

TÜMÖRÜN HÜCRE ÖLÜMÜNE KARŞI DİRENÇ MEKANİZMALARI

8.

BÖLÜM

Murat KESER¹

1.1. GİRİŞ

Kanser, yüzyıllar öncesinden günümüze insan sağlığını tehdit eden ve her geçen gün şiddetini arttıran amansız bir hastalıktır. Kanserlin iyi bilinmesi, erken tanı yöntemleri, tedavideki başarıların artması, insanlar üzerindeki ölümcül etkisini giderek azaltsa da yüreklerdeki korku ve endişeyi yine de azaltamamaktadır. Tedavideki en önemli basamak kanser hücrelerinin özellikleri ve oluşum mekanizmalarının bilinmesidir. Kanserlerin hücre düzeyde temel özellikleri hakkında ilk yayın 2000 yılında Hanahan ve Weinberg tarafından yapılan bir derlemedir. Bu derlemede yaklaşık 8 temel özellikten bahsedilmektedir (1). Sonrasında 2000’li yılların başında İnsan Genom Projesinin geliştirilmesiyle kanser hücrelerinin 2 yeni özelliği daha ortaya çıkmıştır (2) (Tablo 1). Bu yazımızda tümör hücrelerinin önemli özelliklerinden biri olan hücre ölümüne karşı direnç mekanizmalarından bahsedeceğiz.

2.2. HÜCRE ÖLÜMÜNE KARŞI DİRENÇ MEKANİZMALARI

Son yıllarda NCCD (Nomenclature Committee on Cell Death) tarafından hücre ölümü tanımı için değişik formülasyonlar ortaya konulmuştur. Bu formülasyonlar fonksiyonel, biyolojik ve morfolojik perspektiflerden oluşmaktadır (3). Hücre ölümü programlı hücre ölümü (apoptotik ve non apoptotik süreçler (ferropitozis,otofaji, nekropitozis vb..)) ve nekroz şeklinde sınıflandırılabilir.

Tablo 1: Kanser hücrelerinin özellikleri

Büyüme sinyallerinde devamlılık
Büyüme baskılayıcı faktörlerin kaybı
İmmün sistemden kaçış
Sınırsız çoğalma yeteneği
Tümörün tetiklediği inflamasyon
İnvazyon ve metastaz yeteneği
Anjiyogenezin indüklenmesi
Genomik instabilite ve mutasyonlar
Hücre ölümüne karşı direnç
Enerji metabolizmasının revize edilmesi

2.2.1. Apoptotik Hücre Ölümüne Karşı Direnç Mekanizmaları

Apoptozis programlı bir hücre ölümü olup gereksiz ve sağlıksız hücrelerin uzaklaştırılmasını sağlayan bir mekanizmadır. Genetik olarak geri dönüşümsüz bir şekilde hasarlanan hücreleri yok ederek, tümör oluşumuna engel olan çok önemli bir bariyerdir. Apoptozis, intrinsik (mitokondriyal) ve ekstrinsik olmak üzere iki yolağa ayrılır. Bu iki yolak finalde sistein proteaz ailesi olarak bilinen kaspazların aktivasyonu ile sonlanmakta ve hücre ölümüne sebep olmaktadır (4).

İntrinsik yolak en önemli yolak olup, mitokondriyal dış zar geçirgenliği ile ilgilidir. Bu geçirgenlik BCL-2 protein ailesi, sitokrom c ve SMAC (second mitochondria-derived activator of caspases) gibi bir grup pro-apoptotik protein tarafın-

¹ Uzm. Dr., İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, drmkrs35@gmail.com
ORCID iD: 0000-0003-3834-0863

sağlanır. Otofajinin temel düzenleyicisi mTORC1 (the mammalian target of rapamycin complex 1) yolağıdır. Apoptoz ve diğer homeostaz mekanizmalarıyla sürekli bir etkileşim içindedir. Tümör hücrelerinde aktif olan PI3K, AKT ve mTOR yollarıyla apoptoz inhibe olurken otofajide baskılanmaktadır. Otofajiyile yoğun stres sonrası tümör hücrelerinde uyku haline geçiş gösterilmiştir. Bu geçiş süreci sitotoksik ilaçlar sonrası gelişen direnç mekanizmalarında oldukça önemlidir. Bazı kanser tiplerinde otofajiden sorumlu molekül olan Beclin-1 delesyonları olup otofaji defektleri görülmektedir. Yine RAS yolağını kullanan bazı malignitelerde bazal otofajinin aktive olduğu ve tümör hücrelerinin proliferere olduğu saptanmıştır (21).

Ferropitozis apoptozis ve nekrozdan farklı olarak demir bağımlı lipid peroksidasyonu kullanan programlı bir hücre ölümü çeşididir. İlk kez RAS mutasyonu saptanan kanser hücrelerinde görülmüştür. p53 tümör süpresör özelliği ile ferropitozisi indükler. p53 mutasyonlarıyla tümör hücreleri ferropitozisten kaçabilmektedir. Normal koşullarda Glutasyon peroksidaz 4 (GPX4) enzimi, lipid peroksidazları hidrolize ederek ferropitozisi baskılar. Bu enzimin kanser hücrelerinde aktive olduğu gözlenmiştir (22).

Nekropitozis, nekroz morfolojisinin görüldüğü bir tür programlı hücre ölümüdür. RIP protein ailesi ile aktivasyon sağlanır. Yapılan çalışmalarda kanser hücrelerinin üçte ikisinde RIP protein düzeyinin düşük olduğu ve bunun kötü prognoza ilgili olduğu saptanmıştır (23,24). Piroptozis, IL-1 ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salındığı kaspaz enzimlerinin aktivasyonu ile son bulan programlı bir hücre ölümüdür. Piroptozisin tümörögenezdeki rolü iki yönlüdür. Salınladığı inflamatuvar mediatörlerle tümör oluşumunda ve ilaç direncinde etkilidir. Diğer yandan tümör gelişimini baskıladığı ortaya çıkmıştır. Kolorektal kanserlerde piropitozis kor proteinlerinden NLRP proteinlerinin seviyeleri düştüğü için karsinogenez negatif etkilenirken, meme kanserinde GSDMB protein seviyesi yüksekliği görülüp, metastazda ve invazyonda pozitif rol oynamaktadır (25-27).

Nekrozis, inflamasyon ağırlıklı, programlı olmayan hücre ölümü şeklindedir. Daha önce kontrol-

süz ve rastgele bir süreç olarak kabul edilirken, şimdilerde bazı genler tarafından kontrol edilebildiği saptanmıştır. Tümör nekrozuyla oluşacak inflamatuvar yanıtın anjiyogenez, invazyon ve kanser hücre proliferasyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Yine nekroza uğrayan kanser hücrelerinin diğer canlı hücreleri proliferere ettiği gösterilmiştir (28).

SONUÇ

Tümör hücrelerinin hücre ölümünden kaçış mekanizmaları konusu, karsinogenezin anlaşılmasına olanak tanımakta ve oldukça komplike bir hadise olduğunu ortaya koymaktadır. Anlatılan hücre ölümü çeşitleri, birbirinden bağımsız olmayıp sürekli bir etkileşim içinde bulunmaktadır. Bu mekanizmaların iyi anlaşılması özellikle geliştirilebilecek tedavilerin önünü açacak, çağın vebası olan kanserin tedavisine bir adım daha yaklaştıracaktır.

KAYNAKÇA

1. Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 2000, 100(1):57-70. PMID: 10647931.
2. Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011, 144(5):646-674. PMID: 21376230. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
3. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ* 25, 486-541 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012->
4. Strasser A, et al. Deciphering the rules of programmed cell death to improve therapy of cancer and other diseases. *EMJO J* 2011; 30:3667-3683.
5. Hübner A, et al. Multisite phosphorylation regulates Bim stability and apoptotic activity. *Mol Cell*. 2008; 30:415-425. [PubMed: 18498746]
6. Bean GR, et al. PUMA and BIM Are Required for Oncogene Inactivation-Induced Apoptosis. *Sci Signal*. 2013;6,ra20
7. Walker JA, Quirke P: Viewing apoptosis through a 'TUNEL'. *J Pathol* 2001, 195(3):275-276. PMID: 11673822. DOI: 10.1002/path.979
8. Hezel AF, Bardeesy N: LKB1; linking cell structure and tumor suppression. *Oncogene* 2008, 27(55):6908-6919. PMID: 19029933. DOI: 10.1038/onc.2008.342.
9. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Kang TH, Reardon JT, Lee JH, Ozturk N: Circadian clock control of the cellular response to DNA damage. *FEBS Lett* 2010, 584(12):2618-2625. PMID: 20227409. DOI: 10.1016/j.febslet.2010.03.017.
10. Villa-Morales M, Fernandez-Piqueras J: Targeting the Fas/ FasL signaling pathway in cancer therapy. *Expert*

- Opin Ther Targets 2012, 16(1):85-101. PMID: 22239437. DOI: 10.1517/14728222.2011.628937
11. Kaufmann SH, et al. Elevated expression of the apoptotic regulator Mcl-1 at the time of leukemic relapse. *Blood*. 1998; 91:991-1000. [PubMed: 9446661]
 12. Croxton R, et al. Direct repression of the Mcl-1 promoter by E2F1. *Oncogene*. 2002; 21:1359-1369. [PubMed: 11857079]
 13. Mills JR, et al. mTORC1 promotes survival through translational control of Mcl-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105:10853-10858. [PubMed: 18664580]
 14. Mott JL, et al. mir-29 regulates Mcl-1 protein expression and apoptosis. *Oncogene*. 2007; 26:6133-6140. [PubMed: 17404574]
 15. Kwon JE, et al. Ionizing radiation-inducible microRNA miR-193a-3p induces apoptosis by directly targeting Mcl-1. *Apoptosis*. 2013; 18:896-909. [PubMed: 23546867]
 16. Su H, et al. MicroRNA-101, down-regulated in hepatocellular carcinoma, promotes apoptosis and suppresses tumorigenicity. *Cancer Res*. 2009; 69:1135-1142. [PubMed: 19155302]
 17. Hollstein D, et al. p53 mutations in human cancers. *Science*. 1991; 253:49-53. [PubMed: 1905840]
 18. Rampino N, et al. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. *Science*. 1997; 275:967-969. [PubMed: 9020077]
 19. Mihara M, et al. p53 has a direct apoptogenic role at the mitochondria. *Mol Cell*. 2003; 11:577-590. [PubMed: 12667443]
 20. Sever R, Brugge JS: Signal transduction in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015, 5(4). PMID: 25833940. DOI: 10.1101/cshperspect.a006098.
 21. Lozy F, Karantza V: Autophagy and cancer cell metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 2012, 23(4):395-401. PMID: 22281437. DOI: 10.1016/j.semcdb.2012.01.005.
 22. Wang S.-J., Li D., Ou Y., Jiang L., Chen Y., Zhao Y., Gu W. Acetylation Is Crucial for p53-Mediated Ferroptosis and Tumor Suppression. *Cell Rep*. 2016;17:366-373. doi: 10.1016/j.celrep.2016.09.022
 23. Feng X, Song Q, Yu A, Tang H, Peng Z, Wang X. Receptor-interacting protein kinase 3 is a predictor of survival and plays a tumor suppressive role in colorectal cancer.
 24. *Neoplasma*. 2015;62:592-601.
 25. Koo GB, Morgan MJ, Lee DG, Kim WJ, Yoon JH, Koo JS, Kim SI, Kim SJ, Son MK, Hong SS, et al. Methylation-dependent loss of RIP3 expression in cancer represses programmed necrosis in response to chemotherapeutics. *Cell Res*. 2015;25:707-25.
 26. Wang YY, Liu XL, Zhao R. Induction of pyroptosis and its implications in cancer management. *Front Oncol*. 2019;9:971.
 27. Xia X, Wang X, Cheng Z, Qin W, Lei L, Jiang J, Hu J. The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-“host”? *Cell Death Dis*. 2019;10:650.
 28. Vakkila J, Lotze MT. Inflammation and necrosis promote tumour growth. *Nat Rev Immunol* 2004;4:641-8.