DERLEME REVIEW

Med J SDU / SDÜ Tıp Fak Derg ▶ 2020:27(4):565-573 doi: 10.17343/sdutfd.619417

APOPTOTİK YOLAKLAR VE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

APOPTOTIC PATHWAYS AND TARGETED THERAPIES

Aylin GÖKHAN[1], Kubilay Doğan KILIÇ[1], Kanat GÜLLE[2], Yiğit UYANIKGİL[1,3], Türker ÇAVUŞOĞLU[1,3]
[1] Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.
[2] Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.
[3] Ege Üniversitesi Kordon Kanı Hücre-Doku Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye.

Cite this article as: Gökhan A, Kılıç KD, Gülle K, Uyanıkgil Y, Çavuşoğlu T. Apoptotic Pathways and Targeted Therapies. Med J SDU 2020; 27(4): 565-573.

Öz

Fizyolojik ve patolojik durumlarda, işleyişleri farklı, nekroz ve apoptoz olmak üzere iki ana hücre ölümü meydana gelir. Apoptoz basamaklarındaki disregülasyonun, kanser veya otoimmüniteyi tetiklediği, aşırı apoptozun ise nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirildiği çalışmalarda bildirilmektedir. Proliferasyon artışıyla karakterize edilen kanserin tedavisi için hücrelerin apoptozdan kaçış yolları araştırılmaktadır. Bununla ilişkili olarak kanser hücrelerinde Bcl-2, Bcl-xL ve Mcl-1 gibi antiapoptotik proteinlerin arttığı, proapoptotik proteinlerin ise azaldığı belirlenmiştir. Hücre ölümünde görev alan birçok protein ve protein kompleksleri arasında bir diğer önemli grubu apoptoz inhibitörü (IAP) protein ailesi oluşturmaktadır. IAP'lar apoptozda hem intrinsik hem de ekstrinsik yolağı baskılayabilen endojen kaspaz inhibitörleri olarak fonksiyon görmekte olup, apoptoz dışında hücre bölünmesi ve immün regülasyonda da rol almaktadırlar. Bcl-2 ve IAP ailesi üyeleri gibi aşırı ekspresyonu tespit edilen proteinler hem tanı koyma hem de tedavi aşamasında yarar sağlamaktadır. Günümüzde sadece kanser hücresini hedefleyen ilaçlar tedavi protokolleri arasına girmiş bulunmaktadır. Derlememizde apoptotik yolaklara ait moleküler mekanizmalar ve onlarla ilişkili hedefe yönelik yeni tedavi yaklaşımları genel hatlarıyla irdelenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, Bcl-2, Apoptoz İnhibitörü Proteinler, Hedefe Yönelik Tedavi

Abstract

In physiological and pathological conditions, two main cell deaths occur with different processes called necrosis and apoptosis. It is stated that dysregulation in apoptosis triggers cancer or autoimmunity and excessive apoptosis is associated with neurodegenerative diseases. The ways of cells escape apoptosis are being investigated for the treatment of cancer characterized by increased proliferation. In relation to this, it has been identified that antiapoptotic proteins such as Bcl-2, Bcl-xL, and Mcl-1 are increased, proapoptotic proteins are decreased in cancer cells. Among the many proteins and protein complexes involved in cell death, another important group is inhibitor of apoptosis (IAP) protein family. IAPs function as endogenous caspase inhibitors capable of suppressing both intrinsic and extrinsic pathways in apoptosis and are involved in cell division and immune regulation besides apoptosis. The proteins that have been shown to be overexpressed, such as Bcl-2 and the members of the IAPs family, are useful in both the diagnostic and the therapeutic formalities. Recently, the drugs targeting only the cancer cells have entered into the treatment protocols. In this review, molecular mechanisms of apoptotic pathways and related new therapeutic approaches are discussed in a concise manner.

Keywords: Apoptosis, Bcl-2, Inhibitor of Apoptosis Proteins, Targeted Therapy

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: mdturkercavusoglu@gmail.com
Müracaat tarihi/Application Date: 12.09.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 25.12.2019
ORCID IDs of the authors: A.G. 0000-0002-6254-157X; K.D.K. 0000-0002-9484-0777; K.G. 0000-0002-6337-8962; Y.U. 0000-0002-4016-0522; T.Ç. 0000-0001-2345-6789

Giriş

Vücudumuzda hücre sayısının dengede kalması için yeni oluşan hücrelerin yanında görevini tamamlamış olanların eliminasyonu gerekmektedir. İntrinsik ve ekstrinsik yolların aktivasyonu ile süregelen apoptozun herhangi bir basamağındaki defekt hücre ölümünün azalması ve malign transformasyon ile sonuçlanmaktadır. Konvansiyonel anti-kanser tedavilere direnç gelişimi ile terapötik yaklaşımların detaylandırılmasına ve hedefe yönelik tedavilere ihtiyaç artmaktadır (1). Bu derlemede apoptotik yolaklara ait moleküler mekanizmalar ve onlarla ilişkili hedefe yönelik yeni tedavi yaklaşımları genel hatlarıyla irdelenmektedir.

Hücre Hasarı ve Apoptoz

Normal hücre homeostazında stres varlığında devreye giren adaptasyon mekanizmaları yetersiz kaldığında hücre hasarı; strese kronik maruziyette ise geri dönüşümsüz hücre hasarı ve ölümü meydana gelir. Hücre ölümü morfolojik veya biyokimyasal olarak çeşitli belirteçler ile tanımlanabilir. Fizyolojik ve patolojik durumlarda görünüşü ve işleyişi birbirinden farklı olan iki ana hücre ölüm yolu vardır. Bunlar nekroz ve apoptozdur.

Hücre, patolojik koşullara maruz kaldığında, membran bütünlüğünün korunamadığı dolayısıyla sitoplazmik içeriğin dış ortama sızdığı görülmektedir. Nekroz durumunda, lizozomal litik enzimlerin hücreden sızması ile daha çok sayıda hücre hasar görmekte ve belirgin inflamatuar cevap ortaya çıkmaktadır. Nekrozla ölen hücreler fagositozla ortadan kaldırılır.

Apoptoz istenmeyen hücrelerin seçici olarak uzaklaştırılmasında olduğu kadar embriyogenezde de hücresel reorganizasyonun temelini oluşturan fizyolojik bir süreç olup bazı hücre hasarlarında patolojik sürece de dahil olabilmektedir. Hücre genomuna direk zarar verebilen hipoksi, radyasyon, kemoterapötikler ve diğer sitotoksik ajanlara maruziyette serbest radikallerin ve hatalı katlanmış proteinlerin birikmesiyle gelişen endoplazmik retikulum (ER) stresi de hücresel hasarı arttırır. Bu süreçte kanseröz değişimin önlenmesi hücrenin apoptozla ortadan kaldırılması sayesinde olur. Bazı durumlarda apoptozla başlayan süreç nekrozla devam edebilir. İskeminin erken evresinde apoptozun hakim olduğu daha sonra üzerine nekrozun eklendiğini belirten yayınlar mevcuttur (2).

Tarihsel süreç incelendiğinde, apoptozun çok hücreli organizmalarda evrimsel olarak korunduğu dikkati çekmiş olup 1972 yılında Kerr, Wyllie ve Currie'nin apoptoz terimini kullanmaları mihenk taşları arasında yer almaktadır (3). 2002 yılında bir nematod olan C. Elegans'ın hücre soyu üzerinde çalışarak ilk defa apoptoz ile ilişkili geni (Nuc-1) bulan Brenner ve ark. Nobel ödülüne layık görülmüşlerdir. Apoptoz disregülasyonunun kanser veya otoimmün hastalık, aşırı apoptozun ise dejeneratif hastalıkların etiyopatogenezinde rol alması tanı-tedavi yaklaşımlarında apoptozun önemini vurgulamaktadır (4).

Apoptoz Mekanizması

Bütün apoptotik ölümlerin ortak noktası kaspaz (C) aktivasyonudur. Kaspazlar (caspase: cysteine aspartyl protease), proteinleri aspartik rezidülerinin ardından parçalayan sistein proteazlardır. Zimojen olarak üretilip proteolitik parçalanma ile aktiflenirler. İnflamatuar cevap, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu gibi non-apoptotik süreçlerle de ilişkilendirilmiştir (5). Kaspaz ailesi üyelerine ait sınıflandırma tabloda listelenmiştir (6) (Tablo 1). Günümüzde kaspaz aktivasyonuyla sonuçlanan mitokondriyal yolak (intrinsik) ile ölüm reseptörü yolağının (ekstrinsik) birbirleriyle bağlantılı olduğu, bir yolaktaki molekülün diğer yolu etkileyebildiği gösterilmiştir (7).

Apoptotik kaskatlar çok çeşitli yollarla işlemektedir. Bazı kaskatlar intrinsik transkripsiyonel programlar veya ekstrinsik ölüm sinyalleri ile tetiklenirken, bazıla-

Tablo 1 Kaspazların Sınıflandırılması (6)

1.	**İnflamatuar kaspazlar:** C1-4-5-11-12-13-14 olup uzun prodomain içerirler ve inflamatuar süreçlerde görev alırlar.
2.	**Başlatıcı kaspazlar (initiator):** C2, C8, C9, C10 olup inaktif monodimer olarak sentezlenirler (prokaspaz); aktifleşmesi için dimerizasyon gereklidir (örn: C8'in homodimer yapısı en aktif halidir; cFLIP ile heterodimer oluşturması halinde işlevi değişir.)
3.	**İnfazcı Kaspazlar (efektör; executioner, effector):** C3, C6, C7 olup başlatıcı kaspazlardan sonraki basamaklarda görev alırlar; inaktif dimer olarak sentezlenip bağlayıcı subunitlerin ayrılması ile aktiflenirler. Bunu genellikle başlatıcı kaspazlar sağlar.

rında ise mitokondriyal sitokrom c salınımı veya proapoptotik faktör birikimi söz konusudur.

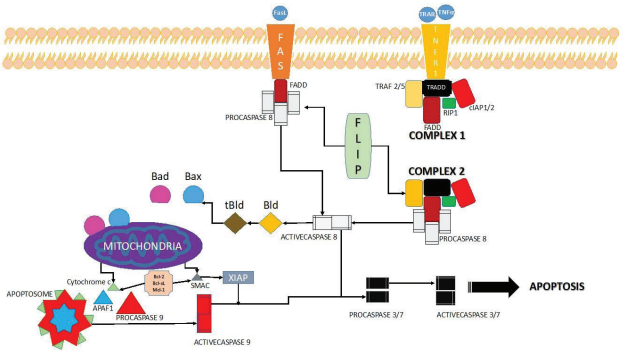
İntrinsik Yolun Regülasyonu

Mitokondriyal yol olarak da bilinen intrinsik yol Bcl-2 (B-cell lymphoma-2) ailesi üyeleri tarafından düzenlenir. İçerdikleri homolog domainlarine göre üç sınıfta incelenmektedirler (8) (Tablo 2). Sağlıklı hücrelerde antiapoptotik Bcl-2 ailesi üyeleri Bax/Bak mekanizmasını baskılar. Bcl-2'nin Bax'a oranı apoptotik uyaranın yaşamsal mı ölümcül mü devam edeceğini belirler (9).

Bcl-2 ve Bcl-xL'yi içeren antiapoptotik üyeler, dört BH alanının tamamını (BH1-4) içermektedir. Proapoptotik üyeler, üç veya dört BH alanı içeren alt sınıfa (tanımlamaya bağlı olarak BH1–3 veya BH1-4) veya yalnızca BH3 alanını içeren alt sınıfa sınıflandırılabilir. Çok çeşitli BH3-proteinleri ve çok-BH domaini proapoptotik proteinleri aynı antiapoptotik hedeflere (örneğin Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w) bağlandığından, yaygın olarak mevcut olan BH3 bölgesinin bağlanma etkileşimlerine aracılık ettiğine inanılmaktadır. Proapoptotik proteinlerin BH3 bölgesinin antiapoptotik Bcl-2 homologlarına bağlanma ve apoptozun başlatılması için gerekli olduğunu çalışmalarla göstermiştir. Çoklu BH alanı proapoptotik üyelerinin aksine, sadece BH3 proteinleri transkripsiyonel düzenleme veya sitoplazmik proteinlere sekestrasyon yoluyla kontrol altında tutulur. Yalnızca BH3 üyeleri ve antiapoptotik üyeler arasındaki etkileşimler, apoptozun kontrolünde veya başlatılmasında çok önemli olayları başlatabilirler.

Büyüme faktörleri veya yaşamsal uyarıların eksikliği, hatalı katlanmış protein birikimi veya DNA hasarı gibi apoptotik uyarana yanıt olarak duyarlılaştırıcılar, antiapoptotik Bcl-2 ailesi üyelerinden bir veya birkaçına bağlanarak onları inaktive ederler. Bu bağlanmanın ardından aktivatör BH3-proteinleri serbestleşir. Serbestleşen aktivatörler, bağlandıkları Bax/Bak proteinlerinin oligomerizasyonuna neden olurlar. Bu aktivasyonun sonucunda sitozolde lokalize olan Bax/Bak mitokondriye yer değiştirir; mitokondriyal dış membran permeabilizasyonu (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) uyarılır. Antiapoptotik Bcl-2 üyeleri, doğrudan Bax/Bak proteinleri üzerine veya bu proteinlerin BH3-üyeleri ile etkileşimine etki ederek MOMP indüksiyonunu engellerler (8). Ortaya çıkan MOMP sonucu sitokrom c, SMAC/DIABLO (Second Mitochondria-derived Activator of Caspase/Direct Inhibitor of Apoptosis-Binding protein with Low pI), HtrA2/Omi (High Temperature Requirement protein A2) gibi proapoptotik proteinler porlardan sitozole geçer.

Sitozole geçen sitokrom c, Apaf-1 (apoptotic peptidase activating factor-1) ile birlikte apoptozom olarak bilinen kaspaz-aktive edici kompleksi oluşturur. Bu kompleks, pro-C9'un monomerik yapıdan dimerik yapıya dönüşümünü uyararak aktif C9 oluşumunu sağlar. C9 (ekstrinsik yolda ise C8) bir kere aktif edildiğinde otokatalitik sürece girer ve efektör kazpazları aktive eder. Takip eden süreçte CAD (caspase activated DNase) & iCAD (inhibitor of CAD) birbirinden ayrılır, CAD aracılığıyla DNA, nükleozomal fragmanlara parçalanır. Buna dayanarak jel elektroforezi ve TUNEL yöntemi ile apoptozun varlığını saptamak mümkündür. Bahsi geçen bağlantılar genel hatlarıyla Şekil-1'de şematize edilmiştir (10) (Şekil 1).



Şekil 1
Kompleks 1 ve kompleks 2 ile ilişkili moleküller (10)

Ekstrinsik Yolun Regülasyonu

İstenmeyen veya potansiyel olarak tehlikeli hücrelerin

Tablo 2 Homolog Domainlerine Göre Bcl-2 Ailesi Üyeleri ve Özellikleri (8)

Multidomain Antiapoptotikler (pro-survival): BH1-BH4 domainlerinin hepsini içeren Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, A1 (Bfl-1), Bcl-B proteinleridir.
Multidomain Proapoptotik Efektörler (pro-death): BH1-BH3 domainlerini içeren Bax, Bak, Bok proteinleridir.
Sadece-BH3-proteinleri: Kısa BH3 içerir ve proapoptotik davranış sergilerler. İki subgrubu vardır. Duyarlılaştırıcılar (sensitizers); Bad, Bik, Bmf, Noxa, Bnip3, Hrk, Blk, Spike, Dp5 gibi transkripsiyonel seviyede veya fosforilasyonla aktive edilirler. Aktivatörler (activators); tBid, Bim, Puma gibi proteinleri içerir

ortadan kaldırılması için, TNFR (tumor necrosis factor receptor) süper ailesine ait hücre yüzey ölüm reseptörleri (death receptors, DR) sürecin başında ölüm ligandlarını tanır. Ölüm ligandları ile ölüm reseptörleri arasındaki etkileşimle oldukça spesifik protein-protein bağlantıları oluşmaktadır. Bu reseptörlerin birbirlerine benzeyen sisteinden zengin hücre dışı bölgeleri ve ölüm bölgesi (death domain, DD) olarak adlandırılan yaklaşık 80 amino asitlik sitoplazmik bir alanı bulunmaktadır. Bu alan, apoptozun indüksiyonu için sinyalin hücre yüzeyinden hücre içine iletilmesinde kritik bir rol oynar (11). Ölüm reseptörleri ve adaptör proteinlerden bazıları tabloda listelenmiştir (Tablo 3).

FAS (CD95/DR2/APO-1) Reseptörü – Hücre ölümü İlişkisi

FAS veya TRAILR1/2 reseptörlerine; FADD adaptör proteini, pro-C8/10, cFLIP (cellular FLICE-like Inhibitory Protein) proteinlerinin bağlanmasıyla proapoptotik DISC yapısı oluşur (12). Bu noktada, pro-C8'in otokatalitik aktivasyonu ile aktif C8 oluşur ve kaskat, apoptoz yönünde hızlıca ilerler. Adaptör protein olararak FADD yanında RIP proteininin de DISC'e bağlandığı gösterilmiştir. Daxx, FAP-1, FLASH, FAF-1, Dap3 gibi alternatif moleküllerin etkilerinin netleştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (11). DISC formasyonunda yer alan pro-C10 ve cFLIP proteinlerinin hem indüktör hem inhibitör etkileri konusunda çeşitli çalışmalar literatürde mevcuttur (13).

FasL ile indüklenen hücre ölümü, Fas ligasyonuna yanıt veren hücre tipine bağlı olarak iki ayrı moleküler mekanizma ile açıklanmıştır (14).

1. Birinci mekanizma, timositler gibi tip-I hücrelerde yüksek seviyede DISC formasyonu ve buna karşı fazla aktif C8 üretimi ile karakterizedir. Bu durum infazcı kaspazların devreye girmesi için yeterli olmaktadır.
2. İkinci mekanizmada söz konusu olan hepatositler, fibroblastlar ve pankreatik beta hücreleri gibi tip-II hücrelerde daha az DISC oluşumu ve daha az aktif C8 nedeniyle ek olarak mitokondriyal yolağın amplifiye olma gerekliliğidir (11).

Aktif C8'in mitokondriyal yolağı indükleme işlemi ise Bid molekülünü tBid (truncated Bid) molekülüne çevirmesiyle olur. tBid, mitokondriye giderek Bcl-2 ailesi üyeleriyle etkileşir ve sitokrom c mitokondriden sitozole salınır (15). Sitokrom c'nin salınması C9'un ve ardından apoptozu tetikleyen infazcı kaspazların aktiflenmesine neden olur.

TNFR1 Reseptörü - Hücre Ölümü İlişkisi

TNF-α'nın bağlandığı TNFR1 reseptörüne, TRADD, RIP1 ve TRAF2 başta olmak üzere cIAP1/2 eklenmesiyle Kompleks-1 oluşur (16).

Kompleks-1 çekirdek yapısı = TNFR1 + TRADD + TRAF2 + cIAP1/2 + RIP1 ⇨NFKB aktivasyonu, hücre yaşaması

cIAP varken RIP1 ubikutinizasyonu (posttranskripsiyonel modifikasyon) ve RIP1-IKK etkileşimi ile NFKB sinyal yolağı işler. NFKB ile birlikte bir diğer transkripsiyon faktörü olan JNK aktivasyonuyla hücre bölünmesi-gelişimi, onkogenez, immün yanıt, inflamasyon, stres cevabında önemli rolleri olan proteinlerin sentezi gerçekleşir (17). Bu proteinler içinde TRAF1, TRAF2, cIAP1, cIAP2 ve FLIP-L (ölüm reseptörüyle indüklenen apoptozun potent inhibitörü) bulunmaktadır. Ölüm reseptörü-ilişkili apoptozu engellediği düşünülen cFLIP proteininin artışı kanserle ilişkilendirilmektedir (18). Ancak son yapılan çalışmalarda cFLIP-L'nin hücrelerdeki etkisinin ekspresyon seviyesine göre değiştiği ve belli seviyede pro-C8 aktivasyonunu sağlayabildiği tespit edilmiştir (19). TNF, kendi apoptotik aktivitesini, NFKB aktivasyonu yolu ile negatif olarak düzenler ve bu yol engellenmedikçe apoptoza aracılık edemez. Eğer Kompleks-1 tarafından sağlanan cFLIP-L seviyesi yetersiz olursa, Kompleks-2 apoptotik sinyalleri iletir. Burada söz konusu olan C8 ile cFLIP-L heterodimeri muhtemelen sinyal iletmede ye-

Tablo 3 Bazı Ölüm Reseptörleri ve Adaptör Proteinler

Ölüm Reseptörü	Adaptör Protein
TNFR1 (DR1/p55/p60/CD120a)	FADD
FAS (CD95/DR2/APO-1)	TRADD
TRAILR1 (DR4)	RIP
TRAILR2 (DR5/KILLER/TRICK2/APO-2)	TRAF

TNFR: Tümör nekrozis faktör reseptörü; TRAILR: TNF-ilişkili apopitoz indükleyici ligand reseptörü;
FADD: Fas ilişkili ölüm domaini; TRADD: TNF ilişkili ölüm domaini; RIP: Reseptörle etkileşen protein; TRAF: TNFR-ilişkili faktör

tersiz kalmakta (çünkü aktivitesi en yüksek olan C8 homodimeridir) ve RIP1'i aktiflemektedir. cFLIP-L'nin fazla ekspresyonu RIP1'in Kompleks-2'ye dahil olmasını sınırlıyor gibi görünmektedir. Eğer cFLIP seviyesi düşük dolayısıyla C8 aktivitesi yüksekse, C3 ve/veya Bid yolları üzerinden C8 apoptozu indükler; aynı zamanda RIP1'in aktivasyonu ve nekroptoz engellenir. Bu yapıya, Kompleks-2a denilmektedir (20). Bu kompleksi açıklayıcı başka çalışmalar da yapılmıştır. Genetik silinme veya farmakolojik yöntemlerle cIAP inaktifleştirildiğinde veya RIP1'in deubikitinizasyonu sonrası (21) Kompleks-1'in membrandaki reseptörden ayrıldığı; TRADD, FADD, pro-C8 ve RIP1 bağlanmasıyla Kompleks-2a'nın oluştuğu anlaşılmıştır (16). Kompleks-2'nin RIP1 kompozisyonuna bağlı olarak hücre apoptoza veya nekroptoza yönlendirilir (22).

Kompleks-2a çekirdek yapısı = TRADD + FADD + FLIP + Pro-C8 + RIP1 ⇨ Apoptoz

FADD veya pro-C8 silinmesi, C8 aktivasyonunun inhibe olması ve RIP1 otofosforilasyonu (RIP3 indüksiyonu) sonucu oluşan Kompleks-2b (nekrozom) ile hücre nekroptoza yönlendirilir. NFKB yolu için RIP1 kinaz aktivitesi şart olmasa da, nekroptoz için gereklidir (23).

Kompleks-2b (Nekrozom) çekirdek yapısı = RIP1 + RIP3 + MLKL ⇨ Nekroptoz

Nekrozom kompleksine ek olarak ripoptozom olarak adlandırılan nekroptoz-indükleyici başka bir yapı daha tarif edilmiştir. Kemoterapötik kaynaklı genotoksik stres veya Smac mimetikleri tedavisiyle gelişen IAP antagonizmasıyla spontan oluşabilen RIP1/FADD/C8 kompleksine Ripoptozom denilmiştir (24). Bunun da C8-aracılı apoptozu veya kaspaz-bağımsız nekroptozu tetikleyebildiği düşünülmektedir.

Ripoptozom çekirdek yapısı = RIP1 + FADD + C8

Hücre tipine ve uyarıya göre bu komplekse FLIP ve RIP3'de dâhil edilmektedir. Nitekim cFLIP'in hücre ölümündeki rolünü inceleyen araştırmalar giderek artmaktadır (25).

Apoptotik Yolaklara Yönelik Terapötik Hedefler

Proliferasyon artışıyla karakterize edilen kanserde, hücrelerin apoptozu baskılama şekilleri araştırılmaktadır. Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w ve Mcl-1 gibi antiapoptotik Bcl-2 ailesi proteinlerinin birçok kanserde aşırı üretildiği belirlenmiştir (26). Bcl-2 apoptozu inhibe ederek bu hücrelerin devamlılığından ve ilaç direncinden sorumlu tutulmaktadır. Proapoptotik sadece-BH3-proteinlerinin azalmasının da tümör formasyonu ve progresyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (27). Birçok kanserde apoptozun indüklenmesi hedefe yönelik tedavinin temel yaklaşımlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bcl-2 ailesinin farmakolojik regülasyonuna yönelik başarılı girişimlerden biri mRNA kodonunu hedefleyen antisens oligonükleotid G3139 (Oblimersen)'un kullanılmasıdır. Oblimersen'in tümörijenik hücre hatlarında ve farelerde Bcl-2 protein ekspresyonunu azaltma kabiliyeti büyük umut vaat etse de, bazı klinik çalışmalar arzu edilen son noktalarına ulaşamamıştır. Bunun nedeni olarak Oblimersen'in diğer antiapoptotiklere etki etmeden yalnızca Bcl-2'yi hedeflemesi gösterilmektedir. Azalmış Bcl-2 ifadesinin, diğer proteinlerin ekspresyonunu veya aktivitesini arttırdığı yönünde görüşler ortaya atılmıştır (27,28).

2007 yılında, sadece Bcl-2 ve Bcl-xL'yi değil, Mcl-1 ve diğer antiapoptotikleri de inhibe etmek için tasarlanan ilk panapoptotik Bcl-2 protein inhibitörü GX15-070 (Obatoclax) yayınlanmıştır. Klinik çalışmalara giren Obatoclax'ın hematolojik maligniteli hastalarda iyi tolere edildiği tespit edilmiştir. Ancak nörolojik toksisite gelişmesi doz sınırlayıcı yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır (29,30).

Farklı bir yaklaşım olarak antiapoptotik Bcl-2 proteinlerinin BH3 bağlanma noktasına bağlanan BH3 mimetik ajanları geliştirilmiştir (31). Bu ajanlar, BH3 proteinleri ile olan bağlantıyı keserek Bcl-2 inhibisyonuna katkı yaparlar (32). Bu konuda ilk adım olarak geliştirilen küçük organik bileşik HA14-1'in, kemoterapötiklerle kombine edilerek bazı kanserlerde kullanılabileceği yönünde görüşler mevcuttur (33).

Pamuk tohumu kaynaklı Gossypol'de olduğu gibi BH3 mimetikler doğal moleküllerden de elde edilebilmektedir. Tarihsel olarak erkek kontraseptifi olarak kullanılmış olsa da kalıcı infertiliteye sebep olması ve yüksek toksisite raporları nedeniyle kontrasepsiyon bağlamındaki ileri çalışmalar iptal edilmiştir. Bu sonuçlar bazı araştırmacıları kanser üzerindeki potansiyel etkileri incelemeye yöneltmiştir. (-) Gossypol (AT-101), sadece-BH3 proteinlerinden daha zayıf olarak, Bcl-2, Bcl-xL ve Mcl-1'e bağlanarak apoptotik etkiler sergilemiştir. İlerleyen dönemlerde Apogossypol, TM-106 ve TW-37'yi içeren Gossypol türevleri üretilmiştir. AT-101'in küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında durdurulan Faz II klinik çalışması olsa da (34); TW-37'nin B hücreli lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve multipl miyelom vakalarında apoptoz indüklenmesi ve direncin üstesinden gelinmesinde yarar sağlayacağı öngörülmektedir.

İlk geliştirilen BH3 mimetiklerinden ABT-737; Bcl-2, Bcl-xL ve Bcl-W inhibisyonu yolu ile antineoplastik etki göstermektedir. Güncel bir çalışmada, ABT-737'nin C1 aktivasyonunu baskılaması sayesinde atopik dermatit in vitro ve in vivo kontrol altına alınabilmiş; alerjik inflamatuar hastalıklarda antikanser ilaçların kullanılabilirliğiyle ilgili önemli bilgiler sunulmuştur (35). ABT-737 ile aynı etkiye sahip oral form ABT-263 (Navitoclax) oldukça potent antineoplastik olarak nitelendirilmekte olup klinikte faz I/II çalışmaları devam etmektedir. Ancak ABT-737/ABT263'ün Mcl-1 inhibisyonu yapmaması ve Bcl-xL inhibisyonu üzerinden doz bağımlı trombositopeniye sebebiyet vermesi başka ilaçların geliştirilmesine duyulan gereksinimi ortaya koymaktadır.

Güçlü BH3 mimetiği üretme girişimlerinin sonucu olarak ortaya çıkan Bcl-xL'ye afinitesi daha düşük, Bcl-2 inhibisyonu daha spesifik ABT-199 (Venetoclax) oldukça olumlu çalışmalara konu olmuştur (36). ABT-199 ile ilgili olarak ileri klinik çalışmalar devam etmekte olup 2016 yılında yayınlanan FDA onayı, 2018 yılında genişletilmiştir. Güncel olarak kronik lenfositik lösemi, küçük lenfositik lenfoma ve akut miyeloid lösemide belli endikasyonlarda Venetoclax kullanılması FDA tarafından onaylanmış durumdadır (37–39). Ek olarak, HIV ile enfekte primer T hücrelerinin klirensine yol açtığını gösteren çalışmalarla immünoterapötik stratejilerde de oldukça umut verici olduğunu göstermektedir (40).

Son yıllarda artmış apoptozla seyreden hastalıkların tedavisinde kaspaz inhibitörleri kullanımı gündeme gelmiştir. Aşırı kaspaz aktivitesi ve artmış apoptoz ile ilişkilendirilen karaciğer ve transplant hasarı; miyokardiyal iskemi; travmatik beyin hasarı veya Alzheimer, Parkinson, Huntington, Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif hastalıklar; inflamatuar kaspazların rol aldığı sepsis ve romatoid artrit, psöriasis gibi otoimmün hastalıkların hayvan modellerinde, kaspaz inhibitörleri kullanımı denenmektedir (41). Yapılan bir çalışmada, Pankaspaz inhibitörü zVAD ile tedavi edilen meme ve akciğer kanser hücrelerinde radyasyona duyarlılığın arttığı gözlenmiştir (42).

Kanser tedavisi çalışmaları geliştikçe, kemoterapötiklerin farklı etki mekanizmaları da ortaya çıkmaktadır. Ripoptozom'un keşfi ve apoptoza dirençli kanser hücrelerini öldürme kabiliyeti, kanser hücrelerinin kaspaz-bağımsız hücre ölümüne itilebildiği mekanizmalara yeni bakış açısı sağlamıştır. 2005 yılında Degterev ve ark. tarafından Necrostatin-1 (Nec-1) adlı molekülün RIP1 kinaz aktivitesinin allosterik inhibitörü olduğu tarif edilmiştir (43). Beyin, kalp, böbrek iskemi-reperfüzyon hasarı, sistemik inflamatuar cevap sendromu, sepsis ve retinal hücre ölümü gibi çeşitli deneysel hayvan modellerinde antinekroptotik aktivitesi ile Nec-1 koruyucu ajan olarak denenmektedir (44–46).

İntrinsik ve ekstrinsik yolakların ana elemanlarına ek olarak endojen kaspaz inhibisyonu fonksiyonuna sahip apoptoz inhibitörü proteinlerin (IAP) keşfedilmesi terapötik hedeflere farklı bakış açısı sağlamıştır. İlk defa Baculovirüslerde tespit edilen bu proteinlerin (47), 70 amino asitlik çinko parmak bağlı Baculovirüs apoptoz inhibitörü protein tekrarı (BIR) denilen yapısal motife sahip oldukları görülmüştür. İnsan genom projesi kapsamında "HUGO Gene Nomenclature Committee at the European Bioinformatics Institute" tarafından düzenlenen (48) BIRC gen grubu ve ilişkili bazı hastalıklar tabloda listelenmiştir (49) (Tablo 4).

Apoptoz dışında immün cevap, inflamasyon, hücre çoğalması, migrasyon ve hücre bölünmesi mekanizmalarıyla da ilişkilendirilen IAP'ların (50) tümörigenezdeki rolleri hücre tipi ve çevresine göre farklılık gösterebilmektedir. Örneğin, cIAP2 artmış pankreas tümörü olgularında ilaç direncinin daha fazla, sağkalım süresinin ise daha kısa olduğu analiz edilmiştir (51). Ailenin başka bir anahtar üyesi olan XIAP, apoptozu doğrudan başlatıcı C3/7/9'a bağlanarak inhibe etmekte, tümör ilerlemesi sırasında hücrenin hayatta kalmasına katkıda bulunmaktadır. Prometastatik işlev gören XIAP'ın downregülasyonu ile cilt melanomlarında tümöral invazyonun azaldığını (52) ve RHK hücre hatlarında apoptoz duyarlılığının arttığını (53); ayrıca özofagus kanserinde ileri evre tümör ile ilişkilendirilen XIAP ve Survivin'in negatif prognostik marker olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar (54) ile apoptoz inhibitörlerinin onkogenezdeki rolleri ve bunlara yönelik gen tedavileri oldukça umut vaat etmektedir.

Bilinen tüm IAP'ler arasında Survivin en küçük IAP proteinidir. Terminal farklanmış sağlıklı yetişkin dokularında saptanması zordur ancak çoğu kanser hücresinde oldukça fazla eksprese edilmektedir. Myelodisplastik sendrom, akut lösemiler ve lenfomalar ile meme, akciğer, pankreas gibi birçok kanserde yüksek seviyede tespit edilen Survivin geninin kanserlerde yeniden aktive olduğu ayrıca prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği görüşü hakimdir. Bu durum Survivin'i heyecan verici yeni bir tümör belirteci yapmaktadır (55).

Çeşitli izoformlarının (sitoplazmik, mitokondriyal, nükleer) tespit edilmesi nedeniyle Survivin proteininin farklı fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir (56). Sitoplazmik/mitokondriyal izoformun apoptozu baskılayıcı, nükleer izoformun ise hücre bölünmesini düzenleyici rolü ön plana çıkmaktadır. Survivin'in

Tablo 4 HGNC'ye Göre Apoptoz İnhibitörü Protein Ailesi Üyeleri (48) ve Ekspresyonları (49)

HGNC ID (Gen)	Onaylanan		Eski Sembol	Sinonim	Kromozom	Ekspresyon
	Sembol	Ad				
HGNC:7634	NAIP	NLR family apoptosis inhibitory protein	BIRC1	NLRB1	5q13.2	MSS; makrofajlar
HGNC:590	BIRC2	baculoviral IAP repeat containing 2	API1	cIAP1, hiap-2, MIHB, RNF48, c-IAP1	11q22.2	MM; KRK; RHK; SHK; KHDAK
HGNC:591	BIRC3	baculoviral IAP repeat containing 3	API2	cIAP2, hiap-1, MIHC, RNF49, MALT2, c-IAP2	11q22.2	KRK; MM; KLL; Meme, Pankreas, Mesane Kanserleri
HGNC:592	XIAP	X-linked inhibitor of apoptosis	API3, BIRC4	hILP, ILP-1	Xq25	AML; DBBHL; RHK; Meme Kanseri; XLP
HGNC:593	BIRC5	baculoviral IAP repeat containing 5	API4	EPR-1, survivin	17q25.3	Akciğer, Karaciğer, Pankreas, Prostat , Kolon, Meme Kanserleri; MDS Lösemi Lenfoma
HGNC:13516	BIRC6	baculoviral IAP repeat containing 6		BRUCE	2p22.3	KRK; Nöroblastom; Melanom; Prostat Kanseri
HGNC:13702	BIRC7	baculoviral IAP repeat containing 7		mliap, ML-IAP, KIAP, RNF50	20q13.33	Nöroblastom; Melanom; Akciğer, GIS kanserleri; Osteosarkom
HGNC:14878	BIRC8	baculoviral IAP repeat containing 8		ILP-2, hILP2, RNF136	19q13.42	KLL; Testiküler Malignite

MSS: merkezi sinir sistemi; MM: multiple myelom; KRK: kolorektal kanser; RHK: renal hücreli kanser; SHK: skuamöz hücreli kanser; KHDAK: küçük hücre dışı akciğer kanseri; KLL: kronik lenfositik lösemi; AML: akut miyeloid lösemi; DBBHL: diffüz büyük b hücreli lenfoma; X-LPH: X geçişli lenfoproliferatif sendrom; MDS: myelodisplastik sendrom; GIS: gastrointestinal sistem

VEGF aracılı endotel hücre proliferasyonunu ve tümör anjiyogenezini tetiklediği, primer kanser hücrelerine ek olarak tümöral vasküler endotel hücrelerinde de ilaç direnci gelişimine sebebiyet verdiği varsayılmaktadır (57). Bu nedenle tedavide Survivin'in hedeflenmesi yalnız kanser hücresi ölümünü değil aynı zamanda tümöral vasküler ağın kemoterapötiklere duyarlı hale gelmesini de sağlayacaktır.

Membran kaplı nanoveziküller halinde tümöral dokudan sekrete edilen ve çevre hücrelerce alınan kanser ekzozomlarında cIAP1, cIAP2, XIAP ve Survivin varlığı ortaya konmuştur. Diğer hücrelerce ekstraselüler Survivin'in tanınmasından sonra, radyasyon ve kemoterapötik ilaçların varlığında bile apoptozda azalma, proliferasyonda artma tespit edilmiştir (58). Ekzozomal Survivin proteinin tümör hücrelerinden sekrete edildiği, salındığı veya hücre lizisi sonucu ortaya çıktığı hususu netlik kazanmamış olsa da, giderek artan kanıtlar doğrultusunda, kanser hücrelerinin kemoterapötiklere direnç geliştirme mekanizmaları arasına ekzozomal Survivin üretimi de dahil edilmektedir. Plazma ekzozomal Survivin ölçümünün insan prostat kanserinde hem diagnostik hem prognostik marker olarak hatta erken evre kanser ile benign prostat hipertrofisi ayrımında kullanılabileceğini destekleyen yayınlar literatürde mevcuttur (59).

Özofagus, meme, serviks, prostat kanseri ve multiple myelomun da içinde olduğu bazı kanserlerde IAP amplifikasyonunun saptanıyor olması onları tedavi protokollerinde terapötik hedef haline getirmektedir. Apoptoz inhibitörü-bağlayıcı proteinlerden Smac/DIABLO, IAP'lara bağlanarak kaspazların serbestleşmesine neden olur. IAP antagonizması sergileyen Smac mimetiklerinin apoptozu efektif olarak arttırdığı raporlanmıştır. Oral Smac mimetiği AT-406 ve Birinapant, dirençli over kanseri tedavisi için klinik değerlendirmeden geçirilmektedir (40,49). Smac mimetiklerinin kanser hücrelerinin apoptozunu indüklemekle kalmadığı, aynı zamanda onkolitik virüs içeren kanser aşıları ile kombine kullanımlarında antitümöral etkinliğin arttığı kaydedilmiştir (60).

Sonuç

İntrinsik ve ekstrinsik apoptozun son ortak basamağı olan infazcı kaspazların aktivasyonu sonucu hücrede apoptoza özgü değişimler gerçekleşir. Apoptoz hücre proliferasyonu ile hücre ölümü arasındaki ince sınırı teşkil etmektedir. Bu dengedeki bozukluklar otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve kanserin gelişimine zemin hazırlarlar. Özellikle kanser olgularında apoptozdaki defektler kemo/radyoterapi gibi konvansiyonel tedavilere direnç gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Mevcut klinik kullanımı olan antikanser ilaçlarının temel etki mekanizması malign hücrelerde apoptozu indüklemeye yöneliktir. Hücrelerde ölümü tetikleyen sinyallerin netleşmesi, hedefe yönelik terapileri geliştirecek, çeşitli hastalıklarda kür şansını arttıracaktır.

Kaynaklar

1. Pfeffer CM, Singh ATK. Apoptosis: a target for anticancer therapy. Int J Mol Sci. 2018;19(2):448.
2. Müller GJ, Stadelmann C, Bastholm L, Elling F, Lassmann H, Johansen FF. Ischemia Leads to Apoptosis-and Necrosis-like Neuron Death in the Ischemic Rat Hippocampus. Brain Pathol. 2006;14(4):415–24.
3. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer. 1972;26(4):239–57.
4. Hassan M, Watari H, AbuAlmaaty A, Ohba Y, Sakuragi N. Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer. Biomed Res Int. 2014;2014:150845.
5. Chowdhury I, Tharakan B, Bhat GK. Caspases — An update. Comp Biochem Physiol Part B Biochem Mol Biol. 2008;151(1):10–27.
6. Bose K. Proteases in apoptosis: Pathways, protocols and translational advances. Proteases in Apoptosis: Pathways, Protocols and Translational Advances. 2015. 1–237 p.
7. Igney FH, Krammer PH. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. Nat Rev Cancer. 2002;2(4):277–88.
8. Gurzov EN, Eizirik DL. Bcl-2 proteins in diabetes: mitochondrial pathways of β-cell death and dysfunction. Trends Cell Biol. 2011;21(7):424–31.
9. Oltval ZN, Milliman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programed cell death. Cell. 1993;74(4):609–19.
10. Xu YZ, Kanagaratham C, Youssef M, Radzioch D. New Frontiers in Cancer Chemotherapy — Targeting Cell Death Pathways. In: Kanagaratham C, editor. Cell Biology - New Insights. Rijeka: InTech; 2016. p. Ch. 4.
11. Peter ME, Krammer PH. The CD95(APO-1/Fas) DISC and beyond. Cell Death Differ. 2003;10(1):26–35.
12. Yang JK. Death effecter domain for the assembly of death-inducing signaling complex. Apoptosis. 2015;20(2):235–9.
13. Horn S, Hughes MA, Schilling R, Sticht C, Tenev T, Ploesser M, Meier P, et al. Caspase-10 Negatively Regulates Caspase-8-Mediated Cell Death, Switching the Response to CD95L in Favor of NF-κB Activation and Cell Survival. Cell Rep. 2017;19(4):785–97.
14. Jost PJ, Grabow S, Gray D, Mckenzie MD, Nachbur U, Huang DCS, Bouillet P, et al. XIAP acts as a switch between type I and type II FAS-induced apoptosis signalling. Nature. 2010;
15. Shamas-Din A, Bindner S, Zhu W, Zaltsman Y, Campbell C, Gross A, Leber B, et al. tBid undergoes multiple conformational changes at the membrane required for Bax activation. J Biol Chem. 2013;288(30):22111–27.
16. Micheau O, Tschopp J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes. Cell. 2003;114(2):181–90.
17. Varfolomeev E, Vucic D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease. Cytokine. 2018;101:26–32.
18. Safa AR. c-FLIP, a master anti-apoptotic regulator. Exp Oncol. 2012;34(3):176–84.
19. Micheau O, Thome M, Schneider P, Holler N, Tschopp J, Nicholson DW, Briand C, et al. The long form of FLIP is an activator of caspase-8 at the Fas death-inducing signaling complex. J Biol Chem. 2002;277(47):45162–71.
20. Murphy JM, Silke J. Ars Moriendi; the art of dying well - new insights into the molecular pathways of necroptotic cell death. EMBO Rep. 2014;15(2):155–64.
21. Mahoney DJ, Cheung HH, Mrad RL, Plenchette S, Simard C, Enwere E, Arora V, et al. Both cIAP1 and cIAP2 regulate TNFalpha-mediated NF-kappaB activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(33):11778–83.
22. Amin P, Florez M, Najafov A, Pan H, Geng J, Ofengeim D, Dziedzic SA, et al. Regulation of a distinct activated RIPK1 intermediate bridging complex I and complex II in TNFα-mediated apoptosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(26):E5944–53.
23. He S, Wang L, Miao L, Wang T, Du F, Zhao L, Wang X. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic

response to TNF-alpha. Cell. 2009;137(6):1100–11.
24. Tenev T, Bianchi K, Darding M, Broemer M, Langlais C, Wallberg F, Zachariou A, et al. The Ripoptosome, a signaling platform that assembles in response to genotoxic stress and loss of IAPs. Mol Cell. 2011;43(3):432–48.
25. Nakano H, Piao X, Shindo R, Komazawa-Sakon S. Cellular FLICE-Inhibitory Protein Regulates Tissue Homeostasis. Curr Top Microbiol Immunol. 2015;403:119–41.
26. Besbes S, Billard C. First MCL-1-selective BH3 mimetics as potential therapeutics for targeted treatment of cancer. Cell Death Dis. 2015;6(7):e1810.
27. Elkholi R, Floros K V., Chipuk JE. The Role of BH3-Only Proteins in Tumor Cell Development, Signaling, and Treatment. Genes Cancer. 2011;2(5):523–37.
28. olcher AW, Chi K, Kuhn J, Gleave M, Patnaik A, Takimoto C, Schwartz G, et al. A phase II, pharmacokinetic, and biological correlative study of oblimersen sodium and docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer. Clin Cancer Res. 2005;11(10):3854–61.
29. Robak T. BCL-2 inhibitors for Chronic Lymphocytic Leukemia. J Leuk. 2015;03(03).
30. Or C-HR, Chang Y, Lin W-C, Lee W-C, Su H-L, Cheung M-W, Huang C-P, et al. Obatoclax, a Pan-BCL-2 Inhibitor, Targets Cyclin D1 for Degradation to Induce Antiproliferation in Human Colorectal Carcinoma Cells. Int J Mol Sci. 2016;18(1):44.
31. Bhola PD, Letai A. Mitochondria-Judges and Executioners of Cell Death Sentences. Mol Cell. 2016;61(5):695–704.
32. Delbridge ARD, Strasser A. The BCL-2 protein family, BH3-mimetics and cancer therapy. Cell Death Differ. 2015;22(7):1071–80.
33. Chen J, Freeman A, Liu J, Dai Q, Lee R. The Apoptotic Effect of HA14-1, a Bcl-2-interacting Small Molecular Compound, Requires Bax Translocation and Is Enhanced by PK111951Supported by the Huntsman Cancer Foundation, Howard Hughes Medical Institute Fellow to Faculty Transition Program at the. Mol Cancer Ther. 2002;1(12):981–7.
34. Baggstrom MQ, Qi Y, Koczywas M, Argiris A, Johnson EA, Millward MJ, Murphy SC, et al. A Phase II Study of AT-101 (Gossypol) in Chemotherapy-Sensitive Recurrent Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2011;6(10):1757–60.
35. Jeong H-J, Ryu K-J, Kim H-M. Anticancer agent ABT-737 possesses anti-atopic dermatitis activity via blockade of caspase-1 in atopic dermatitis in vitro and in vivo models. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2018;40(4):319–26.
36. Souers AJ, Leverson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, Dayton BD, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. Nat Med. 2013;
37. Montero J, Letai A. Why do BCL-2 inhibitors work and where should we use them in the clinic? Cell Death Differ. 2018;25(1):56–64.
38. Campbell KJ, Tait SWG. Targeting BCL-2 regulated apoptosis in cancer. Open Biol. 2018;8(5):180002.
39. Knight T, Edwards H, Taub JW, Ge Y. Evaluating venetoclax and its potential in treatment-naïve acute myeloid leukemia. Cancer Manag Res. 2019;11:3197–213.
40. Kim Y, Anderson JL, Lewin SR. Getting the “Kill” into “Shock and Kill”: Strategies to Eliminate Latent HIV. Cell Host Microbe. 2018;23(1):14–26.
41. Kudelova J, Fleischmannova J, Adamova E, Matalova E. Pharmacological caspase inhibitors: research towards therapeutic perspectives. J Physiol Pharmacol. 2015;66(4):473–82.
42. Moretti L, Kim KW, Jung DK, Willey CD, Lu B. Radiosensitization of solid tumors by Z-VAD, a pan-caspase inhibitor. Mol Cancer Ther. 2009;8(5):1270–9.
43. Degterev A, Hitomi J, Germscheid M, Ch’en IL, Korkina O, Teng X, Abbott D, et al. Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. Nat Chem Biol. 2008;4(5):313–21.
44. Linkermann A, Bräsen JH, Himmerkus N, Liu S, Huber TB, Kunzendorf U, Krautwald S. Rip1 (receptor-interacting protein kinase 1) mediates necroptosis and contributes to renal ischemia/reperfusion injury. Kidney Int. 2012;81(8):751–61.
45. Trichonas G, Murakami Y, Thanos A, Morizane Y, Kayama M, Debouck CM, Hisatomi T, et al. Receptor interacting protein kinases mediate retinal detachment-induced photoreceptor necrosis and compensate for inhibition of apoptosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(50):21695–700.
46. Duprez L, Takahashi N, Van Hauwermeiren F, Vandendriessche B, Goossens V, Vanden Berghe T, Declercq W, et al. RIP kinase-dependent necrosis drives lethal systemic inflammatory response syndrome. Immunity. 2011;35(6):908–18.
47. Clem RJ, Miller LK. Control of programmed cell death by the baculovirus genes p35 and iap. Mol Cell Biol. 1994;14(8):5212–22.
48. HUGO Gene Nomenclature Committee at the European Bioinformatics Institute. Baculoviral IAP repeat containing (BIRC) [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 29]. Available from: https://www.genenames.org/data/genegroup/#!/group/419
49. Rathore R, McCallum JE, Varghese E, Florea A-M, Büsselberg D. Overcoming chemotherapy drug resistance by targeting inhibitors of apoptosis proteins (IAPs). Apoptosis. 2017;22(7):898–919.
50. Sharma S, Kaufmann T, Biswas S. Impact of inhibitor of apoptosis proteins on immune modulation and inflammation. Immunol Cell Biol. 2017;95(3):236–43.
51. Belkacemi L. Exploiting the Extrinsic and the Intrinsic Apoptotic Pathways for Cancer Therapeutics. 2018;(August).
52. Ayachi O, Barlin M, Broxtermann PN, Kashkar H, Mauch C, Zigrino P. The X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) is involved in melanoma invasion by regulating cell migration and survival. Cell Oncol. 2019;42(3):319–29.
53. Yang WZ, Zhou H, Yan Y. XIAP underlies apoptosis resistance of renal cell carcinoma cells. Mol Med Rep. 2017;
54. Dizdar L, Jünemann LM, Werner TA, Verde PE, Baldus SE, Stoecklein NH, Knoefel WT, et al. Clinicopathological and functional implications of the inhibitor of apoptosis proteins survivin and XIAP in esophageal cancer. Oncol Lett. 2018;15(3):3779–89.
55. Johnson ME, Howerth EW. Survivin: a bifunctional inhibitor of apoptosis protein. Vet Pathol. 2004;41(6):599–607.
56. Mahotka C, Liebmann J, Wenzel M, Suschek C V., Schmitt M, Gabbert HE, Gerharz CD. Differential subcellular localization of functionally divergent survivin splice variants. Cell Death Differ. 2002;9(12):1334–42.
57. Chen X, Duan N, Zhang C, Zhang W. Survivin and Tumorigenesis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. J Cancer. 2016;7(3):314–23.
58. Gonda A, Kabagwira J, Senthil GN, Ferguson Bennit HR, Neidigh JW, Khan S, Wall NR. Exosomal survivin facilitates vesicle internalization. Oncotarget. 2018;9(79):34919–34.
59. Khan S, S Jutzy JM, May Valenzuela MA, Turay D, Aspe JR, Ashok A, Mirshahidi S, et al. Plasma-Derived Exosomal Survivin, a Plausible Biomarker for Early Detection of Prostate Cancer. Li J, editor. PLoS One. 2012;7(10):e46737.
60. Achard C, Surendran A, Wedge ME, Ungerechts G, Bell J, Ilkow CS. Lighting a Fire in the Tumor Microenvironment Using Oncolytic Immunotherapy. Vol. 31, EBioMedicine. Elsevier B.V.; 2018. p. 17–24.