




Piroptozise Biyokimyasal Yaklaşım ve Kanserdeki Rolü

Biochemical Approach to Pyroptosis and Its Role in Cancer

Kezban Kartlaşmış¹ , Nurten Dikmen¹ 

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

ABSTRACT

The dynamic balance between cell proliferation, differentiation, and death regulates the homeostasis and pathological processes in multicellular organisms. Cell death was considered to be mainly in two types, apoptosis (programmed cell death) and necrosis. However, in recent years, several different ways of cell death are specified, one of which is pyroptosis. The newly discovered pyroptosis consists of a process mediated by the gasdermin family with an inflammatory and immune system response. The effects of pyroptosis on cancer are complex and may vary with the genetic structure. Pyroptosis inhibits tumor formation and development. On the other hand, it supports the microenvironment that is appropriate for tumor formation. Moreover, manipulations of pyroptosis in tumor cells may provide an alternative for cancer treatment. The present review is aimed to provide an overview of the current knowledge of signal transduction systems in pyroptosis, classical (canonical), non-classical pathways, the Gasdermin protein family, the pore-forming mechanism of this family, its relationship with cancers, and the manipulations of pyroptosis in treatment.

Keywords: Cancer, caspase, gasdermin-D, pyroptosis

ÖZET

Hücre çoğalması, farklılaşması ve ölümü arasındaki dinamik denge çok hücreli organizmalarda homeostazı ve patolojik süreçleri düzenlemektedir. Hücre ölümünün temel olarak apoptozis (programlı hücre ölümü) ve nekrozis olmak üzere 2 tür olduğu düşünülüyordu fakat son yıllarda bir hücrenin çok daha farklı yollarla ölebileceğini gösteren hücre ölüm türleri tanımlanmıştır. Bu hücre ölüm tiplerinden yeni keşfedilen piroptozis, inflamatuvar ve immün sistem tepkisi ile birlikte gasdermin ailesinin aracılık ettiği bir süreçten meydana gelmektedir. Piroptozisin kanser üzerindeki etkileri karmaşıktır ve genetik yapı ile değişiklik gösterebilir. Bir yandan piroptozis tümör oluşumunu ve gelişmesini inhibe ederken diğer yandan tümör oluşumu için uygun mikroçevreyi destekleyebilir. Ayrıca tümör hücrelerinde piroptozisin manipülasyonlarının kanser tedavisine alternatif sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu derlemenin amacı piroptoziste sinyal iletim sistemleri, klasik (kanonik) ve klasik olmayan yollar, Gasdermin protein ailesi, bu ailenin hücre zarında gözenek oluşturma mekanizması, kanserlerle ilişkisi ve tedavide piroptozis manipülasyonları ile ilgili mevcut bilgiler değerlendirilerek genel bir bakış sağlamaktır.

Anahtar kelimeler: Kanser, kaspaz, gasdermin-D, piroptozis,

Giriş

Hücre çoğalması, farklılaşması ve ölümü arasındaki dinamik denge çok hücreli organizmalarda homeostazı ve patolojik süreçleri düzenlemektedir. Hücre ölümü temel olarak nekrozis ve apoptozis olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır. Nekrozis, patolojik uyarılardan kaynaklanan pasif bir hücre ölüm türüdür. Nekrotik hücrelerin hücre zar geçirgenliği artarak inflamatuvar tepkimelere yol açan hücre şişmesine ve hücre içi içerikleri serbest bırakmak üzere parçalanmasına neden olmaktadır. Apoptozis, genler tarafından kontrol edilen hücrelerin otomatik olarak kendi kendini imha etmesini sağlayan programlı hücre ölüm türüdür, hücre zarı bozulmadan kalır ve genellikle inflamasyonu uyarmaz¹. Piroptozis, apoptozis ve nekrozisten sonra keşfedilen yeni inflamatuvar bir ölüm şeklidir. Apoptozise benzer şekilde piroptotik hücreler çekirdek yoğunlaşması ve DNA parçalanmasına maruz kalmaktadır².

Bazı hastalıklarla, özellikle malign tümörlerle, piroptozis arasında yakın ilişki vardır. Piroptozis tümörlerin patogeneğinde önemli rol almaktadır. Çoklu sinyal yolları ve piroptozis sırasında salınan inflamatuvar mediyatörler, tümör oluşumu ile yakından ilişkilidir³. Diğer taraftan bir ölüm türü olarak piroptozis, tümör



oluşumunu ve gelişimini engelleyebilir. Piroptozisin bazı tümör türlerinde uyarıcı/inhibe edici mekanizmaları son yıllarda yapılan çalışmalarla aydınlatılmaya çalışılmaktadır⁴. Bu derlemenin amacı piroptoziste sinyal iletim sistemleri, klasik (kanonik) ve klasik olmayan yollar, Gasdermin protein ailesi ve bu ailenin hücre zarında gözenek oluşturma mekanizması, kanserlerle ilişkisi ve tedavide piroptozis manipülasyonları ile ilgili mevcut bilgiler değerlendirilerek genel bir bakış sağlamaktır.

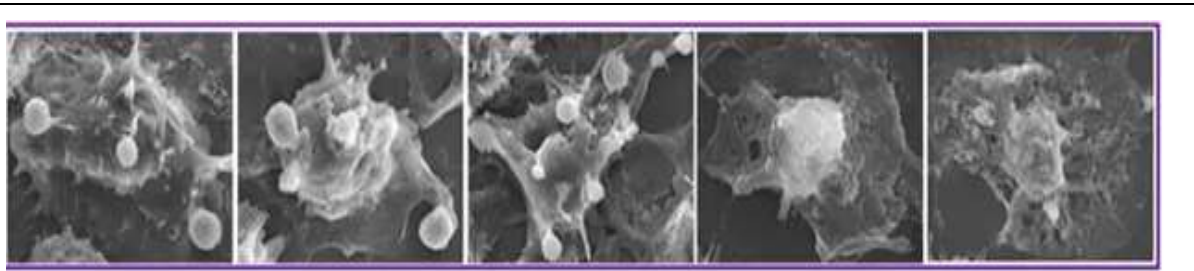
Piroptozisin Tarihi

Piroptozis: Yunanca pyro→ateş ve ptosis→düşmek anlamına gelmektedir. Bu kelimelerin birleşimi olan piroptozis ise konakçı hücrelerden proinflamatuvar kimyasal sinyallerin çıkışını ifade eden ‘ateşin düşmesi’ anlamına gelmekte olup güncel tanımıyla inflamatuvar programlı hücre ölümü olarak ifade edilmektedir⁵. 1990’lı yılların başında bilim insanları, fare makrofaj ve insan monositlerinin *Shigella flexneri* ve *Salmonella typhimurium* enfeksiyonu sonucu bu hücrelerde ölüm mekanizmalarının var olduğunu ortaya çıkarmışlardır^{6,7}. 1997’de *Shigella dysenteriae*’nin konak hücrelerde kaspaz-1’i aktive edebileceği bulunmuştur⁸. 1999’da kaspaz-1 gen ifadesi susturulmuş (knock out) farelerde *Salmonella* ile hücre ölümünün baskılandığı gösterilmiştir⁹. 2001’de Lawrence H. Boise ve Brad Cookson yaptıkları çalışmada, bakteriyel enfeksiyonun neden olduğu makrofaj ölümünün apoptozisten tamamen farklı olduğunu ve bu ölüm modunu ‘kaspaz-1 bağımlı programlanmış nekroz’ olarak ifade etmişlerdir¹⁰.

Yakın zamana kadar durağan halde otoinhibisyon durumunda olduğu düşünülen Gasdermin-D proteinin işlevi keşfedilmiş ve tanımlanmıştır. Bu protein kaspaz aktivasyonundan sonra etkinleşmekte ve zar perforasyon aktivitesiyle öncül rol almaktadır¹¹. Feng Shao ve ark., piroptozisi ‘gasdermin ailesi aracılı programlanmış nekroz’ olarak tanımlamıştır¹². 2018 yılında ‘Hücre ölümleri isimlendirme komitesi’ (Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD), piroptozisi genellikle inflamatuvar kaspaz aktivasyonunun sonucunda oluşan, gasdermin protein (GSDM) ailesinin üyeleri tarafından gerçekleştirilen ve plazma zarı gözeneklerinin oluşumuna kritik derecede bağlı olan düzenlenmiş hücre ölümü, olarak tanımlamıştır¹³.

Piroptozis Mekanizmaları

Proinflamatuvar hücre ölüm şekli olan piroptozis, genellikle hücre içi patojen enfeksiyonu ile uyarılır ve konak savunma sisteminin bir parçasıdır. Piroptozis, klasik ve klasik olmayan inflamatuvar yollar olmak üzere iki yolla uyarılmaktadır. Klasik piroptozis hasarla bağlantılı moleküler patenler (ATP, IL-1 α) ve patojen bağlantılı moleküler patenler tarafından tetiklenen kaspaz-1 ile gerçekleştirilirken, klasik olmayan piroptozis insan kaspaz 4/5 ve fare kaspaz 11 bağımlı olup hücre içi lipopolisakkaritler ile uyarılmaktadır¹⁴. Kaspaz-1 bağımlı piroptozis ve kaspaz-1’den bağımsız piroptoziste hücrenin morfolojik özellikleri benzerdir. Her ikisi de, hücre zarı bütünlüğünün kaybı, kromatin yoğunlaşması ve DNA fragmentasyonu ile karakterize edilir. Şekil 1’de görüldüğü gibi özel olarak hücre zarı şişip yırtıldıktan sonra çekirdeğin etrafında balon şeklinde veziküller oluşmaktadır. Hücre zarının bozulmasıyla proinflamatuvar sitokinler, endojen tehlike sinyalleri ve alarminler dahil sitoplazmik içerik, hücre dışı boşluğa salınır¹.



Şekil 1. Piroptoziste hücre morfolojisi.¹⁵

Piroptoziste sinyal iletiminin temeli: İnflamazom aktivasyonu

Patern tanıma reseptörleri (PRR) , patojen bağlantılı moleküler patenleri (PAMP) ve patojen olmayan hasar bağlantılı moleküler patenleri (DAMP) tanıyarak piroptozisi başlatmaktadır¹⁶. Çalışmalar, piroptozis bağımlı PRR’lerinin; Toll benzeri reseptörleri (TLR’ler), hücre içi nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon alanı

(NOD) benzeri reseptörleri (NLR'ler) ve AIM2 (Absent in melanoma-2) benzeri reseptörleri (ALR'ler) içerdiğini göstermektedir¹⁷. PRR'leri her bir inflamazoma özgü olan DAMP ve PAMP'leri tanıma işlemini gerçekleştirdikten sonra kaspaz-1 dimerizasyonu ve aktivasyonu gerçekleştirilmektedir¹⁸. Örneğin;

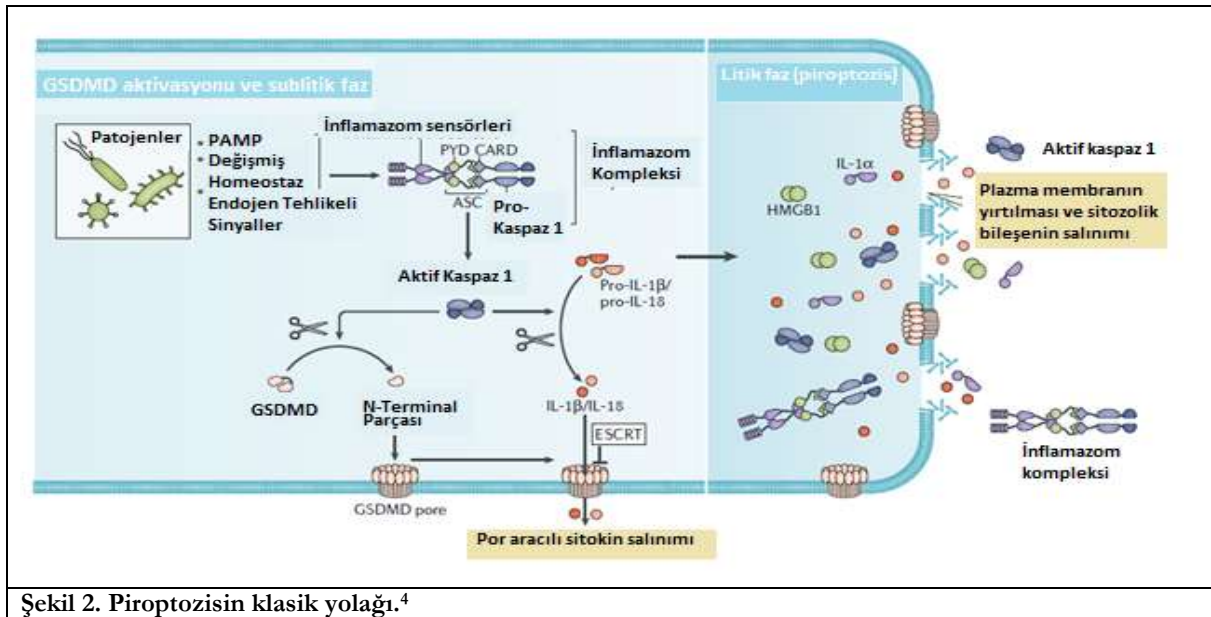
- NLRP1b *Toxoplasma gondii* bileşenlerini ve *Bacillus anthracis* letal toksinlerini tespit etmekte,
- AIM2 inflamazomları, öncelikle bakteri ve virüslerdeki çift zincirli DNA'ları tanımaktadır¹⁹.

Patern tanıma reseptörleri uyarıldığında kaspaz-1, kaspaz-1 bağımlı inflamazomları oluşturmak için adaptör protein ASC (Apoptosis-Associated Speck-Like Protein Containing CARD) aracılığıyla veya doğrudan bir araya gelmektedir. İnflamazom oluştuktan sonra kaspaz-1 kendi kendine aktive olmakta ve proenzim formundan fizyolojik rolü daha fazla olan proteaz forma dönüşmektedir¹⁷.

Klasik yolak (Kaspaz-1 bağımlı)

Kaspaz-1 durağan halde proenzim olarak bulunur ve özgün PAMP ve DAMP'lerin uyarı sonucunda ASC aracılığıyla farklı PRR'ler tarafından oluşturulan inflamazomların temel bileşenidir. Klasik inflamazom kompleksleri: Pyrin proteini, AIM2, NAIP-NLRC4, NLRP3 ve NLRP1 gibi sitozolik patern tanıma reseptörlerinden gelen sinyallere yanıt olarak oluşmaktadır. Bu sensörler, patojenle ilişkili moleküler paternleri (PAMP), endojen tehlike sinyallerini veya hücre ölümü, yaralanma veya enfeksiyonun neden olduğu hücre homeostaza yönelik değişikliği algılamaktadır. Şekil 2'de inflamazomun, içerdiği NLR ve adaptör protein ASC yardımıyla kaspaz aktivasyon-alım bölgesinin (PYD-CARD) etkileşimi aracılığıyla, prokaspaz-1 ile birleştiği ve aktif kaspaz-1 oluşturmak için otomatik yarılmaya uğradığı görülmektedir²⁰.

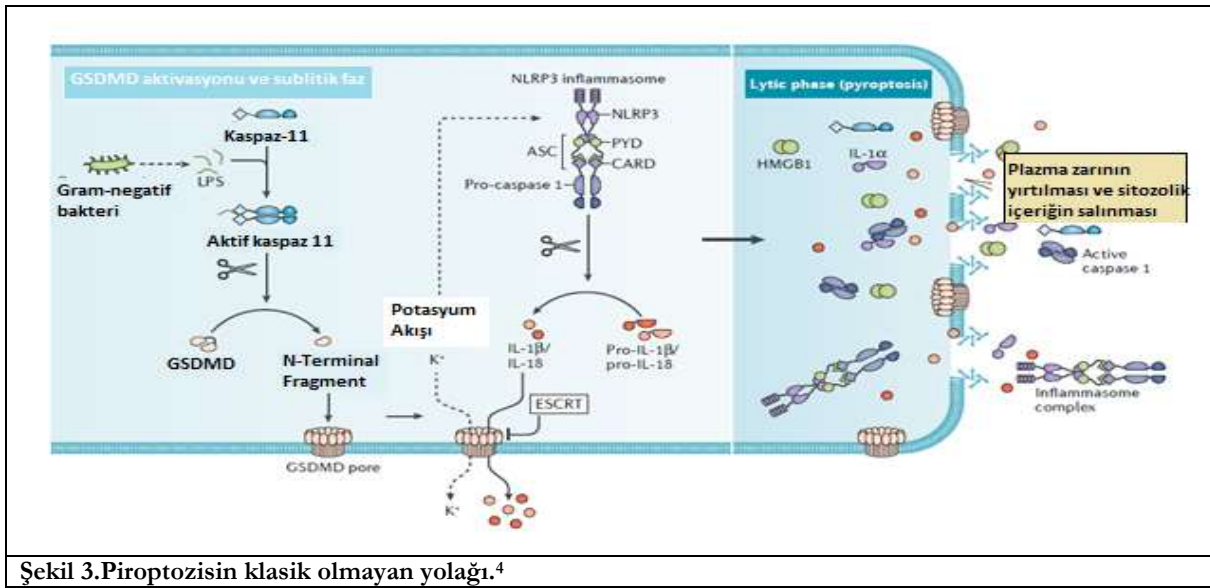
Kaspaz-1 sadece proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin-1 β ve IL-18) olgunlaşmasına ve salımına aracılık etmekle kalmaz, aynı zamanda piroptozu da başlatır. Salınan IL-1 antijenleri tanır ve inflamatuvar yanıtları uyarır²¹. Ek olarak, IL-1, birincil T hücrelerinin ve bellek T hücrelerinin aktivasyonunu sağlar. IL-18; Th1 lenfositleri, doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik T hücrelerinde interferon sentezini teşvik ederken Th2 hücrelerinin farklılaşmasını ve lokal inflamatuvar yanıtların artmasını sağlamaktadır²². Kaspaz-1 aktivasyonu aynı zamanda hücre zarında çok sayıda küçük gözeneklerin oluşmasına yol açar. Bu gözenekler zarın iç ve dış tarafı arasındaki iletişimi uyararak her iki taraftaki iyon dengesinin hızlı bir şekilde kaybolmasına neden olmaktadır. Hücreye bu gözeneklerden fazla su girmesi, hücrenin şişmesi ve sonuç olarak sitoplazmik içeriğin dışarı çıkmasına izin vererek hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu nedenle kaspaz-1'in aracılık ettiği hücre ölümü klasik (kanonik) piroptozis yolu olarak bilinmektedir²³.



Şekil 2. Piroptozisin klasik yolağı.⁴

Klasik olmayan yolak (kaspaz-4/5/11)

Sitoplazmik polisakaritler bu yolda piroptozise aracılık etmek için kaspaz-4/5/11'i doğrudan aktive etmektedir²⁴. Kaspaz-4/5/11, kendi proteaz aktivitesini gerçekleştirmek için doğrudan hücre içi (gram negatif) bakteriyel lipopolisakarit ile uyarılmaktadır. Aktive edilmiş kaspaz-4/5/11, GSDMD üzerinde etkili olmakta ve kaspaz-1 ile aynı bölünme etkisini göstererek hücre zarı gözeneklerinin oluşumuna yol açmaktadır. Aktive edilmiş kaspaz-4/5/11, NLRP3 ve ASC varlığında aktivasyonu teşvik etmek için kaspaz-1 ile fiziksel olarak etkileşime girebilmektedir^{25,26,27}. Kaspaz-1, GSDMD-cNT tarafından oluşturulan kanallar yoluyla salınabilen ve piroptozise neden olan aktif IL-1 β ve IL-18 oluşturmak için öncüllerini proteoliz ile ayırmaktadır. Özellikle, klasik olmayan piroptoziste, sadece IL-1 β ve IL-18 öncüllerinin bölünmesi, kaspaz-1'e bağlıdır. GSDMD'nin parçalanması için kaspaz-1 gerekli değildir²⁸.



Şekil 3. Piroptozisin klasik olmayan yolağı.⁴

Gasdermin-D: GSDM-D

İnflamatuvar kaspazların piroptozisi başlattığı bilinmesine rağmen özgün mekanizma net olarak açıklanamamıştır. Son çalışmalarda, GSDMD'nin kaspaz-1/4/5/11 için ortak bir substrat olduğunu ve GSDMD'nin menteşe bölgesinde yüksek oranda korunmuş bir kaspaz-1/4/5/11 yarıma bölgesinin mevcut olduğu görülmüştür²⁹. Bu yarıma bölgesinde gerçekleşen mutasyonlar hücrelerin bu yolda lipopolisakaritlere verdiği cevabı engellemektedir. GSDMD-cNT'nin tek başına aşırı ekspresyonu çok güçlü piroptozise neden olurken C-terminal alanının ya da tam uzunluklu GSDMD'nin aşırı ekspresyonu piroptozise neden olmaz³⁰. Aktif kaspaz-1/4/5/11, GSDMD-cNT üretmek üzere N- ve C-terminal alanları arasındaki menteşe bölgesi ayrıldığında, C-terminal alanının otoinhibisyon aktivitesi gerçekleşmekte ve N-terminalin ölüm etki alanı serbest bırakılarak piroptozise neden olmaktadır. GSDMD-cNT, hücre zarlarının iç yüzeyinde bulunan negatif yüklü lipitlerle bağlanmakta ve interlökinlerin dışarı salgılanmasında temel olan lipit çift tabakasında gözenekler oluşturmaktadır³¹.

Gasdermin proteininin gözenek oluşturma mekanizması

N-terminal gasdermin ve C-terminal gasdermin domainleri arasındaki etkileşim, proteini otoinhibe durumda tutar. N-terminal gasdermin, beta tabaka yapının konkav tarafında bulunan alfa heliks ve kısa beta saç tokası yapısı sayesinde C-terminal gasdermin ile yakından etkileşime girmektedir³⁰.

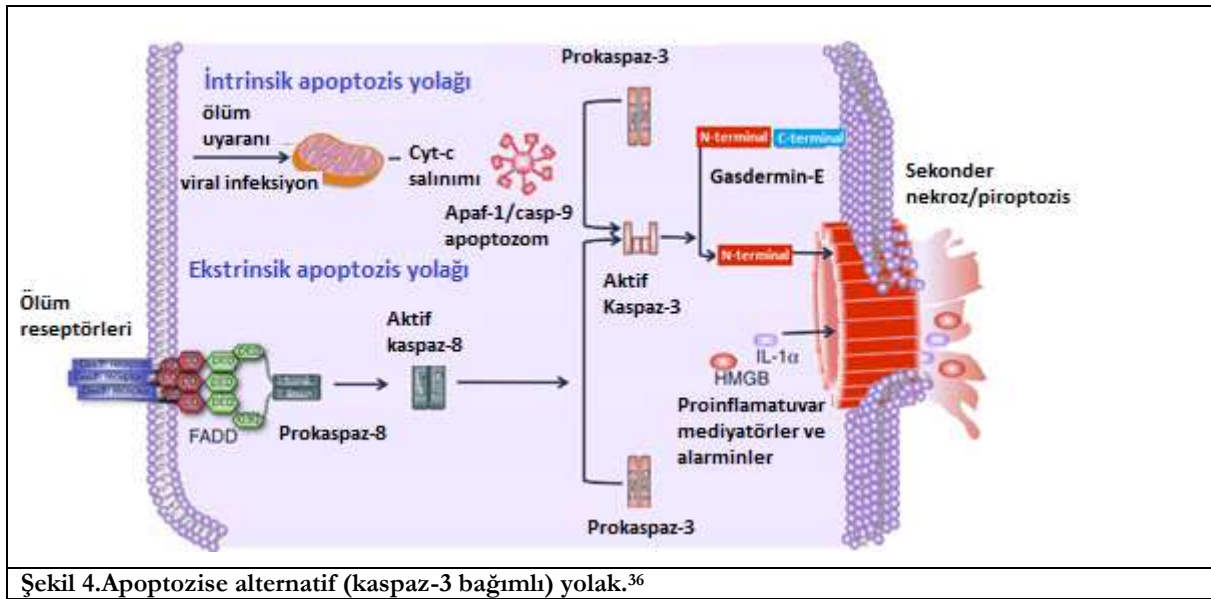
Memeli kaspaz-1'inin GSDM-D'yi parçalaması ya da fare kaspaz-11 ve insan kaspaz-4/5'in GSDME'yi parçalamasını takiben otoinhibisyon durumu ortadan kalkar ve C terminal konkav yüzeyden serbest bırakılır, böylece N terminal bölge hücre zarlarının iç yüzeyinde fosfatidilinositol, fosfatidik asit ve fosfatidilserin ile bağlanır ve gözenek oluşumu başlar. Bu değişimler aynı zamanda, GSDM-N terminalin

oluşturduğu porlarda membrana yayılan beta fiçı benzer oluşumların bağlanmasıyla yeni bir oligomerizasyon ara yüzeyi üretir³².

Piroptozisin Alternatif Yolağı

2017 yılında Rogers ve ark, aktif kaspaz-3'ün, N-terminal fragmanı (GSDME-NT) oluşturmak için GSDME'yi parçalayabildiğini fakat bu eylemi apoptozu başarıyla gerçekleştirmesinden sonra hücre piroptozisini uyararak için yaptığını göstermişlerdir. Çünkü apoptotik hücreler ortamdaki temizlenmezse hücre piroptozise yani litik ve inflamatuvar faza ilerlemektedir³³.

Wang ve ark, GSDME'nin kaspaz-3 ile bölünmesini, aktivasyonunu ve piroptozun bazı kemoterapötik ilaçların toksik yan etkilerinin altında yatan bir mekanizma olduğunu doğruladı³⁴. Son çalışmalar apoptotik kaspaz-8'in GSDMD ve GSDME'nin bölünmelerini gerçekleştirdiği ve böylece *Yersinia* enfeksiyonu sırasında piroptozu uyardığını ortaya koydu bu da apoptoz ve piroptozun birçok sinyal yolunu paylaşabileceğini göstermektedir³⁵.



Şekil 4. Apoptozise alternatif (kaspaz-3 bağımlı) yolak.³⁶

Tümör oluşumu ve metastazda piroptozisin önemi

Tümör oluşumu, proto ve antionkogenlerin aktivitesi, bağışıklık mikro ortamı, oksidatif stres ve kronik inflamasyon dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Dokuların ve/veya hücrelerin inflamatuvar ortama uzun süre maruz kalması kanser riskini artırır³⁷. Piroptozun aktivasyonu, inflamatuvar mediyatör IL-1 ve IL-18'in salınmasına yol açar, bu da kanserin oluşumunu birçok şekilde teşvik edebilir. Tam tersi etkilere de yol açabileceğini gösteren çalışmalar ise piroptozisin farklı tümör hücrelerinde büyümeyi teşvik etmede ve inhibe etmede ikili bir rol oynayabileceğini göstermektedir³⁸.

1. Hepatoselüler karsinomda (HCC) piroptozis

Wei ve ark, HCC dokularında NLRP3 ekspresyonunun önemli ölçüde düşük regüle edildiğini veya tamamen yok olduğunu ve ekspresyonunun HCC'nin patolojik derecesi ve klinik evresi ile negatif korelasyonunu göstererek NLRP3 inflamazomunun HCC'nin ilerlemesinde rol oynadığını ortaya koymuştur³⁹. Ayrıca, 17 β -östradiolün HCC'deki antikanser etkilerini, NLRP3 inflamazom aktivasyonu yoluyla piroptozisi tetikleme yeteneği sayesinde gösterebildiği kanıtlanmıştır⁴⁰. Yapılan başka bir çalışmada ise GSDME'nin HCC hücrelerinde ekspresyonunun, normal hücrelerdekinden önemli ölçüde daha düşük olduğunu ve GSDME ekspresyonunun düzenlenmesinin hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini ve buna dayanarak GSDME'nin bir anti-onkogen olabileceği savunulmuştur⁴¹.

2. Meme kanserinde (BC) piroptozis

Meme kanserinde yüksek düzeyde GSDMB, düşük sağ kalım ve yüksek metastaz oranı ile ilişkilidir. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 pozitif (HER2) meme kanseri için GSDMB'nin aşırı ekspresyonun, HER2-hedefli tedaviye düşük reaktivite göstermesi öngörülmektedir. Bu nedenle, GSDMB meme kanseri için yeni bir belirteç olabilir ve prognoz değerlendirmesine katılabilir⁴². Başlangıçta ICERE-1 olarak adlandırılan GSDME, östrojen reseptör (ER)-negatif hücre hatlarında aşırı eksprese edilmekte ve hormonal olarak yanıt vermeyen meme kanseri vakalarına özgü tümör oluşumuna katılabilmektedir⁴³. MCF-7 (meme kanseri hücre hattı) hücrelerinde GSDME knockdown edilmeden önce ve sonra paklitaksel (PTX) ilaç duyarlılığını karşılaştıran bir çalışmada, knockdown GSDME'nin MCF-7 hücrelerinin PTX ilacına duyarlılığını azalttığını, yani azalmış GSDME'nin MCF-7 hücrelerinde PTX'e ilaç direncini arttırdığı gösterilmiştir⁴⁴.

3. Mide kanserinde piroptozis

NLRC4 inflamazomu aseptik ve otolog inflamasyonda rol oynar ve mide kanserinde ekspresyonu, normal gastrik epitel hücrelerine göre daha yüksektir. Bunun temel sebebi makrofajlarda aktive edilmiş NLRC4 inflamazomu kaspaz-1'i aktive ederek piroptozise neden olmaktadır⁴⁵.

Saeki ve ark, gasdermin ailesinden 4 üyenin mide kanserlerindeki rolünü araştırmıştır. Bu bulgular sonucunda GSDMA'nın mide kanserinde down regüle edildiğini ve bir anti-onkogen olarak kabul edileceğini savunmuşlardır. GSDMB ise sadece birkaç normal mide dokusunda tespit edilebilmiştir. Prekanseroz örneklerin çoğu orta derecede GSDMB ekspresyonu gösterir ve çoğu kanser örneği, GSDMB'nin aşırı ekspresyonun tümör invazyonu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca GSDML'nin gastrointestinal sistem kanserlerinde translasyon ve transkripsiyon regülasyon mekanizmalarının bozulduğu gösterilmiştir⁴⁶.

Tedavide fayda sağlamak için piroptozisin manipülasyonu

Piroptozis, tümörler dahil olmak üzere birçok insan hastalığı ile yakından ilişkilidir. Son yıllarda araştırmacılar, piroptozisi çeşitli tümör tedavileriyle birleştirmeye ve piroptozisi düzenleyerek tümör hücrelerinin proliferasyonunun, migrasyonunun ve istilasının düzenlenmesiyle tümörleri tedavi etmeye çalışmaktadır⁴⁷. Piroptozisin manipülasyonları temelde 3 grupta sınıflandırılabilir:

1. Tümör hücrelerinin ilaçla düzenlenmiş piroptozisi
2. miRNA ile düzenlenmiş tümör piroptozisi
3. Reseptör protein aracılı tümör piroptozisi

Song ve ark, A549 (adenokarsinom hücre hattı) hücrelerine çinko oksit nanopartikülleri (ZnONP) uyguladıktan sonra hücrelerde IL-1 β , kaspaz-1 ve LDH seviyesinin, doz ve süre ile pozitif korelasyon gösterdiğini, buna dayanarak ZnO-NP'lerin A549 hücrelerinde piroptozu aktive edebileceği öngörmektedirler⁴⁸.

İvermektin (antiparazitik ajan), T hücre faktörüne (TCF) bağımlı tümörlerin büyümesini seçici olarak inhibe etmektedir. P2X7 reseptörleri purinerjik tip II reseptör ailesinden ligand kapılı iyon kanalıdır. P2X7 reseptörleri panneksin-1 kanallarının açılmasını sağlamaktadır. Panneksin-1 kanallarının açılması ise NLRP-3 inflamazomunun aktif hale gelmesine neden olarak kaspaz-1'i etkinleştirerek hücreyi piroptozise yönlendirmektedir. Dobrin ve ark, triple-negatif (ER, PR, HER2) meme kanseri hücrelerine ivermektin uygulamış ve ivermektinin pannexin-1 kanalını aktive ettiğini ve P2X4/P2X7 reseptörünün aşırı ekspresyonunu uyardığını göstermiştir. P2X7 reseptörlerinin aşırı ekspresyonu sonucunda hücre dışına ATP serbest bırakılmakta, böylece ivermektinin neden olduğu sitotoksisiteyi arttırmakta bu da meme kanseri hücrelerinin piroptozisi ile sonuçlanmaktadır⁴⁹.

Nathalia ve ark, omega-3 dokosaheksaenoik asidin triple-negatif meme kanseri hücrelerinin piroptozunu uyardığını, kaspaz-1 inhibitörünün meme kanseri hücrelerinin omega-3 dokosaheksaenoik asite bağlı piroptozisini engellediğini bildirmiştir⁵⁰.

Chu ve ark, kaspaz-1 inhibitörü varlığında *Berberis vulgaris*'in etken bileşeni olan berberin uygulamasının karaciğer kanseri hücrelerinin piroptozunu indükleyerek kanser hücrelerinin canlılığı ve invazivliğini

azaltabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak, piroptosis karaciğer kanseri patogenezinde rol oynamakta ve tedavisi için yeni bir hedef olarak görülmektedir⁵¹.

miRNA ile düzenlenmiş tümör piroptosis

MikroRNA'lar (miRNA), birden fazla hedef genin ekspresyonunu düzenleyebilen yaklaşık 22 nükleotit içeren kodlanmayan tek iplikli RNA'lardır. Tümör baskılayıcı genlere benzer işlev gösteren bazı miRNA'lar, onkogenlerin ekspresyonunu düzenlemekte ve tümörlerin büyümesini inhibe edebilmektedir. Jiang ve ark, miR-214'ün kaspaz-1 ekspresyonunu azaltabildiğini ve tümör proliferasyonunu, migrasyonunu ve glioma hücrelerinin istilasını inhibe edebildiğini göstermiştir⁵².

Prolin, glutamik asit ve lösince zengin protein-1 (PELP1), ileri özofagus kanserli hastalarda, kanserin ilerlemesi ve sonuçları ile yüksek derecede ilişkilidir. Wang ve ark, miR-497'nin PELP1'i down-regüle edebileceğini ve nihayetinde özofagus kanser hücre piroptozunu uyarabildiğini bildirmiştir. Bunun bir sonucu olarak özofagus kanseri veya aynı piroptoz mekanizmalarını paylaşan diğer kanserler için kemoterapi ve radyoterapi de alternatif bir tedavi oluşturabilir⁵³.

Reseptör protein aracılı tümör piroptosis

Karaciğer X reseptörleri (LXR'ler) çekirdek reseptör ailesinin üyeleridir ve inflamatuvar yanıtta önemli rol oynamaktadır. Çalışmalar, LXR'lerin birçok kanser dokusunda ifade edildiğini ve çeşitli kanserle ilişkili mekanizmalara katıldığını göstermiştir. Derangere ve ark, LXR agonisti ile tedavi sonrasında yüksek miktarda kaspaz-1'in aktive edildiğini, apoptoza bağlı kaspaz-3/8/9 saptanmadığını tespit etti⁵⁴. Devamında yapılan çalışmalar ise çok sayıda NLRP3 inflamazomunun oluştuğunu ve hücre ölümünün P2X7 reseptör yolunun aktivasyonu ve ATP / ROS salınımı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca makrofajlardaki LXR'nin genetik ve farmakolojik inaktivasyonu inflamatuvar kaskadın aktivasyonu ve piroptozun uyarılması yoluyla radyasyon terapisinin tümör büyümesi üzerindeki engelleyici etkilerini arttırmaktadır⁵⁵.

Sonuç

Piroptosis, gasdermin ailesinin aracılık ettiği bir hücre ölüm türüdür ve enfeksiyon bu süreçte önemli bir rol oynamaktadır. Tümör hücre piroptozunun tümör oluşumunun düzenlenmesinde potansiyel rolü olduğu gösterilmektedir. Kanser hücrelerinin apoptozunun tetiklenmesi, malign hücreleri ortadan kaldırmak için tasarlanmış ve uygulanmıştır. Bununla birlikte, tümörlerin bir özelliği de apoptozdan kaçmak olduğu için, piroptozu uyarmak özellikle antiapoptotik tümörlerin tedavisinde önemlidir. İnflamasyon-kanser dönüşümü ve kronik inflamasyona bağlı hücre karsinogenezisi teorilerine dayanarak, proinflamatuvar ölüm modu olarak piroptosis, tümör hücresi büyümesi için uygun bir mikro-çevre oluşturabilir. Piroptozu bağlı faktörler, tümör oluşumunu teşvik etmek ve inhibe etmek için çift mekanizmaya sahiptir. Farklı tümör hücrelerindeki piroptosis mekanizmasının yanı sıra sinyal yollarının downstream ve upstream yolları ile ilgili proteinlerin daha fazla araştırılması, ilgili tümörlerin tedavisi için yeni fikirler sağlayabilir. Yeni geliştirilen tümör piroptosis terapötik stratejileri büyük potansiyel göstermektedir. Çok sayıda rapor, kemoterapi ilaçlarının, miRNA'ların, vb. tümör piroptozunu uyarabileceğini ve böylece tümörlerin malign ilerlemesini inhibe edebileceğini göstermiştir. Ek olarak, diğer gasdermin ailesi proteinleri ve tümörler arasındaki ilişki, tümörlerin kemoterapötik tedavisi için yeni hedefler sağlamak için aktif olarak araştırılmalıdır. Bu nedenle, piroptozu dayalı antikanser tedavisinin potansiyel uygulamasını araştırmak için daha fazla deney ve klinik çalışma gereklidir.

Sonuç olarak gelecekte, altta yatan mekanizmalarına bağlı olarak belirli hücrelerde ayrı ayrı programlanmış hücre ölümü modları için seçici inhibitörler geliştirilerek, programlanmış hücre ölümünün neden olduğu hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde iyileşmeler beklenebilir.

Kaynaklar

1. Fink SL, Cookson BT et al: Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infection and Immunity*. 2005;73:1907-16.
2. Albert ML et al: Death-defying immunity: Do apoptotic cells influence antigen processing and presentation? *Nature Reviews Immunol*. 2004;4:223-31.

3. Nagarajan K, Soundarapandian K, Thorne RF, Li D, Deyu L et al: Activation of pyroptotic cell death pathways in cancer: an alternative therapeutic approach. *Translational oncology*. 2019;12:925-31.
4. Xia X, Wang X, Cheng Z, Qin W, Lei L, Jiang J, Hu J et al: The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-“host”? *Death and Disease*. 2019;10:650.
5. Bergsbaken T, Fink SL and Cookson BT et al: Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nature Reviews Microbiology*. 2009;7: 99–109.
6. Monack DM, Raupach B, Hromockyj AE, Falkow S et al: Salmonella typhimurium invasion induces apoptosis in infected macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93:9833–38.
7. Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ et al: Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages. *Nature*. 1992;358:167–69 .
8. Hilbi H, Chen Y, Thirumalai K, Zychlinsky A et al: The interleukin-1 beta-converting enzyme, caspase 1, is activated during Shigella flexneri-induced apoptosis in human monocyte-derived macrophages. *Infect Immun*. 1997;65:5165–70.
9. Hersh D et al: The Salmonella invasin SipB induces macrophage apoptosis by binding to caspase-1. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96:2396–2401.
10. Boise LH, Collins CM et al: Salmonella-induced cell death: apoptosis, necrosis or programmed cell death? *Trends in Microbiology*. 2001;9:64–7.
11. Fujii T, Tamura M, Tanaka S, Kato Y et al: Gasdermin D (Gsdmd) Is Dispensable for Mouse Intestinal Epithelium Development. *Genesis*. 2008;46:418-23.
12. Shi J, Gao W and Shao F: Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death. *Trends Biochem Sci*. 2017;42:245–54.
13. Galluzzi L et al: Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*. 2018;25:486.
14. Lamkanfi M, Dixit VM: Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*. 2014;157:1013–1022.
15. Zhang Y, Chen X, Gueydan C, Han J: Plasma membrane changes during programmed cell deaths. *Cell Research*. 2017;133:1-13.
16. Lamkanfi M, Dixit VM: Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*. 2014;157:1013–1022.
17. Van Opendenbosch N et al: Activation of the NLRP1b inflammasome independently of ASC-mediated caspase-1 autoproteolysis and speck formation. *Nat Commun*. 2014;5:3209.
18. Karki R, Kanneganti T: Diverging inflammasome signals in tumorigenesis and potential targeting. *Nat Rev Cancer*. 2019;19:197.
19. Wang Y, Sun B: Advances in inflammasome and inflammasome-related diseases. *Chin J Immunol*. 2015;31:72172.
20. Kesikli SA, Güç D: Steril inflamasyon ve inflamazom. *Ankem Derg*. 2011;25:102-109.
21. Jorgensen I, Miao EA: Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunol Rev*. 2015;265:130–142.
22. Man SM, Karki R, Kanneganti TD: Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev*. 2017;277:61–75.
23. Fink SL, Cookson BT: Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol*. 2006;8:1812–25.
24. Shi J et al: Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature* 2014;514:187–192.
25. Kayagaki N et al: Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature* 2015;526:666–71.
26. Kang SJ et al: Dual role of caspase-11 in mediating activation of caspase-1 and caspase-3 under pathological conditions. *Journal of Cell Biol*. 2000;149:613–22.
27. Kayagaki N et al: Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature*. 2011;479:117.
28. Wang S et al: Murine caspase-11, an ICE-interacting protease, is essential for the activation of ICE. *Cell*. 1998;92:501–9.
29. Crawford ED, Wells JA: Caspase substrates and cellular remodeling. *Annu Rev Biochem*. 2011;80:1055–87.
30. Liu X et al: Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature*. 2016;535:153–8.
31. Aglietti RA et al: GsdmD p30 elicited by caspase-11 during pyroptosis forms pores in membranes. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113:7858–63.
32. Sborgi L et al: GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death. *EMBO J*. 2016;35:1766–78.
33. Rogers C et al: Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death. *Nat Commun*. 2017;8:14128.
34. Wang Y et al: Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature*. 2017;547:99–103.
35. Burgener SS et al: Cathepsin G Inhibition by Serpinb1 and Serpinb6 Prevents Programmed Necrosis in Neutrophils and Monocytes and Reduces GSDMD-Driven Inflammation. *Cell Rep*. 2019;27:3646–56.
36. Nagarajan K, Soundarapandian K, Thorne RF, Li D and Deyu Li: Activation of Pyroptotic Cell Death Pathways in Cancer: An Alternative Therapeutic Approach. *Translational Oncology*. 2019;12:925-31.
37. Wei Q et al: Deregulation of the NLRP3 inflammasome in hepatic parenchymal cells during liver cancer progression. *Lab Invest*. 2014;94:52–62.
38. Zaki MH, Lamkanfi M, Kanneganti TD: The Nlrp3 inflammasome: contributions to intestinal homeostasis. *Trends Immunol*. 2011;32:171–9.
39. Wei Q, Zhu R, Zhu, J, Zhao, R, Li M et al: E2-induced activation of the NLRP3 inflammasome triggers pyroptosis and inhibits autophagy in HCC cells. *Oncol Res*. 2019;27:827.
40. Ma X et al: Loss of AIM2 expression promotes hepatocarcinoma progression through activation of mTOR-S6K1 pathway. *Oncotarget*. 2016;7:36185–197.

41. Chen YF, Qi HY, Wu FL: Euxanthone exhibits anti-proliferative and anti-invasive activities in hepatocellular carcinoma by inducing pyroptosis: preliminary results. *Eur Rev Med Pharm Sci.* 2018;22:8186–96.
42. Hergueta RM et al: Gasdermin-B promotes invasion and metastasis in breast cancer cells. *PLoS ONE* 2014;9 e90099.
43. Thompson DA, Weigel RJ: Characterization of a gene that is inversely correlated with estrogen receptor expression (ICERE-1) in breast carcinomas. *Eur J Biochem.* 1998;252:169.
44. Shi Y et al: GSDME influences sensitivity of breast cancer MCF-7 cells to paclitaxel by regulating cell pyroptosis. *Chin. J Cancer Biother* 2019;26:146–151.
45. Lee BL et al: ASC- and caspase-8-dependent apoptotic pathway diverges from the NLR4 inflammasome in macrophages. *Sci Rep.* 2018;8:3788.
46. Saeiki N et al: Distinctive expression and function of four GSDM family genes (GSDMA-D) in normal and malignant upper gastrointestinal epithelium. *Genes Chromosomes Cancer* 2019;48:261–71.
47. Chien H, Dix RD: Evidence for multiple cell death pathways during development of experimental cytomegalovirus retinitis in mice with retrovirus-induced immunosuppression: apoptosis, necroptosis, and pyroptosis. *J Virol.* 2012;86:1096110978.
48. Song J, Du L, Feng Y, Wu W, Yan Z: Pyroptosis induced by zinc oxide nanoparticles in A549 cells. *Wei Sheng Yan Jiu* 2013;42:273–6.
49. Draganov D et al: Modulation of P2X4/P2X7/Pannexin-1 sensitivity to extracellular ATP via Ivermectin induces a non-apoptotic and inflammatory form of cancer cell death. *Sci Rep.* 2015;5:16222.
50. Pizato N et al: Omega-3 docosahexaenoic acid induces pyroptosis cell death in triple-negative breast cancer cells. *Sci Rep* 2018;8:1952.
51. Chu Q et al: Pyroptosis is involved in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7:84658–665.
52. Jiang Z et al: miRNA-214 inhibits cellular proliferation and migration in glioma cells targeting caspase 1 involved in pyroptosis. *Oncol Res.* 2017;25:1009–19.
53. Wang L et al: Metformin induces human esophageal carcinoma cell pyroptosis by targeting the miR-497/PELP1 axis. *Cancer Lett.* 2019;450:22–31.
54. Derangere V et al: Liver X receptor beta activation induces pyroptosis of human and murine colon cancer cells. *Cell Death Differ.* 2014;21:1914–24.
55. Tabraue C et al: LXR signaling regulates macrophage survival and inflammation in response to ionizing radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104:913–23.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Kezban Kartlaşmış
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokumya Anabilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail:

Geliş tarihi/ Received: 13.01.2020**Kabul tarihi/Accepted:** 13.04.2020