



Mevcut sayıya ait içindekiler listesine [DergiPark](#) üzerinden ulaşılabilir

## Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi

Dergi web sayfası: [dergipark.org.tr/tr/pub/sufefd](http://dergipark.org.tr/tr/pub/sufefd)



### Derleme Makale

## Apoptozis

Derya Okuyan <sup>a,1\*</sup>

<sup>a</sup> Laborant ve Veteriner Sağlık Pr., Susurluk Meslek Yüksekokulu, Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi, Bandırma, Türkiye, [ror.org/02mtr7g38](mailto:ror.org/02mtr7g38)

### MAKALE BİLGİSİ

#### Makale Geçmişi

Geliş 27 Kasım 2022  
Revizyon 13 Mart 2023  
Kabul 30 Mart 2023

#### Anahtar Kelimeler

Programlanmış hücre ölümü  
Kanser  
Ekstrinsik yolak  
İntrinsik yolak

### ÖZ

Apoptoz, programlı hücre ölümü olarak bilinen enerji gerektiren fizyolojik bir süreçtir ayrıca apoptoz embriyolojik gelişim ve erişkin dokuların devamlılığında kritik rol oynar. Programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptoz, organizmanın ihtiyaç duymadığı, biyolojik görevini tamamlamış ya da hasarlı hücreleri genetik düzeyde de kontrol ederek yok eden bir mekanizmadır. Apoptoz hızının bozulduğu, yavaşladığı veya arttığı durumlarda çeşitli hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Apoptosis süreci genotoksik stres gibi hücre içinden gelen sinyaller veya ligandların hücre yüzeyi ölüm reseptörlerine bağlanması gibi dışsal sinyaller tarafından tetiklenebilir. Apoptosis mekanizması, çeşitli proteinleri ve molekülleri içerir. Apoptotik hücre ölümü mekanizmasındaki kuralsızlaştırma, kanserin ayırt edici özelliğidir. Apoptoz değişikliği sadece tümör gelişimi ve ilerlemesinden değil, aynı zamanda tedavilere karşı tümör direncinden de sorumludur. Şu anda klinik onkolojide kullanılan çoğu antikanser ilacı, kanser hücresi ölümünü tetiklemek için bozulmamış apoptotik sinyal yollarından yararlanır. Bu derlemede, apoptosisin tümör indükleyici ve ayrıca tümör baskılayıcı genlerdeki etkileri ve kanserdeki fonksiyonel özellikleri genel hatlarıyla ifade edilmiştir.

### Review Article

## Apoptosis

### ARTICLE INFO

#### Article History

Received 27 November 2022  
Revised 13 March 2023  
Accepted 30 March 2023

#### Keywords

Programmed cell death  
Cancer  
Extrinsic pathway  
Intrinsic pathway

### ABSTRACT

Apoptosis is an energy-requiring physiological process known as programmed cell death, and apoptosis plays a critical role in embryological development and maintenance of adult tissues. Apoptosis, known as programmed cell death, is a mechanism that controls and destroys cells that the organism does not need, that have completed their biological task or that are damaged at the genetic level. Various diseases occur when the rate of apoptosis is impaired, slowed down or increased. The apoptosis process can be triggered by intracellular signals, such as genotoxic stress, or by extrinsic signals, such as ligands binding to cell surface death receptors. The mechanism of apoptosis involves various proteins and molecules. Deregulation in the mechanism of apoptotic cell death is the hallmark of cancer. Apoptosis alteration is responsible not only for tumor development and progression, but also for tumor resistance to treatments. Most anticancer drugs currently used in clinical oncology exploit intact apoptotic signaling pathways to induce cancer cell death. In this review, the effects of apoptosis on tumor-inducing and tumor suppressor genes and its functional properties in cancer are outlined.

\* Sorumlu Yazar

E-posta adresleri: [dokuyan@bandirma.edu.tr](mailto:dokuyan@bandirma.edu.tr) (D. Okuyan)

<sup>1</sup> ORCID: 0000-0001-6758-8556

Doi: [10.35238/sufefd.1210651](https://doi.org/10.35238/sufefd.1210651)

E-ISSN: 2458-9411

## Atıf / Cite as

Okuyan, Derya. "Apoptozis". *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi* 49 (1) 2023, 1-10.  
10.35238/sufefd.1210651

## Makale Bilgisi Article Information

### Makale Türü Article Type

Derleme Review

### Geliş Tarihi Date Received

27 Kasım 2022 27 November 2022

### Revizyon Tarihi Date Revised

13 Mart 2023 13 March 2023

### Kabul Tarihi Date Accepted

30 Mart 2023 30 March 2023

### Yayın Tarihi Date Published

10 Nisan 2023 10 April 2023

### Değerlendirme Review Process

İki Dış Hakem, Çift Taraflı Körleme Two External Reviewers, Double-Blind Peer Review

### Etik Beyan Ethical Statement

Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur (Derya Okuyan). It is declared that scientific and ethical principles have been followed while carrying out and writing this study and that all the sources used have been properly cited (Derya Okuyan).

### İntihal Kontrolü Plagiarism Check

Bu makale, iTenticate yazılımı ile taranmış ve intihal tespit edilmemiştir. This article has been scanned with iTenticate Software and no plagiarism detected.

### Çıkar Çatışması Conflict of Interest

Yazarlar, bu makalede bildirilen çalışmayı etkiliyor gibi görünebilecek bilinen hiçbir rakip mali çıkarları veya kişisel ilişkileri olmadığını beyan ederler. The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

### Finansman Funding

Bu araştırmayı desteklemek için dış fon kullanılmamıştır. No external funding has been used to support this research.

### Telif Hakkı & Lisans Copyright and License

Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları CC BY-NC 4.0 lisansı altında yayımlanmaktadır. Authors own the copyright of their work published in the journal and their work is published under the CC BY-NC 4.0 license.

## 1. Giriş

Apoptoz, sıkı bir şekilde düzenlenmiş ve evrimsel olarak korunan bir hücre ölüm programını olarak tanımlanır. Embriyogenez ve yetişkin doku homeostazi gibi normal fizyolojik süreçlerde temel mekanizma olarak çalışmaktadır, ancak aynı zamanda bir tümör baskılayıcı rolüyle de ünlüdür. Apoptoz, onarılamaz DNA hasarlarına neden olan sitotoksik ilaçlar veya radyoterapi gibi birçok uyarana, enfeksiyona veya hasara verilen normal fizyolojik hücre ölümü yanıtıdır (Green, 2018). Apoptoz mekanizması karmaşıktır ve birçok sinyal yolunu içerir; bir hücrede kaspaz aracılı İntrinsik (dışsal) veya Ekstrinsik (içsel) yollar regüle edilmektedir. Her iki yol da efektör, apoptotik kaspazları aktive etmek için birleşir ve sonuçta morfolojik ve biyokimyasal hücrel değişikliklere neden olarak apoptozun başlamasına neden olur (Wong, 2011).

Doğal olarak meydana gelen hücre ölümü mekanizması, karmaşık çok hücreli organizmalarda göze çarpmayan, ancak yaygın bir olaydır ve ilk olarak 19. yüzyılda anatomistler ve embriyologlar tarafından fark edilmiştir (Clarke ve Clarke, 1996; Lockshin ve Zakeri, 2001). Ancak 1972'de Kerr ve arkadaşlarının apoptoz üzerine ufuk açıcı bir makale yayınlanmalarıyla apoptoz tanımı ilk defa yapılmış oldu. Kerr ve arkadaşları programlanmış ve kontrollü hücre ölümünün önemini ve morfolojik değişimleri vurguladılar. Önerdikleri bu aktif ve doğal ölümün, hayvan hücresi popülasyonlarının düzenlenmesinde mitozun tamamlayıcı ama zıttı olarak çalıştığını belirlediler (Kerr ve ark., 1972).

Proapoptotik ve anti-apoptotik proteinler arasındaki denge, hücrenin apoptoza girip girmediğini belirlemek için önemli bir anahtar noktadır. Prekanseroz lezyonlarda DNA hasarının bir sonucu olarak apoptozun indüklenmesiyle potansiyel olarak zararlı hücreleri uzaklaştırılarak kanser hücrelerinin çoğalarak büyümesini engeller (Fulda, 2009; Plati ve ark., 2008). Bu nedenle apoptozun deregülasyonu kanserin ayırt edici özelliklerinden biri olarak kabul edilir (Hanahan ve ark., 2011). Apoptotik dirençle ilgili molekülleri hedef alan terapötik stratejiler bu nedenle kanser hücrelerinin apoptoza duyarlılığını geri kazandırmayı hedefler (Fulda, 2015; Gimenez-Bonafe ve ark., 2009).

### 1.1. Morfolojik ve biyokimyasal değişimler

Morfolojik açıdan apoptotik hücrelerde karakteristik olarak sitoplazmik hücre büzüşmesi, plazma zarının tomurcuklanması, membranın hücre dışı tarafına fosfatidilserinlerin (PS) toplanması, kromatin yoğunlaşması ve DNA parçalanması gibi özellikler gösterir (Hacker, 2000; Saraste ve Pulkki, 2000). Plazma zarı bütün bu işlemler boyunca sağlamdır. PS'nin hücre zarının dış katmanına ekspresyonu, ölü hücrelerin makrofajlar tarafından erken tanınmasına izin vererek proinflamatuvar hücrel bileşenlerin salınımı olmadan fagositoza neden olur (Hengartner, 2000). Apoptozun sonraki aşamaları ise zar yapısının değişimi, sitoplazmik organellerin modifikasyonu ve zar bütünlüğünün kaybolmasıdır (Kroemer ve ark., 2005).

Apoptik süreç, kaspazlar (aspartat spesifik sistein proteazlar) olarak bilinen özel bir proteaz ailesi tarafından regüle edilir (Li ve Yuan, 2008). Kaspazlar, apoptoz başlatıcıları (kaspaz-2, -8, -9 ve -10, apoptotik yolun başlangıcından birincil olarak sorumludurlar) ve hücre ölümünün yürütücüleri (kaspaz-3, -6 ve -7, hücrel bileşenlerin parçalanmasından sorumlu) olarak apoptoz mekanizmasının temel proteinleridir (Thomberry ve

Laxebnik, 1998). İnaktif proteinler (zimojenler veya pro-kaspazlar) olarak üretildikten sonra, başlatıcı kaspazlar, spesifik adaptör molekülleri ile etkileşime girerek aktive olurlar. Apoptoz bu nedenle biyokimyasal terimlerle kaspaz aracılı hücre ölümü şekli olarak da tanımlanabilir (Nicholson, 1999). Başlatıcı kaspazlar aktive edildikten sonra apoptotik hücre bölünmesiyle sonuçlanması için diğer kaspazlarında aktivasyonu sağlar (Stennicke ve Salvesen, 2000). Kaspaz aktivitesi ile kromatin yoğunlaşması, plazma membran asimetrisi ve hücrel kabarma gibi morfolojik değişimler başlar. Hem mitokondriyel yolak olan intrinsik yolak hem de ölüm reseptörü yolağı olan ekstrinsik yolakta proteolitik aktivite kaspazlar tarafından başlatılır ve devamında morfolojik değişimleri indükleyen, DNA ve hücrel yapıların degrades olmasına neden olan kaspaz-3, -6 ve -7 kompleksi oluşur (Degterev, 2003).

Apoptotik kaskatlar birçok yolağı etkilemektedir. Kaskatların bir kısmı intrinsik transkripsiyonel regülasyonu veya ekstrinsik ölüm sinyalleri ile indüklenirken, bazı kaskatlar da ise sitokrom c salınımı veya proapoptotik faktör birikimi gerçekleşmektedir. Bu anlamda kaskatlar (1) İnflamatuvar kaspazlar: Kaspaz 1, -4, -5, -11, -12, -13 ve -14, uzun bir prodomain içerirler ve inflamatuvar yanıtta görevlidirler. (2) Başlatıcı kaspazlar (initiator): Kaspaz 2, -8, -9 ve -10, monodimer olarak sentezlenen prokaspazların aktifleşmesi için dimerizasyon gereklidir. (3) İnfazcı Kaspazlar (efektör; executioner, effector): Kaspaz 3, -6, ve -7, başlatıcı kaspazlardan sonraki basamaklarda görev alırlar (Bose, 2015).

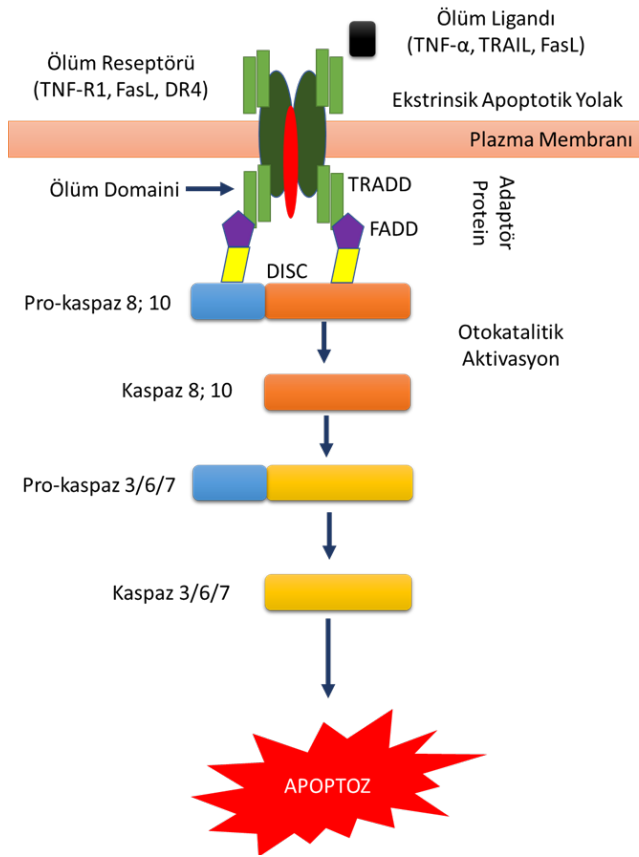
### 1.2. Ekstrinsik apoptotik yolak

Memelilerde kaspaz aracılı apoptozun iki ana yolağı vardır. Ekstrinsik veya ölüm reseptör aracılı yolak doku homeostazının korunmasında, özellikle bağışıklık sisteminde temel bir rol oynarken, İntrinsik, mitokondriye bağımlı yolak ise DNA hasarına neden olan hücre dışı sinyallere yanıt olarak yaygın olarak kullanılır, stres faktörleri ile indüklenir (Danial ve Korsmeyer, 2004).

Ölüm reseptörleri yapısal olarak, apoptozu indükleyen sinyalleşmede kritik rol oynayan ölüm domaini (ÖD) olarak adlandırılan hücre içi protein-protein etkileşim domaini tarafında regüle edilir (Fulda, 2003). En iyi karakterize dilmış ölüm reseptör ve ligand sinyalleri; TNFR1-TNFA, FAS (CD95, APO-1)-FasL, TRAILR1 (DR4)-TRAIL, TRAILR2 (DR5)-TRAIL'dir. Ligand ve ölüm reseptörü etkileşime girdikten sonra sitoplazmik domainde konformasyonel değişikliğe neden olur (Guicciardi ve Gores, 2009). Bu etkileşiminden sonra başlatıcı prokaspaz-8 ve/veya -10'u aktif hale gelerek ölüme neden olan sinyal kompleksinin (DISC) oluşumunu ve ardından diğer prokaspazların aktif hale gelmesine neden olur. Bu reaksiyon apoptozu aktive eder (Boatright ve Salvesen, 2009; Guicciardi ve Gores, 2009; Zhou ve ark., 2017). Sonuç olarak, aktive edilmiş kaspaz-8 ve kaspaz-10, kaspaz-3, kaspaz-6 ve kaspaz-7'yi parçalayıp aktive ederek apoptozu başlatır (Brentnall ve ark., 2013) (Şekil 1).

Ekstrinsik yolunun en önemli bileşenlerinden TNF reseptör ailesi, sisteinden zengin hücre dışı domainleri ve hücrenin dışından içeriye doğru uzanan ölüm sinyaline sahip apoptotik en önemli moleküllerden birisidir (Papenfuss ve ark., 2008). Temel olarak ligand bağlanması, ölüm domainlerinin bir araya gelmesi, kaspaz-8 ve kaspaz-10'un

aktivasyonu ile sonuçlanan dimerizasyona neden olur (Wang ve ark., 2001).

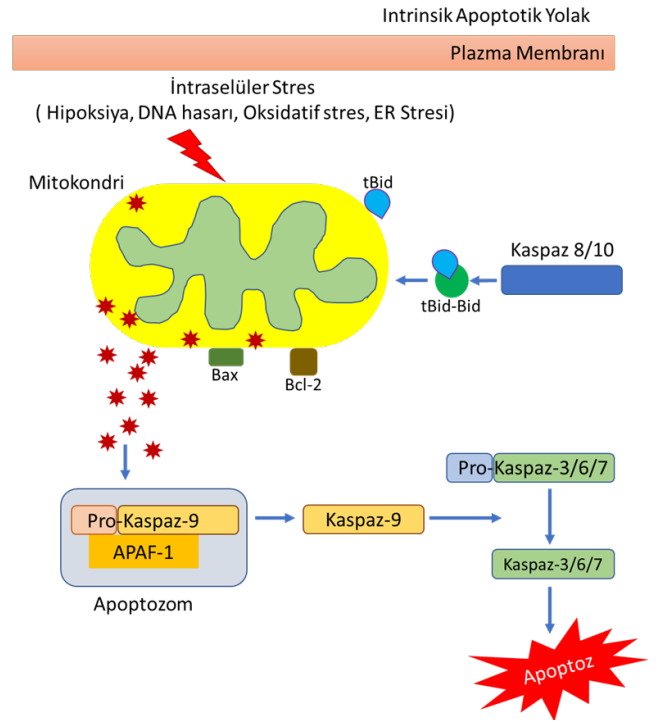


Şekil 1. Ekstrinsik apoptotik yolak.

### 1.3. İntrinsik apoptotik yolak

İntrinsik apoptotik yolak (mitokondriye bağımlı), farklı stres koşullarına (ışın tedavileri, kemoterapötik ajanlarla tedavi, vb.) yanıt olarak mitokondriyal düzeyde hücre içi sinyaller aracılığıyla gerçekleşir (Green ve Kroemer, 2004). Onarılamaz DNA hasarı, hipoksi, aşırı yüksek sitozolik Ca<sup>+</sup> konsantrasyonları, endoplazmik retikulum (ER) stresi ve şiddetli oksidatif stres gibi iç uyaranlar, intrinsik mitokondriyal apoptotik yolağın başlatılmasının bazı tetikleyicileridir (Kroemer ve ark., 2007).

İntrinsik apoptotik yolağın en önemli ailesi Bcl ailesinin üyeleridir. Pro veya antiapoptotik proteinler olarak bilinen Bcl ailesi proteinleri mitokondriyal membranda bulunan, intrinsik apoptotik yolağın anahtar araçlarıdır (Kashyap ve ark., 2019; Tait ve Green, 2010). Aktiviteleri ile mitokondriyal membran bozulmasına neden olurlar ve ardında sitoplazmada sitokrom c serbest bırakılır. Sitoplazmaya salınan sitokrom c, apoptotik proteaz aktive edici faktör 1 (APAF1) ve prokaspaz 9 ile apoptozom adı verilen bir kompleks oluşturur (Acehan vd., 2002; Cain vd., 2002; Shiozaki vd., 2002). Bu kompleks, prokaspaz-9'u kaspaz 9'a dönüştürür ve daha sonra kaspaz-3, -6 ve -7 öldürücü kaspazları aktive ederek hücre apoptozunu indükler (Danial ve Korsmeyer, 2004; Kuribayashi ve ark., 2006; Shiozaki ve Shi, 2004; Slee ve ark., 1999; Wang ve Youle, 2009) (Şekil 2).



Şekil 2. İntrinsik apoptotik yolak.

### 1.4. B hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) ailesi proteinleri

İntrinsik apoptotik yolak B hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) ailesi tarafından regüle edilir. Bu protein ailesi, mitokondriyal zar dış zar geçirgenliği (MOMP) değişimini kontrol eden hem pro-apoptotik hem de anti-apoptotik intrinsik yolları düzenler (Giam ve ark., 2008). Bu nedenle, Bcl-2 proteinleri intrinsik apoptotik yolda en önemli "apoptotik anahtar" olarak görev alır (Adams ve Cory, 2007).

Bcl-2 (B hücreli lösemi/lenfoma-2) ailesi (1) Anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-xl, Bcl-w, Mcl-1 ve BFL-1/A1); (2) Pro-apoptotik (Bax, Bak ve Bok); (3) Yalnızca proapoptotik BH3 (Bad, Bid, Bik, Bim, BMF, HRK, Noxa ve PUMA) olmak üzere üç gruba ayrılır. Apoptoz aktivasyonu anti-apoptotik ve pro-apoptotik proteinler arasındaki dengeye bağlıdır (Shamas-Din ve ark., 2013).

Anti-apoptotik protein aile üyelerinden Bcl-2 ve Bcl-xl, programlanmış hücre ölüm mekanizmasına karşı çalışır ve mitokondriyal yolağını inhibe eder (Tsujimoto, 1998). Bcl-2 ailesi proteinleri, mitokondri membranının dış kısmında bulunur ve sitokrom c'nin membrandan salınmasını engelleyerek apoptoz sürecini baskılar (Kale ve Ark., 2018). Bugüne kadar beş farklı anti-apoptotik olarak çalışan protein keşfedilmiştir; Bcl-2, Bcl-xl, miyeloid hücre lösemi dizisi 1 (Mcl-1), Bcl-w ve BFL-1/A1. Bu üyelerin hepsinde ortak olarak dört farklı Bcl-2 homoloji domaini (BH1-BH4) bulunur (Shamas-Din ve ark., 2013). Kanser hücrelerinde anti-apoptotik proteinlerin ifadesi düzensiz ve bu düzensiz ifade seviyesi tümör gelişiminde aktif olarak rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, renal karsinom hastalarının Bcl-2 ve Bcl-xl ekspresyonlarının yüksek olduğu ve bu durumda apoptozun inhibe edildiği gösterilmektedir (Fernald ve Kurokawa, 2013). Yine farklı bir çalışmada, prostat adenokarsinom hastalarında anti-apoptotik protein ailesi üyelerinden Bcl-2, Bcl-X ve Mcl-1'in yüksek seviyelerde ifade olduğu ve bu durumda özellikle agresif tümör dokularında daha dikkat çekici oldu gösterilmiştir. Bu çalışmanın bulguları, Bcl-2 gen ailesinin prostat kanserlerinin ilerlemesi sırasında yüksek ekspresyona sahip olduğunu ve bunun

tedavi başarısızlığının nedeni olabileceğini düşündürmektedir (Krajewska ve ark., 1996).

Miyamoto ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Bcl-2, Bcl-XL ve Mcl-1 gibi anti-apoptoz molekülleri ile Bax ve Bcl-Xs gibi proapoptotik moleküller arasındaki dengesizliğinin kanser oluşumuna neden olduğunu göstermişlerdir (Miyamoto, Hosotani, Wada ve diğerleri, 1999). Benzer şekilde, mide kansinomları üzerinde yapılan çalışmada, Bcl-2 proteininin ifadesinin dikkat çekici artışı Bcl-2'nin prognostik bir belirteç olabileceği önerilmiştir (Muller, Schneiders, Hommel ve Gabbert, 1998; Manne, Myers, Moron, ve diğerleri, 1997; Wilson, Saunders, Dische, ve diğerleri, 2001).

### 1.5. Kaspazlar

Programlanmış hücre ölümü oldukça korunmuş hücre içi proteaz grubu olan kaspazlar tarafından regüle edilir. Kaspazlar aspartik asit kalıntılarında oluşan ve hedeflenen proteini parçalayan sistein proteazlardır (Alnemri vd., 1996; Lamkanfi vd., 2002; Man ve Kanneganti, 2016). Kaspazlar hem immün hem de immün olmayan hücrelerde ekspres edilir. Kaspazların aktivasyonu dimerizasyon veya oligomerizasyona uğrayan prokaspazlar adı verilen enzimatik olarak aktif olmayan zimojenlerin üretimiyle başlamaktadır (Alnemri vd., 1996; Lamkanfi vd., 2002). Prokaspazların proteaz efektör domaini aktivasyon işlemi sırasında büyük ve küçük alt birimlere ayrılarak enzimatik aktivasyon komplekslerini oluşumuna katılırlar (Ramirez ve Salvesen, 2018; Shi, 2004; Galluzzi vd. 2016). Kaspazlar inflamasyon ve apoptotik hücre ölümünde kilit rollere sahiptirler ve prokaspaz aktivasyonundan sonraki basamaklarda kaspazlar bu iki önemli rollerine göre Apoptotik kaspazlar ve İnflamatuar kaspazlar olarak sınıflandırılırlar.

Apoptotik kaspazlar genellikle immünolojik olarak sessiz olan apoptozu başlatmak ve yürütmek için işlev görür (Alnemri vd., 1996). Bu apoptotik kaspazlar ayrıca apoptozun gerçekleştirilmesindeki fonksiyon sıralarına göre başlatıcı ve efektör kaspazlar olarak alt gruplara ayrılır (Alnemri vd., 1996; Lamkanfi vd., 2002; Galluzzi vd. 2016). Kaspaz-2, -8, -9 ve -10 dahil olmak üzere başlatıcı kaspazlar, efektör kaspazları aktive etmek için proteolitik sinyal molekülü olarak işlev görür. Kaspaz-3, -6 ve -7 gibi efektör kaspazlar ise apoptozu kolaylaştırmak için hedef hücrel proteini proteolitik olarak bölerler. Kaspaz-1, -4, -5, -11 ve -12 ise inflammatuar kaspaz ailesi üyeleridir ve işlevsel olarak apoptotik kaspazlardan farklıdır (Lamkanfi vd., 2002; Kesavardhana ve Kanneganti, 2017). Kaspaz-2, -6, -12 ve -14 hakkında yeterli bilgi bulunmamakla beraber daha detaylı inceleme gerektirmektedir. Genel olarak Kaspaz-2'nin genotoksik stres ve sitokinezde hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (Fava, 2017; Tinel ve Tschopp, 2004). Kaspaz-6'nın, apoptoz sırasında kromozomal yoğunlaşmayı regüle ettiği ve özellikle Huntington ve Alzheimer hastalığı gibi inflammatuar nörodejeneratif hastalıklarda aktif olarak rol oynadığı bilinmektedir. Ancak moleküler mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır (Wang vd., 2015; Guo vd., 2004; Ruchaud vd., 2002). Kaspaz-14, apoptotik veya inflammatuar bir kaspaz olarak sınıflandırılmamakla birlikte epidermal farklılaşmada rol aldığı bilinmektedir (Eckhart vd., 2010; Lippens vd., 2000). İnflamatuar kaspazlar, inflammatuar olarak adlandırılan bir makromoleküllerin dimer oluşturmasıyla aktive edilirler (Kesavardhana ve Kanneganti, 2017; Martinon vd., 2010).

Tüm kaspazlar, hedef proteini proteolitik olarak işleyen bir C-terminal kaspaz domaini bulundurulur. Bu kaspaz domainine ek olarak, kaspazların bazılarında N terminal

bölgelerinde ölüm efektör domaini (DED) veya kaspaz aktivasyonu domaini (CARD) gibi domainler bulunmaktadır. Bazı kaspazlarda (hem apoptotik hem de inflammatuar) CARD alanları içerir. Ancak yalnızca kaspaz-8 ve -10, DED alanları içerir. DED ve CARD domainleri, ölüm domaini (DD) süper ailesinin üyeleridir (Park vd., 2007). DED ve CARD bütün kaspazlarda ortak olarak bulunmaz ancak bulunduran kaspazlarda DED/CARD oligomerizasyonu ile kaspaz aktivasyonu ve fonksiyon regülasyonu sağlanır (Park vd., 2007; Henry ve Martin, 2017). Bu DED/CARD içeren kaspazların bazılarında enzimatik aktivitelerinin inaktivasyonu nedeniyle hücre ölüm yolağındaki görevlerini yapamaz hale gelirler ancak bu oligomerizasyon onların inflammatuar yanıtlar oluşturma yeteneklerini sınırlamaz (Park vd., 2007; Henry ve Martin, 2017; Budd vd., 2006; Kang vd., 2015; Gurung vd., 2014; Budd vd., 2006; Cunha vd., 2017; Oberst vd., 2011; Van vd., 2017).

### 1.6. Apoptoz proteinlerinin inhibitörleri (IAP'ler)

Proteolizin geri döndürülemez bir süreç olduğu düşünüldüğünde, uygunsuz hücre yıkımını önlemek için kaspazların aracılık ettiği proteolitik bölünmenin sıkı kontrolü zorunludur (Pop, 2009). Kaspaz fonksiyonunun negatif düzenlenmesi, insanlarda NAIP (BIRC1), cIAP1 (BIRC2), cIAP2 (BIRC3), X-bağlı IAP (XIAP, BIRC4), Survivin (BIRC5), Apollon (BRUCE, BIRC6), Li-vin/ML-IAP (BIRC7) ve IAP benzeri protein 2 (ILP2 - BIRC8) gibi IAP protein ailesinin üyeleri tarafından regüle edilir (Salvesen ve Duckett, 2002). Bütün üyelerde bulunan BIR- (bakülovirüs IAP tekrarı) domaini, üyelerine çeşitli proteinlerle etkileşime aracılık ederek proteine kaspazları bağlama ve inaktive etme yeteneği verir (Berthelet ve Dubrez, 2013). Ancak IAP'lerin aktiviteleri sadece BIR domaini ile sağlanmaz. Bazı özel durumlarda apoptoz sırasında sitozole salınan Omi/HtrA2 ve Smac/DIABLO gibi mitokondriyal proteinler tarafından da aktiviteleri regüle edilebilir. Bu endojen IAP antagonistleri, BIR domainine bağlanarak kaspaz-3 veya -9 bağlanması üzerinden aktivitelerini düzenlerler (LaCasse ve diğerleri, 2008). XIAP, şimdiye kadarki en iyi karakterize edilen IAP'dir ve genellikle en güçlü endojen kaspaz inhibitörü olarak kabul edilir. XIAP anti-apoptotik aktivite, aktif yürütücü kaspazların inhibisyonunun yanı sıra başlatıcı kaspaz-9 aktivasyonunu önleme gibi birçok önemli görevde rol alır (Mace ve diğerleri, 2010; Verhagen, 2001).

### 1.7. Apoptotik yollardaki değişiklikler

Hem ekstrinsik hem de intrinsik apoptotik yolların regülasyonunu değiştiren aynı zamanda hem apoptozun baskılanmasına hem de direnç geliştirilmesine olanak tanıyacak birçok yol mevcuttur. Bozulmuş ölüm reseptörü sinyalini, proapoptotik ve anti-apoptotik proteinler arasındaki bozulmuş denge, azalmış kaspaz fonksiyonu ve bozulmuş p53 fonksiyonu apoptoz yollarının regülasyonunu değiştirmektedir. Ekstrinsik apoptotik sinyallerin değişmesi, farklı insan tümörleri türleri ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle Fas-FasL aktivite kaybının veya bu ölüm reseptörünün anormal ifadesi tümör transformasyonuna neden olmaktadır (Müschen ve Beckmann, 2000; Tourneur ve diğerleri, 2005). Çeşitli genetik kusurların, tümör hücrelerinin Fas aracılı apoptozu neden olduğu kanıtlanmıştır. Fas'ın transkripsiyonel olarak susturulması, epitelyal transformasyonda sık görülen bir onkojenik olay iken, mutasyonu sıklıkla B-hücreleri germinalden türetilmiş lenfomalarla ilişkilendirilmiştir

(Müschen ve diğerleri, 2008). Akut miyeloid lösemide (AML) FADD ekspresyonunun azaldığı veya olmadığı sıklıkla gözlemlenmiştir, bu da kemoterapiye direnç ve kötü hasta prognozu ile sonuçlanır (Tourneur ve diğerleri, 2004; Tourneur ve diğerleri, 2005). Ayrıca, nöroblastom, medulloblastom ve küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) dahil olmak üzere birçok kanserde, kaspaz-8 ekspresyonunun olmadığı veya azaldığı bildirilmiştir (Shivapurkar ve diğerleri, 2002; Shivapurkar ve diğerleri, 2002; Teitz ve diğerleri, 2000; Zuzak ve diğerleri, 2002). Çeşitli insan tümörlerinde bildirilen bir başka direnç mekanizması, DISC düzeyinde toplanan antiapoptotik protein c-Flip'in aşırı ekspresyonudur, bu da pro-kaspaz-8 otoaktivasyonunu önleyerek hücreyi ölüm reseptörü aracılı apoptoza dirençli hale getirir (Bagnoli ve diğerleri, 2010; Irmiler ve diğerleri, 1997; Shirley ve Micheau, 2013).

İntrinsik apoptotik yolun bazı bileşenlerinin değiştirilmesi, farklı tümör tiplerinde kemoterapiye direnç gelişiminde temel bir rol oynar. Bcl-2 ailesinin anti-apoptotik ve pro-apoptotik üyelerinin dengesindeki bozulma, etkilenen hücrelerde düzensiz apoptoza neden olur. Bu, bir veya daha fazla anti-apoptotik proteinin aşırı ekspresyonundan veya bir veya daha fazla pro-apoptotik proteinin aşağı regülasyonu veya her ikisinin bir kombinasyonundan kaynaklanabilir. Anti-apoptotik Bcl-2 aşırı ekspresyonu, prostat kanseri, melanom vb. gibi birçok insan kanserinde rapor edilmiştir (Abramson ve Shipp, 2005; Gandour-Edwards ve diğerleri, 2004; Watanabe ve diğerleri, 2013). Bcl-xL'nin aşırı ekspresyonu kolorektal kanser ve Kaposi sarkomunda da bildirilmiştir (Foreman ve diğerleri, 1996; Krajewska ve diğerleri, 1996). Bu tür aşırı ekspresyon, tümör hücrelerinin ilaca direnç geliştirmesine ve apoptozdan kaçmasına neden olur (Minn ve diğerleri, 1995). Antiapoptotik proteinler Bcl-2 ve Bcl-xL'nin yüksek ekspresyon seviyeleri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC), baş ve boyun, yumurtalık ve meme dahil olmak üzere farklı kanserlerde cisplatin direnci ve tümör metastazı ile korele olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Erovcic ve diğerleri, 2004; Han ve diğerleri, 2003; Michaud ve diğerleri, 2009; Williams ve diğerleri, 2005). Ayrıca, kolorektal kanserlerde proapoptotik Bax genindeki mutasyonlar kanser tedavisinde oldukça önemlidir (Miquel ve diğerleri, 2005). Kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında ise Bcl-2/Bax oranında artış gözlenmektedir (Pepper ve diğerleri, 1997). İntrinsik yolun değişiminin diğer örnekleri arasında, apoptozomun temel bileşeni olan Apaf-1'in melanomlarda sıkça karşılaşılan azalmış ekspresyonu dikkat çekmektedir (Baldi ve diğerleri, 2004; Soengas ve diğerleri, 2001). Ek olarak, tümör hücrelerinin apoptoza karşı direnci, apoptozom oluşumundan baskılar, yani kaspaz aktivitesi üzerinde etki eden araçların değişmesinin bir sonucu olarak da meydana gelir. Bu bağlamda, farklı kanser türlerinde yüksek düzeyde IAP ekspresyonu bulunmuştur ve bu kanıt, hastalar için kötü prognoz belirteci olarak kabul edilmektedir (Fulda, 2009b; Schimmer, 2004).

### 1.8. Onkosupresör p53 ve apoptoz

Tümör baskılayıcı p53, DNA hasarı üzerine, kanser hücresi büyümesinin durması veya apoptoza regüle eden özgü hedef genleri indüklemek için aktive olan bir transkripsiyon faktörüdür (Vousden ve Lane, 2007). Yabani tip (wt) p53'ün aktivasyonu, esasen asetilasyon ve fosforilasyon gibi transkripsiyon sonrası modifikasyonlar yoluyla genotoksik strese yanıt olarak meydana gelir, bu da protein stabilizasyonu (proteazom aracılı bozulmadan

kaçarak) ve hedef genlerin promotörlerine transkripsiyon faktörü olarak bağlanıp hedef genlerin regülasyonlarını etkiler (Brooks ve Gu, 2003). Hücresel strese yanıt olarak p53 tarafından apoptozun indüklenmesi ve tümör gelişiminin baskılanması, p53'ün en bilinen ve en önemli görevleridir (Haupt ve diğerleri, 2003). p53'ün apoptotik aktivasyonu, sadece tümör transformasyonunu önlemek için değil, aynı zamanda tümör eradikasyonunu amaçlayan tedavilere etkin yanıt için de merkez moleküldür. Hücresel strese yanıt olarak p53, hem ölüm reseptörü (ekstrinsik) hem de mitokondriye bağımlı (intrinsik) apoptotik yollarda yer alan molekülleri düzenler (Vousden, 2000). Çoklu kemoterapötik ilaçlara yanıt olarak, TNFR süper ailesinin iki proapoptotik üyesi, Fas/Apo1 ve Killer/DR5, p53'e bağlı bir şekilde düzenlenir (Muller ve diğerleri, 1998; Wu ve diğerleri, 1997). Fas transkripsiyonunu uarmaya ek olarak, aktive edilmiş p53, Fas reseptörünün golgi aktivitesini teşvik eden hücre yüzeyindeki Fas seviyelerini artırabilir (Bennet ve diğerleri, 1998). Bir p53 hedef geni olarak tanımlanan başka bir zara bağlı protein, p53 apoptoz efektör ilişkili PMP-22'dir (PERP), ancak regülasyonuna ilişkin mekanizma tam olarak açıklanmamıştır (Attardi ve diğerleri, 2000). p53, intrinsik yolun hem hayatta kalma hem de pro-apoptotik Bcl-2 ailesi üyelerinden olan Bax, Noxa, PUMA ve Bid regüle eder. Bu genler p53'ün hedef genleridir (Oda ve diğerleri, 2000; Thornborrow ve diğerleri, 2002). Özellikle PUMA, apoptotik hücre ölümünü indüklemeye son derece etkilidir. Yapılan çalışmalar insan kolorektal kanser hücrelerinde, PUMA'nın p53 ile indüklenen apoptoz için gerekli olduğunu göstermiştir (Sax ve diğerleri, 2002; Yu ve diğerleri, 2003). Bid'in p53 tarafından uyarılması, hücrelerin kemoterapötik ilaçların toksik etkilerine karşı duyarlı hale gelmesine yardımcı olur. Doksorubisin ve 5-florourasil uygulanan hücrelerde oluşan kemosenzitivite, wtp53 ve Bid'in aktivitesine bağlıdır. Bazı p53 hedef genlerinin indüklenmesi apoptozu başlatmak için yeterli görülmüşse, başka bir p53 hedef gen sınıfı olan Apaf-1, kaspaz-6 ve Bid tek başlarına etkin bir şekilde apoptozu indüklemez, bunun yerine kanser hücrelerini kanser hücrelerine karşı duyarlı hale getirir (Sax ve El-Deiry, 2003). Ayrıca, p53 aynı zamanda proapoptotik Bcl-2 familyası proteinleri ile etkileşime girerek, sitokrom-c salınımını ve prokaspaz-3 aktivasyonunu ortaya çıkaran proapoptotik efektörler olan Bax/Bak'ın salınmasıyla apoptoz indüksiyonuna da katılır. (Chi, 2014; Tomita ve diğerleri, 2006).

## 2. Sonuçlar

Apoptozun evrimsel olarak korunan özellikleri, kanserdeki fonksiyonel özelliklerine ve birçok kanser türüne etkisi vardır. Hücre ölümünün yönlendirdiği tümör indükleyici ve ayrıca tümör baskılayıcı etkilerin temel mekanizmalarını ortaya çıkarmak için devam eden çabaların, yalnızca kanser biyolojisi bilgisini geliştirmekle kalmayacak, aynı zamanda yeni kombinasyon tedavilerine olanak tanıyacak terapötik hedefleri de doğuracağı oldukça muhtemeldir.

### Yazar Katkı Beyanı

Derya Okuyan: Çalışmanın dizaynı, gerekli tüm literatürün taranmasında ve makalenin yazımında katkı sağlamıştır.

## Kaynaklar

- Abramson, J. S., Shipp, M. A. (2005). Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach. *Blood*, 106, 1164-1174. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-02-0687>
- Acehan, D., Jiang, X., Morgan, D. G., Heuser, J. E., Wang, X., Akey, C. W. (2002). Three-dimensional structure of the apoptosome: implications for assembly, procaspase-9 binding, and activation. *Mol. Cell*, 9, 423-32. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00442-2](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00442-2)
- Adams, J. M., Cory, S. (2007). The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene*, 26, 1324-1337. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210220>
- Alnemri, E. S., Livingston, D. J., Nicholson, D. W., Salvesen, G., Thornberry, N. A. (1996). Human ICE/ CED-3 protease nomenclature. *Cell*, 87, 171. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81334-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81334-3)
- Attardi, L. D., Reczek, E. E., Cosmas, C., Demicco, E. G., McCurrach, M. E., Lowe, S. W., Jacks, T. (2000). PERP, an apoptosi-associated target of p53, is a novel member of the PMP-22/gas3 family. *Genes Dev.*, 14, 704-718.
- Bagnoli, M., Canevari, S., Mezzanzanica, D. (2010). Cellular FLICE-inhibitory protein (c-FLIP) signalling: A key regulator of receptor-mediated apoptosis in physiologic context and in cancer. *Int J Biochem Cell Biol.*, 42, 210-213. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.11.015>
- Baldi, A., Santini, D., Russo, P., Catricala, C., Amantea, A., Picardo, M., Tatangelo, F., Botti, G., Dragonetti, E., Murace, R., Tonini, G., Natali, P. G., Baldi, F., Paggi, M. G. (2004). Analysis of APAF-1 expression in human cutaneous melanoma progression. *Exp Dermatol.*, 13, 93-97. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00136.x>
- Bennet, M., Macdonald, K., Chan, S. W., Luzio, J. P., Simari, R. (1998). Cell surface trafficking of Fas: a rapid mechanisms of p53-mediated apoptosis. *Science*, 282, 290-293.
- Berthelet, J., Dubrez, L. (2013). Regulation of apoptosis by inhibitors of apoptosis (IAPs). *Cells*, 2, 163-87. <https://doi.org/10.3390/cells2010163>
- Boatright, K. M., Salvesen, G. S. (2003). Mechanisms of caspase activation. *Curr Opin Cell Biol.*, 6, 725-731. <https://doi.org/10.1016/j.jceb.2003.10.009>
- Bose, K. (2015). Proteases in apoptosis: Pathways, protocols and translational advances. *Proteases in Apoptosis: Pathways, Protocols and Translational Advances*, 1-237.
- Brentnall, M., Rodriguez-Menocal, L., De Guevara, R. L. (2013). Caspase-9, caspase-3 and caspase-7 have distinct roles during intrinsic apoptosis. *BMC Cell Biology*, 14, 1-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-14-32>
- Brooks, C. L., Gu, W. (2003). Ubiquitination, phosphorylation and acetylation: the molecular basis for p53 regulation. *Curr Opin Cell Biol.*, 15, 164-171. [https://doi.org/10.1016/S0955-0674\(03\)00003-6](https://doi.org/10.1016/S0955-0674(03)00003-6)
- Budd, R. C., Yeh, W. C., Tschopp, J. (2006). cFLIP regulation of lymphocyte activation and development. *Nat. Rev. Immunol.*, 6, 196-204 [PubMed: 16498450]
- Cain, K., Bratton, S. B., Cohen, G. M. (2002). The Apaf-1 apoptosome: a large caspase-activating complex. *Biochimie*, 84, 203-14 [PubMed: 12022951]
- Chai, J. (2001). Structural basis of caspase-7 inhibition by XIAP. *Cell*, 104, 769-780.
- Chi, S. W. (2014). Structural insights into the transcription-independent apoptotic pathway of p53. *BMB Rep.*, 47, 167-172.
- Chun, H. J., Zheng, L., Ahmad, M., Wang, J., Speirs, C. K. (2002). Pleiotropic defects in lymphocyte activation caused by caspase-8 mutations lead to human immunodeficiency. *Nature*, 419(6905),395-99 [PubMed: 12353035]
- Clarke, P. G., Clarke, S. (1996). Nineteenth century research on naturally occurring cell death and related phenomena. *Anat Embryol*, 193: 81-99
- Cunha, L. D., Silva, A. L. N., Ribeiro, J. M., Mascarenhas, D. P. A., Quirino, G. F. S. (2017). AIM2 engages active but unprocessed caspase-1 to induce noncanonical activation of the NLRP3 inflammasome. *Cell Rep.*, 20, 794-805 [PubMed: 28746866] <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.086>
- Danial, N. N., Korsmeyer, S. J. (2004). Cell death: critical control points. *Cell*, 116, 205-19. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00046-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00046-7)
- Degterev, A., Boyce, M., Yuan, J. Y. (2003). A decade of caspases. *Oncogene*, 22, 8543-8567.
- Deveraux, Q. L. ve Reed, J. C. (1999). IAP family proteins - suppressors of apoptosis. *Genes Dev.*, 13, 239-252.
- Eckelman, B. P., Salvesen, G. S., and Scott, F. L. (2006). Human inhibitor of apoptosis proteins: why XIAP is the black sheep of the family. *EMBO Rep.*, 7, 988-994. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400795>
- Eckhart, L., Declercq, W., Ban, J., Rendl, M., Lengauer, B. (2000). Terminal differentiation of human keratinocytes and stratum corneum formation is associated with caspase-14 activation. *J. Investig. Dermatol*, 115, 1148-51 [PubMed: 11121154]
- Erovic, B. M., Pelzmann, M., Grasl, M. Ch., Pammer, J., Kornek, G., Brannath, W., Selzer, E., Thurnher, D. (2005). Mcl-1, vascular endothelial growth factor-R2, and 14-3-3sigma expression might predict primary response against radiotherapy and chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin Cancer Res.*, 11, 8632-8636. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26563>
- Fava, L. L., Schuler, F., Sladky, V., Haschka, M. D., Soratroi, C. (2017). The PIDDosome activates p53 in response to supernumerary centrosomes. *Genes Dev.*, 31, 34-45 [PubMed: 28130345] <http://www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.289728.116>
- Fernald, K., ve Kurokawa, M. (2013). Evading apoptosis in cancer. *Trends in Cell Biology*, 23, 620633. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.006> Evading.
- Foreman, K. E., Wrono-Smith, T., Boise, L. H., Thompson, C. B., Polverini, P. J., Simonian, P. L., Nunez, G., Nickoloff, B. J. (1996). Kaposi's sarcoma tumor cells preferentially express Bcl-xL. *Am J Pathol.*, 149, 795-803.
- Fulda, S., Debatin, K. M. (2003). Death receptor signaling in cancer therapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 3, 253-262.
- Fulda, S. ve Meyer, E. (2000). Debatin KM. Inhibition of TRAIL-induced apoptosis by Bcl-2 overexpression. *Oncogene*, 21, 2283-2294.
- Fulda, S. (2009a). Inhibitor of apoptosis proteins in hematological malignancies. *Leukemia*, 23, 467-476.
- Fulda, S. (2009b). Tumor resistance to apoptosis. *Int J Cancer*, 124, 515-515.
- Fulda, S. (2015). Targeting apoptosis for anticancer therapy. *Sem Cancer Biol.*, 31, 84-88.
- Galluzzi, L., Lopez-Soto, A., Kumar, S., Kroemer, G. (2016). Caspases connect cell-death signaling to organismal homeostasis. *Immunity*, 44, 221-31 [PubMed: 26885855]



- Gandour-Edwards, R., Mack, P. C., Devere-White, R. W., Gumerlock, P. H. (2004). Abnormalities of apoptotic and cell cycle regulatory proteins in distinct histopathologic components of benign prostatic hyperplasia. *Prost Cancer Prost Dis.*, 7, 321-326.
- Giam, M., Huang, D. C., Bouillet, P. (2008). BH3-only proteins and their roles in programmed cell death. *Oncogene*, 27, 128-36.
- Green, D. R., Kroemer, G. (2004). The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science*, 305, 626-629.
- Green, D. R. (2018). *Cell Death. Apoptosis and Other Means to an End*; Cold Spring Harbor Laboratory Press: New York, NY, USA.
- Gimenez-Bonafe, P., Tortosa, A., Perez-Tomas, R. (2009). Overcoming drug resistance by enhancing apoptosis of tumor cells. *Curr Cancer Drug Targ.*, 9, 320-340.
- Guicciardi, M. E., ve Gores, G. J. (2009). Life and death by death receptors. *The FASEB Journal*, 23, 1625-1637. <https://doi.org/10.1096/fj.08-111005>.
- Guo, H., Albrecht, S., Bourdeau, M., Petzke, T., Bergeron, C., LeBlanc, A. C. (2004). Active caspase-6 and caspase-6-cleaved tau in neuropil threads, neuritic plaques, and neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.*, 165, 523-31 [PubMed: 15277226]
- Gurung, P., Anand, P. K., Malireddi, R. K., Vande, W. L., Van Opdenbosch, N. (2014) FADD and caspase-8 mediate priming and activation of the canonical and noncanonical Nlrp3 inflammasomes. *J. Immunol*, 192, 1835-46 [PubMed: 24453255]
- Hacker, G. (2000). The morphology of apoptosis. *Cell Tissue Res.*, 301, 5-17.
- Han, J. Y., Hong, E. K., Choi, B. G., Park, J. N., Kim, K. W., Kang, J. H., Jin, J. Y., Park, S. Y., Hong, Y. S., Lee, K. S. (2003). Death receptor 5 and Bcl-2 protein expression as predictors of tumor response to gemcitabine and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancers. *Med Oncol.*, 20, 355-362.
- Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144, 646-674.
- Haupt, S., Berger, M., Goldberg, Z., Haupt, Y. (2003). Apoptosis – the p53 network. *J Cell Sci.*, 116, 4077-4085.
- Hengartner, M. O. (2000). Apoptosis: corralling the corpses. *Cell*, 104, 325-328.
- Henry, C. M., Martin, S. J. (2017). Caspase-8 acts in a non-enzymatic role as a scaffold for assembly of a pro-inflammatory "FADDosome" complex upon TRAIL stimulation. *Mol. Cell*, 65, 715-29.e5 [PubMed: 28212752]
- Horn, S., Hughes, M. A., Schilling, R., Sticht, C., Tenev, T. (2017). Caspase-10 negatively regulates caspase-8-mediated cell death, switching the response to CD95L in favor of NF- $\kappa$ B activation and cell survival. *Cell Rep*, 19, 785-97 [PubMed: 28445729]
- Huang, Y. (2001). Structural basis of caspase inhibition by XIAP: differential roles of the linker versus the BIR domain. *Cell*, 104, 781-790.
- Irmiler, M., Thome, M., Hahne, M., Schneider, P., Hofmann, K., Steiner, V., Bodmer, J. L., Schröter, M., Burns, K., Mattmann, C., Rimoldi, D., French, L. E., Tschopp, J. (1997). Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. *Nature*, 388, 190-195.
- Kale, J., Osterlund, E. J., ve Andrews, D. W. (2018). BCL-2 family proteins: Changing partners in the dance towards death. *Cell Death and Differentiation*, 25, 65-80. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.186>.
- Kang, S., Fernandes-Alnemri, T., Rogers, C., Mayes, L., Wang, Y. (2015). Caspase-8 scaffolding function and MLKL regulate NLRP3 inflammasome activation downstream of TLR3. *Nat. Commun.*, 6, 7515 [PubMed: 26104484]
- Kashyap, D., Tuli, H. S., Sak, K. (2019). Role of reactive oxygen species in cancer progression. *Current Pharmacology Reports*, 5, 79-86. <https://doi.org/10.3390/biom9110735>
- Kerr, J. F., Wyllie, A. H., Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, 26, 239-57.
- Kesavardhana, S., Kanneganti, T. D. (2017). Mechanisms governing inflammasome activation, assembly and pyroptosis induction. *Int. Immunol.*, 29, 201-10 [PubMed: 28531279] <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx018>
- Krajewska, M., Krajewski, S., Epstein, J. I. (1996). Immunohistochemical analysis of bcl-2, bax, bcl-X, and mcl-1 expression in prostate cancers. *American Journal of Pathology*, 148, 1567-1576.
- Krajewska, M., Moss, S. F., Krajewski, S., Song, K., Holt, P. R., Reed, J. C. (1996). Elevated expression of Bcl-X and reduced Bak in primary colorectal adenocarcinomas. *Cancer Res.*, 56, 2422-2427.
- Kroemer, G., El-Deiry, W. S., Golstein, P., Peter, M. E., Vaux, D., Vandenabeele, P., Zhivotovsky, B., Blagosklonny, M. V., Malorni, W., Knight, R. A., Piacentini, M., Nagata, S., Melino, G. (2005). Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Diff.*, 12, 1463-1467.
- Kroemer, G., Galluzzi, L., Brenner, C. (2007). Mitochondrial membrane permeabilisation in cell death. *Physiol Rev.*, 87, 99-163.
- Kuribayashi, K., Mayes, P. A., El-Dery, W. S. (2006). What are caspases 3 and 7 doing upstream of the mitochondria? *Cancer Biol Ther.*, 5, 763-765.
- LaCasse, E. C., Mahoney, D. J., Cheung, H. H., Plenchette, S., Baird, S., Korneluk, R. G. (2008). IAP-targeted therapies for cancer. *Oncogene*, 27, 6252-6275.
- Lamkanfi, M., Declercq, W., Kalai, M., Saelens, X., Vandenabeele, P. (2002). Alice in caspase land: a phylogenetic analysis of caspases from worm to man. *Cell Death Differ.*, 9, 358-61 [PubMed: 11965488]
- Lamy, L., Ngo, V. N., Emre, N. C., Shaffer, A. L., Yang, Y. (2013). Control of autophagic cell death by caspase-10 in multiple myeloma. *Cancer Cell*, 23, 435-49 [PubMed: 23541952]
- Li, J. ve Yuan, J. (2008). Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene*, 27, 6194-6206.
- Lippens, S., Kockx, M., Knaapen, M., Mortier, L., Polakowska, R. (2000). Epidermal differentiation does not involve the pro-apoptotic executioner caspases, but is associated with caspase-14 induction and processing. *Cell Death Differ.*, 7, 1218-24 [PubMed: 11175259]
- Lockshin, R. A. ve Zakeri, Z. (2001). Programmed cell death and apoptosis: origins of the theory. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 2, 545-50.
- Mace, P. D., Shirley, S., Day, C. L. (2010). Assembling the building blocks: structure and function of inhibitor of apoptosis proteins. *Cell Death Differ.*, 17, 46-53.
- Man, S. M. ve Kanneganti, T. D. (2016). Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 16, 7-21 [PubMed: 26655628]
- Martinon, F., Burns, K., Tschopp, J. (2002). The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- $\beta$ . *Mol. Cell*, 10, 417-26 [PubMed: 12191486]



- Michaud, W. A., Nichols, A. C., Mroz, E. A., Faquin, W. C., Clark, J. R., Begum, S., Westra, W. H., Wada, H., Busse, P. M., Ellisen, L. W., Rocco, J. W. (2009). Bcl-2 blocks cisplatin-induced apoptosis and predicts poor outcome following chemoradiation treatment in advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.*, 15, 1645-1654.
- Minn, A. J., Rudin, C. M., Boise, L. H., Thompson, C. B. (1995). Expression of Bcl-xL can confer a multidrug resistance phenotype. *Blood*, 86, 1903-1910.
- Miquel, C., Borrini, F., Grandjouan, S., Aupérin, A., Viguier, J., Velasco, V., Duvillard, P., Praz, F., Sabourin, J. C. (2005). Role of bax mutations in apoptosis in colorectal cancers with microsatellite instability. *Am J Clin Pathol.*, 23, 562-570.
- Muller, M., Wilder, S., Bannasch, D., Israeli, D., Lehlbach, K., Li-Weber, M., Friedman, S. L., Galle, P. R., Stremmel, W., Oren, M., Krammer, P. H. (1998). P53 activates the CD95 (APO-1/Fas) gene in response to DNA damage by anticancer drugs. *J Exp Med.*, 188, 2033-2045.
- Müschen, M., Beckmann, M. W. (2000). CD95 ligand expression as a criterion of malignant transformation in breast cancer. *J Pathol.*, 191, 468-470.
- Müschen, M., Rajewsky, K., Krönke, M., Küppers, R. (2002). The origin of CD95-gene mutations in B-cell lymphoma. *Trends Immunol.*, 23, 75-80.
- Nicholson, D. W. (1999). Caspase structure, proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death. *Cell Death Diff.*, 6, 1028-1042.
- Oberst, A., Dillon, C. P., Weinlich, R., McCormick, L. L., Fitzgerald, P., (2011). Catalytic activity of the caspase-8-FLIPL complex inhibits RIPK3-dependent necrosis. *Nature*, 471, 363-67 [PubMed:21368763]
- Oda, E., Ohki, R., Murasawa, H., Nemoto, J., Shibue, T., Yamashita, T., Tokino, T., Taniguchi, T., Tanaka, N. (2000). Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. *Science*, 288, 1053-1058.
- Papenfuss, K., Cordier, S. M., Walczak, H. (2008). Death receptors as targets for anti-cancer therapy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 12, 2566-2585. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00514.x>.
- Park, H. H., Lo, Y. C., Lin, S. C., Wang, L., Yang, J.K., Wu, H. (2007). The death domain superfamily in intracellular signaling of apoptosis and inflammation. *Annu. Rev. Immunol.*, 25, 561-86 [PubMed:17201679]
- Pepper, C., Hoy, T., Bentley, D. P. (1997). Bcl-2/Bax ratios in chronic lymphocytic leukaemia and their correlation with in vitro apoptosis and clinical resistance. *Br J Cancer*, 76, 935-938.
- Plati, J., Bucur, O., Khosravi-Far, R. (2008). Dysregulation of apoptotic signaling in cancer. *Molecular mechanisms and therapeutic opportunities. J Cell Biochem.*, 104, 124-1149.
- Pop, C., Salvesen, G. S. (2009). Human caspases: activation, specificity, and regulation. *J Biol Chem.*, 284, 21777-21781.
- Raffo, A. J., Perlman, H., Chen, M. W., Day, M. L., Streitman, J. S., Buttyan, R. (1995). Overexpression of bcl-2 protects prostate cancer cells from apoptosis in vitro and confers resistance to androgen depletion in vivo. *Cancer Res.*, 55, 4438
- Ramirez, M. L. G., Salvesen, G. S. (2018). A primer on caspase mechanisms. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 82, 79-85 [PubMed: 29329946]
- Riedl, S. J. (2001). Structural basis for the inhibition of caspase-3 by XIAP. *Cell*, 104, 791-800.
- Ruchaud, S., Korfali, N., Villa, P., Kottke, T. J., Dingwall, C. (2002). Caspase-6 gene disruption reveals a requirement for lamin A cleavage in apoptotic chromatin condensation. *EMBO J.*, 21, 1967-77 [PubMed: 11953316]
- Salvesen, G. S. ve Duckett, C. S. (2002). IAP proteins: Blocking the road to death's door. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 3, 401-410.
- Saraste, A., Pulkki, K. (2000). Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovasc Res.*, 45, 528-537.
- Sax, J. K., Fei, P., Murphy, M. E., Bernhard, E., Korsmeyer, S. J., El-Deiry, W. S. (2002). BID regulation by p53 contributes to chemosensitivity. *Nat Cell Biol.*, 4, 842-849.
- Sax, J. K., El-Deiry, W. S. (2003). P53 downstream targets and chemosensitivity. *Cell Death Diff.*, 10, 413-417.
- Schimmer, A. D. (2004). Inhibitor of apoptosis proteins: translating basic knowledge into clinical practice. *Cancer Res.*, 64, 7183-7190.
- Shamas-Din, A., Kale, J., Leber, B., ve Andrews, D. W. (2013). Mechanisms of action of Bcl-2 family proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5, 1-21. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008714>.
- Shi, Y. (2004). Caspase activation: revisiting the induced proximity model. *Cell*, 117, 855-58 [PubMed: 15210107]
- Shirley, S., Micheau, O. (2013). Targeting c-FLIP in cancer. *Cancer Lett.*, 332, 141-150.
- Shiozaki, E. N., Chai, J., Shi, Y. (2002). Oligomerization and activation of caspase-9, induced by Apaf-1 CARD. *PNAS*, 99, 4197-202 [PubMed: 11904389]
- Shiozaki, E. N., Shi, Y. (2004). Caspases, IAPs and Smac/DIABLO: mechanisms from structural biology. *Trends Biochem. Sci.*, 29, 486-94 [PubMed: 15337122]
- Shivapurkar, N., Toyooka, S., Eby, M. T., Huang, C. X., Sathyanarayana, U. G., Cunningham, H. T., Reddy, J. L., Brambilla, E., Takahashi, T., Minna, J. D., Chaudhary, P. M., Gazdar, A. F. (2002). Differential inactivation of caspase-8 in lung cancers. *Cancer Biol Ther.*, 1, 65-69.
- Slee, E. A., Adrain, C., Martin, S. J. (1999). Serial killers: ordering caspase activation events in apoptosis. *Cell Death Diff.*, 6, 1067-1074.
- Soengas, M. S., Capodici, P., Polsky, D., Mora, J., Esteller, M., Opitz-Araya, X., McCombie, R., Herman, J. G., Gerald, W. L., Lazebnik, Y. A., Cordón-Cardó, C., Lowe, S. W. (2001). Inactivation of the apoptosis effector Apaf-1 in malignant melanoma. *Nature*, 409, 207-211.
- Stennicke, H. R., Salvesen, G. S. (2000). Caspases - controlling intracellular signals by protease zymogen activation. *Biochim Biophys Acta-Port Struct Mol Enzimol.*, 1477, 299-306.
- Tait, S. W., Green, D. R. (2010). Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 11, 621-32 [PubMed: 20683470]
- Teitz, T., Wei, T., Valentine, M. B., Vanin, E. F., Grenet, J., Valentine, V. A., Behm, F. G., Look, A. T., Lahti, J. M., Kidd, V. J. (2000). Caspase 8 is deleted or silenced preferentially in childhood neuroblastomas with amplification of MYCN. *Nat Med.*, 6, 529-535.
- Thomberry, N. A., Laxechnik, Y. (1998). Caspases: enemies within. *Science*, 281, 1312-1316.
- Thornborrow, E. C., Patel, S., Mastropietro, A. E., Schwartzfarb, E. M., Manfredi, J. J. (2002). A conserved intronic response element mediates direct p53-dependent transcriptional activation of both the human and murine bax gene. *Oncogene*, 21, 990- 999.
- Tinel, A., Tschoop, J. (2004). The PIDDosome, a protein complex implicated in activation of caspase-2 in response

- to genotoxic stress. *Science*, 304, 843–46 [PubMed: 15073321]
- Tomita, Y., Marchenko, N., Erster, S., Nemajero, A., Dehner, A., Klein, C., Pan, H., Kessler, H., Pancoska, P., Moll, U. M. (2006). WT p53, but not tumor-derived mutants, bind to Bcl2 via the DNA binding domain and induce mitochondrial permeabilization. *JBC*, 281, 8600–8606.
- Tourneur, L., Buzyn, A., Chiochia, G. (2005). FADD adaptor in cancer. *Med Immunol.*, 4, 1.
- Tourneur, L., Delluc, S., Levy, V., Valesi, F., Radford-Weiss, I., Legrand, O., Vargftig, J., Boix, C., Macintyre, E. A., Varet, B., Chiochia, G., Buzyn, A. (2004). Absence or low expression of fas-associated protein with death domain in acute myeloid leukemia cells predicts resistance to chemotherapy and poor outcome. *Cancer Res.*, 64, 8101–8108.
- Tsujimoto, Y. (1998). Role of Bcl-2 family proteins in apoptosis: Apoptosomes or mitochondria? *Genes to Cells*, 3, 697–707.
- Uren, A. G., Coulson, E. J., ve Vaux, D. L. (1998). Conservation of baculovirus inhibitor of apoptosis repeat proteins (BIRPs) in viruses, nematodes, vertebrates and yeasts. *Trends Biochem Sci*, 23, 159–162.
- Van Opdenbosch, N., Van Gorp, H., Verdonck, M., Saavedra, P. H. V., Vasconcelos, N. M. (2017). Caspase-1 engagement and TLR-induced c-FLIP expression suppress ASC/caspase-8-dependent apoptosis by inflammasome sensors NLRP1b and NLRC4. *Cell Rep.*, 21, 3427–44 [PubMed:29262324]
- Verhagen, A. M., Coulson, E. J., ve Vaux, D. L. (2001). Inhibitor of apoptosis proteins and their relatives: IAPs and other BIRPs. *Genome Biol* 2, REVIEWS3009.
- Vousden, K. H. (2000). P53: Death Star. *Cell*, 103, 691-694.
- Vousden, K. H., Lane, D. P. (2007). P53 in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 8, 275–283.
- Wang, J., Zheng, L., Lobito, A., Chan, F. K., Dale, J. (1999). Inherited human Caspase 10 mutations underlie defective lymphocyte and dendritic cell apoptosis in autoimmune lymphoproliferative syndrome type II. *Cell*, 98(1), 47–58 [PubMed: 10412980]
- Wang, J., Chun, H. J., Wong, W. (2001). Caspase-10 is an initiator caspase in death receptor signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 13884–13888. <https://doi.org/10.1073/pnas.241358198>.
- Wang, C., ve Youle, R. J. (2009). The role of mitochondria in apoptosis. *Annual Review of Genetics*, 43, 95–118.
- Wang, X. J., Cao, Q., Zhang, Y., Su, X. D. (2015). Activation and regulation of caspase-6 and its role in neurodegenerative diseases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 55:553–72 [PubMed: 25340928]
- Watanabe, A., Yasuhira, S., Inoue, T., Kasai, S., Shibazaki, M., Takahashi, K., Akasaka, T., Masuda, T., Maesawa, C. (2013). BCL2 and BCLxL are key determinants of resistance to antitubulin chemotherapeutics in melanoma cells. *Exp Dermatol.*, 22, 518-523.
- Williams, J., Lucas, P. C., Griffith, K. A., Choi, M., Fogoros, S., Hu, Y. Y., Liu, J. R. (2005). Expression of Bcl-xL in ovarian carcinoma is associated with chemoresistance and recurrent disease. *Gynecol Oncol.*, 96, 287-295.
- Wong, R. S. Y. (2011). Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *JECCR*, 30:87.
- Wu, G. S., Burns, T. F., McDonald III, E. R., Jiang, W., Meng, R., Krantz, I. D., Kao, G., Gan, D. D., Zhou, J. Y., Muschel, R., Hamilton, S. R., Spinner, N. B., Matkowitz, S. (1997). KILLER/DR5 is a DNA damage-induced p53-regulated death receptor gene. *Nat Genet.*, 17, 141-143.
- Yu, J., Wang, Z., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., Zhang, L. (2003). PUMA mediates the apoptotic response to p53 in colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 100, 1931-1936.
- Zhou, X., Jiang, W., Liu, Z. (2017). Virus infection and death receptor-mediated apoptosis. *Viruses*, 9, 316. <https://doi.org/10.3390/v9110316>.
- Zuzak, T. J., Steinhoff, D. F., Sutton, L. N., Phillips, P. C., Eggert, A., Grotzer, M. A. (2002). Loss of caspase-8 mRNA expression is common in childhood primitive neuroectodermal brain tumor/medulloblastoma. *Eur J Cancer*, 38, 83-91.