

Kolinerjik sistemin morfogenetik olaylarda ve kanser oluşumundaki rolü

Osman Sulak, M. Ali Malas

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD, Isparta

Özet

Kolinerjik sistemin komponentleri; kolinasetiltransferaz, asetilkolin, kolinesterazlar ve kolinerjik reseptörlerdir. Bu sistemin bilinen klasik rolü, sinir sistemi hücreleri arasındaki uyarıları taşımaktır.

Embriyonal dönemde kolinerjik sistemin komponentleri, sinir iletiminden bağımsız çeşitli doku ve hücrelerde tespit edilmiştir. Özellikle erken embriyonal dönemdeki hücrelerde ve dokularda kolinesterazların ve muskarinik reseptörlerin geçici olarak ortaya çıktığı, doku ve hücrelerin morfolojik gelişiminin tamamlanması ile bunların kaybolduğu gözlenmiştir. Bu, kolinerjik sistemin morfolojik olaylarda yani hücre proliferasyonu, diferensiasyonu ve migrasyonunda rol oynadığını gösteren bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Kolinerjik sistemin klasik fonksiyonundan farklı olarak embriyonal dönemde doku ve hücrelerin morfogenezinde rol aldığı için bu sisteme ayrıca "embriyonal kolinerjik sistem" denilmiştir.

Kolinerjik sistemin komponentlerinden asetilkolinesteraz, butirilkolinesteraz ve muskarinik reseptörler malign olaylardaki anormal hücre artışı sırasında da tespit edilmiş ve bu komponentler ile sinirsel ileti arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır. Malign olaylardaki anormal hücre çoğalmaları ile kolinesterazların ve muskarinik reseptörlerin ortaya çıkışı arasında doğrusal bir ilişkinin olduğu belirtilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolinerjik sistem, morfogenez, kanser

Abstract

The role of the cholinergic system in morphogenetic events and cancer formation

The components of the cholinergic system are: Choline acetyltransferase, acetylcholine, cholinesterases, cholinergic receptors. The classical role of this system is the conduction of impulses between the cells of the nervous system.

During the embryonic period, the components of the cholinergic system are detected in various cells and tissues independently from nerve conduction. Cholinesterases and cholinergic receptors have been found to appear transiently at the cells and tissues, especially of the early embryonic stage and disappear by the accomplishment of the morphological development of these cells and tissues. This finding shows that the cholinergic system has played role in morphogenetic events like proliferation, differentiation and migration. This system has been called as "the embryonic cholinergic system", because it has got function in the morphogenesis of the cells and tissues in the embryonic period, differently from the classical function of the cholinergic system.

AChE, BChE and muscarinic receptors which are among the components of the cholinergic system, have been found to be positive during the abnormal cell proliferation in malign diseases and no relation has been proposed between these components and nerve conduction. Linear correlation has been stated to be present between the appearance of cholinesterases and muscarinic receptors and the abnormal cell proliferation in malign events.

Keywords: Cholinergic system, morphogenesis, cancer

Erişkinlerde kolinerjik sistem

Erişkinlerdeki kolinerjik sistem, santral ve periferik sinir sistemi hücreleri arasında uyarıların taşınmasında rol oynar. Kolinerjik sistemin komponentleri şunlardır

1. Kolinasetiltransferaz (ChAT) : Asetikolinin sentezinde rol oynar.
2. Asetilkolin (ACh) : Kolin ve asetilkoenzim A'dan sentez edilir ve sinaptik aralıkta nörotransmitter olarak görev alır.

3. Kolinesterazlar: Memelilerde tespit edilen iki tür kolinesteraz vardır.

a) Asetilkolinesteraz (AChE): Buna spesifik kolinesteraz da denir. Sinaptik aralıktaki ACh'in inaktivasyonundan sorumlu olup ACh'i asetik asit ve koline hidrolize eder.

b) Butirilkolinesteraz (BChE): Buna psödokolinesteraz veya nonspesifik kolinesteraz da denir. Bu enzim kolinerjik sinirlerde, glia hücrelerinde, karaciğerde ve plazmada bulunur.

4. Kolinerjik reseptörler: Muskarinik ve nikotinik olmak üzere ikiye ayrılır:

a) Muskarinik reseptörler (MR): Beyinde, gastrointestinal sistemde, kalp kasında, salgı bezlerinde, trakeo-bronşial kanalda, damarlarda yaygın olarak bulunur. Bu reseptörler M1, M2, M3, M4, M5 şeklinde alt gruplara ayrılır.

b) Nikotinik reseptörler (NR): Otonomik ganglionlarda, nöromüsküler kavşak sonrası çizgili kasta ve adrenal medullanın kromofin hücrelerinde bulunur (1).

Kolinerjik Sistem ve Morfogenez

Bilindiği gibi embriyonal dönemde morfogenetik olaylar için hücrelerin proliferasyonu, diferansiasyonu ve migrasyonu gerekir. Embriyonal hücrelerin ve dokuların büyümesi ve farklılaşması çeşitli endojen maddeler tarafından kontrol edilir (2). Bu gelişim sürecinde; çeşitli hormonlar, growth faktörleri (epitelial growth faktör, transforming growth faktör, insülin like growth faktör v.b) ve embriyonal kolinerjik sistem rol oynar (3). Bu çalışmada morfogenezde rol oynayan embriyonal kolinerjik sistemin özellikleri ve fonksiyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

a) Kolinesterazlar

AChE'in bilinen klasik rolü kolinerjik sinapslardaki asetilkolini hidrolize etmektir. BChE ise, sinaptik aralıkta bulunmaz ve fonksiyonları tam olarak aydınlanmamıştır (4). Her iki enzim aktiviteleri birçok canlı türünde incelenmiş ve kolinerjik innervasyonla ilgisi olmayan farklı bölgelerde rastlanmıştır (5). Son 30 yıldır kolinesterazların sinaptik aralıktaki hidrolitik aktivitelerinden bağımsız non-kolinerjik fonksiyonları ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır (6, 7, 8).

Kolinesterazlar ile ilgili ilk sistematik çalışma Drews ve ark. (6) tarafından tavuk embriyolarının organ taslaklarında yapılmış ve morfolojik diferansiasyonun başladığı bu dönemdeki hücrelerde enzim aktivitesi pozitif bulunmuştur. Cochard ve Coltey (9) ve Miki ve ark. (10) ise, AChE'ı migrasyona uğrayan nöral krest hücrelerinde tespit etmişlerdir. Vanittakom ve Drews (11) ise kolinesterazları ekstremitelerde gelişimi sırasında kıkırdak ve kas taslaklarında göstermişlerdir. Yukarıda sözü edilen araştırmalarda, tespit edilen kolinesterazların embriyonal dönemde kısa süreli ortaya çıktığı ve daha sonra kaybolduğu gözlenmiştir.

Embriyonal dönemde ortaya çıkan, morfolojik gelişmelerde rol oynayan ve erişkinlerdeki sinir iletimi fonksiyonu ile ilişkisi olmayan kolinesterazlar, Drews tarafından ilk kez "embriyonal kolinesteraz" olarak tanımlanmıştır (3).

Thiedemann ve ark. (12) ları, embriyonal kolinesteraz aktivitesini farelerin genital organlarının gelişimi

sırasında araştırmışlar ve bu aktivitenin daha çok farklılaşmamış hücrelerin morfogenetik hareketliliği sırasında ortaya çıktığını, ancak daha sonra farklılaşmanın tamamlanması ile kaybolduğunu ve bu dönemde enzim aktivitesinin daha çok mezenkim hücrelerinde görüldüğünü tespit ederek, morfogenezde bu hücrelerin önemli rol oynadığını belirtmişlerdir.

Layer ve Sporns (13) tavuk embriyolarında sinir sistemi gelişimi esnasındaki hücre proliferasyonu ve diferansiasyonu ile AChE ve BChE aktivitelerinin ortaya çıkışı arasında bir ilişkinin olduğunu ve hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunun tamamlanması ile bu enzimlerin kaybolduğunu bildirmişlerdir. Layer başka bir araştırmasında (14) AChE ve BChE'in morfogenetik olaylarda farklı fonksiyonlara sahip olduklarını, BChE'in daha çok hücre proliferasyonu ile AChE'in regülasyonunda, AChE'in ise daha çok hücre diferansiasyonunda rol oynadığını belirtmiştir. Bütün bu araştırmalar embriyonal kolinesterazların embriyonal dönemde sinaptik iletimden sorumlu olmadığını, doku ve organların gelişimi sırasında geçici olarak ortaya çıktıklarını ve gelişimin tamamlanması ile bu enzimlerin kaybolduğunu, bu nedenle de AChE ve BChE'in morfogenetik olaylarda spesifik rol oynayan markerler olduğunu göstermektedir.

b) Kolinerjik reseptörler

Bilindiği gibi kolinerjik reseptörler muskarinik ve nikotinik olmak üzere ikiye ayrılır.

Muskarinik reseptörler, sinir dokusunda, düz kas hücrelerinde ve parakrin epitel hücrelerinde yaygın olarak bulunur. Normalde bu reseptörler kalp hızının azalması, düz kasların kasılma ve gevşemeleri, endokrin ve ekzokrin bezlerin sekresyonunun uyarılması gibi asetilkolinin parasempatik etkilerine aracılık ederler (15,16). Ancak muskarinik reseptör dansitelerinin embriyonal dönemin farklı aşamalarında değiştiği yapılan bir çok araştırmada ortaya konmuştur.

Schmidt (17) tavuk embriyolarının ekstremitelerde tomurcuklarında embriyonal kolinesterazların yanında muskarinik reseptörü de tespit etmiş ve bu reseptörlerin normal fonksiyonlarından farklı bir görevleri olabileceğini belirtmiştir. Oettling (18) ise, embriyonal dokularda muskarinik reseptörlerin embriyonik tipini tanımlamıştır.

Laasberg ve ark. (19) farklılaşmamış hücrelerde geçici olarak embriyonik muskarinik reseptörleri tespit etmiş ve bu reseptörlerin morfogenezde rol oynayan embriyonal kolinerjik sistemin bir parçası olabileceğini belirtmiştir. Keza Lammerding-Köppel ve ark. (20) benzer şekilde muskarinik reseptörlerin embriyonal dönemdeki doku ve hücrelerde bulun-

duğunu ve bunların morfojenetik aktif hücrelerde ortaya çıktığını, dokular gelişimini tamamlayınca da muskarinik reseptörlerin kaybolduğunu gözlemiş ve bu reseptörlerin normal fonksiyonları dışında embriyolarda morfojenetik hareketlerin düzenlenmesinde rol alabileceğini belirtmişlerdir.

c) Kolin asetiltransferaz

Embriyonal dönemde morfojenetik hareketlerde ChAT'ın fonksiyonel olup olmadığı düşünülmüş ve bu hususta çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Reich ve Drews (21), embriyonal dokularda morfogenez esnasında kolinergic sistemin alt birimlerinden kolinesterazlar ile birlikte ChAT'ın varlığını da enzimhistokimyasal yöntemle göstermişlerdir. Ayrıca asetilkolin sentezinde rol oynayan ChAT'ın, retina morfolojik gelişiminde önemli rol oynadığını Kim ve ark. (22) ve Nguyen ve ark. (23) tespit etmişlerdir. Bu araştırmalar morfojenetik olaylarda embriyonal kolinergic sistemin komponentlerinin bir bütün olarak etkili olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak embriyonal dönemdeki hücrelerin proliferasyonu, diferansiasyonu ve migrasyonunda yani morfogenezde kolinergic sistem rol oynamaktadır. Bazı hastalıklarda morfojenetik bozukluklar sonucu maturasyon eksikliği olabileceği belirtilmektedir. Maturasyonunu tamamlayamamış doku ve organlarda kolinergic sistem komponentlerinin etkili olup olmadığı, eğer etkili ise bunların maturasyon eksikliğini gidermede kullanılıp kullanılmayacağı konusunda ileri çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

Kolinergic Sistem ve Kanser Oluşumu

Son 20-25 yıldır kolinergic sistemin komponentleri ile tümör oluşumu arasındaki ilişki araştırmacıların ilgisini çekmiştir.

Drews (3) insanlardaki meme, kolon ve ovarium kanserlerinin erken evrelerinde ve metastatik dönemlerinde histokimyasal olarak yüksek kolinesteraz aktivitesi tespit etmiştir ve bunu tümör hücrelerinin diferansiasyonuna bağlamıştır. Cheng ve ark. (24) muskarinik reseptör alt tipi olan M3 reseptörlerinin litokolik asit ile etkileşerek kolon kanserinde hücre proliferasyonunu arttırdığını göstermiştir.

Barbosa ve ark. (25) glioma, meningioma, oligodendroglioma ve kraniyofaringioma gibi beyin tümörlerinde AChE ve BChE aktivitelerini araştırmış, adı geçen bütün beyin tümörlerinde her iki kolinesteraz aktivitesini pozitif bulmuştur.

Noda ve ark. (26) ve Lammerding-Köppel ve ark. (27) malign melanomdaki atipik hücrelerde muskarinik reseptörlerin varlığını immunohistokimyasal olarak göstermişlerdir. Bilindiği gibi

malign melanom melanositlerden gelişir ve melanositler ise nöral krest hücrelerinden kaynaklanır. Miki ve ark. embriyonal dönemde nöral krest hücrelerinin migrasyonu esnasında embriyonal muskarinik sistemin ortaya çıktığı göstermişlerdir (10). Nöral krest hücrelerinden kaynaklanan melanositlerin malign transformasyon ve infiltratif metastaz esnasında embriyonal kolinergic sistemin aktif hale gelmesi ile erişkinlerde görülen bazı kanser türleri arasında bir ilişkinin olduğu kabul edilmektedir. Bir çok malign tümörde kolinesterazlar ve kolinergic reseptörlerin tespit edilmesi anormal hücre çoğalmalarını haber vermekte ve tümör hücrelerindeki mitozu ve hücre replikasyonunu göstermektedir (28).

Sonuç olarak kanser hücrelerin oluşumu esnasında, embriyonal kolinergic sistemin komponentlerinden kolinesterazların ve muskarinik reseptörlerin sinirsel ileti arasında bir ilişkisi bulunamamıştır. Kanseri hücrelerinde tespit edilen bu kolinergic sistemin komponentlerinin laboratuvarlarda kanser markeri olarak kullanılıp kullanılmayacağı hakkında ileri araştırmaların yapılmasını gerektirmektedir.

Kaynaklar

1. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji cilt 2, Hacettepe TAŞ, Ankara 2000: 1111-1226
2. Drews U. Morphologische Entwicklung der Sexualorgane. Gynaekologie 1995; 28: 5-11.
3. Drews U. Cholinesterase in embryonic development. Progr Histochem Fischer Stuttgart 1975; 7:3.
4. Mack A, Robitzki A. The key role of butyrylcholinesterase during neurogenesis and neural disorders: an antisense- 5 butyrylcholinesterase-DNA study. Prog Neurobiol 2000; 60: 607-628.
5. Hanneman E and Westerfield MJ. Early expression of acetylcholinesterase activity in functionally distinct neurons of the Zebrafish. Comp Neurol 1989; 284: 350-361.
6. Drews U, Kussaether E, Usadel KH. Histochemischer Nachweis der Cholinesterase in der Frühentwicklung der Hühnerkeimscheibe. Histochemie 1967; 8:65-89.
7. Layer PG. Cholinesterases during development of the avian nervous system. Cell Molec Neurobiol 1991; 11: 7-13.
8. Holmes C, Jones SA, Budd TC, Greenfield SA. Non-cholinergic, tropic action of recombinant acetylcholinesterase on mid-brain dopaminergic neurons. J Neurosci Res 1997; 49: 207-218.
9. Cochard P, Coltey P. Cholinergic traits in the neural crest: acetylcholinesterase in crest cells of the chick embryo. Dev Biol 1983; 98 (1): 221-238.
10. Miki A, Fujimoto E, Mizoguti H.

- Acetylcholinesterase activity in neural crest cells of the early chick embryo. *Histochemistry* 1983; 78 (1): 81-93.
11. Vanittanakom P, Drews U. Ultrastructural localization of cholinesterase during chondrogenesis and myogenesis in the chick limb bud. *Anat Embryol (Berl)* 1985; 172 (2): 183-94.
12. Thiedemann KU, Vanittanakom P, Schweers FM, Drews U. Embryonic cholinesterase activity during morphogenesis of the Mouse genital tract. *Cell Tissue Res* 1986; 244: 153-164.
13. Layer PG, Sporns O. Spatiotemporal relationship of embryonic cholinesterases with cell proliferation in chicken brain an deye. *Proc Natl Sci USA* 1987; 84 (1): 284-8.
14. Layer PG. Nonclassical roles of cholinesterases in the embryonic brain and possible links to Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995; 9(2): 29-36.
15. Gadbut AP, Galper JB. A novel M3 muscarinic acetylcholine receptor is expressed in chick atrium and ventricle. *J Biol Chem* 1994; 269 (41) : 25823-9.
16. Martin JM, Subers EM, Halvorsen SW, Nathanson NM. Functional and physical properties of chick atrial and ventricular GTP-binding proteins: relationship to muscarinic acetylcholine receptor-mediated responses. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240 (2): 683-8.
17. Schmidt H . Muscarinic acetylcholine receptor in chick limb bud during morphogenesis. *Histochemistry* 1981; 71: 89-98.
18. Oettling G, Schmidt H. The muscarinic receptor of chick embryo cells: correlation between ligand binding and calcium mobilization. *J Cell Biol* 1985; 100: 1073 -81.
19. Laasberg T, Pedak A, Neuman T. The muscarinic receptor-mediated action of acetylcholine in the gastrulating chick embryo. *Comp Biochem Physiol C* 1987; 86 (2) : 313-6.
20. Lammerding-Köppel M, Greiner-Schröder A, Drews U. Muscarinic receptor in the prenatal Mouse embryo. Comparison of M35-immunohistochemistry with (3H) quinuclidinyl benzylate autoradiography. *Histochemistry* 1995; 103: 301-310.
21. Reich A, Drews U. Choline acetyltransferase in the chick limb bud. *Histochemistry* 1983; 78 (3): 383-9.
22. Kim IB, Lee EJ, Kim MK, Park DK, Chun MH. Choline acetyltransferase immunoreactive neurons in the developing rat retina. *J Comp Neurol* 2000; 427: 604-616.
23. Nguyen LN, De Juan J, Mejia M, Grzywacz NM. Localization of choline acetyltransferase in the developing and adult turtle retinas. *J Comp Neurol* 2000; 420:512-526.
24. Cheng K, Chen Y, Zimniak P, Raufman JP, Xiao Y, Frucht H. Functional interaction of lithocholic acid conjugates with M3 muscarinic receptors on a human colon cancer cell line. *Biochimica et Biophysica Acta* 2002; 1588: 48-55.
25. Barbosa M, Rios O, Velasquez M, Villalobos, Ehrmanns J. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase histochemical activities and tumor cell growth in several brain tumors. *Surg Neurol* 2001; 55: 106-12.
26. Noda S, Lammerding-Köppel M, Oettling G, Drews U. Characterisation of muscarinic receptors in the human melanoma cell line SK-Mel -28 via calcium mobilization. *Cancer Lett* 1998; 133: 107-114.
27. Lammerding-Köppel M, Noda S, Blum A, Schaumberg-Lever G, Rassner G, Drews U. Immunohistochemical localization of muscarinic acetylcholine receptors in primary and metastatic malignant melanomas. *J Cutan Pathol* 1997; 24 (3): 137-44.
28. Soreq H, Lapidot-Lifson Y, Zakut H. A role for cholinesterases in tumorigenesis. *Cancer cells* 1991; 3(12): 511-516.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Osman Sulak
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, 32260 Isparta

Tel: 0246 211 3303
Faks: 0246 237 1165

E-mail: osulak67@hotmail.com