

# Bölüm 6

## APOPTOZ VE KANSER

Beyza SARAÇLIGİL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Programlanmış hücre ölümü olan apoptoz, en çok çalışılan, araştırılan konulardan biridir. Hastalık koşullarında apoptozu anlamak, sadece bir hastalığın patogeneziyle ilişkin bilgi vermekle kalmaz, aynı zamanda hastalığın nasıl tedavi edilebileceğine dair ipuçları da verebileceğinden çok önemlidir. Kanser hücreleri apoptozdan kaçarak büyümeye ve bölünmeye devam ederler. Hücre bölünmesi ve ölümü arasındaki denge kaybına neden olan sorun, karmaşık apoptoz yolunun herhangi bir basamağında ortaya çıkabilir. Örneğin, tümör baskılayıcı bir gen olan p53'ün down regülasyonu, apoptozun azalmasına ve tümör büyümesi ve gelişiminin artmasına neden olur<sup>1</sup>. Bununla birlikte, çift taraflı bir kılıç olan apoptoz, sorunun yanı sıra çözümün de nedeni olabilir. Birçok kişi şimdi apoptozun çeşitli yönlerini hedefleyen yeni ilaçlar arayışına girmişlerdir.

### 1. APOPTOZ

Terim olarak “Apoptoz”, Yunanca “απο” ve “πτωσις” kelimelerinden türetilmiştir ve “düşme” anlamına gelir ve sonbaharda ağaçlardan yaprakların düşmesini ifade eder. Apoptoz, çok hücreli organizmalarda istenmeyen, yararsız veya zararlı hücreleri düzenli, non-inflamatuvar bir şekilde ortadan kaldıran yüksek derecede düzenlenmiş doğal bir süreçtir. Diğer bir hücre ölümü olan nekrozun aksine, hücrenin ölümüne doğru aktif bir yol izlediği durumdur<sup>2</sup>. İlk olarak apoptoz 1970'lerde Kerr ve arkadaşları tarafından tanımlandığından bu zamana kadar, araştırmalarda en çok çalışılan yollardan biri olmaya devam etmektedir<sup>2</sup>. Son derece seçici bir süreç olan apoptoz, fizyolojik ve patolojik durumlarda önemli

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Görevlisi Beyza SARAÇLIGİL, KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, beyzaozel@yahoo.com

## Sonuç

Açıklandığı üzere apoptoz, çok sayıda bileşenin yer aldığı iyi derecede regüle enerji bağımlı karmaşık bir yoldur. Hücre büzülmesi, membran yüzeyinde tomurcuklanma, inflamasyon olmaması ve degrade DNA'ya özgü bir elektroforez paterni ile karakterizedir. Programlanmış hücre ölümü, çeşitli fizyolojik ve patolojik uyarılar tarafından başlatılan hem sağlık hem de hastalığın bir bileşenidir, bu nedenle apoptozun mekanizmasını anlamak çok önemlidir. Genel olarak karsinogenezde apoptozdan kaçan hücreler büyümeye ve bölünmeye devam ederler. Bu mekanizmalar pro-apoptotik proteinlerin işlev kaybı veya anti-apoptotik genlerin aşırı ekspresyonuna neden olan mutasyonları içermektedir. Bu nedenledir ki kanser tedavisinde apoptozu hedefleyen tedavi stratejileri önem teşkil etmektedir. Birçok yeni ve önemli keşif, potansiyel yeni antikanser ilaç sınıflarını oluşturmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Apoptoz; içsel/dışsal yol, karsinogenez, hedef tedavi

## KAYNAKLAR

1. Bauer JH, Hefand SL: New tricks of an old molecule: lifespan regulation by p53. *Aging Cell* 2006, 5:437-440.
2. Kerr JF, Harmon BV: Definition and incidence of apoptosis: an historical perspective. In *Apoptosis: the molecular basis of cell death*. Volume 3. Edited by: Tomei LD, Cope FO. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press;1991:5-29.
3. Saraste A, Pulkki K: Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovascular Res* 2000, 45:528-537
4. Ziegler U, Groscurth P: Morphological features of cell death. *News PhysiolSci* 2004, 19:124-128.
5. Kroemer G, El-Deiry WS, Golstein P, : Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ* 2005, 12:1463-1467.
6. Henson, P. M. Bratton, D. L. and Fadok, V. A. Apoptotic cell removal. *Curr. Biol.*, 11: R795–R805, 2001.
7. Kumar V, Abbas AK, Fausto N,: pathologic basis of disease. 8 edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010, 25-32.
8. Galluzi L, Maiuri MC, Vitale I, Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. *Cell Death Differ* 2007, 14:1237-1266
9. O'Brien MA, Kirby R: Apoptosis: a review of pro-apoptotic and antiapoptotic pathways and dysregulation in disease. *J Vet Emerg Crit Care* 2008, 18(6):572-585.
10. Karp G: Cell and molecular biology: Concepts and experiments. 5 edition. John New Jersey: Wiley and Sons; 2008, 653-657
11. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C: Mitochondrial membrane permeabilisation in cell death. *Physiol Rev* 2007, 87(1):99-163.
12. LaCasse EC, Mahoney DJ, Cheung HH, Plenchette S, Baird S, Korneluk RG: IAP-targeted therapies for cancer. *Oncogene* 2008, 27(48):6252-6275.
13. Ghobrial IM, Witzig TE, Adjei AA: Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 2005, 55:178-194
14. Reed JC: Bcl-2 family proteins: regulators of apoptosis and chemoresistance in haematologic malignancies. *Semin Haematol* 1997, 34,9-19.

15. Bai L, Zhu WG: p53: structure, function and therapeutic applications. *J Cancer Mol* 2006, 2(4):141-153.
16. Oren M, Rotter V: Introduction: p53—the first twenty years. *Cell Mol Life Sci* 1999, 55:9-
17. Wei Y, Fan T, Yu M: Inhibitor of apoptosis proteins and apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin* 2008, 40(4):278-288.
18. Lavrik I, Golks A, Krammer PH: Death receptor signaling. *J Cell Sci* 2005, 118:265-267.
19. Kang MH, Reynolds CP, Bcl-2 inhibitors: Targeting mitochondrial apoptotic pathways in cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2009, 15:1126-1132
20. Wu X, Liu X, Sengupta J: Silencing of Bmi-1 gene by RNA interference enhances sensitivity to doxorubicin in breast cancer cells. *Indian J Exp Biol* 2011, 49(2):105-112.
21. John Nemunaitis, Ian Ganly, Fadlo Khuri, : Selective replication and oncolysis in p53 mutant tumors with ONYX-015, an E1B-55kD gene-deleted adenovirus, in patients with advanced head and neck cancer: A phase II trial. *Cancer Res* 2000, 60:6359.
22. Boeckler FM, Joerger AC, Jaggi G :Targeted rescue of a destabilised mutant of p53 by an in silico screened drug. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105(30):10360-10365.
23. Grossman D, McNiff JM, Li F, Altieri DC: Expression and targeting of the apoptosis inhibitor, Survivin, in human melanoma. *J Invest Dermatol* 1999, 113(6):1076-1081.
24. Sharma H, Sen S, Lo ML Mraiggiò: Antisense-mediated downregulation of antiapoptotic proteins induces apoptosis and sensitises head and neck squamous cell carcinoma cells to chemotherapy. *Cancer Biol Ther* 2005, 4:720-727.
25. Kami K, Doi R, Koizumi M : Downregulation of Survivin by siRNA diminishes radioresistance of pancreatic cancer cells. *Surgery* 2005, 138(2):299-305
26. Lu J, McEachern D, Sun H: Therapeutic potential and molecular mechanism of a novel, potent, nonpeptide, Smac mimetic SM-164 in combination with TRAIL for cancer treatment. *Mol Cancer Ther* 2011, 10(5):902-914
27. Philchenkov A, Zavelevich M, Krocak TJ, Los M: Caspases and cancer mechanisms of inactivation and new treatment modalities. *Exp Oncol* 2004, 26(2):82-97.
28. Li X, Fan R, Zou X, : Inhibitory effect of recombinant adenovirus carrying immunocaspase-3 on hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2007, 358(2):489-494.