Arşiv Kaynak Tarama Dergisi
Archives Medical Review Journal

Apoptozis Biyokimyası
Biochemistry of Apoptosis

Kezban Kartlaşmış[1], Umut Kökbaş[1], Levent Kayrın[1]

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

ABSTRACT

Apoptosis is one of the cell death types which is studied for a long times. During the last 30 years many investigation were carried out for this type cell death and the molecular mechanism of this self destruction of live cell were explained. Whether the effect is too little or high. Apoptosis is one of the most important reason for many disease such as hematologic disorder, autoimmune and neurodegenerative diseases, ischemic damages and for various type of cancers. The cell life cycle regulation of the cell is the indication of it is therapeutic potentials. For this reason the studies still hardly continue on the life cycle and signaling pathways that control the cell cycle and apoptosis. The goal of this review is to provide a general overview of current knowledge on the process of apoptosis including apoptotic mechanisms, the role of apoptosis in health and disease, therapeutic opportunities to exploit apoptosis for cancer therapy and treatment samples.

Key words: Programmed cell death, antiapoptotic proteins, cancer, death receptors

ÖZET

Apoptozis üzerinde uzun süredir çalışılan bir hücre ölüm tipidir. Son 30 yıl boyunca bu hücre ölüm tipi oldukça geniş bir şekilde araştırılmış ve bu hücre intiharının altında yatan moleküler mekanizmalar açıklanmıştır. Apoptozisin çok az ya da çok fazla olması hematolojik bozukluklar, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, iskemik hasar ve birçok kanser türü gibi durumları içeren önemli bir etmendir. Bir hücrenin yaşamının ya da ölümünün düzenlenme yeteneği onun terapötik potansiyelini belirler. Bu amaçla apoptoz araştırma alanı muazzam bir hızla ilerlemektedir. Bu derlemenin amacı apoptotik mekanizmaları, hastalıkta ve sağlıkta apoptozisin rolü, kanser tedavisinde apoptozisten yararlanılarak oluşturulan terapötik fırsatlar ve tedavi örneklerini içeren apoptozis sürecinde güncel bilgilere genel bir bakış sağlamaktır.

Anahtar kelimeler: Programlanmış hücre ölümü, antiapoptotik proteinler, kanser, ölüm reseptörleri

Giriş

Apoptozis kelimesi programlanmış hücre ölümü, hücre intiharı ve hücre kaybı olarak tanımlanmaktadır ve eski yunan dilinde sonbahar mevsimindeki sararmış olan yaprakların dökülmesi anlamına gelir. Tüm canlılar gibi hücreler de doğarlar, belli bir süre yaşarlar ve sonra da ölürler[1]. Yaşam süresi hücre tipine göre değişmekle birlikte kaza ve travma sonucu oluşan nekrozis dışında meydana gelen tüm hücre ölümleri apoptozis denilen programlanmış hücre ölümleri ile gerçekleşir[2, 3].

Apoptozis terimi ilk kez 1972 yılında Kerr ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Kerr fizyolojik olarak ölen hücrelerin çekirdeklerinde yoğunlaşmış kromatin parçalarını gözlemlemiş ve organellerin iyi korunduğunu farkederek bu olayı ''büzüşme nekrozu'' olarak adlandırılmıştır[4].

Hücre proliferasyonu nasıl ki mitoz ile belirlenmekte ise, belirli bir dokuda olması gereken hücre sayısı da apoptozis ile belirlenir. Wyllie 1980 yılında deneysel apoptozisi, glukokortikoidlere maruz bırakılan olgunlaşmamış timüs hücrelerinde gerçekleştirmiş ve apoptotik hücre DNA'sının elektroforetik jel ayrımını yaparak hücrede DNA bütünlüğünün kalmadığını, apoptotik hücre için karakteristik olan merdiven tarzında DNA bantlarının oluştuğunu göstermiştir. 1993 yılında Cohen yüksek dozda kullanılan steroidlerin timüs hücreleri üzerine etkilerini incelemiş ve timüs hücrelerinin direkt olarak apoptozisi seçmediğini, hücre ölümüne neden olacak genleri oluşturarak hücreleri apoptozise yönlendirdiğini bildirmiştir. Böylece apoptozisin genler tarafından düzenlenen bir hücre ölümü olduğu ortaya çıkmıştır[5]. Bu derlemede de; pro ve antiapoptotik proteinleri, apoptozisin bozulduğu hastalıklar ve kanser tedavisinde apoptozise güncel yaklaşımları ve mekanizmalara değinilecektir. Bu derlemede, günümüzde kullanılan kanser ve apotozis üzerine tedavi edici uygulamaların anlatımı amaçlanmış olup apoptozisin temel mekanizmaları tartışılacaktır.

Antiapoptotik Proteinler

Protoonkogenler normal hücre büyüme ve gelişmesini düzenleyen genlerdir. Bu genler aktive olup, mutasyona uğradıklarında onkogen adını alır[6]. Onkogenler hücrenin aşırı büyüme ve bölünmesi doğrultusunda uyarımı gerçekleştirir. Hücrenin büyüme ve bölünmesini aktive edici genleri baskılayan ve dengeleyen genler ise adından da anlaşılacağı üzere tümör baskılayıcı genlerdir. Son yapılan çalışmalar bazı onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin programlı hücre ölümünü kontrol ettiğini göstermektedir. Omurgalılarda apoptozisi düzenleyen genler

p-53, c-myc, bcl-2 ve bcl-XL ailesi olarak bilinir. Bu genlerin üretimini sağladıkları proteinler de aynı adlarla anılmaktadır[6, 7].

p-53

Hipoksi ve serbest radikal oluşumu, apoptozisi düzenleyen ve tümör baskılayıcı gen olan p-53 ile DNA onarımını başlatır. DNA hasarı oluştuğu zaman, S fazına geçiş bloke edilir ve DNA tamiri için zaman kazanılır. Eğer hasar tamir edilemeyecek kadar büyükse p-53 apoptozisi uyararak hasarlanmış hücreler yok edilir[4].

Apoptozisin baskılanması, p-53'ün proapoptotik protein olan Bax'ın ekspresyonunu azaltarak, Bcl-2/Bax oranını değiştirmesi yoluyla gerçekleşir. Örneğin insan papilloma ve Epstein-Barr virüsleri gibi virüsler ya p-53'ü inaktive eder, ya da Bax'a bağlanarak apoptozisi bloke ederler. Böylece bu hücrelerin enfekte ettikleri hücreler doğal hücre ölüm mekanizmasından kurtularak hücre çoğalması sonucunda virüs ile indüklenen karsinogenezise (kanserleşme) katkıda bulunurlar[8, 9].

Bir transkripsiyon düzenleyici faktör olan Mdm-2 (murine double minute 2), ya p-53'ün transkripsiyonunu inhibe ederek ya da p-53'e bağlanarak aktivitesini inhibe eder. Diğer taraftan DNA'nın hasar görmesi durumunda, p-53'ün fosforilasyonu artar ve Mdm-2'den ayrılarak aktivitesi de artmış olur[10].

C-Myc

Bir transkripsiyon düzenleyici faktör olan c-myc proteini, ortamda bazı faktörlerin bulunmasına bağlı olarak hücrenin çoğalmasına veya apoptotize uğramasına neden olur. C-myc protoonkogeni bir hücrenin büyümesini programlar. Eğer hücrede hem c-myc hem de uygun büyüme faktörleri yoksa büyüme durur her ikisi de yeterli ise çoğalma olur, c-myc olduğu halde büyüme faktörü yoksa apoptozis görülür[11].

Bcl-2 ve Bcl-XL

Apoptozisi başlatan yolların kesiştiği temel nokta mitokondridir. Bu nedenle mitokondrinin aktivasyonu apoptotik süreçte, geri dönüşümsüz noktayı gösterir. Mitokondrinin aktivasyonuna yol açan en önemli faktör ise Bcl-2 ailesidir[7]. Bcl-2 ailesi birbirine zıt etkili iki gruptan oluşur. Bu grupların biri antiapoptotik (Bcl-2,Bcl-XL gibi) diğeri ise proapoptotiktir (Bax,bad gibi)[12].

Antiapoptotik grup apoptozisi baskılayıcıdır. Proapoptotik grup ise apoptozisi indükleyici etkiye sahiptir. Hücrelerin apoptotik uyarıya hassaslığı proapoptotik ve antiapoptotik Bcl-2 proteinleri arasındaki dengeye bağlıdır. Antiapoptotik Bcl-2 proteinlerinin aşırı ekspresyonu apoptozisi baskılarken, proapoptotik üyelerin aşırı ekspresyonu apoptozise neden olur[13].

Bütün Bcl-2 aile üyeleri, 4 Bcl-2 homolog alanlarının (domain) (BH) en azından birini içermesi ile karakterize edilir. Bu alanlar BH1,BH2,BH3 ve BH4 olarak ifade edilir ve α-helix segmentlerine karşılık gelir. Antiapoptotik Bcl-2 üyeleri (Bcl-2 ve Bcl-XL) bu 4 alana (BH1,BH2,BH3,BH4) sahipken, proapoptotik üyeler ilk α-helix segmentinin (BH4) kaybı ile karakterize edilir[14].

Proapoptotik proteinler de 2 alt gruba ayrılır:

1. BH1,BH2,BH3 bulunduranlar (Bax,Bak,Bok)
2. Sadece BH3 alanı içerenler (Bid,Bad,Bim)

BH3 alanı proapoptotik üyelerde ölüm alanı olarak kabul edilir. Bcl-2 aile üyelerinin önemli bir özelliği bu proteinler arasındaki heterodimer ve homodimer oluşturma yeteneklerinin oluşudur. Antiapoptotik ve proapoptotik proteinler arasındaki heterodimerizasyon birbirlerinin biyolojik etkilerini etkiler[15, 16].

Antiapoptotik Bcl-2 üyelerine karşı proapoptotik Bcl-2 üyelerinin önemli bir kısmı ölüm sinyalinin yokluğunda ayrı bölümlerde bulunur. Antiapoptotik üyeler mitokondri, endoplazmik retikulum ve çekirdek zarında bulunan integral zar proteinleridir. Aksine proapoptotik üyelerin hemen hemen tamamı ölüm sinyalinden önce sitozol veya hücre iskeletinde bulunur[18]. Ölüm sinyalini takiben proapoptotik üyeler, yapısal bir değişime uğrar ve bu değişim onların zarına özellikle mitokondriyal dış zarına yönelmesini ve birleşmesini sağlar. Bcl-2 aile üyelerinin aktivasyon mekanizmaları her aile üyesi için farklıdır. Bu aktivasyon mekanizmaları[15, 17];

Dimerizasyon: Bcl-2 aile üyeleri homo- ve heterodimer oluşturma yetenekleri ile apoptozisin düzenlenmesinde işlev gösterirler. Bcl-2 dimerlerinin bulunması aktif veya inaktif Bcl-2 üyelerinin bulunmasını açıklar.

Fosforilasyon: Bcl-2 ailesinin proapoptotik üyesi olan Bad proteini fosforilasyon-defosforilasyon yolu ile düzenlenir. Normal koşullarda Bad, yaşam faktörlerinin etkisiyle ve serin-treonin kinaz Akt/PKB sinyal iletim yolu aracılığı ile fosforile durumda tutulur. Ölüm sinyali ile Bad defosforile edilir. Kalsiyum bağımlı fosfataz Bad'ın defosforilasyonundan

sorumludur. Defosforile Bad antiapoptotik Bcl-2 proteinlerine bağlanır ve bu proteinleri nötralize ederek apoptozisi destekler. Serbest kalan Bad, mitokondri zarında Bcl-XL-Bcl-2 heterodimerlerine katılır. Sadece defosforile Bad, Bcl-XL'ye bağlanma yeteneğindedir. Bu yüzden fosforilasyonu inaktivasyonuna neden olurken defosforile Bad BH3 alanının ortaya çıkmasından dolayı aktiftir[18].

Proteolitik bölünme: Proapoptotik bir protein olan Bid sadece bir BH3 içerir ve normalde uzun esnek bir halkaya sahip bir protein olarak stoplazmada inaktif bir formda bulunur.

Translokasyon: Proapoptotik protein Bax'ın aktivasyonu hem translokasyon hem de dimerizasyon ile gerçekleştirilir. Normal koşullarda Bax sitozolde monomerik formda bulunur. Apoptotik bir sinyal Bax-Bax homodimerlerinin oluşumuna ve sitozolden mitokondriye translokasyonuna neden olur. Burada bax integral bir zar protein haline gelir[3].

Proapoptotik Proteinler

1. **Bax:** Sağlıklı hücrelerde sitozolde bulunur. Apoptotik uyarı ile sitozolik bax mitokondriye yönelir. Kalsiyum bağımlı proteolitik bir enzim olan kalpain tarafından salınımı uyarılarak sitokrom-c salınımına neden olur.
2. **Bad:** Sağlıklı hücrelerde mitokondri zarının dış zarında bulunur. Apoptozis sırasında bax değişime uğrar ve N-terminal uç açığa çıkarken bcl-XL bad proteininden ayrılır.
3. **Bid:** Bcl-2'yi inaktive etmek veya bax'ı aktiflemek üzere mitokondriye yönelir. Endojen bid'in yarısı sitozolde erir diğer yarısı ise hücre içi zarlarda özellikle endoplazmik retikulumda bulunur.

Mitokondriden salınan diğer apoptotik faktörler ; AIF ve Endonükleaz G'dir.

AIF (Apoptozis indükleyici faktör): sitokrom c'ye benzer bir flavoproteindir. Kromatin yoğunlaşmasına ve yüksek molekül ağırlıklı DNA fragmentasyonuna neden olur

Endonükleaz G: Mitokondri spesifik nükleazdır. Apoptozis sırasında çekirdeğe yerleşir. Mitokondriden salındığında kaspazlardan bağımsız olarak kromatin DNA'yı nükleozomal parçalara böler.

Kaspazlar

Apoptozisde rol oynayan Sistein Aspartat Spesifik Proteaz (Cystein Aspartat Spesific Protease CASPASE) olarak tanımlanan bir protein ailesidir. Bu proteaz ailesinin üyeleri aktif bölgelerinde sistein rezidülerine sahip olmakla birlikte substrat proteinlerindeki kesim bölgesi

genelde aspartik asitten sonra gelen kısımdır[19]. Kaspazlar hedef hücrede apoptozu gerçekleştiren sistein proteaz grubundan olup ilk sentezlendiklerinde inaktif prokaspaz veya zimojen olarak bulunur. Kaspazların zimojen yapısı (prokaspaz) apoptozun indüklenmesinden sonra kesilerek aktif kaspaz formuna dönüşür.

Memelilerde ced-3, ced-4 ve ced-9 ile apoptoz mekanizmasında aynı işlevi gösteren ve dizi homolojisi bulunan kaspaz proteinleri mevcuttur. Ced-4 geninin memelilerdeki homoloğu Apaf-1 kaspazlara bağlanarak kaskadın tetiklenmesine ve apoptozun gerçekleşmesine neden olur. Bunun aksine ced-9 kaspaz aktivasyonunu inhibe eder. Memeliler ced-9 ile dizi homolojisi gösteren Bcl-2 protein ailesinin proapoptotik ve antiapoptotik üyeleri ile apoptoz üzerinde düzenleyici anahtar rol üstlenmiştir[20].

Kaspazlar apoptozun şekillenmesinde görev alan 40'tan fazla proteazın aktifleşmesini sağlar. Kaspaz ailesinin bazı üyeleri şunlardır;

1. Başlatıcı kaspazlar: Kaspaz 2, 8, 9, 10
2. Efektör (Hedef) Kaspazlar: Kaspaz 3, 6, 7
3. İnflamatuar Kaspazlar: Kaspaz 1, 4, 5

Enflamatuar kaspazlar mikrobiyal patojenlere karşı immün yanıtta görevlidir.

Başlatıcı kaspazlar apoptotik uyarıyla başlayan ölüm sinyallerini efektör kaspazlara iletir. Efektör kaspazlar ise ilgili proteinleri parçalayarak apoptotik hücre morfolojisinin meydana gelmesine neden olur[21].

XIAP, cIAP1, cIAP2, NAIP

Antiapoptotik protein ailesinden apoptozis protein inhibitörleri omurgalı ve omurgasızlarda bulunmuş olup bunlar programlanmış hücre ölümünün negatif düzenleyicileridir. Memelilerde bulunan bu inhibitörlerin homologları XIAP,cIAP1,cIAP2,NAIP, Bruce, Survivin, pIAP olarak tanımlanmıştır. Bunların çoğu hücre ölümünü, apoptozisi uyaran proteinler olan kaspaz-3, kaspaz-7 ve kaspaz-9'a doğrudan bağlanıp onları inhibe ederek gerçekleştirir[1, 20, 21].

IAP (Apoptozis Protein İnhibitörleri)

Aktif kaspazları inhibe ettiği bilinen hücre içi protein ailesidir. Sağlıklı hücrelerde bütün memeli IAP inhibitörleri mitokondride yer alır. Bunlardan ikisi Smac/DIABLO ve HtrA2/Omi'dir. Ve her ikisi de çekirdekteki genler tarafından kodlanır.

Smac/DIABLO: Apoptozis sırasında stoplazmaya salınan ve çekirdekte kodlanan mitokondriyal bir proteindir. Apoptozis sırasında sitokrom c smac proteini ile birlikte mitokondriden salınır. Sitokrom c, kaspaz-9 ve 3'ün aktivasyonunu harekete geçirir. Ve böylece IAP'lerin inhibisyonu ile kaspazları bağlamaktan alıkoyar.

HtrA2 (Omi): Olgun serin proteaz HtrA2 (Omi) kaspaz aktivatörü olarak tanımlanmıştır. Omi mitokondriyal zarlar arasında yer alır, sağlıklı hücrelerde proteolitik hasarı engeller. Apoptotik uyarıyı takiben mitokondriyal bütünlüğün kaybıyla sitozolik translokasyon meydana gelir ve kaspaz-9 ile XIAP (X'e bağımlı IAP) etkileşimini bozar.

Tablo.1.Ekstrinsik yol proteinleri

Kısaltma	Protein adı	Alternatif isimlendirme
TNFα	Tümör nekroz faktör	TNF ligand,TNFA,kaşektin
TNFR1	Tümör nekroz faktör reseptör 1	TNF reseptör, TNFRSF1A,p55 TNFR,CD120a
FasL	Yağ asidi sentaz ligandı	Fas Ligand,TNFSF6,Apo1,Apoptozis Antijen Ligand1,CD95L,CD178, APT1LG1
FasR	Yağ asidi sentaz reseptör	Fas reseptör, TNFRSF6,APT1,CD95
Apo3L	Apo3 Ligandı	TNFSF12,TWEAK,DR3LG
DR3	Ölüm reseptörü 3	TRAMP,LARD,DDR3,WSL-1
DR4	Ölüm reseptörü 4	TNFRSF10A, TRAILR1, APO2
DR5	Ölüm reseptörü 5	TNFRS10B, TRAIL-R2, TRICK2, KILLER, ZTNFR9
Apo2L	Apo2 Ligandı	TNFSF10, TRAIL, TNF bağlantılı apoptozis uyarılmış ligand
FADD	Fas ile bağlantılı ölüm alanı	MORT1
TRADD	TNF reseptörle bağlantılı ölüm alanı	TNFRSF1A
RIP	Reseptör-etkileşim protein	RIPK-1
DED	Ölüm efektör domaini	Apoptozisi antagonize eden transkripsiyon faktörü,CHE1
Kaspaz8	Sisteinil aspartik asit proteaz 8	FLICE, FADD-benzeri Ice, Mach-1, Mch5
C-FLİP	Flice inhibitör protein	Casper, I-FLICE, FLAME-1, CASH, CLARP, MRIT

Ekstrinsik Yol

Apoptozun başlaması ekstrinsik sinyal yolunda transmembran reseptör aracılı etkileşimleri içerir. Bu ölüm reseptörleri tümör nekroz faktör gen ailesinin üyelerini barındırır. TNF reseptör ailesinin üyeleri sisteinden zengin ekstrasellüler domain ve ''ölüm alanı'' olarak bilinen 80 aminoasitlik domaine sahiptir. Bu ölüm alanı hücre yüzeyinden hücre içi sinyal yoluna ölüm sinyalini iletmede kritik bir rol oynar. Bugüne kadar, en iyi karakterize edilen ölüm reseptör ve ligandları; FasL/FasR, TNF-*α*/TNFR1, Apo3L/DR3, Apo2L/DR4 ve Apo2L/DR5. Apoptozisin ekstrinsik fazını tanımlayan olaylar dizisi en iyi FasL / FasR ve TNF-α / TNFR1 modelleri ile karakterizedir. Bu modellerde reseptörler kümelenir ve homolog trimerik ligandlarla bağlanır. Sitoplazmik adaptör proteinler reseptörlerle beraber ölüm alanına bağlanır. Örneğin adaptör protein FADD'ın, Fas reseptörüyle Fas ligandına bağlanması ve adaptör protein TRADD'ın, FADD ve RIP (Receptor Interacting Protein) katkısı ile TNF reseptörüyle TNF ligandına bağlanması bu şekilde olur. FADD daha sonra prokaspaz 8'in ölüm efektör alanına dimerizasyon yolu ile bağlanır. Bu noktada prokaspaz 8'in otokatalitik aktivasyonu sonucunda ölüm indükleyici sinyal kompleksi DISC (Death İnducing Signal Complex) oluşur. Kaspaz 8 aktive edildiğinde apoptozisin düzenleme fazı tetiklenir. Ölüm reseptör aracılı apoptozis FADD ve kaspaz8'e bağlanarak etkisiz hale getirebilen bir protein olan C-FLIP aracılığıyla inhibe edilebilir. Potansiyel apoptozisi düzenlemede bir başka nokta, kaspaz-8 prosesinin inhibisyonu yoluyla T-hücrelerinde Fas-kaynaklı apoptozisi bloke ettiği gösterilen Toso adlı bir proteini içermektedir[22].

Perforin/Granzim Yolu

T hücre aracılı sitotoksisite, tip IV hipersensitivitenin bir varyantıdır. Sitotoksik T lenfositler (CTL), ekstrinsik yolda hedef hücreleri öldürebilir ve FasL/FasR etkileşimi CTL ile uyarılan apoptoziste baskındır. Bununla birlikte, perforinler ve granzim B(serin proteaz), sitotoksik T lenfositler ve Natural Killer hücrelerinin sitoplazmik salgı granülleri içinde bulunan proteinlerdir. Sitotoksik T lenfositler, hedef hücreye bağlandığında perforinler salgılanır ve salgılanan perforinler hedef hücre üzerinde dairesel bir por oluştururlar[7, 23].

Granzim B proteinlerden aspartat kalıntılarını ayırıp, prokaspaz 10'u aktive eder ve ICAD (Kaspazla aktive edilen DNAaz inhibitörü) gibi faktörleri de uyarır. Aynı zamanda sitokrom c salınımını azaltır ve Bid proteinin spesifik olarak yarılmasıyla ölüm sinyallerini çoğaltarak mitokondriyal yolda kullanır. Granzim B kaspaz 3'ü doğrudan aktive eder. Böylece üst sinyal yolakları atlanır ve apoptozisin ölüm fazı uyarılmış olur. Hem mitokondriyal yolda hem de

kaspaz 3'ün doğrudan aktivasyonu granzim B-kaynaklı öldürme için önemlidir. Son bulgular granzim B sitotoksisitesinde Tip 2 yardımcı hücreleri (Th2) T hücre gelişimi için kontrol mekanizması olarak önermektedir. Fas-Fas ligand etkileşimleri, ölüm domainleri olan adaptör proteinler ve kaspazlar sitotoksik tip1 yardımcı hücrelerin düzenlenmesi ve apoptozisle ilişkilidir. Granzim A sitotoksik T-hücre kaynaklı apoptoziste ve kaspaz bağımsız yolu aktive etmede önemlidir[24, 25].

Tablo.2. İntrinsik yol proteinleri

Kısaltma	Protein Adı	Alternatif isimlendirme
Smac/DIABLO	Kaspazın 2.mitokondriyal aktivatörü	-
HtrA2/Omi	Yüksek sıcaklık gerektirir	Serin proteaz Omi protein A2
IAP	Apoptozis protein inhibitörü	XIAP, API3, ILP, HILP, HIAP2, cIAP1, API1, MIHB, NFR2-
Apaf-1	Apoptotik proteaz aktive edici faktör	-
Kaspaz-9	Sisteinil aspartik asit proteaz-9	ICE-LAP6, Mch6, Apaf-3
AIF	Apoptozis İndükleyici faktör	Programlı hücre ölüm proteini-8,
CAD	Kaspaz aktive eden DNAaz	CAD/CPAN/DFF40
Bcl-2	B-hücre lenfoma protein-2	Apoptozis regülatör bcl-2
Bcl-x	Bcl-2 benzeri protein	Bcl-2 bağlantılı protein
Bcl-XL	Bcl-2 bağlantılı protein,uzun izoform	BCL2L protein, Bcl-2'nin uzun formu
Bcl-XS	Bcl-2 bağlantılı protein,kısa izoform	
BAK	BCL2 Antagonisti öldürücü hücre	BCL2L7,Hücre ölüm inhibitörü 1
BID	BH3 etkileşen domine sahip ölüm antagonisti	P22 BID
BAD	BCL2 Antagonisti	BCL2L8, BBC6, Bcl-XL/Bcl-2 bağlantılı ölüm promoter
AVEN	Hücre ölüm regülatörü	-
14-3-3	Tirozin-3-monooksijenaz/Triptofan-5-monooksijenaz aktivasyon proteini	14-3-3 eta, theta, zeta, beta, epsilon, sigma, gama
Myc	Onkogen myc	c-myc, Myc proto-onkogen protein
Puma	BCL2 bağlayıcı komponent 3	JFY1, PUMA/JFY1, p53 apoptozisin upregüle eden modülatörü
Noxa	Forbol-12-miristat-13-asetat indüklenen protein1	PMA indüklenen protein 1, APR

İntrinsik Yol (Mitokondriyal)

Apoptozu başlatan intrinsik sinyal yolu, mitokondriyal olarak başlayan olayları ve hücre içindeki hedefler üzerine doğrudan hareket ederek hücre içi sinyalleri üreten reseptör olmayan uyaranları içermektedir. İntrinsik yolun başlatılması için uyaranlar ya pozitif ya da negatif bir şekilde hareket edebilen hücre içi sinyaller üretir. Negatif sinyaller apoptozisi tetikleyen ve ölüm programlarının baskılanmasında yetersizliğe yol açabilen hormonlar,sitokinler ve büyüme faktörlerinin varlığında kullanılır. Pozitif uyaranlar ise; radyasyon, toksinler, hipoksi, hipertermi, viral infeksiyonlar ve serbest radikallerdir. Bu uyaranların tamamı zarlar arası yüzeyden sitozolün içine proapoptotik proteinlerin salınmasını, mitokondriyal transmembran potansiyelinin kaybı ve mitokondri geçirgen porlarının (MPT) açılması sonucunda iç mitokondriyal zarda değişikliklere neden olur. Birinci grup sitokrom c, smac/DIABLO ve serin proteaz HtrA2/Omi. Bu proteinler kaspaz bağımlı mitokondriyal yolu aktive eder. Sitokrom c bağlanır ve apoptozom oluşturacak şekilde prokaspaz 9'un yanısıra Apaf-1'i de aktive eder[11, 24]. Prokaspaz 9'un kümelenmesi kaspaz 9'un aktivasyonuna yol açar. IAP'nin (apoptozis proteinlerinin inhibitörü) aktivasyonu ile Smac/DIABLO ve HtrA2/Omi'nin apoptozisi inhibe etmektedir. Buna ek olarak mitokondriyal proteinler IAP'nin etkisini baskılamaktadır[4].

Proapoptotik proteinlerin 2.grubu olan AIF, endonükleaz G ve CAD, apoptozis boyunca hücre ölümünün ileri dönemlerinde mitokondriden salınır. AIF çekirdeğe gider ve kromatinin yoğunlaşmasına ve 50-300 kb'lık DNA parçalanmasına neden olur. Çekirdek yoğunlaşmasının bu erken formu ''evre I yoğunlaşması'' olarak adlandırılmaktadır. Endonükleaz G, oligonükleozomal DNA parçaları üretmek için kromatinde merkeze doğru hareket eder. AIF ve endonükleaz G her ikisi de kaspaz bağımsız bir şekilde işlev göstermektedir. CAD mitokondriden salınır ve kromatin yoğunlaşmasının daha belirgin hale gelmesi ve oligonükleozomal DNA fragmentasyonunu sağlamak için kaspaz 3 aracılığıyla kesildikten sonra çekirdeğe doğru yönelir[26, 27]. Bu daha sonra ve daha belirgin gerçekleşen kromatin yoğunlaşması ''evre II yoğunlaşması'' olarak adlandırılır. Bu apoptotik mitokondriyal olayların kontrolü ve düzenlenmesi proteinlerinin Bcl-2 ailesinin üyeleri aracılığıyla gerçekleşir. Tümör baskılayıcı protein p53 proteinlerin bcl-2 ailesinin düzenlenmesinde kritik role sahiptir. Proteinlerin bcl-2 ailesi mitokondri zar geçirgenliğini yönetir ve proapoptotik veya antiapoptotik olabilir. Bugüne kadar bcl-2 ailesine ait 25 gen tespit edilmiştir. Antiapoptotik olanların bazıları bcl-2, Bcl-x, Bcl-XL, Bcl-XS, Bcl-w, BAG ve antiapoptotik olanların bazıları ise Bcl-10, Bax, Bak, Bid, Bad, Bim, Bik, and Blk içermektedir. Bu proteinler apoptozisin gerçekleşip gerçekleşmediğini belirlemede özel bir öneme sahiptir. Bu Bcl-2 ailesi proteinlerinin ana etki mekanizması mitokondriyal zar geçirgenliği değiştirilmesi yoluyla

mitokondriden salınan sitokrom c'nin düzenlenmesi olduğu düşünülmektedir. Apoptozun Fas yolunda gerçekleşen mitokondriyal hasar Bid proteinin kaspaz-8 ile bölünmesi aracılığıyla gerçekleşir. Bu ekstrinsik (ölüm reseptörü) ve intrinsik (mitokondriyal) yol arasında cross-talk'ın (karmaşa, çapraz etkileşim) bir örneğidir[28].

Bad, bcl-XL ya da blc-2 ile heterodimerize olduğunda hücre ölümünü teşvik eder ve bu proteinlerin koruyucu etkisini nötralize eder. Bcl-2 ve bcl-XL bad ile ayrılmadığında her ikisinde de mitokondriden sitokrom c salınımı inhibe olur. Raporlar, Bcl-2 ve Bcl-XL, esas olarak kaspaz proteazlarının aktivasyonunu kontrol ederek apoptotik ölümü inhibe ettiğini göstermektedir. Aven proteinleri hem bcl-2 hem de Apaf-1'e bağlanır böylece prokaspaz 9'un aktivasyonunu önler. Bcl-2 ya da bcl-Xl'nin aşırı ekspresyonu sonucunda bu iki protein arasında iki taraflı düzenlenme ve diğerleri arasında down-regülasyon olduğuna dair kanıtlar vardır[14, 29-31].

Puma ve Noxa bcl-2 ailesinin proapoptotik 2 üyesidir. Puma p53 aracılı apoptoziste önemli rol oynar. Puma'nın in vitro aşırı ekspresyonu mitokondri zar potansiyelinde azalma, sitokrom c salınımı, Bax yapısal değişimi ve bax ekspresyonunun artışı ile birliktedir. Noxa, p53 aracılı apoptoziste aday mediyatördür. Bu proteinler mitokondride bulunan antiapoptotik bcl-2 ailesinin üyeleri ile etkileşim içindedir ve kaspaz 9'un aktivasyonu ile sonuçlanır. P53 ile indüklenen puma ve noxa'nın her ikisi de genotoksik hasar ya da onkogen aktivasyonu ile belirlenen apoptoziste aracı olabilir. Aynı zamanda myc onkoproteinleri p53-bağımlı veya bağımsız mekanizmalar aracılığıyla apoptozise katkıda bulunduğu çalışmalarda rapor edilmiştir[13, 30, 31].

Apoptozisin Bozulduğu Hastalıklar

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda apoptozis ile hücre ölümünün artması veya azalması sonucu nörodejeneratif, hematolojik, otoimmün, metabolik bozukluklar, kanser, premalign hastalıklar, viral infeksiyonlar, toksinlere bağlı hastalıklar, iskemik yaralanmalar gibi birçok hastalığın oluştuğu gösterilmiştir[32].

Apoptozisin Artmasıyla Oluşan Hastalıklar

1. **Nörodejeneratif hastalıklar:** Alzheimer Hastalığı, Amyotrofik lateral skleroz, Creutzfeld-jakop hastalığı, Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı, Retinis Pigmentosa, Spinal muskular atrofi.

2. **Hematolojik bozukluklar:** Aplastik anemi, Fanconi anemisi, Hodgkin hastalığı, Myelodisplastik sendromlar, Polycythemia vera.
3. **Otoimmün bozukluklar:** Fulminant hepatit, Graft-versus-host hastalığı, Hashimoto tiroitis, İnsilüne bağımlı diyabet, Multipli skleroz, Romatoid artrit, Skleroderma, Sjögren sendromu.
4. **İskemik yaralanma:** İskemi ve reperfüzyon, Böbrek enfarktüsü, Miyokardial enfarktüs, İnme
5. **Toksinlere bağlı hastalıklar:** Alkole bağlı hepatit, Pulmonar Fibrozis, Sepsis
6. **Bakteriyel ve viral enfeksiyon:** AIDS, Ebola virüsü, Chlamydia trachomatis, Helicobacter pylori, Neisseria meningitis, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri
7. **Diğerleri:** Travmatik spinal kord yaralanması, Tümör karşı atağı (immun ayrıcalık)

Apoptozun Azalmasıyla Oluşan Hastalıklar

1. **Kanser:** Blastom, Karsinom, Lösemi, Lenfoma, Malign gliom, Sarkom, Seminom
2. **Premalign hastalıklar:** Ataxia telangiectasia, Paroksimal nokturnal hemoglobinüri, Myeloblastik sendromlar, Xeroderma pigmentosum
3. **Otoimmün bozukluklar:** Otoimmun lemfoproliferatif sendrom (tip I ve II), Sistemik lupus erythematosus
4. **Metabolik bozukluklar:** Nimann-Pick hastalığı, Osteporozis, Wilson hastalığı
5. **Viral infeksiyonlar:** Adenoviruslar, Baculoviruses, Epstein-Barr virüs, Herpes virüsleri, Poxvirüsler
6. **Prematur ve fizyolojik yaşlanmada apoptozis:** Down sendromu, Erken yaşlanma (progeria), Xeroderma pigmentosum

Kanser Tedavisinde Apoptozis

Son 10 yıl içinde, insan kanserlerinin intrensek apoptoz direnci altında yatan moleküler mekanizmaların ortaya çıkartılması terapötik amaçlar için yararlanılabilir hedeflerin belirlenmesine yol açmıştır[33].

1-Ölüm reseptörleri yolu ile; Ölüm reseptörleri aracılığı ile apoptozis, insan kanserlerinde sinyal iletim kaskatını çeşitli düzeylerinde devre dışı bırakabilir. Plazma zarı düzeyinde ölüm reseptörlerinin

hücre yüzey ifadesi bozulabilir. CD95 yüzey ifadesinin azalması, nöroblastom hücrelerinde ve lösemide ilaç dirençli varyantlarda görülmüş ve ilaç direncine bağlı olduğu rapor edilmiştir. CD95'in yanı sıra TRAIL reseptörlerinin değişiklikleri rezistans mekanizması olarak sunulmaktadır[9]. CD95 mutasyonlarının hematolojik malignitelerde karşılaştırılmıştır olduğu çalışmalar da mevcuttur[13,14]. TRAIL R3 reseptörlerinin anormal ekspresyonu apoptoz direncine bağlıdır ve TRAIL sistemleri yalnızca proapoptotik TRAIL reseptörlerini kapsamaz aynı zamanda hücre yüzeyinde ifade edilen decoy reseptörlerini de içerir fakat ölüm sinyalini iletmez[15]. Kaspaz-8'in epigenetik olarak susturulması, başlatıcı bazı kaspazlardan birinin reseptör ligasyonu üzerine DISC'in oluşumunu aktive eder[16]. Kaspaz 8'in susturulması akciğer kanserine ek olarak rabdomiyosarkoma, Ewing sarkoma, medulloblastom, nöroblastoma, pediatrik malignitelerde bildirilmiştir ve apoptozisten kaçışla bağlantılıdır[17-21].

Ölüm reseptör sinyalinin anahtar düzenleyicisi olan hücresel FLICE (FADD-benzeri interlökin-1β dönüştürücü enzim) inhibitör proteini kaspaz-8'in DISC'e bağlanmasıyla apoptozisi bloke eder[22]. cFLIP'in aşırı ekspresyonu çeşitli kanserlerde antikanser ilaçlar aracılığıyla ya da ölüm reseptörlerinin uyarılmasıyla indüklenen apoptozise rezistans geliştirildiği bildirilmiştir[23,24].

TRAIL/TRAIL reseptör sistemleri kanser tedavilerinde ölüm reseptör ailesinin umut vaat eden örneği olarak kabul edilir. TRAIL'in malignant olmayan insan hücrelerine kıyasla kanser hücrelerinde hücre ölümünü tetiklediği gösterilmiştir[5]. Rekombinant TRAIL içeren TRAIL reseptör antagonistleri kadar, agonistik TRAIL reseptörlerine karşı gelişen antikorlar erken klinik çalışmalarda hem tek hem de çeşitli kombinasyon rejimler ile değerlendirilmiştir[26,29]. Bununla birlikte preklinik invivo modellerde gözlemlenen sonuçlar klinik denemelerde uygun TRAIL agonistleri aracılığıyla TRAIL reseptörlerinin çapraz-bağlanma yeterli olmadığından gözlenememiştir. Preklinik çalışmalarda aynı zamanda TRAIL antitümör aktivitesini maksimize etmek yerine, tasarlanan TRAIL kaynaklı kombinasyon tedavilerinin gerekliliği gösterilmiştir. Bu amaçla geleneksel kemoterapötikler, radyoterapi ve hedef sinyal transdüksiyon modülatörleri içeren çeşitli kombinasyonlar geliştirilmiştir. DNA'ya hasar veren terapötiklerle TRAIL reseptörünün agonistlerin sinerjik etkileşimi DNA hasarına yanıt veren TRAIL reseptörlerinin upregülasyonu ile bağlantılıdır[30,31]. Buna ek olarak DNA hasarı üzerine bağlanması arttırılan TRAIL DISC, TRAIL kaynaklı kombinasyon rejimlerinin hassaslığını arttırdığı önerilmiştir[32]. DNA'ya hasar veren ajanlara yanıt olarak pro ve antiapoptotik sinyal moleküllerinin modülasyonu, apoptotik faktörlerin oranının değişmesiyle artan apoptozis duyarlılığından sorumlu olabilir[4].

TRAIL reseptör sinyali insan kanserlerinin karanlık tarafını oluşturmaktadır. TRAIL sistemleri hem agonistik TRAIL reseptörlerini (TRAIL-R1 ve TRAIL-R2 gibi) ve antagonistik TRAIL reseptörlerini (TRAIL-R3 ve TRAIL-R4 gibi) içermektedir. TRAIL, kanserin TRAIL dirençli tiplerinde çoğalmayı uyardığı bildirilmiştir[33]. Aynı zamanda TRAIL ile uyarılmış kinaz kaskatı akciğer kanserlerinin TRAIL dirençli formlarında invazyona aracılık ettiği görülmüştür[30].

2-Mitokondriyal apoptozis yolu: İnsan kanserlerinde apoptozisin mitokondriyal (İntrensek) yolundaki sinyalleme de sıklıkla bozulmaktadır. Mitokondriyal dış zar geçirgenliği, pro ve antiapoptotik

proteinlerin Bcl-2 ailesini içeren çeşitli faktörlerle, Bcl-2'nin genetik değişiklikleri ya da posttranslasyonel modifikasyonları ile insan kanserlerinde görülen hücre ölüm rezistansı da sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Foliküler lenfomada immünoglobulin ağır zincir gen bölgesine Bcl-2 onkogeninin kromozomal translokasyonu, Bcl-2'nin aşırı transkripsiyonel aktivasyonu ve yüksek ekspresyon seviyeleriyle sonuçlanmaktadır[23, 31]. İnsan kanserlerinde, proapoptotik Bcl-2 ailesindeki Bax proteininde genetik değişiklikler rapor edilmiştir. Örneğin Bax genindeki tek nükleotid değişimi ya da çerçeve kayması mutasyonları hematopoetik neoplazmlarda ya da kolon kanserinde tanımlamıştır. Ayrıca BH3 içeren Bim proteinindeki delesyonlara MCL'de (mantle cell lymphoma) karşılaşılmaktadır[8,32].

Apoptozisin mitokondriyal yolunda kritik rol oynayan Bcl-2 ailesinin antiapoptotik üyelerinden Bcl-2, Bcl-XL ve Mcl-1 mitokondri hedefli kanser tedavilerinin geliştirilmesinde önemli kazanımlar oluşturmaktadır. Bu amaçla, yapı amaçlı ilaç tasarımı Bcl-2 inhibitörlerinin geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır[33].

Apoptoza Müdahele Edilerek Geliştirilen Tedavi Örnekleri

Aspirin, siklooksijenaz-2 inhibitörleri: Non-steroidal antiinflamatuarların kolorektal adenoma ve kansere karşı koruyucu olduğu kanıtlanmıştır. Bu etki siklooksijenaz-2 enziminin inhibisyonu doğrultusunda apoptozun indüklenmesinden dolayı olabilir.

Antikanser ilaçları, radyoterapi: Aslında bütün sitotoksik ilaçlar ve radyoterapi normal hücrelerde ve tümörlerde apoptozu indükler. P53'e bağımlı ve bağımsız mekanizmalar tanımlanmıştır.

Bcl-2 Antisense: İlk klinik çalışmalar, non-Hodjkin's lenfoma gibi bazı hastalıkların olumlu sonuçlar verdiğini göstermiştir.

Rekombinant TRAIL: Akciğer, göğüs, kolon ve böbrek kanserlerinin TRAIL'e karşı duyarlı olduğu ve apoptozu uyardığı preklinik çalışmaklarla kanıtlanmış ve desteklenmiştir.

Kaspaz inhibitörleri: Travmatik beyin yaralanması, amyotrofik lateral skleroz ve Parkinson hastalığında preklinik hayvan modellerinde pozitif sonuçlar vermektedir.

Kaspaz aktivatörleri: Tümör hücrelerinde apoptozu uyarmak amacıyla denenmektedir.

Antioksidanlar: Pyrrolidinedithiocarbamate ve 6-hidroksi 2, 5, 7, 8-tetramethylachromancarboxylic asit (E vitamini analoğu) floroaçil artışıyla kolorektal kanser hücrelerinde apoptozu indükler.

İnterlökin-1 reseptör antagonistleri: Sıçan modellerinde iskemik beyin hasarında azalma

TNF reseptör antagonistleri: romatoid artrit ve Chron hastalığında FDA tarafından onaylı olarak kullanımına başlanmıştır.

PGE2: Radyasyon hasarının yol açtığı apoptotik yolla hücre ölümünün ince barsak epitelinde önlenebildiği deneysel olarak gösterilmiştir[32].

Sonuç

Apoptozisin spesifik morfolojik ve biyokimyasal özelliklerle karakterize enerji bağımlı süreçlerle düzenlendiği bilinmektedir. Apoptotik yolakta aktive ya da inaktive olan anahtar proteinlerin çoğu tanımlanmıştır. Bu proteinlerin aktivasyonu ya da etkilerinin moleküler mekanizması tam olarak anlaşılamamakla beraber çalışmalar devam etmektedir. Apoptozisin mekanistik sistemini anlamak oldukça önemlidir çünkü programlanmış hücre ölümü hem sağlığın hem de hastalığın bileşenidir ve çeşitli psikolojik ve patolojik uyaranlarla başlatılmaktadır. Hastalıkların patofizyolojisinde apoptozis bir çok farklı kontrol noktalarda terapötik yaklaşımlar için uygundur. Apoptozis mekanizmalarının anlaşılması ve programlı hücre ölümünün diğer varyantları moleküler düzeyde çeşitli hastalık süreçlerine daha derin bir bakış açısı sağlar ve böylece terapötik stratejileri etkileyebilir.

Kaynaklar

1. Makowska K, Estañ MC, Gañán-Gómez I, Boyano-Adánez MC, García-Pérez AI, Sancho P. Changes in mitochondrial function induced by dequalinium precede oxidative stress and apoptosis in the human prostate cancer cell line PC-3. Mol Biol (Mosk). 2014;48:416-28.
2. He B, Tao H, Liu S. Effect of carboxymethylated chitosan on apoptosis and expression of brain derived neurotrophic factor and glial cell line derived neurotrophic factor in oxidative stress induced Schwann cells in vitro. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2014;28:1530-5.
3. He Q, Bao L, Zimering J, Zan K, Zhang Z, Shi H et al. The protective role of (-)-epigallocatechin-3-gallate in thrombin-induced neuronal cell apoptosis and JNK-MAPK activation. Neuroreport. 2015;26:416-23.
4. Pompei LM, Cunha EP, Steiner ML, Theodoro TR, Mader AM, Petri G et al. Effects of estradiol, progestogens, and of tibolone on breast proliferation and apoptosis. Climacteric. 2015;1-5.
5. Antognelli C, Gambelunghe A, Muzi G, Talesa VN. Peroxynitrite-mediated glyoxalase I epigenetic inhibition drives apoptosis in airway epithelial cells exposed to crystalline silica via a novel mechanism involving Argpyrimidine-modified Hsp70, JNK and NF-kB. Free Radic Biol Med. 2015;30:513-23.
6. Pythoud C, Rothenberger S, Martinez-Sobrido L, de la Torre JC, Kunz S. Lymphocytic choriomeningitis virus differentially affects virus-induced type I IFN response and mitochondrial apoptosis mediated by RIG-I/MAVS. J Virol. 2015;89:6240-50.
7. Annamalai P, Thayman M, Rajan S, Raman L S, Ramasubbu S, Perumal P. Ethyl acetate extract from marine sponge Hyattella cribriformis exhibit potent anticancer activity by promoting tubulin polymerization as evidenced mitotic arrest and induction of apoptosis. Pharmacogn Mag. 2015;11:345-55.

8. Goldar S, Khaniani MS, Derakhshan SM, Baradaran B. Molecular mechanisms of apoptosis and roles in cancer development and treatment. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16:2129-44.
9. Wang JH, Zhou WW, Cheng ST, Liu BX, Liu FR,Song JQ. Downregulation of Sprouty homolog 2 by microRNA-21 inhibits proliferation, metastasis and invasion, however promotes the apoptosis of multiple myeloma cells. Mol Med Rep. 2015;12:1810-6.
10. Dittz D, Figueiredo C, Lemos FO, Viana CT, Andrade SP, Souza-Fagundes EM et al. Antiangiogenesis, loss of cell adhesion and apoptosis are involved in the antitumoral activity of proteases from V. cundinamarcensis (C. candamarcensis) in Murine Melanoma B16F1. Int J Mol Sci. 2015;16:7027-44.
11. Buzin A, Pinto FE, Nieschke K, Mittag A, de Andrade TU, Endringer DC et al. Replacement of specific markers for apoptosis and necrosis by nuclear morphology for affordable cytometry. J Immunol Methods. 2015;420:24-30.
12. Papadopoulos EI, Yousef GM, Scorilas A. Gemcitabine impacts differentially on bladder and kidney cancer cells: distinct modulations in the expression patterns of apoptosis-related microRNAs and BCL2 family genes. Tumour Biol. 2015;36:3197-207.
13. Li JP, Yang YX, Liu QL, Pan ST, He ZX, Zhang X et al. The investigational Aurora kinase A inhibitor alisertib (MLN8237) induces cell cycle G2/M arrest, apoptosis, and autophagy via p38 MAPK and Akt/mTOR signaling pathways in human breast cancer cells. Drug Des Devel Ther. 2015;9:1627-52.
14. Yun M, Lee D, Park MN, Kim EO, Sohn EJ, Kwon BM et al. Cinnamaldehyde derivative (CB-PIC) sensitizes chemo-resistant cancer cells to drug-induced apoptosis via suppression of MDR1 and its upstream STAT3 and AKT signalling. Cell Physiol Biochem. 2015;35:1821-30.
15. Ding X, Chen Y, Han L, Qiu W, Gu X,Zhang H. Apoptosis related protein 3 is a lysosomal membrane protein. Biochem Biophys Res Commun. 2015;460:915-22.
16. Zeng W, Wang X, Xu P, Liu G, Eden H S,Chen X. Molecular Imaging of apoptosis: from micro to macro. Theranostics. 2015;5:559-82.
17. Zhang X, Ruan Y, Li Y, Lin D, Quan C. Tight junction protein claudin-6 inhibits growth and induces the apoptosis of cervical carcinoma cells in vitro and in vivo. Med Oncol. 2015;32:600-4.
18. Barlaka E, Gorbe A, Gaspar R, Paloczi J, Ferdinandy P,Lazou A. Activation of PPARbeta/delta protects cardiac myocytes from oxidative stress-induced apoptosis by suppressing generation of reactive oxygen/nitrogen species and expression of matrix metalloproteinases. Pharmacol Res. 2015;28:102-10.
19. Shoja MH, Reddy ND, Nayak PG, Srinivasan KK,Mallikarjuna Rao C. Glycosmis pentaphylla (Retz.) DC arrests cell cycle and induces apoptosis via caspase 3/7 activation in breast cancer cells. J Ethnopharmacol. 2015;168:50-60.
20. Chiu YS, Cheng YH, Lin SW, Chang TS, Liou CJ,Lai YS. Bupivacaine induces apoptosis through caspase-dependent and -independent pathways in canine mammary tumor cells. Res Vet Sci. 2015;65:447-55.

21. Jeon SR, Lee JW, Jang PS, Chung NG, Cho B,Jeong DC. Anti-leukemic properties of deferasirox via apoptosis in murine leukemia cell lines. Blood Res. 2015;50:33-9.
22. Zhang XJ, Mei WL, Tan GH, Wang CC, Zhou SL, Huang FR et al. strophalloside induces apoptosis of sgc-7901 cells through the mitochondrion-dependent caspase-3 pathway. Molecules. 2015;20:5714-28.
23. Wang B, Zhao MZ, Cui NP, Lin DD, Zhang AY, Qin Y et al. Kruppel-like factor 4 induces apoptosis and inhibits tumorigenic progression in SK-BR-3 breast cancer cells. FEBS Open Bio. 2015;5:147-54.
24. Schmich K, Schlatter R, Corazza N, Sa Ferreira K, Ederer M, Brunner T et al. Tumor necrosis factor alpha sensitizes primary murine hepatocytes to Fas/CD95-induced apoptosis in a Bim- and Bid-dependent manner. Hepatology. 2011;53:282-92.
25. Zeng G, Shen H, Tang G, Cai X, Bi L, Sun B et al. A polysaccharide from the alkaline extract of Glycyrrhiza inflata induces apoptosis of human oral cancer SCC-25 cells via mitochondrial pathway. Tumour Biol. 2015;37:215-8.
26. Boeddeker SJ, Baston-Buest DM, Fehm T, Kruessel J, Hess A. Decidualization and syndecan-1 knock down sensitize endometrial stromal cells to apoptosis induced by embryonic stimuli. PLoS One. 2015;10:103-7.
27. Cao J, Miao Q, Miao S, Bi L, Zhang S, Yang Q et al. Tetramethylpyrazine (TMP) exerts antitumor effects by inducing apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma. Int Immunopharmacol. 2015;26:212-20.
28. Jullien N, Roche C, Brue T, Figarella-Branger D, Graillon T, Barlier A et al. Dose-Dependent Dual Role of PIT-1 (POU1F1) in Somatolactotroph Cell Proliferation and Apoptosis. PLoS One. 2015;10:198-203.
29. Pan ST, Qin Y, Zhou ZW, He ZX, Zhang X, Yang T et al. Plumbagin induces G2/M arrest, apoptosis, and autophagy via p38 MAPK- and PI3K/Akt/mTOR-mediated pathways in human tongue squamous cell carcinoma cells. Drug Des Devel Ther. 2015;9:1601-26.
30. Fritsche MK, Metzler V, Becker K, Plettenberg C, Heiser C, Hofauer B et al. Cisplatin fails to induce puma mediated apoptosis in mucosal melanomas. Oncotarget. 2015;30:9887-96.
31. Heo S H, Kwak J, Jang K L. All-trans retinoic acid induces p53-depenent apoptosis in human hepatocytes by activating p14 expression via promoter hypomethylation. Cancer Lett. 2015;362:39-48.
32. Alayev A, Salamon RS, Sun Y, Schwartz NS, Li C, Yu JJ et al. the combination of rapamycin and resveratrol causes apoptosis and reduces growth of TSC2-deficient xenograft tumors. Am J Respir Cell Mol Biol. 2015;6:36-42.
33. Kumazoe M, Fujimura Y, Hidaka S, Kim Y, Murayama K, Takai M et al. Metabolic Profiling-based Data-mining for an Effective Chemical Combination to Induce Apoptosis of Cancer Cells. Sci Rep. 2015;5:9474-9.

Correspondence Address / Yazışma Adresi
Kezban Kartlaşmış
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı.
Adana, Turkey
e-mail: kzbn.krtisms@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 04.06.2015
Kabul tarihi/Accepted: 03.07.2015