

## **Endoplazmik Retikulum Stresi ve Apoptozis Mekanizması**

### **Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis Mechanisms**

G. Şeyda Seydel<sup>1</sup>, Kıymet Aksoy<sup>1</sup>

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ADANA

*Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal) 2012; 21(4):221-235*

#### **ABSTRACT**

The endoplasmic reticulum (ER) is the principal site for the synthesis, folding and maturation of most secreted proteins in the cell and essential for most cellular activities. Conditions that impair the folding capacity of the ER cause ER stress and induce a set of signaling pathways termed the unfolded protein response (UPR). If the protective mechanism activated by the UPR is not sufficient to restore normal ER function, cells die by apoptosis mechanism. Recent research suggests that ER stress and UPR play important roles in the metabolic disorders such as diabetes and obesity, cancer, immune response and in some neurodegenerative diseases such as Alzheimer, Parkinson, Huntington. Further studies on ER stress and UPR are necessary to clarify the exact role of this physiological mechanism and provide novel avenues to potential therapies. This review will provide an overview of ER stress, the UPR signaling pathways and ER stress induced apoptosis mechanism.

**Key Words:** Endoplasmic Reticulum Stress, Unfolded Protein Response (UPR), Apoptosis

#### **ÖZET**

Endoplazmik retikulum (ER) hücrelerde salgı proteinlerinin sentez, katlanma ve olgunlaşma işlevlerinin gerçekleştiği yerdir ve çoğu hücreyel aktiviteler için gereklidir. ER'nin katlanma kapasitesi bozulması durumunda ER strese girer ve katlanmamış protein cevabı (UPR) olarak adlandırılan sinyal yolunu indükler. Eğer UPR tarafından aktive olan koruma mekanizması normal ER fonksiyonunu tamir etmek için yeterli değilse hücreler apoptozis mekanizması tarafından ölürlür. Son yapılan araştırmalar ER stresi ve UPR'nin diyabet, obezite gibi metabolik

hastalıklarda, kanserde, immün yanıtta ve Alzheimer, Parkinson, Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda önemli rol oynadığını desteklemektedir. ER stresi ve UPR üzerinde yapılacak daha ileri çalışmalar bu fizyolojik mekanizmanın tam rolünü açıklamak için gereklidir ve potansiyel terapiler için yeni yollar sağlamaktadır. Bu derlemede ER stresi, UPR sinyal yolları ve ER stresiyle indüklenen apoptozis mekanizmasına genel bir bakış yapılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Endoplazmik Retikulum Stresi, Katlanmamış Protein Yanıtı (UPR), Apoptozis

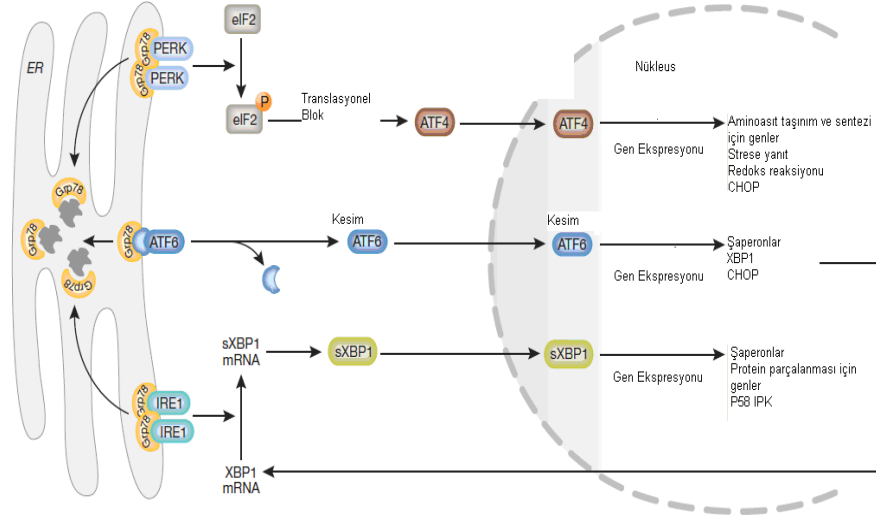
Endoplazmik retikulum (ER), hücre dışına gönderilecek proteinlerin ve membran yapısındaki proteinlerin sentezinin ve katlanmasının gerçekleştiği membranöz ağ yapısında bir organdır. Protein sentezi için kalite kontrol merkezi olarak da tanımlanmaktadır<sup>1</sup>. Sitolün aksine, yüksek oranda  $Ca^{+2}$  içermektedir<sup>2</sup>. Hücre dışına gönderilecek ve membran yapısındaki proteinlerin hepsi ER'nin sitozolik yüzeyi üzerinde yer alan ribozomlar tarafından ER lümenine taşınmaktadır. ER'ye gelen yeni sentezlenmiş proteinler N-bağımlı glikolizasyon, disülfid bağ oluşumu, hidrosilasyon, lipidizasyon gibi posttranslasyonel modifikasyonlara uğramadan katlanamazlar. Proteinlerin her katlanma aşamasının başarılı bir şekilde tamamlanması için protein katlanmasında rol oynayan moleküller görev almaktadır. Bunlar; Grp 78, Grp 94 gibi moleküler şaperonlar, kalneksin ve kalretikulin gibi lektin benzeri proteinler ve foldazlardır<sup>3,4</sup>. Proteinlerin katlanması çok karmaşık işlem döngüsünden oluşmaktadır ve hata olasılığı oldukça yüksektir. N-bağımlı glikolizasyon inhibisyonu, kalsiyum homeostazının bozulması, hipoksi, oksidatif stres, enfeksiyonlar, ortamın sıcaklığı gibi çok sayıda etkenin proteinlerin doğru katlanması üzerine etkisi vardır<sup>5</sup>. Endoplazmik retikulum stresi olarak tanımlanan böyle stresler ER'nin protein katlama kapasitesini azaltmaktadır ve katlanmamış proteinlerin birikimine yol açmaktadır. Proteinlerin birikimi hücreler için toksik etkiye sahiptir ve hücreye zarar vermektedir ve sonuçta ER stresiyle bağlantılı olarak tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıklar, parkinson, alzheimer, hungtungton gibi nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli patofizyolojik durumlar ortaya çıkmaktadır. Bir hücrenin stresi hissetmesi, cevap vermesi ve stresi azaltması

homeostazın sağlanması için gereklidir. ER stresinin bu etkileriyle mücadele etmek için hücreler genel olarak UPR olarak adlandırılan sinyal yollarından oluşan kaskadı kullanmaktadır. UPR katlanmamış proteinlerin birikimini azaltmak için cevap oluşturur ve ER işlevlerini düzenlemektedir. Fakat yine de adaptasyon sağlanamazsa ve protein birikimi devam ederse çevre dokuya zarar vermemek için hücre apoptozise yönlendirilir<sup>1,6</sup>.

### **Endoplazmik Retikulum Stresi ve Katlanmamış Protein Cevabı ( UPR)**

Bir hücrede, farklılaşma işlemlerinin sonucu ya da fizyolojik koşullardaki değişiklik gibi koşullarda ER protein yükünde bir artış gözlenmektedir. Eğer ER protein yükü ER katlama kapasitesiyle bağlantılı olarak artıyorsa, ER stresine neden olan ER'de yanlış katlanmış proteinlerin birikimiyle sonuçlanmaktadır<sup>3</sup>.

Bir hücre ER stresinin üstesinden gelmek için UPR olarak adlandırılan sinyal yolağının aktivasyonuna ihtiyaç duymaktadır. UPR'nin aktivasyonu PERK, ATF6 ve IRE1 olarak adlandırılan 3 farklı ER stres sensörü tarafından düzenlenmektedir (Şekil1). Bu mediyatörler integral proteinlerdir, yanlış katlanan proteinlerin birikmesiyle oluşan ER stresine hassas ER lümeninde bir domaine ve downstream sinyal efektörlerini aktive eden sitozolik bir domaine sahiptir. UPR'nin aktivasyonu; translasyonun azalması, protein sentez yükünün azalması ve ER'de katlanmamış proteinlerin birikimini önleme, ER şaperonları ve katlama enzimlerini kodlayan genlerin translasyonun artırılması gibi çeşitli hücresel cevaba yol açmaktadır<sup>3,7</sup>.



Şekil 1. UPR Sinyal Yolağı.

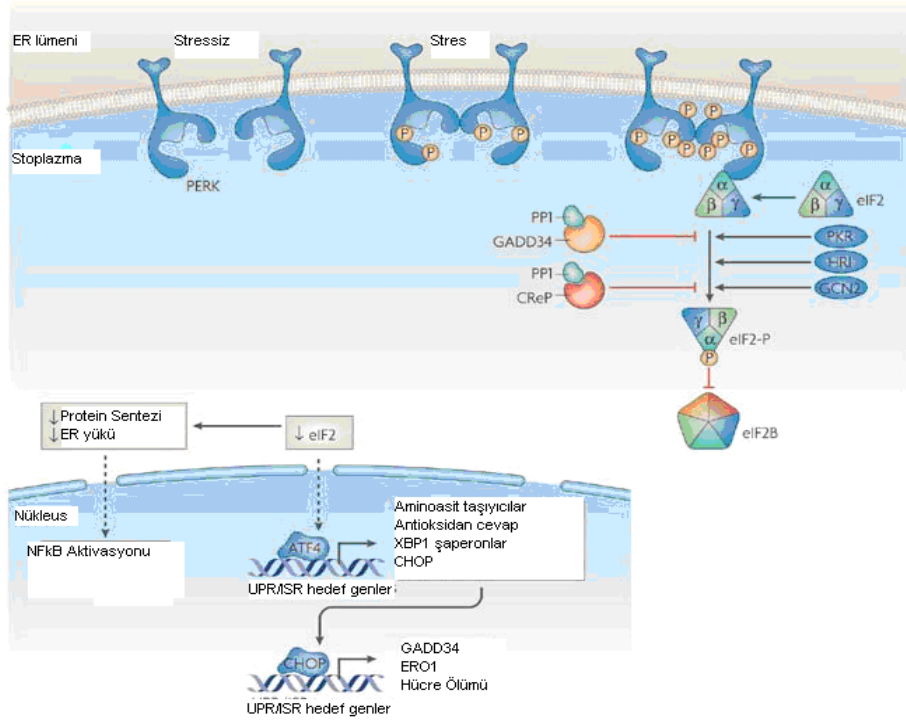
### PERK Sinyal Yolağı

PERK,  $\alpha$  ökaryotik başlama faktörü 2 (eIF2 $\alpha$ )'yi fosforilleyerek translasyonu yavaşlatan, kinaz aktiviteli sitozolik domainli tip I transmembran proteinidir<sup>2</sup>. UPR cevap genlerinin upregulasyonu ile bağlantılı olarak, hatalı proteinlerin birikimi PERK yolu vasıtasıyla protein translasyonunun azalmasına yol açmaktadır<sup>8</sup>. Yapısı ve aktivasyonu IRE-1 ile benzer özellikler göstermektedir. Fakat endoribonükleaz aktivitesi eksiktir.

ER stresiyle karşılaşıldıktan sonra beraberinde bulunan GRP78, lümene katlanmaya yardımcı olması için gönderilir ve arkasından sitozolik domainin trans otofosforilasyonu ve dimerizasyonu üzerine PERK aktivasyonu başlar. Aktive olan PERK eIF2 $\alpha$ 'nın 51. pozisyonundaki serini fosforiler. Fosforillenen eIF2 $\alpha$ , genel translasyonu hücre içinde durdurur. Ancak transkripsiyon faktör ATF4 gibi spesifik mRNA'ların translasyonu devam eder ve miktarları artar. Böylece PERK aktivasyonu ile ER strese karşı hücrenin protein yükü azaltılarak katlanmamış proteinlerin düzeltilmesi sağlanmış olur<sup>1,3</sup>. ATF4;

transkripsiyon faktörünün bZIP ailesinin bir üyesidir<sup>9</sup>. ATF4 nükleusa girdikten sonra CHOP, GADD34, ATF3 ve aminoasitlerin taşınması, glutatyon biyosentez oksidatif strese dirençte rol alan genlerin transkripsiyonunu aktive eder<sup>3</sup>. ATF4 tarafından transkripsiyonel olarak aktive olan CHOP, apoptozis sinyalidir ve hücre ölümünü teşvik etmektedir<sup>1,2</sup> (Şekil 2).

PERK, ayrıca antioksidanları, enzimlerin detoksifikasyonunu, immun sinyali, hücre büyümesini kapsayan genleri indükleyen bir transkripsiyon faktörü olan Nrf2'yi de fosforillemektedir<sup>2</sup>.



Şekil 2. PERK Sinyal Yolağı.

**ATF6 Sinyal Yolağı**

ATF6; bZIP, TAD ve BİP'e bağlanan ER luminal domain içeren sitozolik domainli tip II transmembran proteindir. Hücre normalde ER membranında Grp78 ile beraber inaktif şekilde bulunmaktadır. ER strese girdiğinde Grp78 lümene katlanmaya yardımcı olmak için ayrılır. GRP78'in ayrılmasından sonra, ATF6 golgiye taşınır ve orada site 1 ve site 2 proteazlar tarafından sırasıyla kesilerek aktif forma dönüştürülür. ATF6 aktif olduktan sonra nükleusa taşınır ve hedef genlerin aktivasyonunu sağlar (Şekil 1). Hedef genlerin arasında; GRP78, GRP94, protein disülfid izomeraz, CHOP, XBP1, kalretikulin ve Herp bulunmaktadır<sup>1,3</sup>.

**IRE-1 Sinyal Yolağı**

Serin treonin kinaz domaini ve endonükleaz domainine sahip çift aktiviteli bir enzimdir ve tip I transmembrandır. Memelilerde  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere 2 izoformu vardır. IRE-I  $\alpha$  her yerden eksprese olurken, IRE-I  $\beta$  ekspresyonu bağırsak epitelyal hücreleriyle sınırlıdır<sup>1</sup> (Şekil 1).

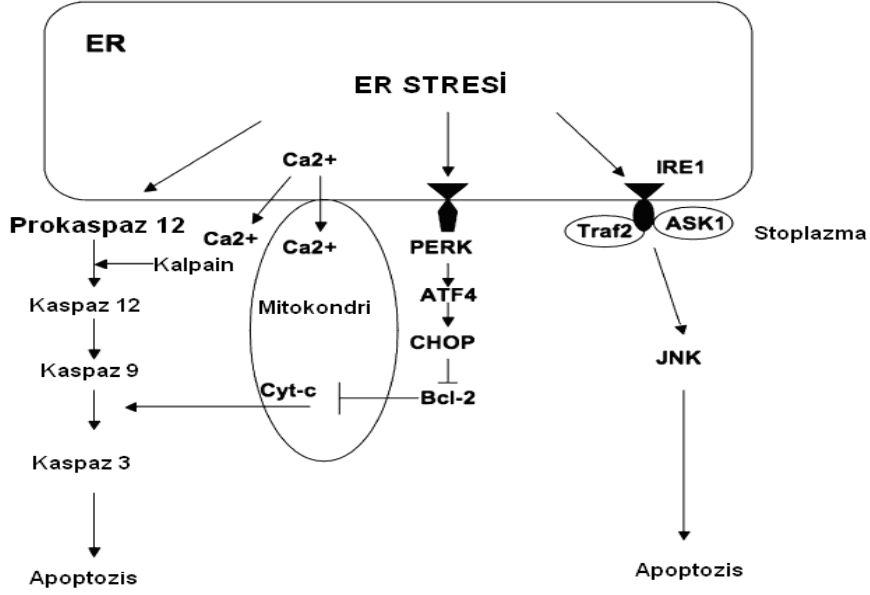
**Endoplazmik Retikulum Stresiyle İndüklenen Apoptozis Yolakları**

Hatalı katlanmış proteinlerin birikimi ve ER stresinin üstesinden gelmek için UPR yolağı aktive olmaktadır. Eğer hatalı katlanmış protein miktarı çok fazla olursa ve stres devam ederse, UPR'nin aktivasyonu ER stresine baş etmek için yetersiz kalmaktadır ve böyle bir durumda ER stresi apoptozise (programlı hücre ölümü) yol açar. Apoptozis ER stresinde hücre ölümünü indükleyen önemli bir mekanizmadır fakat ER stresine indüklenen apoptozisi düzenleyen mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamıştır<sup>3</sup>.

PERK, ATF6 ve IRE1 sinyal yolakları sadece yaşama işlevlerini sağlayan yolları başlatmazlar aynı zamanda apoptozis yolaklarında indüklerler<sup>10</sup>. ER stresi sırasında proapoptotik sinyalleri tetiklemektedir. Fakat direkt olarak hücre ölümüne yol açmazlar. CHOP ya da JNK gibi downstream moleküllerin aktivasyonunu başlatarak etki ederler<sup>1</sup> (Şekil 3).

ER stresine indüklenen apoptozis transkripsiyon faktörlerinin (CHOP),

BCL2 ailesinin üyelerinin, kinazların (JNK) ve kaspazların aracı olduğu hücre ölüm yollarından oluşmaktadır. Bu kısımda, ER stresıyla indüklenen apoptozisin CHOP, JNK ve BCL2 ailesi üyelerinin nasıl proapoptotik sinyal saldığı ve sonuçta nasıl kaspaz aktivasyonu oluşturduğı üzerine durulacaktır<sup>1,10</sup>.



Şekil 3. Endoplazmik Retikulum Stresiyle İndüklenen Apoptotik Mekanizmalar.

### CHOP (CCAAT/ Enhancer Binding Protein (C/EBP) Homolog Protein) İndüksiyonu

Transkripsiyon faktörü olan CHOP, C/ERB protein ailesinin bir üyesidir<sup>4</sup>. GADD153 ( Growth Arrest and DNA Damage İnducible Gene ) ya da DDIT-3 (DNA- Damage İnducible Transcript-3) olarak da bilinmektedir<sup>2,11</sup>. Genel olarak DNA hasarına cevap olarak tanımlanmıştır fakat ER stres durumlarında daha çok hassas olmaktadır<sup>1</sup>. CHOP'un aşırı ekspresyonunun apoptozise yol açtığı ve proapoptotik olduğu gösterilmiştir. CHOP, dinlenme durumunda çok

düşük seviyelerde eksprese edilmektedir ve ER stresi durumunda ekspresyonu artmaktadır<sup>10</sup>. ER stres sırasında en yüksek oranda indüklenebilen genler arasında yer almaktadır<sup>2</sup>.

Bazı tümör dokularında ve hepatoma, neuroblastoma, kolon kanserleri gibi kanser hücre hatlarında eksprese edildiği ve kansere karşı ilaç gelişiminde önemli bir hedef oluşturduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir<sup>4,10</sup>.

CHOP'un transkripsiyonu ER membranında yer alan PERK, ATF6 ve IRE-1 tarafından aktive edilmektedir. Fakat PERK-EIF2a- ATF4 yolu CHOP için gereklidir. PERK sinyal yolunun aktivasyonu erken ER stres cevabında protein sentezinin inhibisyonu boyunca hücreler için koruma olarak hizmet vermektedir ve hücre yaşamını düzenlemektedir. Fakat ER stres cevabında daha ileri aşamada, PERK-EIF2a- ATF4 yolu ER stresi tarafından aktive olur ve CHOP'un ekspresyonunu indükler ve apoptozisi düzenler<sup>10</sup>. CHOP'un transkripsiyon ve translasyon seviyesindeki kontrollerine ek olarak, aktivasyonunu artırmak için p38 MAPK tarafından serin üzerindeki 78. ve 81. kalıntıları fosforile ederek posttranslasyonel olarak da kontrol sağlamaktadır. CHOP'un maksimum olarak indüklenmesi için, bütün ER strese cevap yolları gereklidir. Çünkü CHOP'un promotör bölgesi ATF4, ATF6, XPP-1 ve ATF2/ATF3 tarafından transaktive olan 4 cis- davranışlı elementler tarafından düzenlenmektedir. CHOP'un ekspresyonu GADD34, ERO1, DR5, karbonik anhidraz VI ve TRB3 gibi proapoptotik proteinlerin indüksiyonuna da yol açmaktadır. ERO1 ER luminal proteinken, diğerleri sitozoliktir<sup>2, 12,13</sup>.

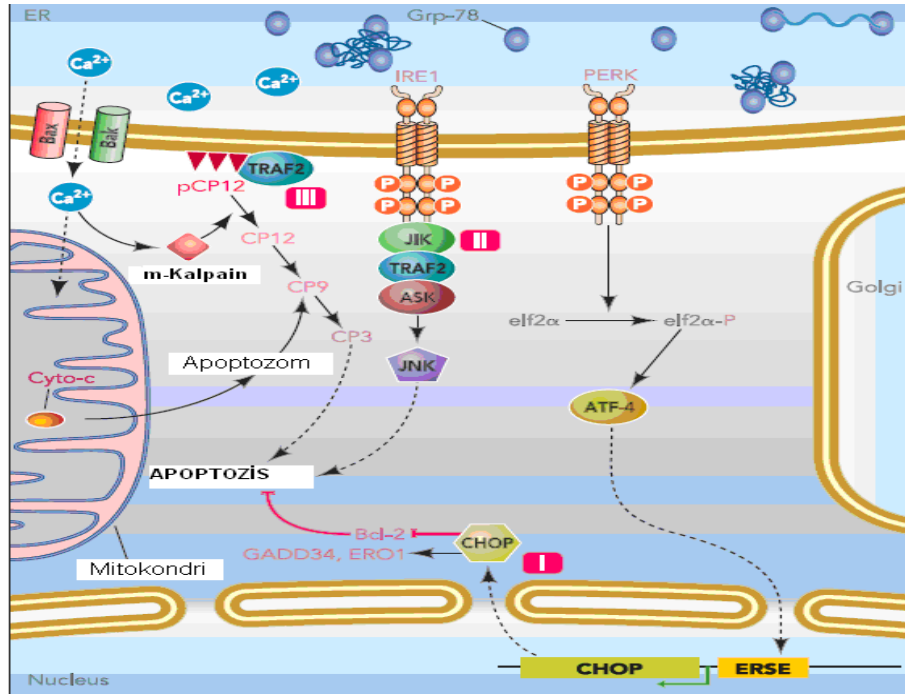
### **BCL2 Protein Ailesi**

BCL2 protein ailesinin üyeleri (BCL2, BAX, BAK, BIK) apoptotik hücre ölümünün düzenlenleyicisi olarak önem taşımaktadır. Mitokondriyal aracılı apoptoziste olduğu gibi ER stresıyla indüklenen apoptoziste BCL2 protein ailesi tarafından düzenlenmektedir. ER stresıyla indüklenen hücre ölümünde BCL2 proteinlerinin ilişkisi açık olmasına rağmen, ER stresi tarafından nasıl düzenlendiği daha az bilinmektedir<sup>1</sup>.

BCL2 ailesinin üyeleri olan BAX ve BAK, ER stresıyla indüklenen



apoptozis için gereklidir ve hem mitokondriden proapoptotik faktörlerin salınımını hem de ER'den kalsiyum salınımını düzenlemektedir<sup>3,14</sup>. BAX ve BAK, apoptozise iki yolla etki etmektedir. Birinci yol; ER stresi sırasında BAX ve BAK, ER membranında konformasyonel değişikliklere ve oligomerizasyona maruz kalmaktadır. Bu da ER'den stoplazmaya  $Ca^{+2}$ 'un salınmasına yol açmaktadır. Sitozolda  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunun artması kalpaini aktive etmektedir ve kalpeinde prokaspaz 12'yi keser ve aktive eder. Aktive olan kaspaz 12 'de prokaspaz 9'u keser ve aktive eder böylece kaspaz kaskadı aktive olmuş olur. İkinci yolda; mitokondri tarafından sitozolik  $Ca^{+2}$ 'nin alınmasını kapsamaktadır. Mitokondriyal iç membran depolarizasyonunu ve sitokrom C salınımına yol açar. Bu da kaspaz 9'un aktivasyonuna yol açar<sup>15</sup> (Şekil 4).



Şekil 4. BCL2 Protein Ailesi Aracılı Apoptozis Yolu.

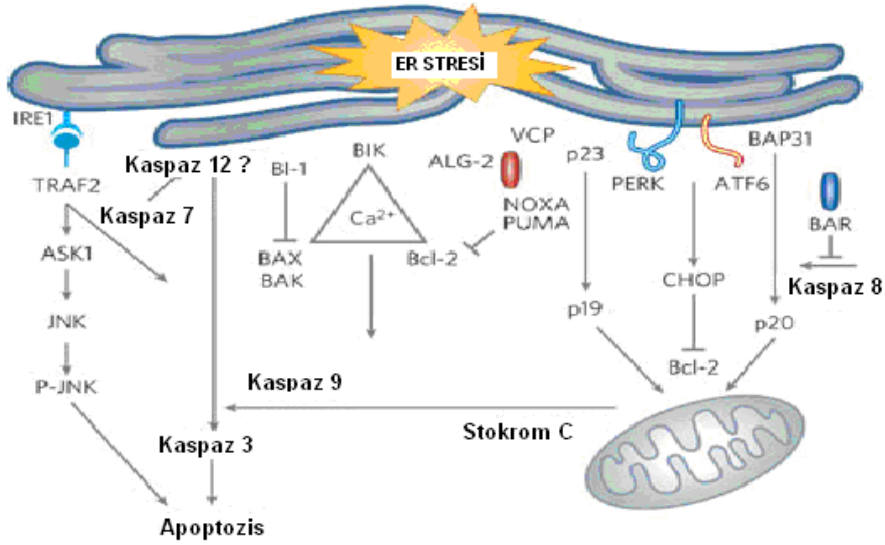
### **JNK Aktivasyonu**

Sinyal iletiminde görevli proteinlerden olan c-jun NH<sub>2</sub>- terminal kinaz (JNK) ER stresinde başka bir apoptotik yoldur. Gen ekspresyonunun düzenler ve strese karşı yaşam ve hücre ölümü arasındaki tespiti sağlamaktadır. ER stres yolunda JNK aktivasyonunun işlevsel önemi henüz tam olarak açıklanmış değildir<sup>15</sup>.

UPR'nin IRE1-TRAF2-ASK1 kompleksi tarafından aktive olmaktadır. IRE1, Xbp1'deki rolünden bağımsız olarak JNK sinyal yolunu aktive ederek apoptozisi tetiklemektedir. IRE-1- TRAF2 etkileşimi apoptozisi tetikleyen transkripsiyonel bir baskılayıcı olan ATF3'de aktive etmektedir. Ayrıca JNK'nin, fosforilasyonla BCL2 proteinleri düzenlemesinde bilinmektedir<sup>2,3</sup>.

### **Kaspaz Aktivasyonu**

Kaspazlar, ER'la bağlantılı sistein proteaz ailesinin üyesidirler. Hücrelerin içinde inaktif proform olarak bulunmaktadır ve apoptozisin indüklenmesinden sonra aktif enzim formuna dönüşmek için işlem görürler<sup>3</sup>. Kaspazların aktivasyonu apoptozis için gereklidir ve kaspaz 12, 3, 6, 7, 8 ve 9'un işlevleri ER stresine ilgili çalışmalarda gösterilmiştir. Kaspaz 12, ER stresine ile ilgili indüklenen apoptozisin anahtar mediyatorü olarak önem taşımaktadır<sup>16</sup>. Kaspaz 12, çeşitli yollardan ER stresine tarafından aktive olabilmektedir. Birinci yol; kalsiyum tarafından aktive olan stoplazmik proteaz olan kalpainler tarafından aktive olmaktadır<sup>3</sup>. ER'da kaspaz 12'nin aktivasyonundan sonra kaspaz-12 prokaspaz 9'u keser ve kaspaz 9'da kaspaz 3'ün aktivasyonuna yol açar ve sonuçta apoptozis gerçekleşir. İkinci yol; Irel ve adaptor protein TRAF2 ile direk bağlantılı olarak oto aktive olabilir. Üçüncü yol; Kaspaz 7 bazı apoptotik uyarılara cevap olarak ER'da transloke olur ve direk olarak kaspaz 12 'yi aktive edebilir<sup>10</sup>. ER stresine ile diğer kaspazlarında bağlantılı olduğunu ve diğer kaspazların aktivasyonunda indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca ER transmembran proteinleri, BAP 31 ve BAR prokaspaz 8 ile kompleks oluşturmaktadır. BCL2 ve BCL XL'de ER stresinde prokaspaz 8 aktivasyonunu düzenlemektedir<sup>2</sup> (Şekil 5).



Şekil 5. Kaspaz Aktivasyon Yolakları.

### Kanserde ER stresi ve UPR'nin Terapatik Hedefleri

UPR, endoplazmik retikulum lümeninde katlanmamış ya da yanlış katlanmış proteinlerin birikimine cevap olarak oluşan intraselüler sinyal kaskatıdır. Hipoksi, besinsel açlık, oksidatif stres ve diğer metabolik bozukluklara maruz kalan kanser hücreleri ER stresine ve UPR aktivasyonuna neden olur. ER stresinin durumuna ve derecesine bağlı olarak, UPR ya antiapoptotik yolları aktive ederek yaşam sinyalleri gönderir ya da hücre ölüm yollarını indükleyerek ölüm sinyalleri sağlar. UPR'nin indüksiyonu ya da baskılanmasının sağlanması kansere karşı yararlı ve terapatik bir etki sağlamaktadır<sup>17,18</sup>.

ER stresi ve UPR çok sayıda tümörü yüksek oranda indüklemektedir. Yapılan çalışmalar, maligniteyi korumak ve tedavi direnci sağlamak için UPR'nin önemli bir mekanizma olduğunu ortaya koymuştur. UPR komponentlerini tanımlamak için aktif ya da bastırılmış malignite ve UPR'yi

hedefleyerek kanser tedavi potansiyellerini keşfetmek çok aktif araştırma alanlarını oluşturmuştur. ER stresi tümör gelişiminin farklı aşamalarında gözlenmektedir. Önerilen mekanizma; tümörün erken aşamasında ve angiogenez oluşmadan önce, UPR'nin aktivasyonun duran G1 hücre döngüsünü ve p38'in aktivasyonunu indüklemesidir. Her iki mekanizmada sessiz durumu tetiklemektedir. Eğer apoptotik sinyaller tümör gelişiminin bu aşaması sırasında UPR tarafından indüklenirse, apoptotik yolun mutasyona uğramış elemanları ile birlikte kanser hücreleri alternatif ölüm yolağından kaçabilirler<sup>17,18</sup>.

Katlanmamış protein birikimiyle tetiklenen UPR kaskadı, genel protein sentez inhibisyonuna aracılık etmektedir. Fakat ER stresiyle indüklenebilen moleküler şaperonlar, transkripsiyon faktörleri ve sinyal yolağı proteinlerini kodlayan genleri aktive eden çeşitli transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırmaktadır. Çoğu normal hücreler aktif 'stres' cevabına maruz kalmazlar ve UPR yolakları bu hücrelerde sessiz durumda kalmaktadır. Tümör hücreleri ve normal hücreler arasındaki bu farklılık kanser tedavisinde özgüllüğe ulaşmak için UPR hedefi ajanlar için bir avantaj sunmaktadır. Kanserde UPR komponentleri hedefleyen potansiyel terapötikler başlıca 2 yaklaşımı kapsamaktadır; ER'de yanlış katlanmış proteinlerin birikiminin indüksiyonu ve hücre ölümüne yol açan stres koşullarına adapte hücreleri önlemek için antiapoptotik yolların inhibisyonudur. Kanser için terapötik olarak geliştirilen ajanların bazıları tablo 1'de verilmiştir<sup>17</sup>.

**Tablo 1.** UPR Hedefli Kanser İlaç Örnekleri.

İlaç	Mekanizma	Gelişme Aşaması	Hastalık
Bortezomib	Proteozom İnhibitörü	FDA onaylı	multipl myelom, manto hücreli lenfoma
NPI-0052 (salinosporamide A)	Dönüşümsüz Proteozom İnhibitörü	Faz I klinik çalışma	multipl myelom, ilerlemiş malignanlar
Carfilzomib (PR-171)	Selektif Proteozom İnhibitörü	Faz I, II, III klinik çalışma	Multipl myelom, Waldenström makroglobulinemisi
PS-341	Selective Proteozom İnhibitörü	Faz II	Multipl myelom
CEP-18770	Proteozom İnhibitörü	Faz I, II klinik çalışma ve prelinik çalışmalar	multiple myelom, Non-Hodgkin lenfoma
Tanespimycin	HSP90 İnhibitörü	Faz I, II, III klinik çalışma	Gastrointestinal stromal tumorler, meme kanseri, gynecological, leukemia, lenfoma, melanoma, prostat, renal, tiroid karsinoma, melanoma
Alvespimycin (KOS-1022, 17-DMAG)	HSP90 İnhibitörü	Faz I klinik çalışma ve prelinik çalışmalar	akut myeloid lösemi
Retaspimycin (IPI-504)	HSP90 İnhibitörü	Faz II klinik çalışma	Gastrointestinal stromal tumorler, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, prostat
PU-H71	HSP90 İnhibitörü	Prelinik çalışmalar	Meme kanseri, myeloma, myeloproliferatif bozukluklar
SNX-2112	HSP-90 İnhibitörü	Prelinik çalışmalar	Mide kanseri
(-)-epigallocatechin gallate (EGCG)	GRP78 İnhibitörü	Prelinik çalışmalar	Meme kanseri

### Sonuç

UPR, hatalı katlanmış proteinlerin varlığını tespit eden sinyal yollarından oluşmaktadır. ER'de homeostazi düzenlemektedir ve profesyonel salgı hücrelerinde, büyümede, gelişmede ve hastalıklarda kritik bir role sahiptir<sup>2,3</sup>.

ER stresi UPR'yi aktive ederek dengelemeyi sağlayan zararlı bir durumdur. UPR sistemi ER çevreyi algılayarak ER stres koşullarıyla beraber çalışmaktadır ve çeşitli hücre tiplerinde fizyolojik işlevleri sağlamanın yanı sıra ER homeostazisini düzenleyen çeşitli tedirginlikler için uygun cevabı tetiklemektedir<sup>15</sup>.

Genel sinyal yolları iyi tanımlanmış olmasına rağmen ER stresiyle indüklenen apoptozis hala iyi anlaşılmış değildir ve son yıllarda mekanizmanın anlaşılması için çok sayıda çalışma yapılmaktadır. ER stresiyle kanser hücre apoptozisinin devamı ve gelişiminin bağlantılı olduğu son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. ER stres koşulları, kardiyovasküler hastalıklarda, alzheimer, creutzfeldt-Jakob, hungtington gibi çeşitli hastalıklarda görülmektedir ve patofizyolojik koşullarda ER stresiyle indüklenen apoptozis önemli bir faktör olarak rol oynamaktadır. ER stresiyle indüklenen hücre ölümü özellikle hastalıkların patolojisinde yeni ve heyecan verici bir apoptotik yoldur Böyle koşulların gelişimini durdurmak ya da tedavi edebilmek için ER stresiyle indüklenen apoptozis mekanizmasını anlamak gereklidir. ER stresiyle indüklenen apoptozis hakkında hangi kaspazların hücre ölümüyle bağlantılı olduğu, hücrelerin geriye dönmeme noktasını neyin belirlediği gibi pek çok cevaplanamamış sorular bulunmaktadır<sup>1</sup>.

### Kaynaklar

1. SzegezdiE, Logue SE, Gorman AM, Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep* 2006;7:880-5.
2. Hussain SG, Ramaiah KVA. Endoplasmic reticulum: stress, signalling and apoptosis. *Current Sci* 2007;93:1684-96.
3. Rasheva VI, Domingos PM. Cellular responses to endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Apoptosis* 2009;14:996-1007.

4. Düzgün A. Hep2 hücre modelinde deksametazonun unfolded protein response genleri üzerine moleküler etkilerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi ,Samsun, 2010.
5. [http://vizyon21yy.com/documan/Genel\\_Konular/Bilim\\_Teknoloji/Tip/Endoplazmik\\_Redikulum.pdf](http://vizyon21yy.com/documan/Genel_Konular/Bilim_Teknoloji/Tip/Endoplazmik_Redikulum.pdf). Erişim Tarihi:20/10/2011.
6. Kaufman RJ. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease. *J Clin Invest* 2002;110:1389–98.
7. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:519-29.
8. Colgan SM, Hashimi AA, Austin RC. Endoplasmic reticulum stress and lipid dysregulation. *Expert Rev Mol Med* 2011;13:1-14.
9. Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest* 2005;115:2656-64.
10. Qu L, Liu Z, Zhang HM, Su Y, Ye X. Endoplasmic reticulum stress-induced cell survival and apoptosis. *Journal of Chinese Clinical Medicine* 2009;8:1-4.
11. Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ* 2004;11:381-9.
12. Marciniak, SJ, Ron D. Endoplasmic reticulum stress signalling in disease. *Physiol Rev* 2006;86:1133-49.
13. Ohoka N, Yoshii, S, Hattori T, Onozaki K, Hayashi H. TRB3, a novel ER stress-inducible gene, is induced via ATF4– CHOP pathway and is involved in cell death. *EMBO J* 2005;24:1243–55.
14. Zong WX, Li C, Hatzivassiliou G, Lindsten T, Yu QC, Yuan J, Thompson CB. Bax and Bak can localize to the endoplasmic reticulum to initiate apoptosis. *J Cell Biol* 2003;162:59–69.
15. Lai E, Teodoro T, Volchuk A. Endoplasmic reticulum stress: Signaling the unfolded protein response. *Physiology* 2007;22:193–201.
16. Szegezdi E, Fitzgerald U, Samali A. Caspase-12 and ER stress mediated apoptosis: the story so far. *Ann NY Acad Sci* 2003;1010:186-94.
17. Wang G, Yang ZQ, Zhang K. Endoplasmic reticulum stress response in cancer: molecular mechanism and therapeutic potential. *Am J Transl Res* 2010;2:65-74.
18. Li X, Zhang K, Li Z. Unfolded protein response in cancer: the Physician's perspective. *Hematol Oncol* 2011;4:1-8.

**Yazışma Adresi**

Dr. G. Şeyda Seydel  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
ADANA