

Endoplazmik Retikulum Stresi ve İlişkili Hastalıklar **Endoplasmic Reticulum Stress and Related Diseases**

¹Musa Tatar, ²Tuğba Tatar

¹Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Burdur Gıda Tarım ve Hayvancılık Meslek Yüksek Okulu, Burdur, Türkiye

²Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Cevat Sayılı Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Burdur, Türkiye

Özet: Endoplazmik retikulum, lipid ve protein sentezi, protein katlanması, kalsiyum homeostazı gibi çeşitli fonksiyonları gerçekleştiren bir organeldir. Bu organelde katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin artması ve birikimi sonucu, organel homeostazında değişiklikler meydana gelmektedir. Bu durum organelin fonksiyonlarını bozarak endoplazmik retikulum stresine neden olmaktadır. Katlanmamış proteinler, protein kümelerini oluşturmaya eğilimli olan ve protein içerisinde bulunan hidrofobik aminoasit kalıntılarını ortaya çıkarmaktadır. Oldukça toksik olan bu protein kümelerinin birçok hastalıkla ilişkisinin olduğu bilinmektedir. Endoplazmik retikulum stresi nörodejeneratif hastalıklar, metabolik hastalıklar, arteriosklerozis, diabetes mellitus ve obezitede ortaya çıkmaktadır. Endoplazmik retikulum stresi ayrıca kanserle de ilişkilendirilmiştir. Bu derlemede endoplazmik retikulum stresinin çeşitli hastalıklar ile ilişkisi irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: endoplazmik retikulum stresi, nörodejeneratif hastalıklar, metabolik hastalıklar, kanser

Tatar M, Tatar T. 2019, Endoplazmik Retikulum Stresi ve İlişkili Hastalıklar, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 41(3): 294-303
Doi: 10.20515/otd.417682

Abstract: Endoplasmic reticulum is an organelle that performs various functions such as lipid and protein synthesis, protein folding, calcium homeostasis. In this organelle, an increase and accumulation in unfolded or misfolded proteins result in changes in homeostasis of the organelle. This disrupts functions of the organelle and causes endoplasmic reticulum stress. Unfolded proteins reveal hydrophobic amino acid residues in the protein that are prone to form protein clusters. It is known that these protein clusters, which are highly toxic, are related to many diseases. Endoplasmic reticulum stress is seen in neurodegenerative diseases, metabolic diseases, arteriosclerosis, diabetes mellitus and obesity. Endoplasmic reticulum stress is also associated with cancer. In this review, the relationship between endoplasmic reticulum stress and various diseases has been examined.

Keywords: endoplasmic reticulum stress, neurodegenerative diseases, metabolic diseases, cancer

Tatar M, Tatar T. 2019, Endoplasmic Reticulum Stress and Related Diseases, *Osmangazi Journal of Medicine*, 41(3): 294-303
Doi: 10.20515/otd.417682

ORCID ID of the authors: M.T. 0000-0002-5707-8832; T.T. 0000-0002-6030-3033

1. Giriş

İnsanlık tarihi boyunca hastalıkların tedavisi önemli bir konu olduğu için her zaman güncelliğini korumuştur. Bu nedenle bilimsel metotlardaki gelişmelere paralel olarak hastalıklardan korunma, hastalıkların teşhisi ve tedavisi günümüzdeki halini almıştır (1). Hastalıklarda altta yatan sebeplerin ortaya çıkarılması uygulanacak tedavilerin etkinliğinin artırılması bakımından büyük önem arz etmektedir. Günümüzde endoplazmik retikulum (ER) stresi nedeniyle oluşan veya ER stresi ile ilişkili birçok hastalık grubu bilinmektedir. Bunlar arasında; amiyotrofik lateral skleroz, parkinson, alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar, tip-2 diyabet, obezite, arterioskleroz ve alkolik olmayan karaciğer yağlanması (NAFLD) gibi metabolik hastalıklar ve kanser sayılmaktadır (2).

Bu derlemenin amacı, ER stresi ile ilişkili hastalıklar ve bu hastalıklar ile ER stresine yanıtlar arasındaki bağlantılar hakkında bilgi vermektir.

2. Endoplazmik Retikulum Stresi

Proteinlerin hücre içinde birçok görevi vardır. Protein moleküllerinin farklı görevleri yerine getirebilmesi için fonksiyonel aktivite kazanmaları gereklidir. Bu nedenle proteinlerin, görevlerine yönelik tanımlanan üç boyutlu yapılara katlanması gerekir. Ancak hücre ortamında yeni sentezlenen proteinler, potansiyel olarak toksik türler oluşturan anormal katlanma ve toplanma riski taşırlar. Bu tehlikelerden kaçınmak amacıyla hücreler, agregasyonu önlemek ve etkin katlanmayı teşvik etmek için ustaca mekanizmalar kullanan karmaşık bir moleküler şaperon ağına yatırım yaparlar. Protein molekülleri oldukça dinamik olduğundan protein homeostazını sağlamak için sürekli şaperon denetimi gereklidir (3).

Proteinlerin sentezi, katlanması, olgunlaştırılması ve transportu, kalsiyum depolanması ve lipid biyosentez işlemlerinin gerçekleştiği organel ER'dir. ER stresi, ER'nin protein katlama kapasitesi ile işlenen protein yükü arasındaki dengenin yanlış katlanmış ya da katlanmamış protein birikimi

ile sonuçlanması olarak tanımlanır (4). Salgı proteinlerinin fazla miktarda sentezlenmesi, protein katlanmasında rol oynayan proteinlerdeki mutasyonlar, ER'deki Ca^{+2} miktarındaki anormal değişiklikler ve viral enfeksiyonlar ER'de protein birikimine neden olan etkenlerden bazılarıdır (5,6).

ER'de katlanmamış proteinlerin yükü ile bu yükü idare eden hücre mekanizmasının kapasitesi arasında bir dengesizlik sonucu oluşan ER stresini ortadan kaldırmak için hücre üç mekanizmayı devreye sokmaktadır. İlk olarak protein sentezi ve proteinin ER'ye translokasyonu azaltılarak geçici bir adaptasyon ile ER'ye giren protein yükünde azalma sağlanmaktadır. İkinci olarak; katlanmamış protein cevabı (UPR/unfolded protein response) devreye sokulmaktadır. Bu amaçla UPR hedef genlerinin transkripsiyonel aktivasyonunu gerektiren, daha uzun süreli bir adaptasyon amacıyla katlanmamış proteinlerle başa çıkmak için ER'nin kapasitesinde bir artış gerçekleşecektir. Üçüncü olarak da homeostazın yeniden sağlanamaması durumunda, katlanmamış proteinleri sergileyen hücrelerden organizmanın korunması için, hücre ölümü yanıtı oluşmaktadır (7).

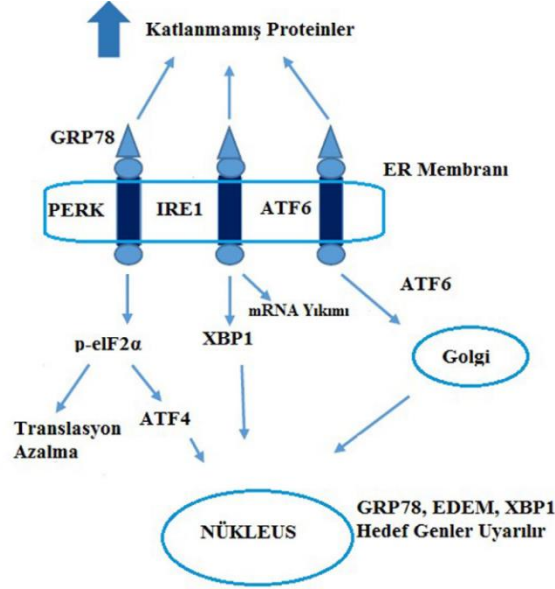
Proteinlerin yıkımı, hücrelerde protein homeostazının korunmasına yönelik olarak protein sentezi kadar önemlidir. Ökaryotlarda, ubiquitin-proteozom sistemi bu protein yıkımının çoğundan sorumludur. Küçük protein ubiquitin, proteozomun büyük proteolitik bölümündeki diğer proteinleri hedef alarak ölüm kararıyla yıkım işleminde görev yapar (8).

Hücre içerisinde ER stresinin engellenmesi amacıyla stres sonucu oluşmuş, katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinler sitoplazmada proteozomlar tarafından yıkılmaya çalışılır. Bu mekanizmaya ER ilişkili bozulma (ERAD/Endoplasmic-reticulum-associated protein degradation) mekanizması denilmektedir (9).

Endoplazmik retikulum stresi ERAD mekanizmasıyla düzeltilemeyecek düzeyde ise, hücrede ER stresini engelleyebilmek ve tekrar ER homeostazisini oluşturmak için UPR olarak adlandırılan yolağın aktif hale

geçirilmesi gerekmektedir (2,5,6). UPR, pankreatik ER kinaz (PKR/ Protein kinase R) benzeri ER kinaz (PERK/ pancreatic ER kinase (PKR)-like ER kinase), inositol gerektiren enzim 1 (IRE1/ Inositol-requiring

enzyme 1) ve aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6/ Activating transcription factor 6) gibi ER'de lokalize stres sensörleri tarafından başlatılan üç önemli sinyal yolunu aktive etmektedir (Şekil-1) (10,11).



Şekil 1. UPR Yolakları (Bu yolaklar ER stresi karşısında hücrenin hayatta kalma veya ölümünü kontrol eden sinyal iletim kaskadını başlatırlar.)

PERK yolağı; ER membranında PERK oligomeri oluşmasıyla PERK ökaryotik başlatma faktörü 2 α (eIF2 α /eukaryotic initiation factor 2 α)'yı fosforile ve inaktive eder. Böylece ER'de mRNA transkripsiyonu durur ve protein yükü azaltılır (12). ATF6 ise; ER stresi ile karşılaşılınca ATF6'da posttranskripsiyonel modifikasyona uğrar. Golgiye gönderilen ATF6, site1 proteazla (S1/Site-1 protease) etkileşerek kırılmaya uğrar. Daha sonra site2 proteaz (S2/Site-2 protease) tarafından kırılan ATF6 nükleusa gönderilir. Bu değişimler sonucu ER katlama kapasitesi yükseltilerek strese karşı korunma sağlanmaya çalışılır (13). Son olarak normal fizyolojik koşullarda GRP 78'e bağlı olarak bulunan IRE1, ya transotofosforilasyon ve RNA az aktivasyonu ya da doğrudan katlanmamış proteinlere bağlanarak aktif hale

geçer. Aktive edilmiş IRE1 intronunu keserek X-box bağlayıcı protein 1 (XBP1/ X-box binding protein 1)'nin mRNA'sından 26 nükleotidli bir bölümün eklenmesini uyarır. Eklenmiş mRNA'dan dönüştürülen XBP1 sonunda nükleusa geçerek; ER homeostazını düzeltmek için protein katlanması, ER biyogenezisi ve ERAD'da rol alan genlerin transkripsiyonunu artırır (14).

3. Endoplazmik Retikulum Stresi ile İlişkili Hastalıklar

Hüresel proteinlerin hatalı katlanmalarının neden olduğu hastalıklar topluca 'yapısal hastalıklar' veya 'katlanma hastalıkları' olarak adlandırılır. ER'de protein katlanmasındaki defektler ve UPR ile ilişkili birçok hastalık bulunmaktadır (Şekil-2) (15).



Şekil 2. ER Stresinin Patogenezine Aracılık Ettiği Hastalıklar (ER stres ve UPR çalışmaları, bu hastalıkların patogenezisini daha iyi anlamamızı sağlamalı ve terapotik yaklaşımlara yeni yollar açmalıdır.)

Nörodejeneratif Hastalıklar

Genel olarak nöronlarda yenilenme kabiliyeti olmadığından dolayı, nöronlar ER stresi aracılı apoptoza çok duyarlıdır. ER stresinin neden olduğu apoptotik olayların insanlarda oluşan hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Nöronların protein agregatlarına duyarlı olmalarından dolayı, ER stresinin nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (17). İmmunoglobulin bağlayıcı protein (BIP/GRP78)'in bir şaperonu olan SIL1/BAP'ın parçalanması protein kümelerinin birikimine ve nörodejenerasyona neden olmaktadır (17,18). En yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Alzheimer hastalığına, serebral nörotik plaklarda amiloid β -peptid birikiminin neden olduğu son yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (17,19,20). Otozomal olarak baskın Alzheimer hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda bu hastalıktan amiloid öncüsü protein (APP/Amyloid Precursor-Protein), PS1 ve PS2 genlerinin sorumlu olduğu belirlenmiştir (17). PS1 mutantların eksprese edildiği hücrelerde ER stresi yanıtının azalmış olduğu ve bu hücrelerin ER stresine hassas olduğu gösterilmiştir (21). UPR ile ilişkili yollardan ATF6, IRE1 ve PERK'in aktivasyonu, bu mutant hücreler tarafından kesintiye uğratılmaktadır (22). Bu bulgular ER stresi ve Alzheimer hastalığı arasında güçlü bir nedensel ilişkiyi göstermektedir. Alzheimer hastalığının ana mekanizmalarından biri olan amiloid plak

birikimi sonucu bu hastalarda ER stresinin uyarıldığı bildirilmiştir (17).

Lou Gehrig hastalığı olarak da bilinen amiyotrofik lateral skleroz (ALS) progresif nöromusküler bir hastalıktır. Serebral korteks ve spinal kordda motor nöronların kaybı gibi karakteristik patolojik özellikler göstermektedir. ALS'li hastalarda yapılan analizlerde süperoksit dismutaz-1 (SOD)'in hastalıktan sorumlu olduğu ortaya konulmuştur. SOD-1, ER stresine yol açarak ER'de kümelenmeler oluşturur. Ayrıca nöron hücrelerinin ölümüne neden olan kaspaz-12'yi aktive eder. Bu bulgular, ALS'in ana sebeplerinden biri olan SOD-1 kümeleri aracılığıyla ER stresin uyarıldığı düşüncesini desteklemektedir (17).

Dopaminerjik nöronların kaybı ile karakterize olan yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biri de Parkinson hastalığıdır (23). Parkinson hastalığına sahip bireylerde yapılan analizlerde α -sinuklein kodlayan gen, parkin ve C-terminal esteraz ubiquitin L1 (UCH-L1) genlerinin bu hastalıktan sorumlu olduğu bildirilmiştir. α -sinuklein, Parkinson hastalığı için karakteristik olan Lewy cisimciği adında kümeleşmelerden oluşan sitoplazmik bir proteindir. α -sinuklein ile ER stresi arasındaki bağlantı tam olarak aydınlatılmamıştır. Parkin ERAD'da görev alan bir ubiquitin-protein ligaz (E3)'dir. Parkin ekspresyonu ER stresi ile uyarılmaktadır ve parkinin fazlaca ekspresyonunu gerçekleştiren nöronal hücrelerin ER stresine dirençli olduğu gösterilmiştir (24). Ayrıca ER stresi ve Parkinson hastalığı arasındaki ilişkiyi

destekleyici olarak, 6-hidroksidopamin gibi Parkinson hastalığı mimetiklerinin, nöron hücrelerinde ER stresini uyardıkları bildirilmektedir (25,26). Protein Disülfid İzomeraz (Protein Disulfide Isomerase/PDI) gibi ER şaperonlarının ekspresyonları parkinson hastalarının beyinlerinde upregule edilmektedir ve PDI Lewy cisimciklerinde birikmektedir. Bu bulgular Parkinson hastalığında, ER stresinin rol aldığını göstermektedir (27). Bunama ve motor kontrol kaybı ile karakterize olan prion hastalığından sorumlu olduğu tespit edilen tek gen, hücre yüzeyine bağlanmış bir proteini kodlayan PrP'dir. Normal protein PrP^c ile bunun patolojik formu PrP^{Sc} arasındaki amino asit diziliminde herhangi bir fark yoktur. PrP^c'yi PrP^{Sc}'ye dönüştüren ve β -yaprağından zengin olan PrP^{Sc}, hücreler için toksik olan amiloid fibrillerden oluşmaktadır. İlginç olarak, PrP^{Sc} ile enfekte edilmiş fare hücrelerinde, GRP58 ve GRP94 gibi ER şaperonları ekspresyonu ve dekaspa-12 upregüle edilmektedir. Son olarak, GRP58'in aşırı ekspresyonu hücreleri PrP^{Sc} kaynaklı hücre ölümünden korurken, GRP58'in ekspresyonunun RNA müdahalesi ile inhibisyonu ciddi bir fenotipe neden olur. Bu bulgular, ER stresinin prion hastalığının patolojisinde yer aldığını göstermektedir (17).

Metabolik Hastalıklar

Arteriosklerozis; yağ içeren yapılar, kolesterol, hücre atıklar, Ca²⁺ ve diğer yapıların arter iç yüzünde birikerek arterlerde sertleşme ve daralmalara neden olmasıyla kalp krizi ve felçle sonuçlanan bir hastalıktır. Arteriosklerozisin risk faktörlerinden biri kükürtlü amino asitlerin metabolizması sırasında ara madde olarak üretilen homosisteinin birikmesidir (28,29). Oluşan homosistein bilinmeyen bir mekanizmayla ER stresini uyarılmaktadır. Homosistein ile ER stresini uyarıldığı zaman BIP, GRP94, CHOP, Herp ve TDAG51 ekspresyonları artmaktadır (30,31,32). Ayrıca homosistein tarafından uyarılan ER stresini SREBP transkripsiyon faktörünü aktive ederek kolesterol sentezini artırır. CHOP ve TDAG51'in uyarılması ve kolesterol birikimi, makrofajların apoptozisine ve kan damarlarında birikimine neden olur. Bu durum hiperhomosisteinemi görülmesine

ve arteriosklerozis oluşumuna katkı sağlar (33).

Diabetes mellitus, insülin sekresyonunun ve aktivitesinin bozulması sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır (34,35). Pankreatik hücrelerde ER stresinin nedeni, fizyolojik olarak pankreatik hücre proliferasyonunu uyaran proinsülin üretimidir. İnsüline dirençli periferik dokular, proinsülin üretimini arttırmak için pankreatik β hücrelerini zorlar. Bu da ER'de yanlış katlanmış proinsülinin artmasına ve ER stresine neden olur. Bununla birlikte insülin direnci ya da mutant proinsülin molekülü gibi UPR'yi alt eden birkaç patolojik durumun neden olduğu aşırı ER stresi hücre kütlelerinde ve fonksiyonunda kayıplara neden olur (16).

β hücrelerinde fazla miktarda insülin üretiminden kaynaklanan insülin bağımlı diabetes mellitus (IDDM) ile ER stresini arasındaki ilişki özellikle PERK sinyal yolu açısından birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. PERK, küçük yaşta çocuklarda Wolcott-Rallison sendromu olarak adlandırılan IDDM'den sorumludur (36). PERK yolağından başka BIP, GRP94, ORP150 (Oxygen-regulated protein 150) ve HMG-CoA redüktaz degradasyon protein 1 (HRD1/ HMG-CoA reductase degradation protein 1) gibi diğer ER stresini yolaklarının da IDDM'de ekspresyonları bildirilmiştir. Bu bulgular güçlü bir şekilde ER stresini IDDM'nin oluşmasıyla yakından ilgili olduğunu göstermektedir (17).

İnsüline bağımsız diabetes mellitus (NIDDM)'un oluşumu ve ER stresini arasında ilişki olduğu bildirilmektedir. İlk olarak NIDDM'nin ana nedenlerinden biri olan obezite ER stresine yol açarak, henüz altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte insülin direncinin gelişmesine neden olmaktadır (17). Obezitede kronik ER stresinin varlığı, metabolik düzenleme üzerinde insülin direncine ve NIDDM gelişimine yol açacağı bildirilmiştir (37). İkinci olarak ise β hücrelerindeki ORP150 nin ektoptik ekspresyonunun insülin toleransını geliştirmesidir (37,38). Bunun olası açıklaması ORP150 ekspresyonunun ER'nin katlanma kapasitesini geliştirebilmesi ve hücreyi ER stresini nedenli apoptozisten koruyabilmesidir (17).

Pankreatik β hücreleri sürekli olarak insülin sentezi talebini karşılamak için UPR sinyaline bağımlıdır. Gıda alımına bağlı olarak insülin üretimindeki artış, ER'de biyosentetik yükü artırarak, ER katlanma kapasitesinin aşılmasıyla ER stresi oluşturmaktadır. Sonrasında PERK aktivasyonu aracılığıyla protein sentezi azaltılır (39). PERK'den yoksun hücrelerde, protein sentezi strese yanıt veremediğinden dolayı oluşan katlanmamış protein birikimi sonucu hücre ölümü gerçekleşmektedir. PERK'den yoksun farelerde yapılan çalışmalarla farelerin gelişen diyabet ve hiperglisemiye çok daha eğilimli olduğu gösterilmiştir (40). NIDDM diyabette ER stresi Ser307'de insülin reseptör substrat1 (IRS1/Insulin receptor substrate)'in c-Jun N-terminal kinaz (JNK/c-Jun N-terminal kinases) aracılı fosforilasyonuna neden olur (37). IRS1 insülin reseptörünün bir substratıdır. Bu yüzden IRS1 fosforilasyonu insülin hareketini sınırlandırır. Nitrik oksit (NO/nitric oxide) IDDM diyabette β hücre ölümü ve NIDDM diyabette vasküler komplikasyonlar da anahtar rol oynamaktadır. Nitrik oksit ER'deki kalsiyumu tüketerek ER stresine neden olur ve sonunda apoptoz gerçekleşir. Pankreatik β hücrelerinde NO'nin CHOP aracılı apoptozu uyardığı gösterilmiştir (41).

Obezite, sağlığa zarar verebilecek derecede anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır. Obezite insülin direnci ve arterioskleroz gibi metabolik bozukluklarla bağlantılıdır. Obezite, adipoz dokuda esterleşmemiş yağ asidi (NEFA/ Nonesterified Fatty Acid) salınımıyla tetiklenen kronik ER stresine neden olur. Yağ dokusunda ER stresi, tümör nekroz faktör- α (TNF- α /Tumor necrosis factor alpha) ve interlökin-6 (IL-6/Interleukin-6) gibi proinflamatuvar sitokin ekspresyonunun artmasına neden olan PERK-eIF2 α yolu aracılığıyla inflamasyona neden olur (16).

Altında yatan mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte obezite, NIDDM diyabetin gelişimine katkıda bulunabilir. Yapılan çalışmalarda obezitenin ER stresine neden olduğu gösterilmiştir. Bu stres sırasıyla JNK'nın hiperaktivasyonu aracılığıyla insülin reseptör sinyalinin baskılanmasına ve daha sonra IRS1'in fosforillenmesine neden olur. ER stres yanıtını düzenleyen transkripsiyon

faktörü XBP-1 eksik farelerde insülin direnci gelişmiştir. Bu bulgular ER stresinin periferik insülin direnci ve NIDDM diyabetin moleküler, hücresel ve organizma düzeylerinde merkezi bir özelliğe sahip olduğunu göstermektedir (37).

Protein sentezlenmesi için gerekli, iyi gelişmiş ER yapısına sahip olan hepatositlerde oluşan karaciğer ilişkili hastalıklarda ER stresinin rolü olduğu bildirilmiştir (42). Alkolün ER stresinin de dahil olduğu çeşitli mekanizmalar ile karaciğer bozukluklarına sebep olduğu bilinmektedir (43,44). Alkol ile uyarılan ER stresi, hepatositin apoptozisine sebep olan CHOP gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Ayrıca ER stresi yağ asidi sentezinin upregulasyonundan sorumlu olan sterol düzenleyici elementleri bağlayan protein-1c (SREBP-1c) transkripsiyon faktörünün aktivasyonuna da neden olmaktadır (43,45).

Karaciğer, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında temel rol oynayan ana salgı organlarından biridir. Alkolik olmayan karaciğer yağlanması (NAFLD/ Non-alcoholic fatty liver disease) hepatositlerdeki anormal lipid depolarının oluşumuyla gelişen bir hastalıktır. Çalışmalarda NAFLD hastalarının karaciğerinde lipidin aşırı birikiminde karbonhidratın rolüne dikkat çekilmiştir (46). Hepatik lipogenezis aşırı karbonhidrat alımı ile aktive olur ve obeziteyle aktive olan SREBP-1c aracılığıyla transkripsiyon seviyesi kontrol edilir (47). SREBP-1c'nin aktive olması için, Golgi aygıtındaki işlemlere gerek duyan ATF6 gibi transkripsiyon faktörleri ER'de bulunur. Son çalışmalar SREBP-1c uyarılmasıyla ER stresinin lipogenezisi aktive ettiğini göstermiştir (48). Ayrıca obez fare modellerinde GRP78 aracılığıyla ER stresi azaltılarak, SREBP-1c uyarılması bastırılır ve hepatik yağlanma azaltılır. ER stresi ve lipogenezis arasındaki ilişki UPR susturulmuş genleri içeren genetik ablasyon çalışmalarında da gösterilmiştir. Özellikle karaciğerde XBP1 geni eksik farelerde lipogenik enzimlerin down regülasyonunda önemli olduğu gösterilmiştir (49). Ayrıca UPR'nin PERK-eIF2 α kolundaki değişiklikler lipogenezisle ilişkilendirildiği için NAFLD'nin oluşumuna katkıda bulunabilir (46).

NAFLD oluşumunda, ER'deki karmaşık mekanizmanın rolü son zamanlarda önemli

derecede ilgili duyulan bir konu olmuştur ve hayvan modellerinde çalışılmıştır. Karaciğerde, birkaç diyet modeli ile NAFLD'nin genetik modellerinde UPR'nin aktivasyonu gözlemlenmiştir. Zayıf farelerle kıyaslandığında obez farelerin karaciğer, yağ ve kas dokularında JNK aktivasyonu daha fazla gözlenirken, JNK geni eksik farelerde ise obezite ve insülin direnci gelişiminden korunulduğu bildirilmiştir (50). Bu JNK aktivasyonundaki gözlem, ER stresi ile ilişkilendirilmiştir (37).

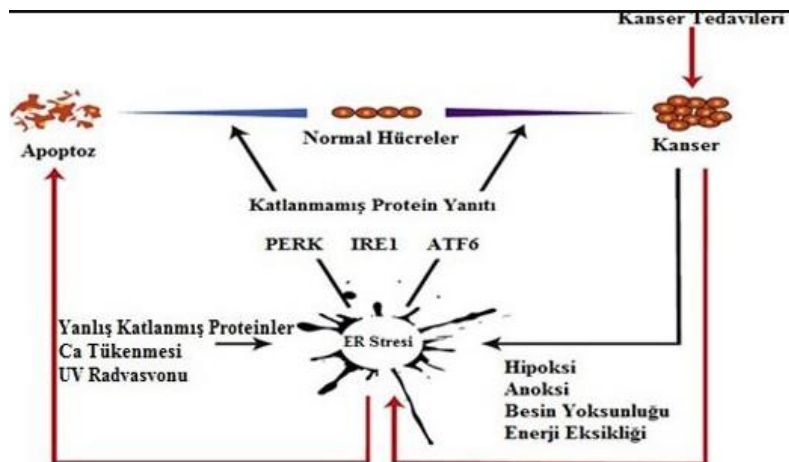
Kanser

Artmış glikolitik aktiviteye sahip olan kanser hücreleri genellikle köken aldığı hücrelerden daha hızlı büyürler. Daha sonra glukoz kaybı, asidoz ve şiddetli hipoksiyle karakterize edilen bir tümör mikro çevresi oluştururlar. Kanser hücreleri hem intrinsik hem de ekstrinsik faktörler nedeniyle ER stresine maruz kalırlar (51). ER'de bu karmaşık faktörler, glikozile edilmiş ve yanlış katlanmış haldeki proteinlerin birikimine yol açar ve UPR'yi tetikler. Bir başka önemli UPR adaptif sağkalım yanıtı ise, tümör mikro çevresindeki ER şaperonu GRP78'in uyarılmasıdır. GRP78, nörotoksisite, miyokard enfarktüsü ve arterioskleroz gibi patolojik koşullar altında doku veya organ hasarına karşı koruyucu ER fonksiyonunu ve homeostazı bozan fizyolojik stres tarafından indüklenir. GRP78, tümör proliferasyonunu, sağkalımı, metastazı ve çok çeşitli terapilere karşı tümör direncini destekler. Dolayısıyla, GRP78 ekspresyonu,

tümör davranışı ve tedavi yanıtı için biyolojik bir biomarker olarak görev yapabilir (52).

Kanser hücreleri hayatta kalmayı ve büyümeyi sağlamak için, ER stres yanıtlarından yararlanmayı sağlayan eşsiz modifikasyonlara sahiptir. ER şaperon proteini BiP'nin yaygın olarak; meme kanseri, akciğer kanseri, prostat kanseri, melanom ve diğer tümörlerde yüksek düzeyde eksprese olduğu bildirilmiştir (53). Artan BiP ekspresyonu, kanser hücrelerinin çevresel büyük bir strese karşı hücrenin sağkalım yanıtı oluşturması ile işlevsel olarak ilişkilidir (54).

Kanser hücreleri yüksek oranda proliferasyon özelliğine sahip olup, anaerobik özellikte ve genellikle kan dolaşımı bozukluklarına sahip ortamlarda bulunmalarından dolayı normal hücrelerden ayırt edilebilirler. Bu fizyolojik farklılıklar, anti kanser tedavisinde dirence neden olan hipoksi, düşük besin öğeleri ve düşük pH gibi tümör mikro çevresi sonucunda oluşur (Şekil-3) (55). Bu mikro ortam ER stresine neden olduğu için kanser hücreleri için olumsuzdur. Eğer bu durum uzarsa apoptoz yoluyla hücre ölümüne neden olabilir. Birçok kanser türü UPR'de değişiklik oluşturduğundan dolayı kronik strese uyum sağlayabilir ve hücre ölümünden kaçınabilir. UPR'deki değişikliklerin malignite için bir destekçi olup olmadığı veya bunun bir sonucu olup olmadığı halen bilinmemekle birlikte, UPR bileşenleri, anti kanser tedavileri için faydalı bir terapötik hedef haline gelebilir (56).



Şekil 3. ER Stresi ve Kanser (Anti-Kanser tedavisi için UPR, apoptotik yolağın aktivasyonu için kullanılacak bir gen olabilir.)

4. Sonuç

ER'nin normal işlevindeki aksaklıklar sonucu proteinlerin olgunlaşması sırasında ortaya çıkan hatalar organel içerisinde proteinlerin birikimlerine neden olmaktadır. Bu proteinlerin birikimi ise ER stresini tetiklemektedir. Günümüzde çoğu hastalık grubu ile ER stresi ve ER stresine ilişkin cevap yollarının bu hastalıkların patogeneğinde aktif olduğu bulunmuştur. ER stresi yanıtının temel mekanizmalarının aydınlatılması için yapılan çalışmalar sayesinde ER stresi ve çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkiler gösterilmektedir.

Ancak ER stresi ile ilişkili olan hastalıklara karşı oluşan cevabın işlevsel mekanizmasındaki değişimler ve bilhassa oluşacak olan hastalıkların oluşumunu engelleyen ya da bu hastalığın oluşumuna katkıda bulunan yolların araştırılması gerekmektedir. ER stresine ilişkin yapılan araştırmalar arttıkça, elde edilecek olan kapsamlı bilgiler sayesinde bu alandaki klinik çalışmaların daha da geliştirilmesine yardımcı olunacağı muhakkaktır.

KAYNAKLAR

1. Özbek H. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik. İyi Klinik Uygulamalar Dergisi. 2009; 21:12-16.
2. Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(10): 2656-64.
3. Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature*. 2011; 475(7356): 324.
4. Cnop M, Foufelle F, Velloso LA. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends in molecular medicine*. 2012;18(1): 59-68.
5. Zhang K, Kaufman RJ. Signaling the unfolded protein response from the endoplasmic reticulum. *Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279(25): 25935-38.
6. Kincaid MM, Cooper AA. ERADicate ER stress or die trying. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2007; 9:2373-87.
7. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2007; 8(7): 519.
8. Nath D, Shadan S. The ubiquitin system. *Nature*. 2009; 458(7237): 421.
9. Nishikawa SI, Brodsky JL, Nakatsukasa K. Roles of molecular chaperones in endoplasmic reticulum (ER) quality control and ER-associated degradation (ERAD). *Journal of biochemistry*. 2005; 137(5): 551-5.
10. Lai E, Teodoro T, Volchuk A. Endoplasmic reticulum stress: signaling the unfolded protein response. *Physiology*. 2007; 22(3): 193-201.
11. Nakka VP, Prakash-Babu P, Vemuganti R. Crosstalk Between Endoplasmic Reticulum Stress, Oxidative Stress, and Autophagy: Potential Therapeutic Targets for Acute CNS Injuries. *Molecular neurobiology*. 2016; 53(1): 532-44.
12. Marciniak SJ, Ron D. Endoplasmic reticulum stress signaling in disease. *Physiological reviews*. 2006; 86(4): 1133-49.
13. Naidoo N. ER and aging-protein folding and the ER stress response. *Ageing research reviews*. 2009; 8(3): 150-59.
14. Sarvani C, Sireesh D, Ramkumar KM. Unraveling the role of ER stress inhibitors in the context of metabolic diseases. *Pharmacological research*. 2017; 119: 412-21.
15. Cao SS, Kaufman RJ. Unfolded protein response. *Current biology*. 2012; 22(16): R622-26.
16. Ariyasu D, Yoshida H, Hasegawa Y. Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Endocrine Disorders. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18(2): 382
17. Yoshida H. ER stress and diseases. *The FEBS Journal*. 2007; 274(3): 630-58.
18. Zhao L, Longo-Guess C, Harris BS, Lee JW, Ackerman SL. Protein accumulation and neurodegeneration in the wozzy mutant mouse is caused by disruption of SIL1, a cochaperone of BiP. *Nature genetics*. 2005; 37(9): 974-79.
19. Lindholm D, Wootz H, Korhonen L. ER stress and neurodegenerative diseases. *Cell Death & Differentiation*. 2006; 13(3): 385-92.
20. Zhang K, Kaufman RJ. The unfolded protein response A stress signaling pathway critical for health and disease. *Neurology*. 2006; 66(1): 102-9.
21. Katayama T, Imaizumi K, Sato N, Miyoshi K, Kudo T, Hitomi J, et al. Presenilin-1 mutations downregulate the signalling pathway of the unfolded-protein response. *Nature Cell Biology*. 1999; 1(8): 479.
22. Katayama T, Imaizumi K, Honda A, Yoneda T, Kudo T, Takeda M, et al. Disturbed activation of endoplasmic reticulum stress transducers by familial Alzheimer's disease-linked presenilin-1 mutations. *Journal of*

- Biological Chemistry. 2001; 276(46): 43446-54.
23. Kahle PJ, Haass C. How does parkin ligate ubiquitin to Parkinson's disease? EMBO reports. 2004; 5(7): 681-85.
 24. Shimura H, Hattori N, Kubo SI, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. Nature genetics. 2000; 25(3): 302-05.
 25. Holtz WA, O'Malley KL. Parkinsonian mimetics induce aspects of unfolded protein response in death of dopaminergic neurons. Journal of Biological Chemistry. 2003; 278(21): 19367-77.
 26. Ryu EJ, Harding HP, Angelastro JM, Vitolo OV, Ron D, Greene LA. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in cellular models of Parkinson's disease. The Journal of Neuroscience. 2002; 22(24): 10690-98.
 27. Conn KJ, Gao W, McKee A, Lan MS, Ullman MD, Eisenhauer PB, et al. Identification of the protein disulfide isomerase family member PDIP in experimental Parkinson's disease and Lewy body pathology. Brain research. 2004; 1022(1): 164-72.
 28. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. Cell Death & Differentiation. 2004; 11: 56-64.
 29. de Koning AL, Werstuck GH, Zhou J, Austin RC. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. Clinical biochemistry. 2003; 36(6): 431-41.
 30. Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S, Hossain GS, Sood SK, Shi YY, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. The Journal of clinical investigation. 2001; 107(10): 1263-73.
 31. Hossain GS, van Thienen JV, Werstuck GH, Zhou J, Sood SK, Dickhout JG, et al. TDAG51 is induced by homocysteine, promotes detachment-mediated programmed cell death, and contributes to the development of atherosclerosis in hyperhomocysteinemia. Journal of Biological Chemistry. 2003; 278(32): 30317-27.
 32. Zhou J, Werstuck GH, Lhoták Š, de Koning AL, Sood SK, Hossain GS, et al. Association of multiple cellular stress pathways with accelerated atherosclerosis in hyperhomocysteinemic apolipoprotein E-deficient mice. Circulation. 2004; 110(2): 207-13.
 33. Han S, Liang CP, DeVries-Seimon T, Ranalletta M, Welch CL, Collins-Fletcher K, et al. Macrophage insulin receptor deficiency increases ER stress-induced apoptosis and necrotic core formation in advanced atherosclerotic lesions. Cell metabolism. 2006; 3(4): 257-66.
 34. Oyadomari S, Araki E, Mori M. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in pancreatic-cells. Apoptosis. 2002; 7(4): 335-45.
 35. Araki E, Oyadomari S, Mori M. Endoplasmic reticulum stress and diabetes mellitus. Internal medicine. 2003; 42(1): 7-14
 36. Delépine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier, C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. Nature genetics. 2000; 25(4): 406-9.
 37. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Özdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. Science. 2004; 306(5695): 457-61.
 38. Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, Yoshiuchi K, Hatazaki M, Matsuoka TA, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. Journal of Biological Chemistry. 2005; 280(1): 847-51.
 39. Chakrabarti A, Chen AW, Varner JD. A review of the mammalian unfolded protein response. Biotechnology and bioengineering. 2011; 108(12): 2777-93.
 40. Harding HP, Zeng H, Zhang Y, Jungries R, Chung P, Plesken H, et al. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic dysfunction in perk^{0/0} mice reveals a role for translational control in secretory cell survival. Molecular cell. 2001; 7(6): 1153-63.
 41. Oyadomari S, Takeda K, Takiguchi M, Gotoh T, Matsumoto M, Wada I, et al. Nitric oxide-induced apoptosis in pancreatic β cells is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001; 98(19): 10845-50.
 42. Ji C, Kaplowitz N. ER stress: can the liver cope? Journal of hepatology. 2006; 45(2): 321-33.
 43. Ji C, Kaplowitz N. Hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and alcoholic liver injury. World journal of gastroenterology: WJG. 2004; 10(12): 1699-708.
 44. Kaplowitz N, Ji C. Unfolding new mechanisms of alcoholic liver disease in the endoplasmic reticulum. Journal of gastroenterology and hepatology. 2006; 21(3): 7-9.
 45. Ji C, Mehrian-Shai R, Chan C, Hsu YH, Kaplowitz N. Role of CHOP in hepatic apoptosis in the murine model of intragastric ethanol feeding. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2005; 29(8): 1496-503.
 46. Ozcan L, Tabas I. Role of endoplasmic reticulum stress in metabolic disease and other disorders. Annual review of medicine. 2012; 63: 317-28.
 47. Diraison F, Dusserre E, Vidal H, Sothier M, Beylot M. Increased hepatic lipogenesis but

- decreased expression of lipogenic gene in adipose tissue in human obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2002; 282(1): 46-51.
48. Kammoun HL, Chabanon H, Hainault I, Luquet S, Magnan C, Koike et al. GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1c activation and reduces hepatic steatosis in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2009; 119(5): 1201-15.
49. Lee AH, Scapa EF, Cohen DE, Glimcher LH. Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1. *Science*. 2008; 320(5882): 1492-96.
50. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002; 420(6913): 333-36.
51. Li J, Lee AS. Stress induction of GRP78/BiP and its role in cancer. *Current molecular medicine*. 2006; 6(1): 45-54.
52. Lee AS. GRP78 induction in cancer: therapeutic and prognostic implications. *Cancer research*. 2007; 67(8): 3496-99.
53. Dudek J, Benedix J, Cappel S, Greiner M, Jalal C, Müller L, et al. Functions and pathologies of BiP and its interaction partners. *Cellular and molecular life sciences*. 2009; 66(9): 1556-69.
54. Giampietri C, Petrunaro S, Conti S, Facchiano A, Filippini A, Ziparo E. Cancer microenvironment and endoplasmic reticulum stress response. *Mediators of inflammation*. 2015; 2015.
55. Brown JM, Giaccia AJ. The unique physiology of solid tumors: opportunities (and problems) for cancer therapy. *Cancer research*. 1998; 58(7): 1408-16.
56. Wang WA, Groenendyk J, Michalak M. Endoplasmic reticulum stress associated responses in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2014; 1843(10):2143-49.