

Bölüm 7

OTOFAJİ VE KANSER

Özge VURAL¹

GİRİŞ

Otofaji, kelime anlamı olarak kendi kendini (auto) yeme (phagy) anlamına gelir ve hücrenin açlıkla karşılaştığı fizyolojik koşullarda, besin elde etmek için hücre içindeki yapıları parçaladığını ifade etmektedir. Otofaji, tüm ökaryotik organizmalarda bulunan katabolik bir süreçtir¹. Otofaji çalışmaları, son yıllarda hücrel ve organizmasal metabolizmanın temel işleyişini tanımlamaları nedeniyle büyük önem kazanmıştır. Hücrelerin içindeki temel metabolik fonksiyonları düzenlemekten, yaşlanma, kanser, nörodejeneratif süreçler ve lizozomal bozukluklara kadar çeşitli hastalıklarda otofaji, insan vücudunun homeostazını kontrol etmede merkezi düzenleme noktası haline gelmiştir². Evrimsel olarak korunan bir süreç olan otofaji, proteinlerin ve peptitlerin parçalanması yoluyla, hücrelerin bir amino asit havuzu sağlayarak sayısız stres koşullarına uyum sağlamasına yardımcı olmuştur.

Bazal düzeyde otofaji, hücre içi koşulları, proteinlerin ve organellerin sitoplazmik turnover ile düzenler. Otofaji bazal seviyelerde durağandır fakat açlık ve stres durumunda uyarılır. Otofajinin hızlı uyarılması strese karşı yanıtın bir parçası olduğunu göstermektedir. Otofajinin inhibisyonu hasarlı organellerin ve proteinlerin birikmesine neden olur. Otofaji olmadan strese yanıt azalır ve organizma substratların fazla birikimi sonucu oluşan toksik etkilerle baş etmek zorunda kalır. Bu nedenle, otofaji hücrel homeostazı korur ve böylece hücrelerin kriz durumlarını aşmasını sağlar.

Normal hücrelerden farklı olarak tümör hücrelerinde otofajinin bazal seviyeleri yüksektir ve yapısal olarak yaşamda kalmak için otofajiye bağımlı olabilir. Otofaji tümör hücrelerinde hipoksik bölgelerde uyarılır ve hayatta kalma avantajı

¹ Dr Öğretim Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, drozgevural@yahoo.com

tümör bağışıklığını desteklediğini göstermektedir. Halen günümüzde otofajinin kanser bağışıklığındaki rolü net değildir.

Sonuç

Korunmuş bir katabolik süreç olan otofajinin, çeşitli hastalıklarda son derece önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Ancak, hastalıklarda koruyucu bir işlev gösterip göstermediği tartışmalıdır. Hücrelerin içindeki temel metabolik fonksiyonları düzenlemekten, yaşlanma, kanser, nörodejeneratif süreçler ve lizozomal bozukluklara kadar çeşitli hastalıklarda otofaji, insan vücudunun homeostazını kontrol etmede merkezi düzenleme noktası haline gelmiştir. Yaşlanma sırasında, otofaji, otofajik vakuol oluşumunun azalması ve bu vakuollerin lizozomlarla yanlış füzyonu ile kendini gösterir. Benzer şekilde nörodejeneratif hastalıklarda proteinlerinin otofajik uzaklaştırılmasında azalma söz konusudur.

Otofajik yolun aktivasyonunun, çeşitli yabancı patojenlerden kaçınmada faydalı olduğunu kanıtlamış ve böylece doğal bağışıklığa katkıda bulunduğu saptanmıştır. Kanser açısından bakıldığında, otofajinin başlangıç aşamalarında tümör baskılayıcı olarak görev yaptığı ancak daha sonra tümör hücrelerini bağışıklık sistemi savunma mekanizmalarından koruduğu ortaya konmuştur. Otofaji alanındaki araştırmaların yaşlanma, kanser, nörodejeneratif süreçler ve lizozomal bozukluklar gibi sağlık problemleri için tanı, takip ve tedavide yeni bakış açıları kazandırma potansiyelleri olması nedeniyle günümüzde büyük önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Otofaji, kanser, makrotofaji, otofagozom

KAYNAKLAR

1. Behrends C, Sowa ME, Gygi SP, Harper JW. Network organization of the human autophagy system. *Nature* 2010; 466:68–76.
2. Amaravadi RK, Lippincott-Schwartz J, Yin XM, et al. Principles and Current Strategies for Targeting Autophagy for Cancer Treatment. *Clin Cancer Res.* 2011; 17:654–666.
3. He C, Klionsky D.J. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy, *Annu. Rev. Genet.* 43 (2009) 67–93.
4. Levine B, Klionsky D.J. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy, *Dev. Cell* 6 (2004) 463–477.
5. Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes Dev* 2007; 21:2861–2873.
6. Axe EL, Walker SA, Manifava M, et al. Autophagosome formation from membrane compartments enriched in phosphatidylinositol 3-phosphate and dynamically connected to the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol* 2008; 182:685–701.
7. Pavel M, Rubinsztein DC. Mammalian autophagy and the plasma membrane. *FEBS J* 2017; 284:672–679.
8. Rodriguez-Rocha H, Garcia-Garcia A, Panayiotidis MI, Franco R. DNA damage and autophagy. *Mutat Res* 2011; 711: 158–166.
9. Mizushima N, Ohsumi Y, Yoshimori T. Autophagosome formation in mammalian cells. *Cell Struct Funct* 2002; 27:421–429.

10. Lee J, Giordano S, Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling. *Biochem J* 2012; 441:523–540.
11. 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.
12. 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.
13. Bento CE, Renna M, Ghislat G, et al. Mammalian autophagy: How does it work? *Annu Rev Biochem* 2016; 85:685–713.
14. Amaya C, Marcelo C, Fader M, Colombo MI. Autophagy and proteins involved in vesicular trafficking. *FEBS Letters* 2015; 589:3343–3353.
15. Feng Y, Klionsky DJ. Autophagic membrane delivery through ATG9. *Cell* 2017; 27:161–162.
16. Kamada Y, Yoshino K, Kondo C, et al. Tor directly controls the Atg1 kinase complex to regulate autophagy. *Mol Cell Biol* 2010; 30:1049–1058.
17. Cordani M., Butera G., Pacchiana R., Donadelli M. Molecular interplay between mutant p53 proteins and autophagy in cancer cells, *Biochim. Biophys. Acta* 1867 (2017) 19–28.
18. Liang X.H., Jackson S., Seaman M., Brown K., Kempkes B., Hibshoosh H., et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1, *Nature* 402 (1999) 672–676.
19. Henson E., Chen Y., Gibson S. EGFR family members' regulation of autophagy is at a crossroads of cell survival and death in cancer, *Cancers (Basel)* 9 (2017) piiE27.
20. Fesler A., Liu H., Wu N., Liu F., Ling P., Ju J. Autophagy regulated by miRNAs in colorectal cancer progression and resistance, *Cancer Transl. Med.* 3 (2017) 96–100.
21. Deretic V., Levine B. Autophagy balances inflammation in innate immunity, *Autophagy* (2018) 1–9.
22. Marissa R.D., José Manuel P., Guido K., Lorenzo G. The autophagic network and cancer, *Nat. Cell Biol.* 20 (2018) 243–251.
23. Mowers E.E., Sharifi M.N., Macleod K.F. Functions of autophagy in the tumor microenvironment and cancer metastasis, *FEBS. J.* (2018)