

Bölüm 4

APOPİTOZİS'İN NÖROENDOKRİN KONTROLÜ

Emine PETEKKAYA¹, Abdullah ARPACI²

Giriş

Apoptozis, hücrenin yaşam çemberi boyunca yapım-yıkım dengesinin sürdürülmesini sağlar. Her hücre, doğar, çoğalır (proliferasyon), farklılaşır (diferansiasyon) ve ölür (apoptozis). Doku homeostazisi yani yeniden yapım ve yıkımın bir düzen içinde oluşu, apoptozis/proliferasyon dengesinin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesine bağlıdır. Apoptozis ile organizmada hasar görmüş veya organizma için tehlikeli olabilecek hücreler yok edilerek sağlıklı yaşamın bir denge içerisinde sürdürülmesi sağlanır. Örneğin vücutta virüsle enfekte hücreler, hasarlı DNA apoptozis yolu ile ortadan kaldırılır (Akşit & Bildik, 2008). Apoptotik süreçler canlı organizmasında Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal (HPA Axis) Eksen, Epifiz bezi (Pineal Gland), Böbreküstü Bezi (Adrenal Gland) ve Timus gibi bazı nöroendokrin bezlerin kontrolünde gerçekleşmektedir. Pineal bez (PG, epifiz), homeostasis kontrolünde ana biyolojik ritim koordinatörüdür ve hormonların salgılanması yoluyla hipofiz bezi, hipotalamus ve timus işlevlerini düzenler. Yaşlanmış, hasarlanmış hücrelere ölüm emri sinyaller aracılığı timus bezinden gönderilir (Akşit & Bildik, 2008). Endokrin bezlerle fizyolojik döngünün kontrolü ışık uyararı ile başlamaktadır. Dünyanın kendi etrafında ve güneş etrafında dönmesi ile gerçekleşen gece/gündüz ve mevsimlerin organizma tarafından adaptasyonu ile fizyolojik döngünün başlatılması sağlanır. Yaşayan organizmaların tüm biyolojik aktiviteleri sirkadiyen ritimle gerçekleştirir. Hayvanlardaki yeme, uyuma, çiftleşme ve göç periyotları ile bitkilerdeki fotosentez reaksiyonları ve yaprak hareketleri tüm bu biyolojik ritimlere örnek olarak verilebilir (Ishida & ark., 2005).

Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Eksen (HPA Ekseni) ve Sirkadiyen Ritm

Memeli sirkadiyen sistemi hiyerarşik bir mimariye sahip çok salınımlı sistemlerden oluşur. İnsan sirkadiyen sistemi; retina ışık bileşenleri ve hipotalamusta suprachiasmatic nucleus (clock genleri) ve epifiz bezi (melatonin sentezi) tarafından düzenlenir. En üstte hipotalamik suprachiasmatic nucleus (SCN), altta ise her bir organda yer alan periferik saatler bulunur (Ishida & ark., 2005). Işık retinadaki fotoreseptörler aracılığıyla retinohipotalamik yolla önce nucleus suprachiasmaticus'a sonra paraventricüler nucleus'a iletilir. Paraventricüler bölgenin ventral ve dorsal

¹Dr. Öğr. Üyesi, Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi AD, eminepetekkaya@gmail.com

²Prof. Dr, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, arpaci57@gmail.com

mekanizmalar üzerinde önemli bir etki yaratmadan inflamasyon aktivitesini inhibe eder. İmmünolojik aktivitelerine dayanarak, timik peptidler, çeşitli enflamatuar hastalıkların ve bağışıklık bozukluklarının tedavisinde immünomodülatörler olarak kullanılırlar. Timus epitel hücreleri (TEC'ler) tarafından salgılanan timik peptidler, T-lenfosit olgunlaşmasını ve proliferasyonunu etkilerler ve çevresel bağışıklık hücrelerini sitokin tepkisini değiştirerek etkilerler (Lunin & ark., 2017). Stresle tetiklenen hipotalamus-pitüvary-adrenal eksen aktivasyonunun timusun ciddi derecede atrofisini tetiklediği gösterilmiştir.

Kaynakça

- Akşit H, Bildik A. (2008). Apoptozis. Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye. *Yü Vet Fak Derg*, 19(1), 55-63.
- Altun A, Ugur-Altun B. (2007). Melatonin: therapeutic and clinical utilization. *Int J Clin Pract*, 61 (5), 835-45.
- Chen MJ, Nguyen TV, Pike CJ, Russo-Neustadt AA. (2007). Norepinephrine induces BDNF and activates the PI-3K and MAPK cascades in embryonic hippocampal neurons. *Cellular Signalling*, 19, 114-128.
- Cohen JJ, Duke RC. (1984). Glucocorticoids activation of a calcium-dependent endonuclease in thymocyte nuclei leads to cell death. *J Immunol*, 132, 38-42.
- Eck KM, Yuan L, Duffy L et al. (1998). A sequential treatment regimen with melatonin and all-trans retinoic acid induces apoptosis in MCF-7 tumour cells. *Br J Cancer*, 12, 2129-2137.
- Eisen BR, Perera S, Banfield L, Anglin R, Minuzzi L, Samaan Z. (2015). Association between BDNF levels and suicidal behaviour: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 4, 187.
- Favalli F, Li J, Belmonte-de-Abreu P, Wong AHC, Daskalakis ZJ. (2012). The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 46, 1-11.
- Geenen V, Bodart G, Henry S, Michaux H, Dardenne O et al. (2013). Programming of neuroendocrine self in the thymus and its defect in the development of neuroendocrine autoimmunity. *Front Neurosci*, 7, 1-10.
- Gu C and Huijie Yang. (2016). The circadian rhythm induced by the heterogeneous network structure of the suprachiasmatic nucleus. *Chaos*, 26, 1-7.
- Halbach P, Pillers DA, York N, Asuma MP, Chiu MA et al. (2015). Oxytocin Expression and Function in the Posterior Retina: A Novel Signaling Pathway. *Retinal Cell Biology*, 56(2), 751-760.
- Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. (2004). Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Research Reviews*, 45, 104-114.
- Heine VM, Maslam S, Joëls M, Lucassen PJ. (2004). Prominent decline of newborn cell proliferation, differentiation, and apoptosis in the aging dentate gyrus, in absence of an age-related hypothalamus-pituitary-adrenal axis activation. *Neurobiology of Aging*, 25, 361-375.
- Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, Bando H, Masubuchi S et al. (2005). Light activates the adrenal gland: Timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metabolism*, 2, 297-308.
- Juszczak M, Boczek-Leszczyk E. (2010). Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone receptor activation stimulates oxytocin release from the rat hypothalamo neurohypophysial system while melatonin inhibits this process. *Brain Research Bulletin*, 81, 185-190.
- Kaneda K, Kashii S, Kurosawa T, Kaneko S, Akaike A, et al. (1999). Apoptotic DNA fragmentation and upregulation of Bax induced by transient ischemia of the rat retina. *Brain Research*, 815, 1120.
- Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. (2001). Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science*, 294, 1945-1948.
- Luchetti F, Canonico B, Mannello F, Masoni C, D'Emilio A, et al. (2007). Melatonin reduces early changes in intramitochondrial cardiolipin during apoptosis in U937 cell line. *Toxicology in Vitro*, 21, 293-301.
- Lunin SM, Khrenov MO, Glushkova OV, Vinogradova EV, Yashin VA et al. (2017). Extrathymic production of thymulin induced by oxidative stress, heat shock, apoptosis, or necrosis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 30 (1), 58- 69.
- Martinez JM, Garakani A, Yehuda R, Gorman JM. (2012). Proinflammatory and "resiliency" proteins in the CSF of patients with major depression. *Depress Anxiety*, 29 (1), 32-8.

- Melhema NM, Munroeb S, Marslandc A, Grayc K, Brenta D et al. (2017). Blunted HPA axis activity prior to suicide attempt and increased inflammation in attempters. *The Psychoneuroendocrinology*, 77, 284-294.
- Nader N, Chrousos GP, Kino T. (2010). Interactions of the Circadian CLOCK System and the HPA Axis. *Trends Endocrinol Metab*, 21 (5), 277-286.
- Nadezhda D. (2013). Stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary- adrenal axis: age-related features of the vasopressinergic regulation. *Goncharova1, 2* (4), 1-15.
- Nicolaides NC, Charmandari E, Chrousos GP, and Kino T. (2014). Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic-pituitary- adrenal axis and its actions. *Ann N Y Acad Sci*, 1318, 71-80.
- Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M. (2013). Melatonin: Genel Özellikleri ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 5 (2), 179-203.
- Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. (1998). Psychoneuroendocrinology of depression, hypothalamic-pituitary- adrenal axis. *Psychiatry Clin North Am*, 21, 293-307.
- Reme CE, Grimm C, Hafezi F, Wenzel A, Williams TP. (2000). Apoptosis in the Retina: The Silent Death of Vision. *News Physiol. Sci*, 15, 120-125.
- Sainz RM, Mayo JC, Uria H, Kotler M, Antolin I et al. (1995). The pineal neurohormone melatonin prevents in vivo and in vitro apoptosis in thymocytes. *J Pineal Res*, 19, 178-188.
- Özerol İH. (1995). Apoptosis: programlı hücre ölümü veya indüklenmiş intihar. *Journal of Turgut Özal Medical Center*, 2(2), 206-220.
- Savino W, Mendes-da-Cruz DA, Lepletier A and Dardenne M. (2016). Hormonal control of T cell development in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*, 12 (2), 77-89.
- Sunguroğlu A, Erdemli EA, Tekelioğlu M. (1996). Programlanmış Hücre Ölümü: Apoptozis. *T Klin Tıp Bilimleri*, 16, 333-337.
- Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. (2004). Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25, 77-107.
- Trubiani O, Recchioni R, Moroni F, Pizzicannella J, Caputi S et al. (2005). Melatonin provokes cell death in human B-lymphoma cells by mitochondrial-dependent apoptotic pathway activation. *J. Pineal Res*, 39, 425-431.
- Vígh B, Manzano MJ, Zádori1 A, Frank CL, Lukáts A et al. (2002). Nonvisual photoreceptors of the deep brain, pineal organs and retina. *Histol Histopathol*, 17, 555-590.
- Vujovic N, Gooley JJ, Jhou TC and Saper CB. (2015) Projections from the subparaventricular zone define four channels of output from the circadian timing system. *J Comp Neurol*, 523 (18), 2714-2737.
- Wu J, Seregard S, Algvere PV. (2006). Photochemical Damage of the Retina. *Survey of Ophthalmology*, 51 (5), 461-481.
- Yu H, Benitez SG, Jung SR, Altamirano LF, Kruse M. (2016). GABAergic signaling in the rat pineal gland. *J. Pineal Res*, 61, 69-81.