

## Kanserde Apoptotik Sinyal Yolakları

Derya Okuyan<sup>1</sup>

### Özet

Apoptoz, programlanmış hücre ölümü olarak adlandırılan, zararlı ve gereksiz hücreleri ortadan kaldırılmasını regüle eden en önemli hücresel mekanizmalardan birisidir. Bu sıkı düzenlenmiş intihar programı doku homeostazının geliştirilmesinde ve sürdürülmesinde oldukça önemlidir. Bir diğer adıyla doğal savunma mekanizması olarak adlandırılan apoptozun bozulması, anormal hücresel proliferasyona ve genetik kusurların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Apoptotik mekanizmanın bozulması sıklıkla tümörjenez ile sonuçlanır. Apoptoz, genotoksik stres gibi hücre içinden gelen sinyallerle veya ligandların hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerine bağlanması gibi dışsal sinyallerle indüklenebilir. Apoptotik sinyal yolakları BCL-2 ailesi proteinleri, apoptoz inhibitörü (IAP) proteinleri ve FLICE-inhibitör proteini içeren birçok protein tarafından regüle olur. Bu kitap bölümü apoptoz ile ilişkili sinyal yolakları hakkında incelemeyi içermektedir.

### 1. Giriş

Apoptoz, gereksiz ve istenmeyen hücreleri ortadan kaldırarak normal gelişimde ve doku homeostazında kritik bir rol oynayan sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir hücre ölümü şeklidir (Cotter, 2009; Kerr ve ark., 1972). Apoptotik sinyal yolakları kanserin belirgin bir ayırt edici özelliğidir. Aynı zamanda hücrenin hayatta kalması ve ölümü arasında sağlıklı bir dengenin korunmasında ve de genomun bütünlüğünün korunmasında hayati derecede önemlidir (Weinberg ve Hanahan, 2000). Kanser öncesi lezyonlarda meydana gelen DNA hasarına yanıt olarak, DNA hasarı kontrol noktalarının aktivasyonu apoptozun indüklenmesi, DNA hasarlı hücrelerin uzaklaştırılması yoluyla kanser gelişiminin engellenmesine olanak tanır (Halazonetis ve ark., 2008; Negrini ve ark., 2010). Tümör oluşumuna karşı bir bariyer görevi gören apoptotik süreç kanser hücrelerinde farklı işlemektedir. Kanser hücrelerinde tümör gelişimini ve metastazı kolaylaştıran bozulmuş apoptotik

1 Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi, Susurluk Tarım ve Orman Meslek Yüksekokulu, dokuyan@bandirma.edu.tr, Orcid: 0000-0001-6758-8556

sinyaller gözlemlenmektedir (Weinberg ve Hanahan, 2000; Fulda, 2010; Plati ve ark., 2008). Apoptotik sinyal yollarındaki düzensizlik sadece tümörjenezini teşvik etmekle kalmaz, aynı zamanda kanser hücrelerini kemoterapi ve radyoterapi ile indüklenen kanser hücrelerinin öldürülmesine hedefleyen apoptoz aktivasyonu aracılık eden anti-kanser ajanlarına karşı dirençli hale gelmesine neden olmaktadır (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008; Kang ve Reynolds, 2009; Wilson ve ark., 2009). Ayrıca, kanser hücrelerine spesifik, öldürme yüksek “TNF ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand (TRAIL)” proteinine karşı kanser hücrelerinde direnç gelişerek apoptotik sinyal yollarını inhibe olmaktadır (Kruyt, 2008; Mahalingam ve ark., 2009). TRAIL, aynı kökenli ölüm reseptörlerinden birini bağlayarak apoptozu indükleyen ve tümörlere karşı immün yanıtı regüle eden önemli bir sitokindir (Kruyt, 2008; Mahalingam ve ark., 2009; Guicciardi ve Gores, 2009). Bununla birlikte, birçok kanser hücresi tipinde, TRAIL’in inhibe olduğu ve apoptozun basıldığını yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Kruyt, 2008; Mahalingam ve ark., 2009). Kanser hücresinin apoptozu duyarlılığını artırmak ve böylece tedavi başarısızlığını minimum seviyeye çekmek için apoptoz direncinde yer alan molekülleri hedef alan terapötik stratejiler geliştirilmiştir (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008; Kang ve Reynolds, 2009; Wilson ve ark., 2009).

Apoptozun regülasyonu apoptotik sinyal yolları olarak adlandırılan birçok sinyal yolağının aktif olarak rol oynadığı bir mekanizmadır. Kanser hücrelerinin apoptozdan kaçmak için adapte olduğu mekanizmalarda bu sinyal yolları üzerinden regüle olmaktadır (Weinberg ve Hanahan, 2000; Fulda, 2010; Plati ve ark., 2008). Hayatta kalma ve stres kaynaklı sinyal yolları apoptotik mekanizmaya bağlıdır ve apoptotik mekanizmanın bileşenlerini veya çekirdek apoptotik sinyal yollarındaki anahtar düzenleyici molekülleri doğrudan regüle eder (Brumatti ve ark., 2010; Duronio, 2008; Green ve Kroemer, 2009; Bitomsky ve Hofmann, 2009). Özellikle BCL-2 protein ailesindeki kritik apoptoz düzenleyicilerden olan inhibitör apoptoz proteini (IAP) ve CASP8 ve FADD benzeri apoptoz düzenleyici (FLICE veya c-FLIP) proteini gibi regülatörler üzerinden düzenlenirler (Fulda, 2010; Plati ve ark., 2008; Wilson ve ark., 2009; Bagnoli ve ark., 2010; Smith ve ark., 2009).

### **1.1. Kaspazlar: Apoptozun merkezi efektörleri**

Apoptoz öncelikle kaspazlar (sisteinil, aspartata özgü proteazlar) olarak bilinen bir proteaz ailesi tarafından regüle edilir (Li ve Yuan, 2008). Ölüme neden olan sinyal yollarındaki temel moleküller olan kaspazların aktivasyonunun düzenlenmesi apoptotik hücre ölümünün aktive olabilmesine için

çeşitli kontrol noktaları tarafından geçmektedir. Kaspazlar hücrede, katalitik domainlerini oluşturan p20 büyük alt birimi ve p10 küçük alt birimine ek olarak bir N-terminal prodomaine sahip inaktif zimojenler olarak sentezlenirler (Li ve Yuan, 2008; Pop ve Salvesen, 2009). Apoptozu indükleyen sinyale yanıt olarak, başlatıcı kaspazlar, adaptör proteinleri aktive ederek oligomerik kompleks oluşturular (Pop ve Salvesen, 2009; Kurokawa ve Kornbluth, 2009).

Apoptotik sinyal yollarının başlatılmasında kaspaz aktivasyonu tek başına yeterli değildir. Ancak kaspazların hücre ölümü dışında hücre çoğalması ve farklılaşması gibi önemli biyolojik süreçlerde yer aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Kurokawa ve Kornbluth, 2009; Kroemer ve ark., 2009; Kumar, 2007). Aktive edildikten sonra kaspazlar, önemli birçok proteini parçalayarak hücreyi degrade etmektedir (Lüthi ve Martin, 2007). Aktive edilmiş kaspazlar plazma zarının, hücre zarının yapısının bozulmasına, sitoplazmanın büzülmesine, kromatin yoğunlaşmasına ve DNA fragmentasyonuna neden olmaktadır (Lüthi ve Martin, 2007; Khosravi-Far, 2004). Apoptotik hücrenin bu morfolojik değişimleri fagositoz yoluyla özelleşmiş fagositler ve komşu hücreler tarafından tanınan ve ortadan kaldırılan apoptotik cisimlerin oluşumu ile sonuçlanır (Khosravi-Far, 2004; Bucur ve ark., 2001).

## 1.2. İnstrinsik Apoptotik Yolak

İntrinsik apoptotik yolak UV radyasyonu, gama ışınlaması, ısı, viral virüslans faktörleri, büyüme faktörü yoksunluğu, çoğu DNA'ya zarar veren ajan ve bazı onkojenik faktörlerin aktivasyonu dahil olmak üzere bir dizi stres uyarımı ile aktive edilir. Bu çeşitli stres etkenlerinin sinyalini mitokondriye ileten çoklu hücre içi bileşenler tarafından tanınır ve bu da mitokondriyal dış zar geçirgenliği (MOMP) ile sonuçlanır (Khosravi-Far, 2004; Bouchier-Hayes ve ark., 2005). MOMP, normalde mitokondriyal zarlar arası boşluğa (IMS) spesifik olan çeşitli proteinlerin sitozole yayılmasını sağlar. IMS'den kaçan proteinler arasında, apoptojenik faktörler olarak bilinen proteinler ölüme neden olan kaspaz kaskadının mitokondriye bağımlı olarak başlatılmasında önemli rol oynar (Wang, 2001). Sitozolde apoptojenik faktör sitokrom c, apoptoz proteaz aktive edici faktör-1'e (Apaf-1) dATP'ye bağlı bir şekilde bağlanarak prokaspaz-9'u indükleyen ve apoptozom olarak bilinen bir kompleksin oluşumunu yönlendirir, böylece oligomerizasyona ve kaspaz-9'un aktivasyonuna aracılık eder. Kaspaz-9'un aktivasyonu, apoptozu regüle eden kaspazlar-3, -6 ve -7'nin aktivasyonuna neden olur (Li ve ark., 1997).

### 1.2.1. Bcl-2 Protein Ailesi

MOMP indüksiyonunun kontrolünden sorumlu moleküller, apoptozun merkezi düzenleyicileridir. Çünkü MOMP, hücreyi apoptoza yönlendiren mitokondri aracılı apoptotik yolaktaki en önemli regülasyon basamağıdır (Bouchier-Hayes ve ark., 2005). Bu basamakta da BCL-2 protein ailesi üyeleri önemli görevlerde rol almaktadır. Mitokondriyal zarın geçirgenliğine aracılık eden bu üyeler “apoptotik anahtar” olarak görevi görür (Giam ve ark., 2008; Adams ve Cory, 2007). BCL-2 ailesi, intrinsik apoptotik yolun hem pro- hem de anti-apoptotik düzenleyici üyelerine sahiptir. BCL-2 aile üyeleri BCL-2 homoloji domaini (BH1-4) olarak bilinen dört korunmuş domainden en az birini içerir. Üyelerin fonksiyonları BH domaini bileşimine dayalıdır (Giam ve ark., 2008). Anti-apoptotik üyeler; BCL-2, BCL-XL, MCL1, BCL-W, A1 ve BCL-B. Proapoptotik olanlar ise; BAX, BAK ve BOK. Yalnızca BH3 domaini içerenler aile üyeleri arasında BID, BIM, BAD, BMF, HRK, PUMA, NOXA ve BIK bulunur (Giam ve ark., 2008; Danial, 2007).

C-terminal transmembran (TM) domaini BCL-2 proteinlerinde ortak olsa da, bu proteinlerin hücre altı lokalizasyonu sağlıklı hücrelerde değişiklik gösterir. Örneğin, iyi çalışılmış pro-apoptotik çok domainli BCL-2 proteinleri BAX ve BAK ile ilgili olarak, BAX ağırlıklı olarak sitozoliktir ve apoptoz indüksiyonu sırasında mitokondriye yer değiştirir, oysa BAK mitokondri ve endoplazmik retikuluma (ER) lokalize olan bir integral membran proteini-dir. Anti-apoptotik çok domainli BCL-2 proteini yapısal olarak zara bağlıdır. C-terminal kuyruğu zara sabitlenmiştir ve geri kalan kalıntılar sitozolde, mitokondride ve ER bulunur. Ancak BCL-XL, BCL-W ve MCL1, zarlarla sıkı bir şekilde ilişkili değildir. Sağlıklı hücrelerde sitozolde yer alır ve apoptoz sırasında mitokondriye geçiş yapar (Youle ve Strasser, 2008). BAX, BCL-XL, BCL-W ve MCL1’in sitozolik formlarında, BH3 domainlerine bağlanabilen karakteristik hidrofobik cep, C-terminali zara bağlanma kuyruğu tarafından baskılanır (Hinds ve Day, 2005). BCL-2 proteinlerinin mitokondriyal translokasyonu, C-terminal TM bölgesinin BH3 bağlama cebinden ayrılmasını ve mitokondriyal zara yerleşimine olanak tanır (Youle ve Strasser, 2008; Kim ve ark., 2009).

#### 1.2.1.1. BAX ve BAK aktivasyonu

Çeşitli hücresel stres faktörlerine yanıt olarak, yalnızca BH3 domaini içeren proteinlerden olan BAX intrinsik apoptotik yolun en apikal düzenleyicisi olarak rol oynarlar (Giam ve ark., 2008; Adams ve Cory, 2007). Mitokondri aracılı apoptotik sinyal yolağında yalnızca BH3 domaini içeren hem

BAX hem de BAK eksikliği olan hücrelerde apoptozu indükleyemeyeceğini gösteren çalışmalarla belirlenmiştir (Giam ve ark., 2008; Adams ve Cory, 2007). BAX ve BAK'ın aktivasyonu homodimerlerin oluşumu ve ardından oligomerlerin regüle edilmesiyle MOMP'nin indüklenmesine neden olur (Dewson ve ark., 2008). BAX ve BAK MOMP indüklemesindeki bu önemli reaksiyonunun sonucunda apoptojenik faktörlerin salınması sağlanır ancak BAX ve BAK'ın hangi mekanizma tarafından aktive edildiği son yıllarda tartışma konusu olmuştur. Önceki çalışmalar, yalnızca BH3 proteinlerinin bir alt kümesinin doğrudan BAX/BAK'a bağlanarak apoptozu tetikleyip tetikleyemeyeceği konusunda farklı sonuçlara varmıştır ve bu nedenle dolaylı ve doğrudan aktivasyon modeli olmak üzere iki farklı BAX/BAK aktivasyon modeli önerilmiştir (Giam ve ark., 2008; Adams ve Cory, 2007).

Yer değiştirme modeli olarak da adlandırılan dolaylı aktivasyon modeli, anti-apoptotik BCL-2 aile üyeleri ilk olarak aktif olmayan heterooligomerik komplekslerde BAX/BAK'ı bağlar ve regüle eder. Ancak sadece BH3 proteinlerinin ise anti-apoptotik BCL-2 proteinini regüle eder. Böylece doğrudan BAX veya BAK ile etkileşime girmeden apoptozu başlatmaktadır. BH3 proteinleri regüle ettiği bu yolda, BH3 proteinleri anti-apoptotik BCL-2 ailesi üyelerine bağlanarak BAX/BAK'ın salınmasına izin verir, bu da BAX/BAK homo-oligomerizasyonuna ve ardından MOMP'nin indüklenmesine neden olur (Giam ve ark., 2008; Willis ve ark., 2007). Dolaylı modele göre, bu yer değiştirme mekanizması, BH3 proteinleri apoptozun ana regülatör proteinleridir. Özellikle BIM ve BID'nin güçlü proapoptotik aktivitesi, tüm anti-apoptotik BCL-2 proteinlerini güçlü bir şekilde bağlanmasına da olanak tanır (Willis ve ark., 2007).

Doğrudan aktivasyon modeli, aktivatörler olarak adlandırılan belirli BH3 proteinlerinin BAX/BAK'ı doğrudan bağlayıp aktive edebildiğini ileri sürer. Aktivatör olarak görev alan BH3 içeren proteinleri (aktivatör BH3'ler); BIM, tBID (BID'nin aktive edilmiş, kesik formu) ve PUMA'dır (Brunelle ve Letai, 2009). Bu BH3 proteinleri, BAX/BAK ile doğrudan etkileşime giremezler. Onun yerine antiapoptotik BCL-2 proteinlerine bağlanarak, BAX/BAK'a afinitesini artırır, BH3 proteinlerini serbest bırakırlar (Giam ve ark., 2008; Brunelle ve Letai, 2009). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, BH3 proteinlerinin BAX ile doğrudan etkileşime girdiğine ve bunun sonucunda BAX aktivasyonunun indüklendiğine belirlenmiştir (Kim ve ark., 2009; Gavathiotis ve ark., 2008; Lovell ve ark., 2008). BAX aktivasyonu, bir aktivatör BH3'ün BAX'ın  $\alpha 1$  sarmalına geçici olarak bağlanmasıyla başlatılır (Gavathiotis ve ark., 2008). BAX'ın aktif olmayan sitozolik formunda  $\alpha 1$  sarmalı, C-terminali  $\alpha 9$  sarmalı ile hidrofobik cepte birleşirler ve böylece BAX'ın

mitokondriyal translokasyonu önlenir. Aktivatör BH3 ve BAX'ın  $\alpha 1$  sarmalı arasındaki etkileşim, BAX'ın N-terminal  $\alpha 1$  sarmalının açığa çıkmasını ve bunun sonucunda C-terminal TM bölgesinin hidrofobik cepten salınmasını ve böylece BAX'ın mitokondriyal translokasyonuna olanak tanıyan konformasyonel değişiklikler oluşur. Mitokondriyal translokasyonun ardından, aktivatör BH3 ve BAX bağlıdır ancak etkileşimi yeniden düzenlenir ve aktivatör BH3'ün, BAX'ın homo-oligomerleşmesini sağlayan BAX-BH1 domaini ile kompleks oluşturur. BAK'ın N-terminal  $\alpha 1$  sarmalı yapısal olarak açıkta olan bir integral zar proteinidir. BAK'ın aktivatör BH3 aracılı konformasyonel değişiklik aktivasyonu mitokondriyal translokasyonun ilk adımıdır. Mitokondriyal olarak yer değiştirmiş BAX'ın aktivasyonuna benzer şekilde, aktivatör BH3'ler, BAK aktivasyonunun homo-oligomerizasyonu için oldukça önemlidir ve hem BAX hem de BAK, homo-oligomerizasyon için BH1 ve BH3 domainlerine ihtiyaç duyar (Kim ve ark., 2009).

### 1.3. Ekstrinsik Apoptotik Yolak

Ekstrinsik apoptotik yolağın uyarılması, tümör nekroz faktörü (TNF) protein ailesi üyeleri olan ilgili aktive edici sitokin ligandların ile birleşmesi ile başlatılır. (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008; Khosravi-Far, 2004; Bouchier-Hayes ve ark., 2005). TNF ailesi üyeleri çoğunlukla biyolojik olarak aktif homotrimerler halinde birleşen tip II transmembran proteinler olarak sentezlenir (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008). Yaygın olarak incelenen ölüm reseptörü-ligandı sinyalizasyon sistemleri arasında TNF reseptörü 1 (TNFR1)-TNF (TNF-alfa olarak da bilinir), FAS (APO-1, CD95)-FASL, TNF ile ilişkili apoptoz indükleyen ligand (TRAIL) reseptörü 1 (TRAILR1, DR4)-TRAIL ve TRAIL reseptörü 2 (TRAIL-R2, DR5)-TRAIL yer alır (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008; Plati ve ark., 2008).

Ölüm reseptörleri yoluyla sinyal iletimi, ölüm domaini (DD) (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008; Boldin ve ark., 1995) olarak bilinen ölüm reseptörü ailesi üyelerinde ortak olan bir hücre içi motifin toplanmasını içeren reseptör oligomerizasyonunu gerektirir. Ölüm reseptörlerinin trimerizasyonunun başlangıçta ligand bağlanmasıyla başlatıldığı düşünülmüştür, ancak daha sonraki çalışmalar ligandan bağımsız bir şekilde önceden oluşmuş reseptör oligomerlerinin oluştuğu gösterilmiştir (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008). Ligand bağlanması, FAS ile ilişkili ölüm domain proteini (FADD) ve TNFR1 ile ilişkili ölüm domain proteini gibi DD içeren adaptör proteinlerinin DD-DD etkileşimleri regüle edilmektedir (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008). Bu bağdaştırıcı proteinler, ek bir homotipik protein etkileşim olan ölüm efektör domaininin (DED), başlatıcı kaspazlar olan kaspazlar-8

ve -10 ile Ölüme Neden Olan Sinyal Kompleksini (DISC) oluşturmak üzere kompleks oluşuma neden olur. DISC oluşumu, oligomerizasyona ve bunun sonucunda kaspaz-8'in aktivasyonuna aracılık eder. Kaspaz-3, kaspaz-6 ve kaspaz-7 dahil olmak üzere regüle edici kaspazların aktive edilmesiyle çok sayıda kaspaz substratının bölünmesine ve ardından hücrenin ölümüne neden olur (Fulda, 2009).

#### 1.4. İnstrinsik ve Ekstrinsik Apoptotik Yolakların Etkileşimi

Ölüm reseptörü mekanizmasına yanıt olarak, yalnızca DISC'deki kaspaz-8 aktivasyonu apoptozu indüklemek için yetersizdir ve bu nedenle etkili apoptotik sinyal yolağının kaspaz-3 gibi aktive edici kaspazların tam aktivasyonu için mitokondri aracılı içsel yolun aktif hale gelmesiyle olur. Sonuç olarak MOMP'nin (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008) baskılanması apoptozun indüksiyonuna neden olur. Aktive edilmiş BID (tBID)'in oluşması için kaspaz-8 tarafından BID'nin ayrılması ve ardından aktive olması gerekir. BID, apoptotik sinyalin ekstrinsik yolaktan instrinsik sinyal yolağına geçişin sağlandığı kanal olarak görev görmektedir (Li ve ark., 1998). Bu yolda ölüm reseptörü aracılı sinyal yolağı tarafından indüklenen kaspaz-8 aktivitesi, tBID üretimi ve apoptojenik faktörlerin salınmasına yol açan mitokondriyel translokasyona neden olan tam uzunluktaki BID'yi parçalamak için yeterlidir. Bu pro-apoptotik moleküller, en sonunda aktive edici kaspaz-3'ün aktivasyonunu ve ardından kaspaz-8'in aktivasyonunu indükler. Böylece apoptotik yanıtı kuvvetlenmesine neden olan pozitif bir geri besleme döngüsü oluşturur (Fulda, 2009).

## Kaynakça

- Adams, J. M., & Cory, S. (2007). The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene*, 26(9), 1324-1337.
- 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. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 42(2), 210-213.
- Bitomsky, N., & Hofmann, T. G. (2009). Apoptosis and autophagy: Regulation of apoptosis by DNA damage signalling—roles of p53, p73 and HIPK2. *The FEBS journal*, 276(21), 6074-6083.
- Boldin, M. P., Mett, I. L., Varfolomeev, E. E., Chumakov, I., Shemer-Avni, Y., Camonis, J. H., & Wallach, D. (1995). Self-association of the “Death Domains” of the p55 Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptor and Fas/APO1 Prompts Signaling for TNF and Fas/APO1 Effects (\*). *Journal of Biological Chemistry*, 270(1), 387-391.
- Bouchier-Hayes, L., Lartigue, L., & Newmeyer, D. D. (2005). Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death. *The Journal of clinical investigation*, 115(10), 2640-2647.
- Brumatti, G., Salmanidis, M., & Ekert, P. G. (2010). Crossing paths: interactions between the cell death machinery and growth factor survival signals. *Cellular and molecular life sciences*, 67, 1619-1630.
- Brunelle, J. K., & Letai, A. (2009). Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family. *Journal of cell science*, 122(4), 437-441.
- Bucur, O., Nat, R., Cretoiu, D., & Popescu, L. M. (2001). Phagocytosis of apoptotic cells by microglia in vitro. *Journal of cellular and molecular medicine*, 5(4), 438.
- Cotter, T. G. (2009). Apoptosis and cancer: the genesis of a research field. *Nature Reviews Cancer*, 9(7), 501-507.
- Danial, N. N. (2007). BCL-2 family proteins: critical checkpoints of apoptotic cell death. *Clinical cancer research*, 13(24), 7254-7263.
- Dewson, G., Kratina, T., Sim, H. W., Puthalakath, H., Adams, J. M., Colman, P. M., & Kluck, R. M. (2008). To trigger apoptosis, Bak exposes its BH3 domain and homodimerizes via BH3: groove interactions. *Molecular cell*, 30(3), 369-380.
- Duronio, V. (2008). The life of a cell: apoptosis regulation by the PI3K/PKB pathway. *Biochemical Journal*, 415(3), 333-344.
- Fulda, S. (2009). Caspase-8 in cancer biology and therapy. *Cancer letters*, 281(2), 128-133.
- Fulda, S. (2010). Evasion of apoptosis as a cellular stress response in cancer. *International journal of cell biology*, 2010.



- Gavathiotis, E., Suzuki, M., Davis, M. L., Pitter, K., Bird, G. H., Katz, S. G., ... & Walensky, L. D. (2008). BAX activation is initiated at a novel interaction site. *Nature*, *455*(7216), 1076-1081.
- Giam, M., Huang, D. C. S., & Bouillet, P. (2008). BH3-only proteins and their roles in programmed cell death. *Oncogene*, *27*(1), S128-S136.
- Gimenez-Bonafe, P., Tortosa, A., & Perez-Tomas, R. (2009). Overcoming drug resistance by enhancing apoptosis of tumor cells. *Current cancer drug targets*, *9*(3), 320-340.
- Green, D. R., & Kroemer, G. (2009). Cytoplasmic functions of the tumour suppressor p53. *Nature*, *458*(7242), 1127-1130.
- Guicciardi, M. E., & Gores, G. J. (2009). Life and death by death receptors. *The EASEB Journal*, *23*(6), 1625.
- Halazonetis, T. D., Gorgoulis, V. G., & Bartek, J. (2008). An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. *science*, *319*(5868), 1352-1355.
- Hinds, M. G., & Day, C. L. (2005). Regulation of apoptosis: uncovering the binding determinants. *Current opinion in structural biology*, *15*(6), 690-699.
- Kang, M. H., & Reynolds, C. P. (2009). Bcl-2 inhibitors: targeting mitochondrial apoptotic pathways in cancer therapy. *Clinical cancer research*, *15*(4), 1126-1132.
- Kerr, J. F., Wyllie, A. H., & Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *British journal of cancer*, *26*(4), 239-257.
- Khosravi-Far, R. (2004). Death receptor signals to the mitochondria. *Cancer biology & therapy*, *3*(11), 1051-1057.
- Kim, H., Tu, H. C., Ren, D., Takeuchi, O., Jeffers, J. R., Zambetti, G. P., ... & Cheng, E. H. Y. (2009). Stepwise activation of BAX and BAK by tBID, BIM, and PUMA initiates mitochondrial apoptosis. *Molecular cell*, *36*(3), 487-499.
- Kroemer, G., Galluzzi, L., Vandenabeele, P., Abrams, J., Alnemri, E. S., Baehrecke, E. H., ... & Melino, G. (2009). Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell death & differentiation*, *16*(1), 3-11.
- Kruyt, F. A. (2008). TRAIL and cancer therapy. *Cancer letters*, *263*(1), 14-25.
- Kumar, S. (2007). Caspase function in programmed cell death. *Cell Death & Differentiation*, *14*(1), 32-43.
- Kurokawa, M., & Kornbluth, S. (2009). Caspases and kinases in a death grip. *Cell*, *138*(5), 838-854.

- Li, J., & Yuan, J. (2008). Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene*, 27(48), 6194-6206.
- Li, H., Zhu, H., Xu, C. J., & Yuan, J. (1998). Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis. *Cell*, 94(4), 491-501.
- Li, P., Nijhawan, D., Budihardjo, I., Srinivasula, S. M., Ahmad, M., Alnemri, E. S., & Wang, X. (1997). Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *cell*, 91(4), 479-489.
- Lovell, J. F., Billen, L. P., Bindner, S., Shamas-Din, A., Fradin, C., Leber, B., & Andrews, D. W. (2008). Membrane binding by tBid initiates an ordered series of events culminating in membrane permeabilization by Bax. *Cell*, 135(6), 1074-1084.
- Lüthi, A. U., & Martin, S. J. (2007). The CASBAH: a searchable database of caspase substrates. *Cell Death & Differentiation*, 14(4), 641-650.
- Mahalingam, D., Szegezdi, E., Keane, M., de Jong, S., & Samali, A. (2009). TRAIL receptor signalling and modulation: Are we on the right TRAIL?. *Cancer treatment reviews*, 35(3), 280-288.
- Negrini, S., Gorgoulis, V. G., & Halazonetis, T. D. (2010). Genomic instability—an evolving hallmark of cancer. *Nature reviews Molecular cell biology*, 11(3), 220-228.
- Plati, J., Bucur, O., & Khosravi-Far, R. (2008). Dysregulation of apoptotic signaling in cancer: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Journal of cellular biochemistry*, 104(4), 1124-1149.
- Pop, C., & Salvesen, G. S. (2009). Human caspases: activation, specificity, and regulation. *Journal of biological Chemistry*, 284(33), 21777-21781.
- Smith, A. J., Karpova, Y., D'Agostino Jr, R., Willingham, M., & Kulik, G. (2009). Expression of the Bcl-2 protein BAD promotes prostate cancer growth. *PLoS One*, 4(7), e6224.
- Wang, X. (2001). The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes & development*, 15(22), 2922-2933.
- Willis, S. N., Fletcher, J. I., Kaufmann, T., van Delft, M. F., Chen, L., Czabotar, P. E., ... & Huang, D. C. (2007). Apoptosis initiated when BH3 ligands engage multiple Bcl-2 homologs, not Bax or Bak. *Science*, 315(5813), 856-859.
- Wilson, T. R., Johnston, P. G., & Longley, D. B. (2009). Anti-apoptotic mechanisms of drug resistance in cancer. *Current cancer drug targets*, 9(3), 307-319.

- Weinberg, R. A., & Hanahan, D. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, *100*(1), 57-70.
- Youle, R. J., & Strasser, A. (2008). The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nature reviews Molecular cell biology*, *9*(1), 47-59.