

Apoptoz ve Dermatolojideki Önemi

APOPTOSIS AND ITS IMPORTANCE IN DERMATOLOGY

Tuğba OSKAY*, Cengizhan ERDEM**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Apoptoz hücrede büzülme, çekirdekte yoğunlaşma, zeiosis ve fagositlerce tanınmayla karakterli aktif ve programlanmış bir ölüm şeklinin morfolojik tanımlamasıdır. Bu sürecin düzenlenmesinde birçok farklı uyarıcı ve baskılayıcı faktör birlikte ve uyum içerisinde görev yapmaktadır. Apoptozis deri hastalıklarının patogeneğinde, karsinogeneğinde, immün sistemin gelişiminde ve fonksiyonunda önemli roller üstlenmektedir. Bu hücre ölüm şeklinin farklı sebeplerle ortaya çıkan belirli hastalıklarda patolojik mekanizmaların anlaşılmasına katkıda bulunacağı ve hatta bunların tedavisine ışık tutacağı tahmin edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, Dermatoloji

T Klin Dermatoloji 2000, 10:213-221

Summary

Apoptosis is a morphological description of an active and programmed cell death involving cell shrinkage, nuclear collapse, zeiosis, and recognition by phagocytes. Many different stimulators and inhibitors of apoptosis co-operate to regulate this process. It plays important roles in carcinogenesis, in the pathogenesis of the skin diseases, and in the development and function of the immune system. This process seems to contribute to unravel the pathologic mechanisms in certain disorders with many different etiologies and even provide insights to the treatment of them.

Key Words: Apoptosis, Dermatology

T Klin J Dermatol 2000, 10:213-221

Dokularda hücre doğumu ve ölümü çok dikkatli ve hassas bir denge içindedir. Morfolojik olarak 2 tip hücre ölüm şekli bilinmektedir (1-5).

1. Nekroz (Patolojik hücre ölümü)
2. Apoptoz (Fizyolojik hücre ölümü)

Nekroz için ani ve ciddi bir hücre hasarı gerekir. İskemi, fiziksel ve kimyasal travmalar, membran atak kompleks etkisi gibi nedenler nekroz ile sonuçlanabilir. Bu tür hücre ölümünde mitokondriyumlarda erkenden yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olur, hücre hızla homeostazı devam ettiremeyecek hale geçer. Plasma membranı artık osmotik basıncı ayarlayamaz. Başlıca kalsiyum ol-

mak üzere iyonlar ve ekstrasellüler sıvı hücre içine girer, hücre şişer. ATP yapımı gibi bazı enzimatik yollar inhibe olurken proteoliz uyarılır. Parçalanmış hücrenin içeriği çevre dokuya saçılır ve inflamatuvar olayın başlamasına yol açar. Çevredeki sağlıklı hücreler de zarar görebilir ve inflamatuvar cevaptan dolayı sekonder hasar gelişir (1,5-7).

Pek çok hücre normal gelişimlerinin bir safhasında intihar etmeyi seçer. Bir hücrenin ölümü geride kalanlar için daha yararlı olacaksa devreye giren bir intihar programı söz konusudur. Radyasyona maruz kalmış bir immatür lenfositin bu hasarı tamir etmeye çalışması otoimmünite ya da lösemiye yol açabildiğinden bu tehlikeyi göze almak yerine apoptotik mekanizmayı çalıştırarak intihar etmesi organizma için daha yararlı gözükmektedir. Hücrenin ölmesini gerektiren sebep ve tetikleyici mekanizma hücre tipine göre farklıdır. Sıklıkla sinyal çevreden gelir. Programlı hücre ölümünü tetikleyen sinyaller kendi başlarına

Geliş Tarihi: 16.11.1999

Yazışma Adresi: Dr.Tuğba OSKAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, İbni Sina Hastanesi
Samanpazarı, ANKARA

öldürücü olmayan ve normal fizyolojik olaylardır. Memeli fötusunun elindeki interdijital hücrelerin kaybı ve immatür T lenfositlerin radyasyon etkisiyle ölmesi programlı hücre ölümüne örnek verilebilir (3,5).

Apopitoz canlılığını sürdüren dokunun içinde tek tek hücrelerin ortadan kaldırıldığı aktif ve programlanmış bir hücre ölüm şeklidir. Apopitoz ilk kez 1972 yılında Kerr, Whyllie ve Currie tarafından normal fizyolojik koşullarda gözlenen morfolojik değişikliklere dayanan biyolojik bir fenomen olarak tanımlanmıştır (3,5,7). Özellikle son 4-5 yıl içinde bu konu tekrar gündeme gelmiştir.

Eski Grek dilinde apo-ptosis, sonbaharda yaprak dökümünü anlatmak için kullanılan bir kelime olup, bu işlemin canlının hayatının sürmesi için gerekli olduğu vurgulanmaktadır. Hücrede büzülme, çekirdekte yoğunlaşma ve fagositlerce tanınma ile karakterli bir ölüm şeklinin morfolojik tanımlanması olan apopitoz, programlanmış hücre ölümü ile sinonim olarak kullanılır.

Apopitoz sonucunda doku veya organ faaliyetinin sürmesine karşın diğer bir ölüm şekli olan nekrozda fonksiyon kaybı olur. Nekrozda dokuların komşu birçok hücrelerinin gruplar halinde ve senkron bir şekilde ölmesi söz konusu olurken, apoptozda bir dokuya ait hücreler tek tek asenkron bir şekilde ortadan kalkarlar. Nekroz genellikle bir inflamatuvar cevap doğururken, apoptozda hücre içeriğinin çevreye yayılmaması nedeniyle inflamasyon görülmez. (1,3,6,8,9).

Apopitoza giden hücrede çok sayıda değişiklik olur ama hangisinin doğrudan doğruya ölüm sebebi olduğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Elektron mikroskopu ile yapılan çalışmalarda apoptozun başlangıç dönemlerinde nükleer materyalin yoğunlaşarak çekirdek zarına doğru hareket ettiği ve membran altında yoğun granüller şeklinde toplandığı gösterilmiştir. Bunu çekirdek parçalanması ve çekirdek zarının katlantılar yapması izlemektedir.

Apopitoza uğrayan hücrede hacimce azalma, çevre doku ile temasın ortadan kalkması, mikrovillus ve hücrelerarası bağlantının ortadan kalkması ve sitoplazmik çıkıntılarının belirmesi-zeiosis görülür. Apopitozun ilerlemesiyle hücre iskeletinde

dağılıma, sitoplazmada yoğunlaşma, endoplazmik retikulumda dilatasyon, yapılarını koruyan organelerin biraraya toplanarak yoğunlaşması ve hücreden dışarıya sıvı akımı ile hücrede çöküş meydana gelir. Sonra hücre parçalanarak nükleer materyal, sağlam organeller ve yoğunlaşmış sitoplazma ihtiva eden membranla çevrili apoptotik cisimler ortaya çıkar. Bunlar da komşu parankimal hücreler ve makrofajlar tarafından fagosite edilir. Apoptotik hücre yüzeyinde gelişen bazı değişiklikler sayesinde makrofajlar apoptotik hücreyi fagosite etmektedir. Fagositoz işlemi o kadar hızlı ve sessiz olabilir ki çok sayıda hücre hiç farkedilmeden ortadan yok olur. Apopitozun başlangıç fazından fagositoz işlemine kadar lenfositlerde 1-3 saat, epidermal keratinositlerde ise 48-72 saat geçer. Bu değişiklikler en iyi transmission elektron mikroskopisi ile gösterilebilirse de acridine orange gibi flöresan DNA boyaları ile canlı hücrede izlenebilir (3,5,6,10).

Nükleer değişikliklerin meydana gelmesinde kalsiyum-magnezyum duyarlı endojen nükleazın aktivasyonunun önemli rolü bulunmaktadır. Kalsiyum ve magnezyuma bağımlı olan ve çinko tarafından inhibe edilen bu enzim çift zincirli DNA içeren kromatini nükleozomlar arasındaki bölgeden keserek apoptotik hücrenin DNA'sını bir nükleozomun bulundurduğu 180-200 baz çiftlik uzunlukların çeşitli tam katları uzunluğunda oligonükleozomal parçalara ayırır. Bu parçalar apoptotik hücrelerin agar-jel elektroforezindeki karakteristik merdiven görüntüsüne sebep olur. Moleküler klonlama ve in vitro sistemde yapılan çalışmalar sayesinde apoptotik hücre ölümünde önemli rolü olan ve "caspases" olarak bilinen 3 ayrı hücresel proteaz (İnterlökin 1 β konverting enzim) tanımlanmıştır (3,6,9).

Apopitoz, immün sistemin gelişimi, regülasyonu ve fonksiyonları için önemli role sahip çok hücreli organizmalarda yaygın olarak görülen fizyolojik bir ölüm şeklidir. Otoreaktif hücrelerin seleksiyonu ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesi, apoptozun indüklenmesi ile olur. İmmün sistemde apoptozu düzenleyen mekanizmalar günümüzde hızla açıklığa kavuşmakta, lenfositlerde apoptozu indükleyen birçok sinyal yeri tanımlanmaktadır. Embriyonal gelişim, immün sistemin homeostazı, inflamatuvar hücrelerin ortadan

kaldırılması, tümör gelişiminin kontrolü ve organizmanın sağlığı için elzem olan diğer birçok olayda apoptozun önemli rolü vardır (2-4,7-9).

Apoptoz endojen veya ekzojen bir uyarının, hücrenin kendi ölümü için bir geni veya genleri aktiflemesiyle meydana gelir. Bu bilinçli biyolojik intihar programının yürüyebilmesi için hem enerjiye hem de sentetik kapasiteye ihtiyacı vardır. Apoptoz fizyolojik fonksiyonun ayarlanmasında mitoz ve farklılaşma ile uyum içerisinde gerçekleşir (4,9,10).

Apoptotik hücre fagositozu, ölen hücrelerden nükleer materyalin dışarı çıkıp lenfositleri poliklonal olarak uyarmalarını engeller. Böylece otoantijen-otoantikör, immunkompleksler gelişmez. Otoimmün hastalıklarda apoptotik hücre fagositozunda bir bozukluk olabileceği ileri sürülmüştür (4,10-12). Apoptoz embriyonik gelişme sırasındaki morfogenezde, bazı canlılarda görülen metamorfoz olayında, epitel ve hematopoetik hücrelerin turnoverı sırasında, gonadların mevsimsel ve siklik involusyonunda, yaşlılıkta görülen bazı dokuların atrofisinde önemli bir mediatördür. İmmün repertuarın belirlenmesi sırasında T ve B hücrelerinin seçiminde, özgül antikör cevabının olgunlaşması ve bazı hedef hücrelerin yok edilmesinde, meydana gelmiş tümörlerde kanser hücrelerinin hem spontan hem de kemoradyoterapi ile ortadan kaldırılmasında yine apoptoz kilit bir süreçtir (2,5,9-11).

Apoptoz çok sayıda düzenleyici mekanizmanın işe karıştığı kompleks bir süreçtir. Apoptoz regülasyonunda rolü olan bir diğer komponent de proteazlardır. Serine proteaz ya da granzyme diye bilinen enzimler sitotoksik T lenfosit ve NK hücre granüllerinde bulunur. Hedef hücrenin nükleer proteinlerine seçici olarak bağlandıkları ve genomik DNA'yı endonükleazların etkisine hassas kıldıkları düşünülmektedir (3,6,7,10).

Apoptoz çok çeşitli internal ve eksternal uyarı ile tetiklenebilmektedir. Apoptozu ileten sinyal yolları olayın tipine göre değişiklik gösterir. Ölüm sinyalinin hücreye verilmesi ile sistein proteazlar aktive olur, bunların aktivasyonu ile kromatin kondensasyonu, DNA fragmentasyonu gibi apoptoza ait karakteristik, morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler oluşur. Serine proteazlar apoptozun efektör kolunu oluştururlar ve apoptoza giden

bütün hücrelerde olaylar aynı şekilde gelişmektedir (3,10).

Apoptoz, organizmada normal gelişimin bir parçası olarak ve aynı zamanda değişik fizyolojik ve patofizyolojik uyarılara cevap olarak ortaya çıkan bir süreçtir. Apoptoz immün sistemin gelişmesi ve fonksiyonları için anahtar rol oynamaktadır. İmmün sistem fonksiyonlarında gelecek bir bozulma apoptozda artma ve azalmaya neden olabileceği gibi aksine apoptozun kontrolündeki defektler otoimmün hastalıklar, immün yetmezlik ve lenfoid maligniteler gibi değişik hastalıkların patogenezinde sorumlu olabilir.

İncelenen apoptoz örneklerinin hepsinde yeni baştan gen ekspresyonu gerektiği gözlenmiştir. Gerçekten de hücre intihara karar verdiğinde ekspresyonu değişen bazı genler tanımlanmıştır. Bazı genler apoptoz için elzendir, yokluklarında ölüm engellenir. Bazı genler ise ölmekte olan hücrede fazlaca eksprese olurlar (1-3,5,9). İmmün sistemde apoptozun düzenlenmesinde bu olayı hızlandıran veya bloke eden spesifik genler vardır. Apoptoz ile ilgili bu genler; ligandlar, onların reseptörleri ve sinyal iletilici molekülleri kodlarlar. Bunlar arasında lenfoid sistemde en çok üzerinde durulan ve çalışmalar yapılan bcl-2 ve Fas antijeni olmuştur. Sitokinlerin organizma için zararlı olabilecek düzeylere ulaşmasını önlemek için aktif T hücrelerinin çoğalmasının kontrol altında tutulması gerekmektedir. Bu da aktif T hücrelerinde apoptozun indüklenmesi yoluyla olmaktadır (4,12,15).

Bir grup gen hücreyi apoptozdan korumaktadır. Bunlar içinde en iyi incelenmiş olanı bcl-2'dir. Bcl-2 antiapoptotik bir gendir ve insan foliküler B hücreli lenfomalarda ekspresyonu fazladır. Apoptozu önleyen sağkalım genlerinin devamlı olarak ekspresyonu önce bu hücre popülasyonunun çok artmasına daha sonra ölümsüzleşmesine ve sonuçta malign transformasyonuna yol açmaktadır. Bcl-2'nin hücre proliferasyonu üzerine doğrudan etkisi yoktur. Ancak hücrelerin hayatta kalmalarında önemli roller üstlenir. IL-3'e bağımlı olan bazı hücreler bu sitokinin varlığında proliferer olurken, IL-3 uzaklaştırıldığında hızla apoptoza uğrayarak ölürlür. Bcl-2 14. ve 18. kromozomlar arasında bulunan protoonkojen bir gendir. Bcl-2 onkojen olarak bilinmesine karşın mitojenik etkisi zayıftır. Onkojenik özelliği apoptozu inhibe etme-

sine bağlıdır. Apoptozu bloke eden büyüme faktörlerinin yokluğunda ve kemoteropatik ajanlar, radyasyon, TNF, heat shock proteinleri, p53 ve c-myc varlığında bile hücrelerin yaşam sürelerini uzatır. IL-2, sitotoksik T lenfositlerin apoptozunu bcl-2 upregulasyonunu artırarak engeller. Birçok tümörde apoptoz oluşumunu önleyen bcl-2 geni vardır. IL-3, IL-4, IL-6 ve GM-CSF sitokinleride bcl-2 ekspresyonu yoluyla apoptozu engeller. Bcl-2 ayrıca T hücrelerini glukokortikoid, gama radyasyon, phorbol esterleri ve ionomisin gibi apoptotik sinyallerden korur. Bcl 2'nin Fas aracılı apoptozu baskıladığı da gösterilmiştir (3,7,9,10).

Gerek immün gelişme ve gerekse immün cevap sırasında büyük oranlarda mitozla çoğalan ve genetik yapıları değişmelere son derece yatkın olan lenfositlerin amaca uygun olmayanlarının, hatalı olanlarının seçiminde ve immün cevabın kontrol altına alınmasında apoptozun çok önemli yeri vardır. Birçok hücre iyonizan ışınlarla bölünme sırasında duyarlı olurken lenfositler istirahat halinde bile bu fiziksel uyarıyla interfaz ölümü olarak adlandırılan şekilde apoptozda giderler. Radyasyonun etkisiyle meydana gelen serbest radikallerin apoptozu indüklemeye görev üstlendikleri düşünülmektedir (4,6,15).

Fas/ APO-1(CD 95), apoptozun indüklenmesinde anahtar rol oynayan, timositlerde ve aktif T lenfositlerde bulunan, TNF reseptör ailesinden bir yüzey reseptörüdür. Değişik hücre tiplerine apoptotik sinyallerin geçişini sağlamaktadır. Fas ilişkili apoptoz, reseptör-ligand ilişkisi yolu ile oluşan hücre ölümüdür. TCR yolu ile alınan sinyaller ile apoptoz indüklenmekte ve Fas-Fas ligand (Fas L) moleküllerinin etkileşimi sonucu yüzeyinde Fas bulunan hücrede proteazların da aktivasyonu ile apoptoz meydana gelmektedir. Fas-Fas L etkileşimi, organizmada antijenik uyarım sonrası görülen aşırı immün aktivasyonun sonlandırılmasında ve aynı zamanda 'self reaktif lenfositlerin apoptozunda da büyük önem taşır. Fas ligandının fas molekülüne bağlanmasından sonra oluşan apoptozda ise reseptör aracılı farklı bir yolun kullanıldığı düşünülmektedir; çünkü gld/gld farelerinde aktif T lenfositlerinin apoptozu için antijen sunan hücreye ihtiyaç olmadığı gözlenmiştir. İnaktif hücrelerde ve diferansiasyonu tamamlanmış

hücrelerde apoptozu indüklemek güçtür (2,3,10,15).

Fas ve Fas ligand genlerinde spontan mutasyonlar taşıyan lpr ve gld farelerinde, fas ilişkili hücre ölümünde bozulma ve lenfositlerin birikimine bağlı olarak lenfadenopati, splenomegali, otoantikör oluşumu, hipergamaglobülinemi ve immün kompleks nefriti gibi sistemik otoimmünite bulguları ortaya çıkmaktadır (16,17).

Apoptoz için gerekli olan genlerin p53 ve protoonkojen c-myc olduğu sanılmaktadır. Protoonkojen c-myc'in bloke edilmesi TCR (T cell reseptör) aracılıklı hücre ölümünü engellemekte, ancak glukokortikoid veya radyasyonun yol açtığı hücre ölümünde herhangi bir rol oynamamaktadır. C-myc ekspresyonu bazı büyüme faktörlerinin ortamda bulunma durumlarına göre ya proliferasyonda ya da apoptozda rol almaktadır. Apoptozu engellemede rol üstlenen bcl-2 proteini bir survival faktörü olarak davranmaktadır. Bununla birlikte c-myc ekspresyonunun olduğu bazı hücrelerde p53'ünde eksprese olmasının apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Bu genlerin apoptozda olan yatkınlığı nasıl sağladıkları henüz açık değildir. Ancak bazılarının apoptozda görev alan efektör proteinlerin sentez ve aktivasyonunu etkileyerek sürece katıldığı düşünülmektedir (2,6,9).

p53'ün radyasyon ile ilişkili apoptozda rol oynadığı buna karşılık glukokortikoidler ya da TCR aracılıklı hücre ölüm yollarında ilişkisi olmadığı bilinmektedir (3-5,7). p53'ün hasarlı bir hücreyi hasar tamir edilirken G1 fazında tutmaktan sorumlu olduğu ve bu fazdan çıkmaya çalışan hücrelerde intihar yolunun aktive edildiği düşünülmektedir. IL-3, IL-6 gibi sitokinlerin ortamdan uzaklaştırılmasıyla bazı hücrelerde görülen apoptozda p53'ün aktif rol aldığı ve p53 geni defektli olan hücrelerin aynı şartlar altında apoptozda gidemediği ileri sürülmektedir (3,13).

Bununla birlikte p53'ün normal hücrelerde apoptotik süreçte rol üstlenmediği ancak proliferasyon regülasyonunun onkojen aktivasyonu gibi bazı sebeplerle bozulduğu hücrelerde apoptozu indüklediği şeklinde görüşler vardır. Ultraviyole gibi DNA hasarına yol açan ajanlar da hücrelerde p53 sentezini artırmakta ve apoptozda yol açmaktadır. DNA hasarından sonra sentezlenen bir protein olan p53, genomun korunması olarak adlandırılmak-

tadır. Çoğunlukla proteinin DNA'ya bağlanma bölgesinde bulunan zararlı mutasyonlar, p53'ün hasarlı bölgelere bağlanma kapasitesini azaltmaktadır (5,13,14).

Apoptoz İle İlişkili Dermatolojik Hastalıklar

Apoptoz birçok inflamatuvar deri hastalığının patogeneğinde rol oynadığı gibi sağlıklı deride homeostaz mekanizmaları için de gereklidir. Işık mikroskopunda keratinositler piknotik, bazofilik nükleus ve eosinofilik sitoplazmaları ile görülür. Apoptotik keratinositler histopatolojik olarak diskeratotik hücreler, "civatte cisimciği", koyu hücreler, "sunburn hücreler", colloid cisimcikleri ve satellit hücre nekrozu olarak adlandırılır (1,3, 8).

Liken planus gibi likenoid doku reaksiyonlarını içeren bir grup hastalıkta belirgin bazal keratinosit ölümü veya vakuoler değişiklik ve papiller dermide band şeklinde infiltrasyon görülür. Likenoid doku reaksiyonlarının keratinositlerin antijenik yapılarının değişmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Likenoid deri reaksiyonlarında dermal infiltratta hakim olan hücre tipinin yardımcı T lenfositleri olduğu gösterilmiştir. Bu T lenfositleri epidermise ataklar şeklinde ulaşarak bazal tabaka hücrelerinde lifefaksiyon dejenerasyonuna neden olmaktadır. Eritema multiforme, lupus eritematozus ve pitriyazis likenoides, fiks ilaç erupsiyonu ve graft versus host hastalığı (GVHH) bu grup hastalıklar içinde yer alır (1,3,9,10,18,19).

Keratinositlerin apoptozunu sağlayan çeşitli mekanizmalar vardır. Birincisi Fas L eksprese eden aktif T lenfositler, keratinositlerin yüzeyinde bulunan Fas ekspresyonu ile etkileşmesi sonucu apoptoz meydana gelir. İkincisi; granzyme adı verilen perforin ve çeşitli serin proteazları içeren granüllerin salınması ile apoptozis uyarılır. CD8+ sitotoksik T lenfositler ve NK hücreler perforin/granzyme ve Fas/Fas L yolunu kullanırken, T helper CD4 hücreleri ise Fas/Fas L yolunu tercih ederler. Ayrıca mast hücrelerinin salgıladığı TNF, keratinosit apoptozu için stimulus oluşturur. Son yıllarda insan epidermal keratinositlerinin granzyme B, perforin ve Fas L oluşturduğu ve bunların invaziv patojenlere ve immün aracılı hasara karşı epidermisi koruduğu ileri sürülmüştür (3,16).

Likenoid doku reaksiyonlarında ve psoriasisde keratinositlerin davranışı eksprese ettikleri apoptotik veya antiapoptotik genlere bağlıdır. Toksik epidermal nekroliz apoptozun en fazla olduğu hastalıktır. Psoriasisde apoptotik keratinositler, bcl-xl ekspresyonunun apoptozu inhibe etmesi nedeniyle görülmez. Psoriasisde artmış keratinosit proliferasyonu apoptotik hücre ölümündeki anormallik sonucu oluşmaktadır. Ayrıca psoriatik keratinositlerin fazla miktarda granzyme B ve FasL ekspresyonu olduğu için Fas+T hücrelerinin öldürücü etkilerine karşı dirençlidirler (1,3,11).

Apoptotik keratinositi iki veya daha fazla sayıda lenfositin sarması olarak bilinen satellit hücre nekrozu GVHH'da görülmektedir (19). Likenoid hastalıkların karakteristik bulgusu olan ve normal deride nadiren bulunan geniş apoptotik hücre fragmanları "civatte cisimciği" olarak bilinir (18). Fiks ilaç erupsiyonu gibi bazı likenoid doku reaksiyonlarında apoptotik keratinositlerin fazla miktarda tonofilamen biriktirmesiyle hücre tomurcuklanması ve fagositozu önleyen sert sellüler yapılar oluşur, bunlarda "colloid cisimciği" olarak adlandırılmaktadır. Colloid cisimcikler bazen papiller dermide eşzamanlı olarak göç ederler ve IgM antikeratin intermediate filament otoantikolarlarıyla sarılırlar (1,11).

Farelerde yapılan deneylerde steel reseptörü ve c-kit gibi sinyal proteinlerindeki defektlerin melanosit apoptozuna sekonder pigment değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir. Melanositler UV'nin indüklediği apoptozu karşı bcl-2 ekspresyonu ile korunurlar. Yüksek seviyedeki bcl-2 ekspresyonu keratinositlerde Nerve Growth Factor (NGF) tarafından sağlanır. Ultraviyole radyasyonu NGF'un parakrin sekresyonunu artırır ve böylece bcl-2 ekspresyonu ve apoptozu karşı koruma sağlanır (1,20). Melanositik nevüslerde ve malign melanomalarda bcl-2 ekspresyonu fazladır. Benign ve malign melanositik proliferasyonların çeşitli subtipleri arasında bcl-2 ekspresyonunda farklılık gözlenmemiştir. Malign melanoma ayrıca FasL eksprese eder ancak Fas antigeni negatiftir. Normal melanositlerde Fas L ekspresyonu bulunmazken, onkogenesis sırasında FasL ekspresyonunun arttığı görülmektedir (1,3,11, 21).

Kanser etyolojisinde birçok ajan-ışınım, kimyasal maddeler, virüsler- suçlanmakla birlikte

bu uyarıların hücrede kanserleşmeyi sağlarken temel hedeflerinin hücrenin genetik yapısı olduğunda fikir birliği vardır. Kanserojen uyarılarla genetik birimler değişmekte ve hücre kontrolden çıkmaktadır. Genetik yapıda hücrenin çoğalmasını teşvik eden birtakım genlerin değişime uğrayarak onkojen haline gelmesi hücrenin kontrolsüz çoğalmasına yol açar. Benzer şekilde proliferasyon ile arasında hassas bir dengenin bulunduğu farklılaşma genlerindeki değişimler hücrenin farklılaşma özelliğinin kaybolması ve olgunlaşmasının durması ile açıklanır. Son yıllarda hücrenin hasara uğradığı veya birtakım özel sinyalleri aldığı zaman kendi kendini yok etmede kullandığı apoptozis genleri kanser patogenezinde önemli olduğu gündeme gelmeye başlamıştır.

Apoptozu engelleyen bazı genlerin onkolojik sürecin erken basamaklarında olaya karışarak bu hücrelere hayatta kalma avantajı sağladıkları gösterilmiştir. Bazı genlerin fazla miktarda ekspresyonu hücrelere prekanseröz özellik vermekte ve diğer kanserojen hücrelere maruz kaldıklarında kanserleşmeye zemin hazırlamaktadır (1,2,4,10, 12,22). Dış mitokondrial zar, çekirdek ve endoplazmik zarlara bağlı olarak bulunduğu gösterilen bcl-2 geninin onkolojik sürece katkısı lipid peroksidasyonunu engelleyerek hücrenin hayatta kalmasına yardımcı olduğu ileri sürülmüştür. Normal şartlar altında apoptozun gelişmesine katkıda bulunan p53 geninin mutasyona uğrayarak düşük düzeyde eksprese olması veya bu genin ürününün transforme edici proteinler tarafından etkisiz hale getirilmesi sonucunda bu hücrelerin apoptoza gitmeden birikeceği ve malign olaya zemin teşkil ettiği düşünülmektedir.

Skumöz hücreli karsinoma ve keloidde p53 genlerindeki mutasyonlar arasındaki ilişki iyi bilinmemektedir. PUVA tedavisi uygulanabilecek hastalar için deri kanseri gelişmesi olası kişileri belirlemek amacıyla görünüşte sağlıklı olan derinin p53 mutasyon profilini çıkarmak mümkün olabilir. Ayrıca p53'ün insan papilloma virüsü tarafından üretilen E6 proteini tarafından inaktive edilmesi nedeniyle, PUVA'nın yol açtığı bağışıklık baskılanmasının HPV enfeksiyonuna ve skumöz hücre karsinoma eğilimi artırdığı öne sürülmektedir. DNA replikasyonundan önce UV'nin indüklediği genetik mutasyonun kalıcı olabileceği için keratinositlerin

apoptoz yoluyla elimine olması malignensi açısından koruyucu bir mekanizmadır (1, 11, 12, 22).

Apoptozis pilomatriksoma, keratoakantoma, Bowen hastalığı, skuamöz hücreli karsinoma, malign melanoma, infantil myofibromatozis ve merkel hücreli karsinomanın parsiyel veya komplet spontan regresyonunda etkin rol oynamaktadır. Fas ilişkili lenfosit apoptozu malignensilerde spontan regresyondan sorumludur. Bazal hücreli karsinoma da bazen yoğun apoptoz gelişmesine bağlı olarak spontan regresyon gösterebilir. Bazal hücreli karsinomada spontan regresyonun bcl-2'nin yetersiz ekspresyonu nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (1, 3, 11, 23-26).

Apoptozun başlamasını geciktiren proinflatuar sitokinler relatif olarak hayat süreleri kısa olan nötrofil, eosinofil ve monositlerin ömürlerini uzatabilmektedir. Örneğin; eosinofiller IL-5 tarafından korunurken, TGF- β eosinofil apoptozunu hızlandırır. Atopik dermatit ve psoriasisde monositlerin apoptozunu GM-CSF, hipereozinofilik sendromda ise eozinofillerin apoptozunu IL-5 sitokini engellemektedir (1,3).

Apoptozun skatrisyel alopesi, alopesia areata, telogen effluvium, androgenetik alopesi, radyasyon ve sitotoksik ilaçların indüklediği alopeside önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Alopesia areatada anagen kıl folikülleri hızlı bir şekilde ansızın erken katagen faza geçerler. Normal katagen fazda apoptotik hücreler dış kök kılıfında seyrek olarak bulunur ve hızlı bir şekilde ortadan kaldırılır. Alopesi areatada ise apoptotik hücreler dış kök kılıfında ve dermal papillada gruplar halinde çok sayıda bulunur. Apoptoz dermal papillalarda CD8 + T sitotoksik lenfositleri aracılığıyla gelişmektedir (1,3,28). Lidner ve arkadaşları alopesilerde katagen fazda apoptoz gelişmesinde önemli rolü olan yüksek endonükleaz aktivitesini göstermişlerdir (27).

Çeşitli virüsler konakçı hücre savunma mekanizmalarını değiştirirler. Pox virus serine proteaz gibi potent inhibitör madde sentezleyerek apoptozu inhibe etmektedir. EB virusu bcl-2 ekspresyonunu indükleyerek latent bir enfeksiyon oluşturur. HPV, p53 degradasyonunu stimüle eden ve konakçı hücre apoptozunu artıran E6 faktörünü eksprese etmeleri nedeniyle malign olaylara yatkınlık oluşturur (1,3,29).

Son yıllarda üzerinde çok çalışılan bir diğer konu da HIV-I enfeksiyonunda ortaya çıkan kalitatif ve kantitatif CD4+ yardımcı T lenfositleriyle apoptozun ilişkisidir. HIV enfekte kişilerin CD4+T hücre deplesyonunda Fas-Fas L sisteminin direkt etkisinin olduğunu gösteren kanıtlar vardır (2,3,4,12).

Yara iyileşmesinde fibroblastların ve endotelial hücrelerin yoğun apoptozu hipertrofik skar, keloid ve pyojenik granuloma gibi patolojik yara iyileşmelerine neden olabilmektedir (1,30).

Sgonc ve arkadaşları, fibrotik deri lezyonları ile karakterize skleroderma da hayvansal deneylerde erken inflamatuvar fazda belirgin olarak endotelial hücrelerin apoptoza gittiğini saptamıştır (31). Sistemik Lupus Eritematosus'da (SLE) artmış apoptozun hücre dışı nükleer antigenlerin kaynağı olabileceği düşünülmüştür. Anormal apoptoz ile hücre dışına salınan bu nükleer antigenlerin immün cevap ve immün kompleks oluşmasına neden olduğu öne sürülmüştür. Fakat son zamanlarda lpr/lpr farelerde yapılan çalışmalarda lupustaki temel patolojinin fas genindeki mutasyon olduğu gösterilmiş ve SLE hastalarında random mutasyonu olan, önceden anormal aktivasyon kazanmış T hücrelerinin; belki de azalmış apoptoza bağlı olarak mevcudiyetini devam ettirdiği öne sürülmüştür. Fas antigeninin SLE patogenezindeki rolü henüz tam açıklanmamış olmakla beraber diğer otoimmün hastalıklar ile karşılaştırıldığında SLE'li hastalarda periferik T lenfositlerinde Fas ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (32).

Şahin ve arkadaşları PUVA tedavisinin Mikozis fungoides lezyonlarındaki lenfositlerin c-myc ve bcl-2 ekspresyonlarını ve proliferatif indekslerini azalttığını ve p53 geninin Mikozis fungoides'in ileri evrelerinde arttığını saptamışlardır. Ancak apoptozla ilişkisini bulamamışlardır (33).

Nakamura ve arkadaşları Behçet hastalarının periferik kan lenfositlerinde Fas antigen ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında CD8+T hücrelerinde Fas ekspresyonunun arttığını saptamışlardır. Aktif üveoretiniti olan hastalarda CD4+T hücrelerinde fas ekspresyonunun yeterliliği nedeniyle bu hücrelerin apoptoza gidemediğini bu nedenle hastalığın kronikleştiğini düşünmüşlerdir (34).

Moraco ve arkadaşları ekstrakorporal fotokemoterapinin kutanöz T hücreli lenfomalarda etkili bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmişlerdir. Ekstrakorporal kemoterapi monositlerden yoğun şekilde IL-6, IL-12 ve TNF- α salınmasını sağlamaktadır. Bu sitokinlerin konakçı antitümoral cevapta rol aldıkları ve apoptoz yoluyla tümör hücrelerinin öldüğü düşünülmüştür. Tedaviden sonra histopatolojik incelemede lenfosit hücre infiltratlarında ve hücre proliferasyonunda belirgin azalma, apoptotik cisimlerde ise belirgin artma görülmüştür (35).

Bratton ve arkadaşları kronik atopik dermatitli olgularda Staph Aureus ekzotoksininin (Toksik şok sendromu toksin-1) süperantijen olarak rol oynadığını ve in vitro olarak monositlerden GM-CSF salınımını artırdığını dolayısıyla monosit-makrofaj apoptozunu inhibe ederek hastalığın kronikleşmesine neden olduğunu düşünmüşlerdir (36).

Chisiki ve arkadaşları Bowen karsinomalı bir olguda altı hafta sonra lezyonun klinik ve histopatolojik olarak apoptoz aracılığıyla spontan regrese olduğunu ileri sürmüşlerdir. İmmünohistokimyasal yöntemle primer lezyonda apoptotik Fas antigeniyle kuvvetli ekspresyon, antiapoptotik Bcl-2 ve Mcl-1 antigenleriyle negatif boyanma tespit etmişlerdir. Regrese olan lezyonda Fas antigen ekspresyonunu yok denecek kadar az olması regresyonda Fas ilişkili apoptozun rol aldığını düşündürmüştür (23). Apoptozun ilişkili olduğu deri hastalıkları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Apoptoz kanser hücrelerinin yok edilmesinde de önemli rol oynamaktadır. Birçok antineoplastik ajanın etkilerini apoptoz aracılığıyla gerçekleştirdiği bilinmektedir. Antikanser ilaçlar hedef hücrelerde doğrudan hücre hasarına neden olarak bu hücrelerin apoptotik süreci devreye sokması suretiyle hücreleri ölüme götürmektedir. Apoptoz sayesinde ilacın letal etkisine karşı direnç gelişmesi mümkündür (1,37).

Paclitexol-Taxol; malign melanomada apoptozu indükleyerek etkili olmaktadır ve özellikle p53 mutasyonu olan neoplastik hücrelere etkilidir. Betulinik asid tedavisinde melanoma hücrelerinin apoptoz yoluyla ortadan kalkmalarını sağlamaktadır. PUVA tedavisi mikozis fungoides ve psoriasis gibi hastalıklarda keratinositlere zarar vermeden sadece lenfositlerde apoptozu indüklemekte, UVB

Tablo 1. Apoptoz ile ilişkili deri hastalıkları

	Apoptoz ↓	Apoptoz □
İnflamatuvar deri hastalıkları	Psoriasis	Liken planus Lupus eritematozus Fiks ilaç erupsiyonu Eritema multiforme Toksik epidermal nekroliz Graft versus host hastalığı
Tümörler	Bazal hücreli karsinoma Skvamöz hücreli karsinoma Melanoma Kutanöz T hücreli lenfoma	Basal hücreli karsinoma Keratoakantoma Bowen hastalığı Merkel hücreli tümör
Viral enfeksiyonlar	Verruka plana EB virüs enfeksiyonu	AIDS Herpes virus enfeksiyonu
UV		"Sunburn"
Otoimmün hastalıklar	SLE Sjögren sendromu	Skleroderma
Yara iyileşmesi	Keloid	
Alopesi		Androjenetik alopesi Alopesi areata İlaçların oluşturduğu alopesi

tedavisi ise keratinositlerden IL-7 salınımını azaltarak ve dendritik epidermal T lenfositlerde azalmaya neden olarak etkili olmaktadır (1).

Apoptozun söz konusu olduğu fizyolojik ve fizyopatolojik durumlar yapılan çalışmalarla gün geçtikçe artmaktadır. Apoptoz organizma için son derece ekonomik bir süreçtir ve çevresindeki dokular içinde son derece zararsızdır. Günümüzde birçok hastalığın gelişiminde apoptozun rolünün açıklık kazanması ve bu hastalıkların tedavisinde aşamalara sebep olabileceği ümit edilmektedir.

KAYNAKLAR

- Raskin CA. Apoptosis and cutaneous biology. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 885-96.
- Carsin DE, Ribeiro JM. Apoptosis and disease. *Lancet* 1993; 341:1251-54.
- Teraki Y, Shiohara T. Apoptosis and the skin. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 413-25.
- Rudin CM, Thompson CB. Apoptosis and disease: Regulation and Clinical Relevance of Programmed Cell Death. *Ann Rev Med* 1997; 48: 267-81.
- Aydınluğ O. Programlı Hücre Ölümü ve Apoptoz. *MN Klinik Bilimler* 1995; 5: 137-40.
- Kerr JFR, Whyllie AH, Currie AR. Apoptosis. A basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-57.
- Manjo G, Joris I. Apoptosis, oncosis and necrosis. *Am J Pathol* 1995; 146:3-15. Kerr JFR, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. *Cancer* 1994; 73: 2013-26.
- Weedon D. Apoptosis: its nature and implications for dermatopathology. *Am J Dermatopathol* 1979; 1: 133-44.
- Haake AR, Polakowska RR. Cell Death by Apoptosis in Epidermal Biology. *J Invest Dermatol* 1993; 101:107-12.
- Kerr JFR, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. *Cancer* 1994; 73:2013-16.
- Paus R, Rosenbach T, Haas N et al. Patterns of cell death: the significance of apoptosis for dermatology. *Exp Dermatol* 1993; 2: 3-11.
- Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456-62.
- Harris CC. P53: at the crossroads of molecular carcinogenesis and risk assesment. *Science* 1993; 262: 1980-81.
- Henseleit U, Zhang J, Wanner R et al. Role of p53 in UVB-induced apoptosis in human HaCaT keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 722-7.
- Berke G. The CTL's kiss of death. *Cell* 1995; 81: 9-12.
- Hill LL, Ouhtit A, Loughlin SM et al. Fas ligand: a sensor for DNA damage critical in skin cancer etiology. *Science* 1999;285.898-900.
- Van Parijs L, Abbas AK. Role of Fas mediated cell death in the regulation of immun responses. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 355-61.
- Inachi S, Mizutani H, Shimizu M. Epidermal apoptotic cell death in Erythema Multiforme and Stevens-Johnson Syndrome. *Arch Dermatol* 1997; 133: 845-9.

19. Langley RGB, Walsh N, Nevill T et al. Apoptosis is the mode of keratinocyte death in cutaneous graft versus host disease. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:187-90.
20. Koh HK, Geller AC, Miller DR et al. Prevention and Early Detection strategies for Melanoma and Skin Cancer. *Arch Dermatol* 1996; 132: 436-43.
21. Chang CH, Tsai RK, Chen GS et al. Expression of bcl-2, p53 and Ki-67 in arsenical cancers. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 457-62.
22. Brash DE, Ponten J. Skin Precancer. *Cancer Surv* 1998; 32: 69-113.
23. Chisiki M, Kawada A, Akiyama M et al. Bowen's disease showing spontaneous complete regression associated with apoptosis. *Br J Dermatol* 1999; 140: 939-44.
24. Kuligowski M, Dabrowski JH, Jablonska S. Apoptosis in Bowen's Disease. *Am J Dermatopathol* 1989; 11; 13-21.
25. Morales-Ducret CRJ, Van de Rijn M, LeBurn DP et al. Bcl-2 expression oprimary malignancies of the skin. *Arch Dermatol* 1995; 131: 909-12.
26. Saenz-Santamaria MC, Reed JA, McNutt S et al. Immunohistochemical expression of Bcl-2 in melanomas and intradermal nevi. *J Cutan Pathol* 1994; 21: 393-7.
27. Linder G, Botchkarev VA, Bochkarev NV et al. Analysis of apoptosis during hair follicle regression (catagen). *Am J Pathol* 1997; 151: 601-9.
28. Tobin DJ, Fenton DA, Kendall MD. Cell Degeneration in Alopecia Areata. *Am J Dermatopathol* 1991;13: 248-56.
29. Morris JD, Eddleston AL, Crook TJ. Viral infection and cancer. *Lancet* 1995 ;346: 754-8.
30. Appleton I, Brown NJ, Willoughby DA. Apoptosis, necrosis and proliferations: possible applications in the etiology of keloid. *Am J Pathol* 1996; 75: 1441-7.
31. Sgonc R, Gruschwitz MS, Dietrich H et al. Endothelial cell apoptosis is primary pathogenic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma. *J Clin Invest* 1996; 98: 785-92.
32. Sakata KM, Sakata A, Vela-Roch N et al. Fas (CD 95)-transduced signal preferentially stimulates lupus peripheral T lymphocytes. *Eur J Immunol* 1998 ; 28: 2646-60.
33. Şahin S, Bükülmez G, Sungur A ve ark. Mikozis Fungoideste Onkogen-Apoptozis-Proliferasyon ilişkisi ve Puva tedavisinin bu mekanizma üzerindeki etkinliğinin araştırılması. XIV. Prof. Dr. A. Lütü Tat Simpozyumu 17-21 Ekim 1999. Program ve Özet Kitabı.
34. Nakamura S, Sugita M, Matoba H et al. Insufficient expression of Fas antigen on helper T cells in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 174-6.
35. Miracco C, Rubegni P, Aloe G et al. Extracorporeal photochemotherapy induces apoptosis of infiltrating lymphoid cells in patients with mycosis fungoides in early stages. A quantitative histological study. *Br J Dermatol* 1997; 137: 549-57.
36. Bratton DL, May KR, Kailey JM et al. Staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 inhibits monocyte apoptosis. *Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 895-900.
37. Heenen M, Laporte M, Noel JC et al. Methotrexate induces apoptotic cell death in human keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 240-5.