



DERLEME / REVIEW

Tümörögenizde endoplazmik retikulum stres cevabının rolü

Role of endoplasmic reticulum stress response in tumorigenesis

Gülşah Evyapan¹, Gülsevinç Ay¹, Gamze Cömertpay¹, H. Ümit Lüleyap¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2019;44(1):241-248

Abstract

Endoplasmic Reticulum (ER) is an organelle found in eukaryotic cells, responsible for intracellular calcium homocysteine, lipid synthesis, processing and folding of proteins. The cellular response that occurs in the event of increased folded or unfolded proteins is called endoplasmic reticulum stress. In order to adapt to changing environmental conditions, it is attempted to adapt with the Unfolded Protein Response (UPR), a mechanism that has been preserved evolutionarily. However, in cases where endoplasmic reticulum stress can not be resolved, cell death is triggered via apoptosis. Several molecules such as C/EBP-Homologous Protein (CHOP), A mitogen-activated protein kinase (MAP K) cascade, BCL2 associated X protein (Bax / Bak), Inositol-requiring enzyme 1 (IRE1) and caspase-12 are involved in endoplasmic reticulum stress induces apoptosis pathway. Endoplasmic reticulum stress has a great influence on cancer cell proliferation and survival. Recent investigations have shown that endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response play an important role in cancer. Since the existence of some mechanisms that are not fully understood in the unfolded protein response triggered by endoplasmic reticulum stress has affected negatively the process of treatment, fully clarification of these mechanisms leads to understanding of diseases and the development of new treatment strategies. In this review, how the cancer cells can survive via endoplasmic reticulum stress response and proliferation will be discussed in the unfolded protein response axis and an overview will be given to the underlying molecular mechanisms.

Keywords: Endoplasmic reticulum, stress, tumor cell

Öz

Endoplazmik Retikulum (ER) ökaryotik hücrelerde bulunan, hücre içi kalsiyum homeostasisi, lipid sentezi, proteinlerin işlenmesi ve katlanmasından sorumlu olan bir organeldir. Hatalı katlanmış veya katlanmamış proteinlerin artması durumunda ortaya çıkan hücresel cevap endoplazmik retikulum stresi olarak adlandırılır. Değişen çevre koşullarına adaptasyonu sağlamak amacıyla evrimsel süreçte korunmuş bir mekanizma olan Katlanmamış Protein Cevabı (UPR) ile uyum sağlanmaya çalışılmaktadır. Ancak endoplazmik retikulum stresi ile başa çıkılmadığı durumlarda apoptoz tetiği çekilerek hücre ölümü meydana gelmektedir. Endoplazmik retikulum stresinin indüklediği apoptoz yolağında; CCAAT/enhance binding protein (C/EBP) homolog protein (CHOP), Mitojen tarafından aktive edilmiş protein kinaz (MAP kinaz) kaskadı, Bcl-2 ilişkili X protein (Bax/Bak), İnozitol Gerektiren Kinaz 1 (IRE1) ve kaspaz-12 gibi birçok molekül görev almaktadır. Endoplazmik retikulum stresinin kanser hücresi proliferasyonu ve sağkalımı üzerinde büyük bir etkisi vardır. Son yapılan araştırmalar endoplazmik retikulum stresi ve katlanmamış protein cevabının, kanserde önemli rol oynadığını göstermiştir. Endoplazmik retikulum stresinin tetiklediği katlanmamış protein cevabında tam olarak aydınlatılmamış bazı mekanizmaların varlığı, tedaviye giden süreci olumsuz yönde etkilemekte olduğundan bu mekanizmaların tam olarak aydınlatılmasıyla birlikte; hastalıkların daha iyi anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin de önü açılacaktır. Bu derlemede, kanser hücrelerinin endoplazmik retikulum stres cevabı ile proliferasyonlarını nasıl sürdürebildikleri, katlanmamış protein cevabı ekseninde ele alınacak ve bunun altında yatan moleküler mekanizmalara genel bir bakış yapılacaktır.

Anahtar kelimeler: Endoplazmik retikulum, stres, tümör hücresi

GİRİŞ

Endoplazmik retikulum (ER), ökaryotik hücrelerde bulunan nükleer zarıdan sitoplazma içine uzanan boru ve keselerden oluşmuş bir organeldir. ER organeli, membranda yer alacak ve salgılanacak olan proteinlerin katlanması ve taşınmasının yanı sıra, lipid sentezi ve kalsiyum depolanması gibi birçok normal hücre fonksiyonu gerçekleştirebilmektedir¹. Sitoplazmada tekil halde bulunan serbest ribozomlarda sentezlenen proteinler; sitozol, nükleus ve mitokondri gibi organellere taşınırken, hücre dışına gönderilecek veya membran yapısına katılacak olan diğer tüm proteinler ise, ER'nin sitozolik yüzeyi üzerinde yer alan ribozomlar (poliribozom) tarafından sentezlenerek, doğru 3 boyutlu yapı kazanmaları için ER lümenine taşınır^{2,3}.

ER içinde meydana gelen posttranslasyonel süreçte; bir yandan proteinlerin doğru katlanmasına çalışılırken, diğer yandan doğru katlanamayan proteinler elimine edilir. Proteinlerin katlanmasında görev alan şaperonlar ve diğer modifiye edici enzimler, yanlış katlanmış proteinlerin tanınmasında rol oynarlar. ER'da kalite kontrol olarak adlandırılan bu süreçte, ER lümeninde bulunan kalneksin ve ER zarındaki kalretikulinin rolü oldukça önemlidir⁴. Kalneksin ve kalretikulin şaperonları, kısmen işlenmiş olan glikoproteinleri tanıyarak, PDI (Protein Disülfid İzomeraz) ve PPI (Protein fosfotaz Tip1) gibi diğer enzimlerin yardımıyla bu glikoproteinlerin doğru 3 boyutlu yapıda katlanması sağlanır⁵. Doğru katlanamayan proteinler ise (proteinin dış yüzeyinde hala hidrofobik açıklıklar mevcutsa) ubiquitinle işaretlenerek proteozomlarda yıkılmak üzere sitoplazmaya gönderilir. Bu süreç ER- ilişkili yıkım yolu (ERAD) olarak adlandırılır.

Protein katlanması oldukça kompleks ve hataya eğilimli olması nedeniyle, hücrenin karşılaştığı bazı fizyolojik ve patolojik olaylardan kolayca etkilenir⁶. Bu nedenle ER üzerinde protein talebini artıran fizyolojik koşullar, stres olarak ER organelinin işlevinin bozulmasına neden olabilmektedir. Enfeksiyon, hipoksi, kimyasal toksinlere maruz kalma, aşırı lipid birikimi, besin yetmezliği ve çeşitli genetik bozukluklar gibi biyolojik koşullar, ER homeostazisini bozabilmekte ve katlanmamış ya da yanlış katlanmış proteinlerin ER lümeninde birikmesine, dolayısı ile ER stresine neden olabilmektedir⁷. ER stresini oluştuktan sonra, homeostazinin tekrar sağlanması ve hücrenin

stresten en az zararla kurtulması için Katlanmamış Protein Cevabı (Unfolded Protein Response, UPR) adı verilen ve bir takım hücre içi sinyal yollarından oluşan olaylar dizisi aktif hale gelerek protein katlanma kapasitesini artıran önlemler alınır. ER stresini yaratan koşullarda, söz konusu hücrenin otofaji ve apoptoz ile eliminasyonundan ziyade, UPR cevabıyla canlılığının ve mevcudun korunmasına çalışılır⁸. Bölünme ve metabolik hızı normal hücrelerden daha fazla olan kanser hücreleri; hipoksi, besin kıtlığı, oksidatif stres ve yüksek metabolik talep gibi sürekli olarak proteinlerin yanlış katlanmasını uyaran olumsuz çevresel koşullara maruz kalırlar. Bununla birlikte, ER stres cevap yoluyla protein katlama kapasitelerini ayarlayarak hayatta kalmaya çalışırlar⁹.

Memelilerde, UPR cevabında rol oynayan 3 adet stres algılayıcı sistem bulunmaktadır. Bunlar; ER zarında yerleşik halde bulunan IRE1 (İnozitol Gerektiren Kinaz 1), ATF6 (aktive edici transkripsiyon faktörü 6) ve PERK (Protein kinaz RNA (PKR) benzeri ER kinaz) olarak bilinir ve bu sinyal ağlarının tümör oluşumuna ve ilerlemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir¹⁰. ER stresini olmayan koşullarda, UPR cevabında etkili olan; ATF6, IRE1 ve PERK yollarının inaktif halde tutulması için GRP78 veya BiP (Glukozun Düzenlediği Protein 78) şaperonu oldukça önemli rol üstlenmiştir. ER stresini oluştuktan sonra GRP78, ER'deki transmembran sinyal iletilicileri olan ATF6, IRE1 ve PERK'den ayrılarak bu proteinlerin serbest kalmasına ve böylece UPR yolunun aktivasyonuna neden olur¹¹.

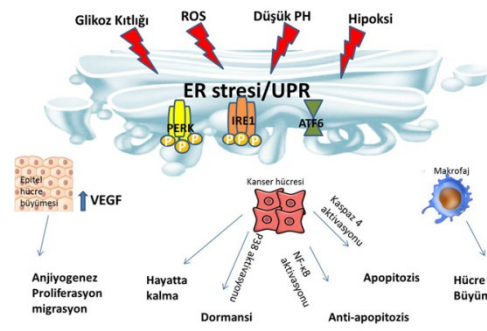
Bu derlemede; kanser hücrelerinin endoplazmik retikulum stres cevabıyla apoptozisten nasıl kaçabildikleri ve stres koşullarını proliferasyonları yönünde nasıl değiştirebildiklerine aracılık eden moleküler mekanizmalara genel bir bakış açısı sağlanarak, güncel kanser tedavi stratejilerindeki değişimin daha iyi anlaşılması amaçlanmıştır.

KATLANMAMIŞ PROTEİN CEVABI (UPR)

PERK (Protein kinaz RNA (PKR) benzeri ER kinaz)

Katlanmamış protein birikimi sonucu aktive olan GRP78 yerinden ayrılarak, stres algılayıcısı bir serin/ treonin protein kinaz olan PERK'in ER membranında oligomerize olmasını sağlar. PERK'in

proteaz/ S2P) aracılığıyla kesime uğrayarak aktif hale gelir. Proteolitik kesim sonucu aktiflenen ATF6, nükleusta bir transkripsiyon faktörü olarak, şaperonlar ve disülfid izomeraz gibi ER üzerindeki stresi azaltacak hedef genlerin transkripsiyonunu başlatır^{21,23,24}. Hücre içinde ER üzerindeki stres azaltılmadığı ve protein birikimi devam ettiği zaman, çevre dokuya zarar verilmemesi için ER içinde bulunan ER-aracılı yıkım (ERAD) olarak adlandırılan bir kontrol sistemi ile hasarlı ve hatalı katlanmış proteinlerin yıkımını sağlamak üzere sitoplazmaya geri gönderilir²⁵. ER'de hatalı katlanmış veya katlanmamış protein birikimine ERAD ve UPR yolları ile cevap verilmeye çalışılsa da hatalı katlanmış protein miktarının çok fazla olması durumunda, ER stresine verilen cevaplar yetersiz kalarak hücrenin apoptozu (programlı hücre ölümünü) tetiklenebilmektedir^{26,27,28,29}.



Şekil 2. UPR cevabının kanserdeki rolü

ER STRESİ VE KANSER

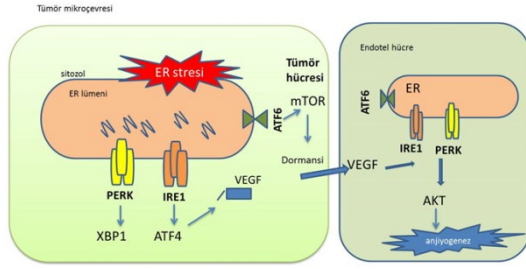
Kanser gelişimi, tümör dokusu içerisindeki transforme hücrelerin kontrolsüz olarak büyüme ve çoğalmasıyla sonuçlanan anormal bir süreçtir. Bölünme hızı ve metabolik aktivitesi çok yüksek olan tümör hücrelerinde meydana gelen reaktif oksijen türleri (ROS) ile bunların neden olduğu DNA hasar düzeyi arasında doğrusal bir ilişki bulunmakta olup, ROS aracılı DNA hasarı nedeniyle ER stresi meydana gelebilmektedir. ROS tarafından indüklenen genotoksik stresin azaltılmasında ve hücrel redoks homeostazisinin sürdürülmesinde önemli rol oynayan PERK yolunun, kanser hücrelerinin lehine çalışarak tümör gelişimine katkı sağladığı ve bu nedenle de kanser hücrelerinin belirli düzeydeki ER stresini kullandığı gösterilmiştir. Ayrıca kanser hücrelerinin büyümek ve çoğalmak için tümör mikroçevresindeki hipoksik ortamı kullanarak UPR cevabında PERK aracılı olarak eIF2

ve ATF4'ün fosforillenmesini sağladığı ve böylece genel protein sentezini baskıladığı saptanmıştır. Buna ilave olarak, besin kıtlığı ve düşük PH koşullarında da PERK aktivasyonu kanser hücrelerinin anjiyogenez ve metastaz yapma yeteneklerini arttırdığı bildirilmiştir^{19,30,31,32,33}.

Tümör mikroçevresi, kanser hücrelerinin olumsuz çevre koşullarına karşı sağkalım şanslarını artıran ve geleneksel kemoterapiye karşı direnç sağlayan adaptasyonların geliştirilmesinde, seleksiyon baskısı oluşturarak tümörün şekillenmesinde kritik rol oynar. Yapılan çalışmalar; artmış ATF4 ekspresyonunun, tümör hücre proliferasyonunu yönlendiren genlerin transkripsiyonunu modüle ederek tümörgenezini kolaylaştırdığı ve ayrıca STAT3'ün aktivasyonu aracılığıyla, kanser tedavisinde büyük bir sorun olan MDR (çoklu ilaç direncini) ile ilgili genlerin ekspresyonunu da teşvik ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, tümör dokusu içerisindeki farklı kanser hücre klonlarındaki UPR sisteminin aktivasyonu; değişik sitokin, büyüme ve anjiyogenik faktörlerin salgılanmasına da neden olarak kanser hücrelerinin gelişim ve invazivliğine katkı sağlar^{34,35,36}.

Anjiyogenez oldukça geniş bir aktivatör ve inhibitör ağları arasındaki dengeyle düzenlenmektedir. En önemli düzenleyiciler arasında; sitokinler, asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörleri (aFGF, bFGF), VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), kemokinler (CXC), endostatin gibi peptidler, PDGF (platelet kökenli büyüme faktörü), EGF (endotelial büyüme faktörü) ve HIF-1 α /2 α (hipoksi indüklenebilir faktör) gibi büyüme ve indükleyici faktörler yer almaktadır^{37,38}.

Tümör hücreleri sürekli büyür ve non-tümörjenik hücreler ile karşılaştırıldığında yüksek proliferasyon özelliklerine bağlı olarak etkili yüksek enerjili üretim sistemleri gerektirir. Bu nedenle, glikoliz, tümör hücrelerinde, non-tümörjenik hücrelerden çok daha fazladır. HIF-1 α , hipoksiye duyarlı bir transkripsiyon faktörü olmakla birlikte; anjiyogenez, anaerobik glikoliz ve hücre sağkalımı ile ilgili çok sayıda genin transkribe edilmesini tetikleyerek anjiyogenez ve metastazı yönlendirdiği bildirilmiş olup, birçok klinik çalışmada da, hipoksik koşullar tarafından şekillendirilmiş olan tümörlerin, radyoterapi ve geleneksel kemoterapiye karşı nispeten dirençli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, HIF1 α sinyalinin bloke edilmesi, hipoksik tümörlerin tedavisi için yeni ve umut verici bir terapötik hedef olabilir^{39,40,41}.



Şekil 3. Tümör mikroçevresinde UPR

Tümörögeniz olayına dahil olan, yeni mutasyonlar nedeniyle kanser hücrelerinin kazandığı yüksek proliferasyon hızı, ER stresini doğuran protein katlanması ve taşıma aktivitesinde artışla sonuçlanır. Tümör hücrelerinin büyümesinde ve mikroçevre koşullarına adaptasyonunda rol oynayan bu ER stresinin, kanser hücreleri için koruyucu olduğu veya kanser hücrelerinin bu koşullardan beslendiği düşünülmektedir⁴². ER stresinin uzun sürmesi ve UPR'nin ER homeostazisini düzeltmemesi halinde, normal hücrelerde olduğu gibi tümör hücreleri de apoptoza sürüklenmektedir. Ancak tümör hücrelerinin genellikle ER stresine sayesinde meydana gelen UPR aktivasyonu ile apoptozdan kaçış yolunu kullanabilenler ve gelişimini sürdürenler yönünde seçilime uğradığı gösterilmiştir.

ER stresini sonucu ortaya çıkan UPR cevabında başrol oyuncusu konumundaki GRP78; PERK, IRE1 ve ATF6'nın aktif hale gelmesini sağlayarak kanser hücrelerinde; apoptoz, proliferasyon, invazyon, inflamasyon ve bağışıklığı düzenler. Birçok farklı kanser türlerinde yapılan çalışmalar, GRP78 miktarındaki artışın dikkate değer olduğunu ve bu nedenle kanserde terapötik hedef olarak kullanılabileceğini ortaya çıkarmıştır. Nitekim karaciğer ve kolon kanserleriyle ilgili yapılan çalışmalarda GRP78'in aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir. GRP78'in, kanser gelişiminde bir belirteç olmasının yanı sıra anti-kanser amaçlı olarak da, kemoterapik ilaçlara olan hassasiyetin artırılması, metastaz ve invazyonun azaltılması için inhibisyonu hedeflenen önemli ve umut vadeden bir tedavi stratejisi olarak düşünülmüştür. Nitekim GRP78'in inhibe edildiği meme kanser hücrelerinde de-novo yağ asit sentezinin baskılanarak kanser hücre bölünmesinin ve glikoz dışındaki alternatif enerji kaynaklarının kullanılmasının önlenildiği bildirilmiştir⁴³. Ayrıca GRP78va (sitozolik form) gibi bazı varyantların da, lösemik hücreler ve lösemi

hasta örneklerinde ER stresini altındaki tümör hücre sağkalımını arttırdığı gösterilmiştir⁴⁴. Aynı zamanda GRP78, otofajik proteinlerin kalite kontrolündeki rolü nedeniyle de UPR ile mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedef) arasındaki ilişkinin kurulmasında önemli rol oynayarak hücre kaderinin çizilmesinde kilit görev alır. Yapılan çalışmalarda; Lipid, protein sentezi, otofajinin azaltılması, hücre büyümesi ve metabolizması gibi hücresel süreçleri yöneten serin/treonin protein kinaz aktivitesine sahip mTOR'un, hem aktivasyonu hem de deregülasyonu ile ER stresine neden olduğu gösterilmiştir. Kanser ile mTOR arasındaki ilişkiyi gözeten çalışmalarda, mTOR'un bir alt grubu olan mTORC1'in (Rapamisin kompleksi memeli hedef 1) protein sentezi ve hücre büyümesindeki rolü nedeniyle birçok kanser türüyle ilişkisi gösterilmiş olup bu özelliğiyle hedeflenen bir moleküle dönüşmüştür. Nitekim, tümör mikroçevresi ve tümör hücreleriyle yapılan çalışmalarda, ATF6'nın, Rheb-mTOR yoluyla aktivasyonuna neden olarak tümör hücrelerini dormansiye yönlendirdiği ve bu sayede tümör hücrelerinin hayatta kalmasını arttırdığı bildirilmiştir^{45,46}.

Yüksek metabolik hızından dolayı damarlanmaya ihtiyaç duyan kanser gibi hastalıkların şekillenmesinde VEGF anahtar modülatördür. Nitekim yapılan çalışmalar, endoplazmik retikulumda katlanmamış protein tepki sensörleri olarak görev yapan mTORC1 ve PLC γ (fosfolipaz C gama) aracılığı ile VEGF'nin aktivite kazandığını göstermiştir. Ayrıca, ATF6 ve PERK aracılığıyla, aktivite kazanan mTORC2'nin, AKT'nin fosforilasyonu ile damar endotelial hücre sağkalımını ve anjiyogenik aktivitesini de etkilediği bildirilmiştir^{47,48,49}. ER stresinde rol oynayan diğer bir sensör protein olan IRE1, çoklu şaperonların regülasyonu yoluyla ER stresine yanıt olarak genellikle sağkalım yolları ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, IRE1'in ve IRE1'in aktive ettiği XBP1'in kanserin progresyonuna katkıda bulunduğu ileri sürülmüş olup, meme kanseri, hepatoselüler karsinom ve pankreatik adenokarsinomlar gibi birçok insan kanserlerinde XBP1'in aşırı eksprese olduğu gösterilmiştir. Ayrıca IRE1 ve XBP1'in aktivasyonunun tümör gelişiminin ilk aşamalarında anjiyogenez ile bağlantılı olduğu da belirlenmiştir^{39,50}.

SONUÇ

Canlı organizmanın ve en temel birimi olan hücrelerin değişen çevre koşullarına karşı adaptasyonunda çok önemli rol oynayan ER ve bu

organelin iş yükünü artıran stres koşulları ile kanser arasındaki ilişkinin oldukça önemli olduğunu gösteren çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Ortaya çıkan birçok kanıt, tümör oluşumunda, hücrelerin metastaz ve invazyon yeteneği kazanmasında ve kemoterapik ilaçlara direnç konusunda ER stres cevabının önemine dikkat çekmektedir. Hücrede ER stresine ve UPR aktivasyonuna yol açan birçok neden gösterilmiş ve araştırılmaya da devam edilmektedir.

UPR aktivasyonu, tümör mikroçevresindeki; hipoksi, besin kıtlığı, düşük pH gibi durumlarda kanser hücrelerinin olumsuz çevre koşullarına karşı sağkalım şanslarını artıran ve geleneksel kemoterapiye karşı direnç sağlayan adaptasyonların geliştirilmesinde kritik rol oynar. Yapılan çalışmalar; artmış ATF4 ekspresyonunun, tümör hücre proliferasyonunu yönlendiren genlerin transkripsiyonunu modüle ederek tümör genезisi kolaylaştırdığı ve ayrıca STAT3'ün aktivasyonu aracılığıyla, kanser tedavisinde büyük bir sorun olan MDR (çoklu ilaç direncini) ile ilgili genlerin ekspresyonunu da teşvik ettiği gösterilmiştir.

ER stresini, kanser hücrelerinin aleyhine çevirmek günümüzdeki temel tedavi stratejilerinden birisidir. Bu kapsamda yapılan çalışmalara bakıldığında UPR bileşenlerinden olan; ER şaperonları, ATF4, XBP1 ve PERK gibi faktörler önemli birer moleküler hedefe dönüşmüştür^{18,19}.

ER homeostazisi, GRP78, CLX (calnexin), kalretikülün ve ERp57 gibi birçok ER proteininin ekspresyonu ile birlikte sıklıkla değiştirilir ve birçok kanser türünde hücreye büyüme ve ölümden kaçış avantajı kazandırır. Böylece kanser tedavisinde ve ilaç direncinin üstesinden gelmek için UPR'de rol oynayan komponentleri hedeflemek önemli bir strateji vadetmektedir. ER stres koşullarında, kanser hücreleri ile normal hücreler arasındaki en temel farklılıklardan birisi; ölüm yolu kavşağında sağkalımı sağlayacak mekanizmaları kullanarak apoptoz direnci geliştiren kanser hücreleri yer alırken, normal hücrelerin ise ölüm yolunu tercih etmesidir. Bu nedenle, kanser hücre proliferasyonunu önlemek amacıyla geliştirilen mevcut stratejiler arasında, ER stresini aracılığıyla UPR'in ön plana çıkarılması amaçlanmaktadır. Ancak ER stresinin kanser hücrelerinin lehine daha fazla kullanılamayacağı ekstrem koşullarda MHC işlenmesinde, protein katlanmasının kalite kontrolünde ve ayrıca ER' de Ca⁺² depolanmasında katkıda bulunan, kalretikülün şaperonunun bazı tümör hücrelerinin yüzeyinde

ortaya çıkararak kanser hücresinin öldürülmesine aracılık ettiği bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, farklı hücre tedavileriyle farklı hücre tiplerinde kalretikülün ekspresyonunun indiklenebildiği gösterilmiştir^{51,52}. Kanser ve kalretikülün arasındaki bu ilişkinin ER stresine ve modülasyonunun önemini göstermesi bakımından oldukça dikkat çekicidir. ER stresinin ve UPR'in kanserdeki rolü hala tam olarak net değil. Bu tedavi stratejilerinin başarılı olabilmesi için ER stres ve UPR cevabı ile ilgili mekanizmaların daha ayrıntılı çalışmalarla ele alınması ve temelinde yatan moleküler mekanizmaların daha kapsamlı şekilde aydınlatılmasını zorunlu hale getirmiştir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: GE, HÜL; Veri toplama: -; Veri analizi ve yorumlama: -; Yazı taslağı: GE, HÜL; İçeriğin eleştirel incelenmesi: GE, HÜL, GA, GC; Son onay ve sorumluluk: GE, HÜL, GA, GC; Teknik ve malzeme desteği: yok; Süpervizyon: GE, HÜL; Fon sağlama (mevcut ise): yok.
Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.
Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design: GE, HÜL; Data acquisition: -; Data analysis and interpretation: -; Drafting manuscript: GE, HÜL; Critical revision of manuscript: GE, HÜL, GA, GC; Final approval and accountability: GE, HÜL, GA, GC; Technical or material support: n/a; Supervision: GE, HÜL; Securing funding (if available): n/a.
Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.
Peer-review: Externally peer-reviewed.
Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.
Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

- Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:1013-30.
- Seydel GS., Aksoy K. Endoplazmik Retikulum Stresi ve Apoptozis Mekanizması. *Archives Medical Review Journal.* 2012;21:221-35.
- Anelli T, Sitia R. Protein quality control in the early secretory pathway. *EMBo J.* 2008;27:315-27.
- Schröder M, Kaufman RJ. ER stress and the unfolded protein response. *Mutat Res.* 2005;569:29-63.
- Halperin L, Jung J, Michalak M. The many functions of the endoplasmic reticulum chaperones and folding enzymes. *IUBMB Life.* 2014;66:318-26.
- Rashid HO, Yadav RK, Kim HR, Chae HJ. ER stress: Autophagy induction, inhibition and selection. *Autophagy.* 2015;2;11:1956-77.
- Oakes SA, Papa FR. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. *Annu Rev Pathol.* 2015;10:173-94.
- Wang M, Wey S, Zhang Y, Ye R, Lee AS. Role of the unfolded protein response regulator GRP78/BiP in

- development, cancer, and neurological disorders. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11:2307-16.
9. Köse Ö, Erkekoğlu P, Özyurt B, Koçer Gümüşel B. Endoplazmik retikulum stresi ve obezite ilişkisine genel bir bakış. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*. 2017;6:77-93.
 10. Koumenis C, Naczki C, Koritzinsky M, Rastani S, Diehl A, Sonenberg N, et al. Regulation of protein synthesis by hypoxia activation of the endoplasmic reticulum kinase PERK and phosphorylation of the translation initiation factor eIF2alpha. *Mol Cell Biol*. 2002; 22:7405-16.
 11. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8:519-29.
 12. Rozpedek W, Markiewicz L, Diehl JA, Pytel D, Majsterek I. Unfolded Protein Response and PERK Kinase as a New Therapeutic Target in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Curr Med Chem*. 2015;22:3169-84.
 13. Hetz C, Saxena S. ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:477-91.
 14. Rasheva VI, Domingos PM. Cellular responses to endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Apoptosis*. 2009;14:996-1007.
 15. Garg AD, Krysko DV, Verfaillie T, Kaczmarski A, Ferreira GB, Marysael T et al. A novel pathway combining calreticulin exposure and ATP secretion in immunogenic cancer cell death. *EMBO J*. 2012;31:1062-79.
 16. Panaretakis T, Kepp O, Brockmeier U, Tesniere A, Bjorklund AC, Chapman DC, et al. Mechanisms of pre-apoptotic calreticulin exposure in immunogenic cell death. *EMBO J*. 2009;28:578-90.
 17. Kraskiewicz H, FitzGerald U. Interfering with endoplasmic reticulum stress. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33:53-63.
 18. Wang Y, Alam GN, Ning Y, Visioli F, Dong Z, Nör JE, et al. The unfolded protein response induces the angiogenic switch in human tumor cells through the PERK/ATF4 pathway. *Cancer Res*. 2012;72:5396-406.
 19. Luo B, Lee AS. The critical roles of endoplasmic reticulum chaperones and unfolded protein response in tumorigenesis and anticancer therapies. *Oncogene*. 2013;32:805-18.
 20. Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest*. 2005;115:2656-64.
 21. Marciniak SJ, Ron D. Endoplasmic reticulum stress signaling in disease. *Physiol Rev*. 2006;86:1133-49.
 22. Giampietri C, Petrunaro S, Conti S, Facchiano A, Filippini A, Ziparo E. Cancer microenvironment and endoplasmic reticulum stress response. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:417281.
 23. Naidoo N. ER and aging-Protein folding and the ER stress response. *Ageing Res Rev*. 2009;8:150-9.
 24. Düzgün A, Alaçam, Okuyucu A, Endoplazmik retikulum stresi ve katlanmamış protein cevabı. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012;29:95-100.
 25. Stolz A, Wolf DH. Endoplasmic reticulum associated protein degradation: A chaperone assisted journey to hell. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2010;1803:694-705.
 26. Martinon F. Targeting endoplasmic reticulum signaling pathways in cancer. *Acta Oncol*. 2012;51:822-30.
 27. Kaufman R. J. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease. *J Clin Invest*. 2002;110:1389-98.
 28. Ni M, Lee AS. ER chaperones in mammalian development and human diseases. *FEBS Lett*. 2007;581:3641-51.
 29. Rutkowski DT, Kaufman RJ. A trip to the ER: Coping with stress. *Trends Cell Biol*. 2004;14:20-8.
 30. Çetinkaya S, Gül Dursun H. Endoplazmik Retikulum Stresinde Hücre Sağkalım ve Ölüm Kararı. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2016;6:73-80.
 31. Pytel D, Majsterek I, Diehl JA. Tumor progression and the different faces of the PERK kinase. *Oncogene*. 2016;35:1207-15.
 32. Nagelkerke A, Bussink J, Mujic H, Wouters BG, Lehmann S, Sweep FC, et al. Hypoxia stimulates migration of breast cancer cells via the PERK/ATF4/LAMP3-arm of the unfolded protein response. *Breast Cancer Res*. 2013;15:R2.
 33. Clarke HJ, Chambers JE, Liniker E, Marciniak SJ. Endoplasmic Reticulum Stress in Malignancy. *Cancer Cell*. 2014;25:563-73.
 34. Zhu et al. Activating transcription factor 4 mediates a multidrug resistance phenotype of esophageal squamous cell carcinoma cells through transactivation of STAT3 expression. *Cancer Lett*. 2014;354:142-52.
 35. Salaroglio IC, Panada E, Moiso E, Buondonno I, Provero P, Rubinstein M, Kopecka J, Riganti C. PERK induces resistance to cell death elicited by endoplasmic reticulum stress and chemotherapy. *Mol Cancer*. 2017;16:91.
 36. Urra H, Dufey E, Avril T, Chevet E, Hetz C. Endoplasmic Reticulum Stress and the Hallmarks of Cancer. *Trends Cancer*. 2016;2:252-62.
 37. Karali E, Bellou S, Stellas D, Klinakis A, Murphy C, Fotsis T. VEGF signaling, mTOR complexes, and the endoplasmic reticulum: Towards a role of metabolic sensing in the regulation of angiogenesis. *Mol Cell Oncol*. 2014;1:e964024.
 38. Yadav RK, Chae SW, Kim HR, Chae HJ. Endoplasmic reticulum stress and cancer. *J Cancer Prev*. 2014;19:75-88.
 39. Romero-Ramirez L, Cao H, Nelson D, Hammond E, Lee AH, Yoshida H, Mori K, Glimcher LH, Denko NC, Giaccia AJ, Le QT, Koong AC. XBP1 is essential for survival under hypoxic conditions and is

- required for tumor growth. *Cancer Res.* 2004;64:5943-7.
40. Le QT, Denko N, Giaccia A. Hypoxic gene expression and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews.* 2004;23:293-310.
 41. Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, Blais J, Hu N et al. ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth. *EMBO J.* 2005;24:3470-81.
 42. Mujic H, Nagelkerke A, Rouschop KM, Chung S, Chaudary N, Span PN, Clarke B, Milosevic M, Sykes J, Hill RP, Koritzinsky M, Wouters BG. Hypoxic activation of the PERK/eIF2 α arm of the unfolded protein response promotes metastasis through induction of LAMP3. *Clin Cancer Res.* 2013;15:19:6126-37.
 43. Cook KL, Soto-Pantoja DR, Clarke PA, Cruz MI, Zwart A, Warri A, Hilakivi-Clarke L, Roberts DD, Clarke R. Endoplasmic Reticulum Stress Protein GRP78 Modulates Lipid Metabolism to Control Drug Sensitivity and Antitumor Immunity in Breast Cancer. *Cancer Res.* 2016;76:5657-70.
 44. Rutkowski DT, Kang SW, Goodman AG, Garrison JL, Taunton J, Katze MG, Kaufman RJ, Hegde RS. The role of p58IPK in protecting the stressed endoplasmic reticulum. *Mol Biol Cell.* 2007;18:3681-91.
 45. Bachar E, Ariav Y, Ketzinel-Gilad M, Cerasi E, Kaiser N, Leibowitz G et al. Glucose amplifies fatty acid-induced endoplasmic reticulum stress in pancreatic beta-cells via activation of mTORC1. *PLoS One.* 2009;4:e4954.
 46. Schewe DM, Aguirre-Ghiso JA. ATF6 α -Rheb-mTOR signaling promotes survival of dormant tumor cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2008;105:10519-24.
 47. Potente M, Urbich C, Sasaki K, Hofmann WK, Heeschen C, Aicher A, Kollipara R, DePinho RA, Zeiher AM, Dimmeler S. Involvement of Foxo transcription factors in angiogenesis and postnatal neovascularization. *J. Clin. Invest.* 2005;115:2382-92.
 48. Higa A, Taouji S, Lhomond S, Jensen D, Fernandez-Zapico ME, Simpson JC, Pasquet JM, Schekman R, Chevet E. Endoplasmic reticulum stress-activated transcription factor ATF6 α requires the disulfide isomerase PDIA5 to modulate chemoresistance. *Mol Cell Biol.* 2014;34:1839-49.
 49. Hart LS, Cunningham JT, Datta T et al. ER stress-mediated autophagy promotes Myc-dependent transformation and tumor growth. *J Clin Invest.* 2012;122:4621-34.
 50. Corazzari M, Gagliardi M, Fimia GM, Piacentini M. Endoplasmic Reticulum Stress, Unfolded Protein Response, and Cancer Cell Fate. *Front Oncol.* 2017;7:78.
 51. Gold LI, Eggleton P, Sweetwyne MT, Van Duyn LB, Greives MR, Naylor SM, Michalak M, Murphy-Ullrich JE. Calreticulin: non-endoplasmic reticulum functions in physiology and disease. *FASEB J.* 2010;24:665-83.
 52. Green DR, Ferguson T, Zitvogel L, Kroemer G. Immunogenic and tolerogenic cell death. *Nat. Rev. Immunol.* 2009;9:353-63.