneğini kaybetmiş organellerin, sitozolik parçacıkların, mutasyona uğramış ya da agregat oluşturmuş proteinlerin, hasarlı makromoleküllerin ve patojenlerin yok edilmesini sağlayan homeostatik bir olaydır. Aynı zamanda enerji üretimi ve biyosentez için gerekli olan substratların ortaya çıkmasını sağlar. Hücre içi çöp atma ve geri dönüşüm sistemidir(1,2). Ayrıca hasara uğramış proteinleri ve hücre organellerini ortadan kaldırarak yaşlanmaya karşı koruyucu bir görev üstlenmektedir.

Otofaji açlık, hipoksi ve enfeksiyon gibi stres oluşturan durumlarda devreye giren bir sistem olup; sağlıklı hücrelerin stres koşulunda sağ kalım mekanizmasıdır(3). Hücrenin ihtiyacı olan besini sağlayamadığı şartlarda, kendini kendi ile besleyerek varoluşunu sürdürmesidir(4). Otofajinin disfonksiyonu birçok hastalığın başlamasına ve ilerlemesine neden olmaktadır.

Tümör oluşumu; başlangıç, ilerleme, benign-malign dönüşüm ve metastaz gibi evrelerden geçen karmaşık bir süreçtir. Neoplastik hücrelerin metabolik aktivitesi, mitotik proliferasyon hızı, stres intoleransı ve buldukları mikroçevreyle etkileşimi bu süreci etkileyen diğer faktörlerdir. Bu surveyde kusurlu tümör hücrelerini nekroza yönlendiren programlı ölüm şekline ise apoptoz denir.

OTOFAJİ MEKANİZMASI VE TÜRLERİ

1950'lilerde protein, yağ ve karbonhidratları sindirmeyi sağlayan enzimleri varlığında bulunduran hücre içinde yeni bir organel tanımlanmıştır. Bu organel lizozom olarak adlandırılmıştır. Hücresel bileşenlerin parçalanmasını sağlayan bir istasyon görevi üstlenen bu organel; 60'lı yıllarda yapılan araştırmalar hücre içi bakteri-virüs gibi patojenlerin de bu istasyonda yok edildiğini göstermiştir. İzlenen bütün bu süreç için Belçikalı bilim insanı Christian de Duve ; "kendi" anlamına gelen Yunanca auto- ön ekinden ve yemek anlamına gelen yine Yunanca phagein sözcüğünün birleşimi ile ortaya çıkan " kendi kendini yemek" anlamına gelen Otofaji kelimesini tasvir etmiştir(5).Christian De Duve lizozomların yapısını keşfettiği için 1974 yılında Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü almıştır.

Mikroskopik incelemeler hücre içi parçalama işlemi için lizozomlara taşınımı sağlayan özel bir paketleme sisteminin varlığını ortaya koymuştur. Hücrenin kendi bileşenlerini zarlarla çevreleyerek kese benzeri yapılar oluşturup bu taşınma sistemini gerçekleştirdiği saptanmıştır. Bu yeni kesecik otofagozom olarak adlandırılmaktadır(6,7,8). Sonuç olarak; hücrelerde otofaji üç aşama ile regüle edilmektedir: 1) sinyal verme, 2) otofagozom oluşumu ve 3) otofagozom olgunlaşması ve lizozomal bozunma. Bunun yanısıra 1970'lerde ve 1980'lerde araştırmacılar proteinlerin yıkımında kullanılan "proteazom" adlı başka bir sistemi de aydınlatmaya odaklandılar.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Niğde Ömer Halis Demir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ebrualtindal@yahoo.com
ORCID ID:0000-0002-2546-2880

hücrelerinde kanserleşmeye sebebiyet veren hasarlı proteinlerin ya da hücre elemanlarının parçalanarak hasarlı hücrelerin ortadan kaldırılması sağlanır. Ancak kanserleşmenin geç evrelerinde, kanser hücresi otofajiyi hayatta kalma mücadelesi için kullanır(32). Görüldüğü üzere; otofaji kanserleşme sürecinde oldukça önemlidir.

Sitoprotektif bir hayatta kalma yolu olan otofaji, tümör başlangıcı sırasında kronik doku hasarını önleyerek tümör baskılayıcı bir mekanizma olarak çalışırken; belirli kanserlerde kanser bir kez oluştuğunda, kanser hücreleri tarafından canlı kalma ve mikroçevresel hayata uyum sağlama yoluyla olarak ön plana çıkmaktadır(33).Otofajinin, kanser hücreleri üzerindeki rolü ve moleküler mekanizmaları tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen ; farmakolojik şekilde yeniden yapılandırılarak kanserin ortadan kaldırılmasının hedeflenmesi yeni tedavi stratejileri için önemli bir klinik potansiyele sahiptir. Apoptotik işlevleri hasar görmüş olan kanser hücrelerinin alternatif hücre ölüm mekanizması olarak ya da normal hücrelerde kanser gelişiminin ortadan kaldırılmasında otofajinin uyarılması faydalı olabilir. Yanısıra antitümör tedavi protokollerinin etkinliğini arttırmak amacıyla, radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavi stratejileri ile birlikte otofajinin baskılanması yöntem olarak uygulanabilir(31).Otofaji; kanserin hem indüksiyonu hem de inhibisyonu ile ilişkili olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Ohsumi Y. Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:211-6.
2. Shintani T , Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science* 2004;306:990-5.
3. Anding Al., Baehrecke E. H. (2015) Autophagy In Cell Life And Cell Death. *Apoptosis And Development*. Volume 114, Pages 67–91.
4. Galluzzi L , Vitale I , Abrams J. M. , Alnemri E. S. , Baehrecke E. H. , Blagosklonny M.V. (2012). Molecular Definitions Of Cell Death Subroutines: Recommendations Of The Nomenclature Committee On Cell Death . *Cell Death And Differentiation*, 19(1), 107–120
5. Deter RL , De Duve C. Influence of glucagon, an inducer of cellular autophagy, on some physical properties of rat liver lysosomes. *J Cell Biol* 1967; 33:437–449.
6. Levine B , Yuan J. (2005). Autophagy In Cell Death: An Innocent Convict?. *The Journal Of Clinical Investigation*, 115; 2679- 2688.
7. Mehrpour M , Esclatine A , Beau I , Codogno P. (2010). Overview Of Macroautophagy Regulation In Mammalian Cells. *Cell Research* 20:748-762.
8. Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes Dev* 2007; 21:2861–2873.
9. Takeshige K , Baba M , Tsuboi S , Noda T. and Ohsumi, Y. (1992). Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *Journal of CellBiology* 119, 301-311
- 10) Tsukada M. and Ohsumi Y. (1993). Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Letters* 333, 169-174
11. Mizushima N , Noda T , Yoshimori T , Tanaka Y , Ishii T, George M.D , Klionsky D.J , Ohsumi M. and Ohsumi Y. (1998). A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature* 395, 395-398
12. Mizushima N , Yoshimori T , Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011; 27:107–132.
13. Klionsky DJ. The molecular machinery of autophagy: unanswered questions. *J Cell Sci* 2005; 118:7–18.
14. Majeski A.E ,Dice J.F. (2004) Mechanisms Of Chaperone-Mediated Autophagy. *Int J Biochem Cell Biol*. Dec;36(12):2435-44.
15. Shintani T ,Klionsky D.J. (2004). Autophagy In Health And Disease: A Double-Edged Sword. *Science* 2004;306:990-5.
16. Kroemer G ,Marino G ,Levine B. (2010). Autophagy And Integrated Stress Response. *Mol Cell* 40(2):280-293.
17. Mizushima N ,Levine B ,Cuervo A.M ,Klionsky D.J. (2008) Autophagy Fights Disease Through Cellular Self-Digestion. *Nature* 451, 1069-1075.
18. Hurley JH , Young LN. Mechanism of autophagy initiation. *Annu Rev Biochem* 2017; 86:225–244.
19. Mercer CA , Kaliappan A , Dennis PB. A novel, human Atg13 binding protein, Atg101, interacts with ULK1 and is essential for macroautophagy. *Autophagy* 2009; 5:649–662.
20. Jung CH , Jun CB , Ro SH , et al. ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery. *Mol Biol Cell* 2009; 20:1992– 2003.
21. Chan EY , Longatti A , McKnight NC , Tooze SA. Kinase -inactivated ULK proteins inhibit autophagy via Liman N, Suna DC Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 2017 ; 26 (3) 281 their conserved C-terminal domains using an Atg13 -independent mechanism. *Mol Cell Biol* 2009; 29:157–171.
22. Hosokawa N , Hara T , Kaizuka T , et al. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1- Atg13-FIP200 complex required for autophagy. *Mol Biol Cell* 2009; 20:1981–1991.
23. Hara T , Takamura A , Kishi C , et al. FIP200, a ULK-interacting protein, is required for autophagosome formation in mammalian cells. *J Cell Biol* 2008; 181:497–510.
24. Bento CF , Renna M , Ghislat G , et al. Mammalian autophagy: How does it work? *Annu Rev Biochem* 2016; 85:685–713.
25. Reggiori F , Ungermann C. Autophagosome maturation and fusion. *J Mol Biol* 2017; 429:486– 496.
26. He C , Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu Rev Genet* 2009; 43:67–93.

27. Nobel Prize in medicine or Physiology Press release:https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/press.html
28. Singh SS. , Vats S. , Chia AY. , Tan TZ. , Deng S. , Ong MS. , Arfuso F. , Yap CT. , Goh BC. , Sethi G. , Huang RY. , Shen HM. ,Manjithaya R. , Kumar AP. Dual role of autophagy in hallmarks of cancer. *Oncogene*. 2017 Dec 19.
29. Xue L. ,Zhang WJ. , Fan QX. , Wang LX. Licochalcone A inhibits PI3K/Akt/mTOR signaling pathway activation and promotes autophagy in breast cancer cells. *Oncol Lett*.2018;15:1869-73.
30. Ye M. , Wang S. , Wan T. , Jiang R. , Qiu Y. , Pei L et al. Combined inhibitions of glycolysis and AKT/autophagy can overcome resistance to EGFR-targeted therapy of lung cancer. *J Cancer*. 2017;8:3774-84.
31. Kartlaşmış K. , Kökbaş U. , Kayrın L. (2018). Kanser metabolizması ve otofaji. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal)*. 27(4):388-396. doi:10.17827/aktd.383576
32. Özdoğan M. 2016 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü, otofaji çalışmaları ile Yoshinori Ohsumi'ye verildi(2018).
33. *Cancer Prev Res*; 4 (7); 973–83. © 2011 AACR.