

APOPTOZİS

Canan Kaya^{*}, Yasemin Çalışkan^{}, Zafer Yönden^{*}**

^{*}Antalya Atatürk Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji, Antalya, Türkiye

^{**}Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 15.08.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 24.09.2012

Özet

Apoptosis veya Apoptoz, programlanmış hücre ölümünün ana tiplerinden biridir. Bu tip vücutta ihtiyaç duyulmayan veya anormalleşmiş hücrelerden kurtulmanın normal yoludur. Akut hücresel zarar sonucu olan hücre ölümü tipi nekrozdan farklı olarak apoptoz belirli bir moleküler işlemler serisinin (sırasının) sonunda hücrenin ölümünü sağlar ve aynı zamanda organizmanın yaşam döngüsü için gerekli ve yararlıdır. Örneğin gelişen bir embriyoda insan parmaklarının farklılaşması için parmaklar arasındaki hücrelerin apoptoz başlatması gerekir ki parmaklar birbirinden ayrılabilir. Hücre ölümü sırasında meydana gelen pek çok hücresel ve şekilsel değişimler, bazı enzimlerin rol oynadığı birtakım süreçler neticesinde gelişir.

Nekroz'dan farklı olarak, apoptozise uğrayan bir hücre küçülerek ölür. Her saniye yaklaşık bir milyon hücremiz apoptozisle vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Yapım (mitozis) ile yıkım (apoptozis) arasında kontrollü bir denge vardır. Apoptoz kanser hücrelerinin zararına ve organizmanın yararına çalışır. Apoptozisi saptamak için çok çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Apoptoz bozuklukları kanser, enfeksiyon hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, iskemik hastalıklar gibi pek çok hastalığa neden olmaktadır. Apoptoz azlığı ya da fazlalığının neden olabileceği hastalıklarda biyokimyasal yollarda yer alan her hangi bir etken tedavide hedef alınabilir.

Anahtar Kelimeler: Apoptosis, Bcl 2, Bax, programlı hücre ölümü, ladder pattern

Abstract

Apoptosis is main kind of programmed cell death. It is a way of getting rid of unnecessary and abnormal cells. Apoptosis is necessary and useful for life cycle and different from necrosis, which is cell death because of acute cell damage, by the way of killing cells in a series molecular pathways. For example during embryological differentiation of human fingers, apoptosis must be started to separate the fingers from each other. The differentiation of cell shape and metabolism at the time of apoptosis occurs as a result of several enzymatical procedures. Being smaller while dying by the apoptosis is not seen during necrosis. In every seconds one million cells are eliminated by apoptosis. Controlled balance is provided between mitosis and apoptosis. Apoptosis provides usefulness for organisms and also damages cancer cells. There are variety of methods which are detected to apoptosis. Apoptosis disorders can result in cancer, infections, neurodegenerative diseases, ischemic diseases and other possible related diseases. The parameter in the biochemical pathways of apoptosis can be targeted in the treatment of diseases which caused by apoptosis fewness or excess.

Key words: Apoptosis, Bcl 2, Bax, programmed cell death, ladder pattern

GİRİŞ

1.Tanım ve Tarihçe

Apoptoz, canlının kendi otonom mekanizması tarafından düzenlenen; yaşlanmış, zararlı ve istenmeyen hücrelerin enerji kullanılarak iz bırakmadan öldürülmesidir.

Programlı hücre ölümü olarak da bilinen apoptozis, organizmanın normal gelişimi sırasında organizmalarda görülen fizyolojik hücrel bir süreçtir (1). Çok hücreli organizmalarda hücre bölünmesiyle artan hücre sayısı hücre ölümleriyle dengelenir. Eğer bir organizmada bir hücreye artık gereksinim duyulmuyorsa, hücre içi ölüm programları aktive edilerek o hücrenin intihar süreci başlatılır (2).

Yunanca'da "ağaçların yapraklarını dökmesi" anlamına gelen apoptozis, ilk kez biyomedikal literatürde 1972 yılında Kerr tarafından "mitozun karşıt anlamı" olarak kullanılmıştır (3).

Apoptozis, yaşamak için birbirine ihtiyacı olan hücrelerin düzenlediği bir cevap olarak tanımlanmıştır (4). Bu görüş, dört önemli kavram tanımlanmasına yol açmıştır;

- 1) Bir hücre, diğer hücrelerden kaynaklanan hücre yaşam sinyalleri ile canlı tutulmadıkça apoptozisle ölebilir. Apoptozis'in kitlesel kontrolü, hücre sayısına bağlıdoku homeostazını sağlamada önemli rol oynar.
- 2) Hücre yaşamı için komşu hücrelere bağımlılık, hücre metastazını önlemek için güçlü bir uyarıdır.
- 3) Büyüme faktörlerinin terapotik uygulanması, hastalık işlevlerinde apoptozisi bloke edebilir.
- 4) Hücre büyümesi için apoptozis programlarının inhibisyonu gerekli olabilir.

Akut hücrel zarar sonucu olan hücre ölümü tipi nekrozdan farklı olarak apoptoz belirli bir moleküler işlemler serisinin (sırasının) sonunda hücrenin ölümünü sağlar ve aynı zamanda organizmanın yaşam döngüsü için gerekli ve yararlıdır.

2. Apoptozisin Görüldüğü Hücre Çeşitleri

Apoptotik hücreler organizmanın bazı dokularında ve hücrelerinde sürekli olarak oluşmaktadırlar ve bu oluşum ömür boyu devam etmektedir. Böylece ölüm (apoptozis) ve yeniden yapım (mitozis) bu dokularda doku homeostazisini oluşturmak üzere dinamik bir denge halinde süregelir (5). Normal apoptotik hücre ölümü ve yerine yeni hücre yapımının ("tissue remodelling") günde yaklaşık 1×10^{11} hücreyi bulduğu hesaplanmaktadır. Bu hızda bir hücre ölümü ve yeniden yapımı yetişkin bir insanın vücut ağırlığının her 18-24 ayda bir yeniden yapım ve yıkımı anlamına gelmektedir.

Bu doku ve hücrelere örnek olarak verilebilecekler:

a. İnce barsaklar: İnce barsaklardaki kriptaların tabanlarında yeni oluşan hücreler, kriptaların uçlarına doğru göç ederler ve 3-4 gün süren bu göçün sonunda ölümler, barsak boşluğuna dökülürler.

b. Deri: Derinin keratinositleri derinin bazal tabakasında oluştuktan (stem hücre bölünmesi) sonra derinin en üst tabakasına doğru (stratum korneum) göç ederler. Bu göç esnasında derinin her tabakasında çeşitli farklılaşma özellikleri gösterip en sonunda derinin organizmayı dış etkenlerden (enfeksiyon, travma vs.) koruyucu ölü tabakasını oluşturmak üzere ölümler. Deri keratinositlerinde bu şekilde gerçekleşen apoptozisin özelleşmiş bir apoptozis formu olduğu düşünülmektedir.

c. Timus: İmmün sistemin çok önemli hücreleri olan T lenfositler timusda olgunlaşırlar. Bu hücrelerin etkisiz olanları veya organizmanın kendi dokularına karşı reaksiyon verme potansiyeli taşıyanları kan dolaşımına girmeden önce apoptozisle ölümler ve böylece ortamdaki uzaklaştırılırlar.

d. Uterus: Menstruasyon esnasında uterusun iç duvarındaki hücreler ölümler ve menstruasyon kanıyla uzaklaştırılırlar. Böylece, uterusun iç tabakası (endometrium) apoptozisle dökülür.

e. Beyinde sinapsların oluşumu esnasında bazı nöronlar apoptozisle ortamdaki uzaklaştırılırlar (6-7).

Apoptozis çok hücreli canlıların gelişimi esnasında da görülür. Çok hücreli canlıların normal ve doğru gelişimleri seçilmiş bazı hücrelerin apoptozisle ölmesine bağlıdır. Örnek olarak 1 mm uzunluğunda transparant bir kurtçuk olan **Caenorhabditis elegans**'ın başlangıçta 1090 olan hücre sayısı tam olarak apoptozisle 131 hücre azalır ve böylece hermafroditik formdan yetişkin forma dönüşür (8).

Kurbağaların metamorfozisi esnasında kuyruklarının kaybolarak erişkin forma geçmeleri apoptozisle gerçekleşir. Kuyruktaki hücreler apoptozisle ölümler kaybolur. İnsan embriyosunun el parmakları arasında bulunan perdelere buradaki hücrelerin apoptozisle ölmesi sonucu kaybolduğu düşünülmektedir (9,10).

3. Apoptozis ve Biyokimyasal Mekanizmalar

Belirli bir genetik kontrol altında gerçekleşen programlı hücre ölümü ile ilgili olarak birkaç mekanizma açıklanmıştır:

3.1. Kaspazlar Aracılığıyla Hücre Ölümü

Hücre ölümünün düzenlenmesiyle ilgili bilgiler *Caenorhabditis elegans* ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. *C. elegans*'ın gelişimi ile ilgili yapılan çalışmalarda, programlı hücre ölümünde önemli rol oynayan mutasyonlar belirlenmiştir. Bu çalışmalar sırasında;

CED-3 veya CED-4 genlerinde fonksiyon kaybı mutasyonu taşıyan kurtçukların hücrelerinde, apoptozun ortaya çıkmadığı ve hücrelerin yaşadığı belirlenmiştir. CED-4 proteini, proteaz aktive edici faktör olup CED-3 prekursor proteininin kendiliğinden kesilerek aktif CED-3 proteini oluşmasını sağlar. Aktif CED-3 de hücre ölümünü başlatır. Yine CED-9 mutantlarında, tüm hücreler embriyonik dönemde öldüğünden ergin gelişmemektir. Bu sonuçlar CED-3 ve CED-4 proteinlerinin hücre ölümü için gerekli olduğunu, CED-9'un ise apoptozu baskıladığını göstermektedir. Buna ilaveten, CED-9 ve CED-3 mutasyonlarını birlikte taşıyan mutantların da ölmediği görülmüş ve CED-9 proteininin CED-3 den daha önceki bir dönemde etkili olduğu sonucuna varılmıştır (11).

İnsanlarda, foliküller lenfomadan klonlanan apoptotik gen Bcl-2 genidir. Bu genin bir mutantını taşıyanlarda, kromozom yeniden düzenlenmeler sonucu lenfoma gelişmektedir. Bu gen bir onkogen gibi görev yapmaktadır. İnsan Bcl-2 proteini ile C.elegans'ın CED-9 proteini homolog olup her ikisi de apoptozu engeller. Her iki protein de transmembran bir bölgeye sahip olup mitokondri dış zarı, nukleus zarı ve endoplazmik retikulum zarlarında yer alırlar (2).

Her ne kadar Bcl-2 hücre ölümünü baskılıyorsa da, hücrede bulunan ve Bcl-2 proteini ile ilişkili olan bazı proteinler apoptozu desteklemektedir. Bu tip proteinlerden birisi Bax'dır. Dolayısıyla apoptozu düzenleyici proteinler iki sınıfa ayrılmıştır:

- a) Anti-apoptotik düzenleyiciler: Bcl-2, BclxL, Bcl-w, CED-9, Mcl-1, c-Abl, Rb gibi..
- b) Pro- apoptotik düzenleyiciler: Bax, Bad, Bak, Bcl-xS, p 53, c-Fos, c-Jun gibi

Bütün bu proteinlerin aileleri Bcl-2 ailesi olarak tanımlanmaktadır. Bunların hepsi tek geçişli transmembran proteinlerdir. Memeli hücrelerinde Bcl-2 ailesi üyesi 6 proteinin apoptozu engellediği, dokuz proteinin ise apoptozu katkıda bulunduğu belirlenmiştir.

Omurgalılarda apoptotik yolakta etkili olan proteinler kaspaz (caspase) lar olarak adlandırılır. Bu proteinler, katalitik bölgelerinde önemli görev yapan bir sistein (cysteine) rezidü taşıdıkları, seçici olarak hedef proteinleri C- uçlarında bulunan bir **aspartat'** dan dan kestikleri ve enzim (...ase) görevi yaptıkları için **caspase** olarak adlandırılırlar (12). İnsanlarda 15 farklı kaspaz belirlenmiştir. Kaspazlar, prokaspazlar olarak sentezlendikten sonra belirli bir kısımları kesilip uzaklaştırılarak aktif kaspaz halini alırlar. Bu apoptoz yolağında, bir protein tarafından uyarılan Kaspaz-9, etkili kaspaz olan Kaspaz-3 ün belirli kısımlarını keserek aktifleşmesini sağlar. Aktifleşen Kaspaz-3, sitozolde bulunan ICAD (İnhibitor of caspase- activated deoxyribonuclease) ı inaktifleştirir. İnaktifleşen ICAD, normal haldeyken bağlı olduğu CAD (caspase- activated deoxyribonuclease)dan dan ayrılır. Serbest

kalan CAD nukleusa girerek kromatin yoğunlaşması ve DNA kırıklarının oluşmasına böylece hücrenin apoptoza gitmesine neden olur (13).

Bazı Bcl-2 ailesi üyeleri, mitokondrilerin bütünlüğünü korurken bazı üyeleri bozar. Bu şekilde sitokrom C gibi bazı mitokondrial proteinlerin sitozole geçişini kontrol ederler. Sağlıklı hücrelerde sitokrom C mitokondrinin zarlar arası alanda yer alır, sitokrom C'nin bu kısımdan sitozole geçmesi apoptozu başlatır. Anti-apoptotik düzenleyici olan Bcl-2, sitokrom C'nin sitozole geçişini engellerken, Pro-apoptotik düzenleyici olan Bax, sitokrom C'nin sitozole geçişine katkıda bulunur(14). Apoptozun uyarıldığı yolda;

Hücrenin çeşitli görevleri yapmasını sağlayan faktörlerin ortamda bulunmamasına karşılık hücre içinde radikallerin birikmesi, stres gibi çeşitli etkenler sonucu, çözünebilir karakterde pro-apoptik bir protein olan Bad, mitokondi dış zarında yer alan ve anti-apoptik bir düzenleyiciler olan Bcl-2/Bcl-xl'ye bağlanır. Bad'ın bağlanması anti-apoptik bir düzenleyiciler olan Bcl-2/Bcl-xl kompleksinin pro-apoptik protein olan Bax ile ilişki kurmasını engeller. Böylece mitokondi dış zarında bir kanal oluşturan Bax homodimeri veya Bcl-2 /Bax heterodimeri çeşitli iyonların mitokondriyal zarları geçerek mitokondriye girişine izin verir, bu durum mitokondi bütünlüğünü etkiler ve sonuçta sitokrom C sitozole bırakılır. Sitozolda; sitokrom C aracılı protein olan Apaf-1 (apoptosis protease activating factor) 'e bağlanır. Apaf-1 de hücreyi apoptoza götürecektir olan kaspaz yolağını faaliyete geçirir ve sonuçta hücre ölümü gerçekleşir(15,16). Eğer ortamda NGF(nerve growth factor) gibi faktör varsa; bu faktörün hücre zarındaki reseptöre bağlanması fosfoditil inositol-3 (PI-3 kinaz) yolağını uyarır. Bu uyarılma sonucu Akt kinaz aktifleşir. Aktifleşen Akt kinaz, Bad'ı fosforlar. Fosforlanan Bad, Bcl-2/Bcl-xl 'ye bağlanmaz ve sitozolde bulunan protein 14-3-3 ile kompleks oluşturur. Bad'a bağlanmayan Bcl-2/Bcl-xl, pro-apoptik protein olan Bax ile ilişki kurarak Bax'ın zarda kanal oluşturmalarını önler. Bunun sonucu sitokrom C sitozole geçemez, hücreyi apoptoza götürecektir olan kaspaz yolağı aktifleşmez ve hücre yaşamaya devam eder.

3.2.Ölüm Sinyalleri Aracılığıyla Hücre Ölümü

Her ne kadar hücre ölümü, yaşam sinyalleri yokluğunda ortaya çıkıyorsa da, apoptoz ölüm sinyalleri varlığında da ortaya çıkabilir. Örneğin Tümör Nekroz Faktör (TNF) makrofajlardan salınır. Hücre ölümü ve bazı kronik inflamatuvar hastalıklarda doku yıkımını başlatır. Hücre ölümü oluşturan diğer bir sinyal Fas ligandıdır. Fas ligandı, sitotoksik T lenfositlerinde sentezlenen bir hücre yüzey proteinidir. Bu ligand virüs tarafından enfekte edilen hücrelerin, bazı tümör hücrelerinin, yabancı graft hücrelerinin ölümünü sağlar(17).Gerek TNF gerekse

Fas ligandı, hedef hücre zarı bulunan ölüm reseptörleri aracılığıyla görev yapar. Bu ligandın reseptöre bağlanması reseptörleri aktive eder. Aktifleşen Fas reseptörü FADD (Fas associated death domain) olarak aktive edilen TNF reseptörü TRADD (TNF receptor associated death domain) olarak adlandırılan hücre içi proteinini kendisine çeker. FADD, kaspaz 8'i aktive eden bir aracı proteindir. Gerek ölüm reseptörleri adı da verilen TNF ve FAS reseptörleri gerekse FADD ve TRADD gibi bazı sitozolik proteinler ölüm sinyalini ileten yaklaşık 80 aminoasitlik ölüm bölgesi adı verilen bir kısmı taşırlar. FADD aracı proteini tarafından aktive edilen kaspaz-8, kendi proenzim şeklini kendi kendine parçalayarak daha da aktive eder. Kaspaz-8'in hedefi mitokondridir. Kaspaz-8 mitokondriden sitokrom C'de proenzim halindeki etkili kaspazlara bağlanır ve kaspaz-8 varlığında etkili kaspazların aktive edilmesine neden olur. Aktifleşen kaspazlar da hücreyi ölüme götürür (18,19).

3.3.Kaspaz Aktivitesi Olmadan Hücre Ölümü

Diğer bir apoptotik yol sitotoksik T lenfositleri tarafından başlatılır. Sitotoksik T lenfositleri granzyme adı verilen serin proteaz ve perforin gibi litik bileşenler içeren granüller salgılar. Ekzositozla sitotoksik T lenfositlerinden salınan perforin hedef hücre zarına birleşir, orada kanallar oluşturur. Böylece hedef hücrenin parçalanarak ölmesini sağlar. Granüllerde bulunan serin proteaz da, perforin varlığında hedef hücreye geçerek kaspaz yolağını, prokaspazları aktive etmek suretiyle faaliyete geçirir, böylece hücrenin apoptoza girmesine neden olur (20).

3.4.Apoptozda Görev Yapan Diğer Proteinler

Her ne kadar apoptozda kaspazlar çok önemli görev yapıyorsa da, kaspaz aktivasyonu olmadan da hücrelerde ölüm görülebilir. Bu şekilde görev yaptığı belirlenen iki protein Apoptoz İndükleyici Faktör (AIF) ve Endonükleaz G'dir. Bu iki protein mitokondriden salınmalarını takiben hücre ölümüne yol açarlar.

AIF (Apoptoz İndükleyici Faktör); bir flavoprotein olup, mitokondride görev yapar. Apoptotik uyarı sonucu buradan ayrılarak nükleusa geçer. Nükleusta kromatin yoğunlaşmasına ve DNA'nın parçacıklara ayrılmasına neden olarak apoptozda görev yapar.

Endonükleaz G; mitokondride bulunur ve kuvvetli nükleaz aktivite gösterir. Mitokondride transkripsiyon sırasında RNA-DNA hibritlerinin ayrılmasında görev yapar. Apoptotik uyarılar sonucu mitokondriden ayrılan endonükleaz G nükleusa geçerek burada DNA parçacıklara ayrılmasını sağlar ve sonuçta hücre ölüme gider(12).

4. Apoptozis ve Nekrozis

Organizma sürekli bir denge halindedir. Yeni hücreler sentez edilirken, varolan hücrelerin bir kısmı hücre ölümü ile ortadan kaldırılmakta ve böylece denge korunmaktadır.

Hücre ölümü iki şekilde gerçekleşir:(21)

1. Nekroz (Hasar yoluyla ölüm)
2. Apoptoz (Programlı hücre ölümü)

4.1.Hasar Yolu İle Ölüm (NEKROZ); Oksijensiz kalma, aşırı ısı değişimi, çeşitli toksinler, hücre dışından gelen fiziksel ve kimyasal etkenler sonunda hücrede görülen travmatik hücre ölümüdür.

4.2.Programlı Hücre Ölümü (APOPTOZ):Yaşlanmış, fonksiyonunu yitirmiş, düzensiz gelişmiş veya hasarlı, çeşitli nedenlerle organizmada artık gereksinim duyulmayan hücrelerin özel mekanizmaların kontrolü altında programlı olarak ölümüdür.

5. Apoptozis ve Yöntemler

Apoptozisi saptamak için çok çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. İlk kez morfolojik kriterlere göre belirlenen apoptozis, 80'li yılların sonuna doğru DNA kırıklarının oluştuğunun ortaya çıkarılmasıyla birlikte bu kırıkların saptanmasına yönelik yöntemlerle belirlenmeye başlanmıştır. 90'lı yılların ortalarında ise apoptotik hücrelerde kaspazların aktifleştiği bulunmuştur. Böylece kaspaz aktivasyonlarının belirlenmesine yönelik metotlarla saptanabilen apoptozis 90'ların sonuna doğru fosfotidilserin translokasyonunu belirleyen yöntemlerle de saptanmaya başlanmıştır. 2000'li yılların başlarında apoptotik epitelyal hücrelerde olmak üzere kaspaz aktivitesiyle kırılan bir protein olan keratin 18'in kırıldıktan sonraki özgün formunu saptayan antikorların kullanılarak daha spesifik olarak saptanması takip etmiştir (22,23).

Apoptozisin belirlenmesinde kullanılan yöntemler;

-Morfolojik görüntüleme yöntemleri

- I. Işık mikroskobu kullanımı
- II. Floresan mikroskobu / Lazerli konfokal mikroskop kullanımı
- III. Elektron mikroskobu
- IV. Faz kontrast mikroskobu

-İmmunohistokimyasal yöntemler

I. Anneksin V Yöntemi

II. TUNEL Yöntemi:

III. M30 Yöntemi:

IV. Kaspaz-3 Yöntemi:

-Biyokimyasal yöntemler

I. Agaroz Jel Elektroforezi:

II. "Western" Blotting:

III. "Flow" Sitometri:

-İmmunolojik yöntemler

I. ELISA

II. Flourimetrik Yöntem

-Moleküler biyoloji yöntemleri

I. "DNA Microarrays"

6. Apoptozis ve Hastalıklar

Apoptoz birçok patolojik süreçte bulunmaktadır dolayısıyla bazı hastalıkların fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Her saniye yaklaşık bir milyon hücremiz apoptozisle vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Yapım (mitozis) ile yıkım (apoptozis) arasında kontrollü bir denge vardır. İşte bu dengenin apoptozisin lehine veya aleyhine bozulması birçok önemli hastalığın patogenezine katkıda bulunur. Örneğin, apoptozis bazı viral enfeksiyonlar da (Epstein-Barr, insan papillom virüsü) baskılanabildiğinden, kanser gelişimine katkıda bulunabilir. Ayrıca, oto-reaktif lenfositlerin ortamdan apoptozisle uzaklaştırılmaması veya geç uzaklaştırılmaları sonucu otoimmün bozukluklar oluşabilmektedir. Oysa, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda veya AIDS'de apoptozisin aktive olmasıyla artmış hücre kayıpları (nöron, T lenfositler)gerçekleşmektedir (24).

Beynin belirli bölgelerinde (örn.korteks ve hippokampus) hücre yitimi ile karakterize bir dejeneratif süreç bulunur. Alzheimer hastalığı ile diğer nörodejeneratif hastalıklardaki hücre ölümüne apoptoz katılıyor olabilir (25). Mikroskopik düzeydeki temel bulgu, nörofibriller yumaklar (mikrotübül ile ilişkili protein olan tau'nun hiperfosforile şeklinden oluşan, eşlenik sarmal filaman-lar) içeren sinir hücreleriyle çevrelenmiş amiloid plaklardır. Küçük kan damarlarında sıklıkla amiloid birikimleri görülür.

7. Apoptozis ve Kanser

Kanserin hücre proliferasyonunda artış ve apoptozda azalmaya bağlı olarak geliştiği bilinmektedir(26). Hücre ölümü inhibe olduğunda hasarlı hücreler birikmekte ve dokuda hasara neden olmaktadır. Kemoterapi ile etkin tedavinin sonucunda hücrelerde apoptoz meydana gelmektedir(27). Birçok antikanser ilaç, tümör hücre DNA sentezine ve hücre bölünmesine etki ederek apoptoz indüksiyonuna neden olmaktadır.

İlaç tedavisinden sonra hücrenin apoptoza duyarlılığının değişmesinin, edinilmiş ilaç direncinde önemli bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığında, kanserde ilaç tedavisinin en önemli hedeflerinden birinin, neoplastik hücrelerde apoptozu hızlandırmak olduğu düşünülmektedir (28).

8. Apoptozis ve Tedavi

Hastalığa yol açan yanıtın apoptoz azlığı ya da fazlalığı olmasına bağlı olarak biyokimyasal yollarda yer alan her bir etken tedavi hedefi olabilir. Dejeneratif hastalıklarda apoptozun önlenmesi, kanserde ise mitokondriyal, p53 ya da ölüm reseptörleri yoluyla apoptozun indüklenmesi için çok sayıda yeni tedavi yaklaşımı bulunmaktadır.

TNF reseptör antagonistleri romatoid artrit ve Chron hastalığında FDA tarafından onaylı olarak kullanımına başlanmıştır (29). Biyokimyasal olarak farklı noktalarda etkili kaspaz inhibitörleri ya da aktivatörleri tedavide kullanım amacıyla denenmektedir. Kaspaz inhibitörleri iskemi-reperfüzyon hasarına karşı örneğin miyokard infarktüsü, sepsis, inme, gibi hastalıklarda ya da Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif durumlarda denenmektedir. Aktivatörler ise tümör hücrelerinde apoptozu uyarmak amacıyla denenmektedir. Bu ilaçların büyük bölümü klinik öncesi deneme aşamalarında (30).

İAP (inhibitör apoptotik proteinler) de büyük bölümü klinik öncesi çalışma döneminde olan çeşitli maddelerin hedefi olarak özellikle kanser türlerinde proapoptotik etkiyi sağlayabilmek amacıyla denenmektedir.

Sonuç olarak; yapılan çalışmalar ve apoptoz hakkında elde edilen bilgiler, hücre ölümünün nasıl kontrol edildiği konusundaki bakış açımızı değiştirmiştir. Bütün bu bilgi birikimi halen karmaşık bir tablo ortaya koymaktadır. Apoptoz bozukluklarının kanser, enfeksiyon hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar (Örn. Alzheimer hastalığı), iskemik hastalıklar (Örn. inme, miyokard enfarktüsü) gibi pek çok hastalıkla olan bağlantısı apoptoz araştırmalarının insan sağlığı için önemini altını çizmektedir. Bu bağlamda insan apoptoz mekanizmalarının nasıl çalıştığı, nasıl regüle olduğu ve hangi sinyal yolları tarafından

kontrol edildiği konusunda çalışmalar hızla sürmektedir. Apoptozun hem temel bilimde hem de klinik bilimlerde daha iyi anlaşılması, yeni ilaç, tanı, takip ve tedavi araçlarının bulunmasına ve insan sağlığını tehdit eden önemli hastalıklara yeni, bilinçli ve temelli çözümler üretilmesine yol açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Alles A, Alley K, Barrett JC et al. Apoptosis: a general comment. FASEB J 1991; 5: 2127-8.
2. Pınarbaşı E. Apoptozis (Programlı Hücre Ölümü). Yıldırım A, Bardakçı F, Karataş M, Tanyolaç B (Editörler). Moleküler Biyoloji. 2. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım. 2010:425-470.
3. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer. 1972; 26: 239-57.
4. Raff MC. Social control on cell survival and cell death. Nature 1992; 356:397-400.
5. Wright SC, Wei QS, Kinder DH, Larrick JW. Biochemical pathways of apoptosis; nicotinamide adenine dinucleotide-deficient cells are resistant to tumor necrosis factor or ultraviolet light activation of the 24-kd apoptotic protease and DNA fragmentation. J. Exp. Med. 1996;183:463-471.
6. Gavrieli Y, Sherman Y, Shmuel A, Sason B. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. The Journal of Cell Biology. 1992;119(3):493-501..
7. Ulukaya E. Apoptozis ders notları. Erişim: <http://biyokimya.uludag.edu.tr/apoptozisersnotu>, 04.05.2007.
8. Herrmann M, Kalden JR. Apoptosis and autoimmunity, Wiley-Vch Verlag GmbH & Co. KGaA, University of Erlangen-Nuremberg, Institute for Clinical Immunology, Weinheim, Germany. 2003.
9. Mcphie D L, Coopersmith R, Peralta AH, Chen Y, Ivins KJ, Manly SP, Kozlowski MR, Neve KA, Neve RL. DNA synthesis and neuronal apoptosis caused by familial alzheimer disease mutants of the amyloid precursor protein are mediated by the p21 activated kinase PAK3. The Journal of Neuroscience. 2003;23(17):6914–6927.

10. Piret JP, Arnould T, Fuks B, Chatelain P, Remacle J, Michiels C. Caspase activation precedes PTP opening in TNF- α -induced apoptosis in L929 cells. *Mitochondrion*. 2004;3: 261-278.
11. Spector MS, Destroyers S, Haepener DJ, Hengartner MO. Interaction between the C. Elegans cell death regulators ced-9 and ced-4. *Nature* 1997; 385: 653-6.
12. Güneş HV. Moleküler Hücre Biyolojisi. İstanbul Tıp Kitabevi. 2010
13. Krajewski S, Krajewska M, Ellerby LM, Welsh K, Xie Z, Deveraux QL, Salvesen GS, Bredesen DE, Rosenthal RE, Fiskum G, Reed JC. Release of caspase-9 from mitochondria during neuronal apoptosis and cerebral ischemia. *Proc Natl Acad Sci, USA*. 1999;96: 5752- 5757.
14. Tsujimoto Y. Role of Bcl-2 family of proteins in apoptosis, apoptosomes or mitochondria? *Genes Cell*. 1998; 3: 697-707
15. Shi YA. Structural view of mitochondria mediated apoptosis. *Nos Struct Biol*. 2001; 8: 394-401.
16. Xue L, Borutaite V, Tolkovsky AM. Inhibition of mitochondrial permeability transition and release of cytochrome c by anti-apoptotic nucleoside analogues. *Biochem Pharmacol* 2002;64:441-9
17. Pan TQ, Atkinson TP, Makris CM, et al. ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome) associated with a mutation in Fas-Ligand. In: Programs and Abstracts of the 14th Annual Conference on Clinical Immunology and 5th International Symposium on Clinical Immunology. Washington; DC; 1999. p. 44.
18. Bell BD, Leverrier S, Weist BM, Newton RH, Arechiga AF, Luhrs KA, Morrisette NS, Walsh CM. FADD and caspase-8 control the outcome of autophagic signalling in proliferating T cells. *PNAS*. 2008;105:16677-82.
19. Yu L, Lenardo MJ, Baehrecke EH. Autophagy and caspases. *Cell Cycle* 2004;3:1124-6.
20. Qian W, Liu J, Jin J, Ni W, Xu W. Arsenic trioxide induces not only apoptosis but also autophagic cell death in leukemia cell lines via up-regulation of Beclin-1. *Leuk Res* 2007;31:329-39.
21. Hara MR, Snyder SH. Cell signaling and neuronal death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2007;47:117-41.
22. Kanoh M, Takemura G, Misao J, Hayakawa Y, Aoyama T, Nishigaki K, Noda T, Fujiwara T, Fukuda K, Minatoguchi S, Fujiwara H. Significance of myocytes with

- positive DNA in situ nick end-labeling (TUNEL) in hearts with dilated cardiomyopathy not apoptosis but DNA repair. *Circulation*.1999;99:2757-2764.
23. Stassi G. Detection of apoptosis in tissues, Apoptozis, hastalıklarla ilişkisi ve güncel belirleme yöntemleri kursu. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir; 2006.
 24. Kültürsay H, Kayıkçioğlu M. Apoptozis ve Kardiyovasküler Hastalıklar. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*.2002;4:323-329.
 25. Murray RK. Cancer, Cancer Genes and Growth Factors. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry*. Lange Medical Book. 1999.
 26. Meng XW, Lee SH, Kaufmann SH. Apoptosis In The Treatment Of Cancer: A Promise Kept? *Curr Opin Cell Biol* 2006;18: 668-76.
 27. Kaufmann SH, Gores GJ. Apoptosis In Cancer: Cause And Cure. *Bioessays*. 2000;22: 1007-17.
 28. Fisher De. Apoptosis In Cancer Therapy: Crossing The Threshold. *Cell*. 1994;78:539-42.
 29. Fischer U, Schulze-Osthoff K. New approaches and therapeutics targeting apoptosis in disease. *Pharmacol Rew* 2005;57:187-215.
 30. Green DG, Kroemer G. Pharmacological manipulation of cell death: clinical application in sight? *J Clin Invest* 2005;115(10): 2610.