

KİTAP ADI: Sağlık Profesyonelleri için TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK

EDİTÖRLER: DR.ÖĞR.ÜY.GÜLŞEN GÜÇLÜ - DR.ÖĞR.ÜY. SEVDA HASTAOĞLU ÖRGEN

YAYINEVİ: NOBEL YAYINEVİ

BÖLÜM SON TESLİM TARİHİ:25 NİSAN 2022

Sayın Hocalarım;

Yazım kuralları aşağıda verilen 'Sağlık Profesyonelleri için TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ' isimli kitapta hazırladığınız bölümle sizi bölüm yazarı olarak görmekten mutluluk duyarız.

YAZIM KURALLARI

1. Bu kitap; hızla gelişmekte olan tıbbi biyoloji ve genetik alanında güncel yaklaşımların temele dayandırılarak güçlendirilmesini ve yenilikçi bakış açısı artırılarak bu alanda çalışan tüm araştırmacıların konuları bütünlüğü olarak görebilmesini sağlayacaktır. Bu amaca yönelik hazırlayacağınız bölümde tıbbi biyolojik ve genetik kavramlar, uygulamalar ve güncel yaklaşımlar yer almalıdır.
2. Metnin ana başlığı Times New Roman yazı karakteri ile tamamı büyük harflerle 14 punto ve kalın olarak yazılmalıdır. Ana başlık sayfaya ortalanmalıdır.
3. Metin ana başlığından sonra iki satır boşluk bırakılarak 12 punto Times New Roman yazı karakteri ile yazar adı ve soyadı yazılmalıdır. Yazar adının sadece ilk harfi, soyadının ise tamamı büyük harfle yazılmalıdır. Yazar isimleri sağa yaslı olarak yazılmalıdır. Birden fazla yazar varsa isimler yan yana yazılmalıdır.
4. Yazarın unvanı, kurumu, e-mail adresi dipnot şeklinde 9 punto Times New Roman yazı karakteri ile ilk sayfada belirtilmelidir.
5. Yazar adlarından sonra 1 satır boşluk bırakılmalıdır.
6. Metin Times New Roman yazı karakteri ile 11 punto ve 1.15 satır aralığı kullanılarak iki yana yaslı olarak yazılmalıdır.
7. Metin içindeki Başlıkların Yazımı 1.derece başlıklar; sadece ilk harfler büyük ve kalın, 14 punto, 2.derece başlıklar; sadece ilk harfler büyük ve kalın, 13 punto, 3.derece başlıklar; sadece ilk harfler büyük ve kalın, 12 punto,
8. Paragraf girintisi 0,5 cm olmalıdır.
9. Tablolar numaralandırılmalı, tablo başlığı tablonun üstünde yer almalı, 11 punto ve kalın olarak yazılmalıdır. Tablo içeriği 10 punto ve tek satır aralığında olmalıdır. Tablolar bir sonraki sayfaya kayarak bölünmemelidir.
10. Tablo, şekil veya grafikler eğer bir kitaptan veya yayından alınmışsa mutlaka başlığı veya alt yazısında bu referans olarak belirtilmelidir. Başka kaynaklardan alınan 2 fotoğraf veya çizim şekiller o yayıncının yazılı izni olmadan basılamaz. Bu durumun mutlaka editörlere bildirilmesi önemlidir.
11. Şekil ve grafikler numaralandırılmalı, şekil ve grafik adları alta 11 punto ve italik olarak yazılmalıdır.
12. Tablo, şekil ve grafiklere metin içinde atıf yapılmalıdır. (Tablo 1'de, Şekil 2'de vb. gibi)
13. Metin kaynakça dahil 10 sayfadan az, 30 sayfadan fazla olmamalıdır.
14. Kısaltmalar: Metin içinde geçen kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Uluslararası kabul görmüş kısaltmalar kullanılmalıdır.

15. Terim eşgüdümünü sağlamak için, Sağlık Bakanlığı Temel Terimler sözlüğünün kullanılması önerilir.
16. Metin yazımında Türk Dil Kurumu Güncel Türkçe Sözlük'de yer alan sözcüklerin kullanılması önerilir.
17. Kaynakların Yazımı Referanslar konu ile ilgili ve güncel [son 5 yıl] olmalıdır. Yazı için önemli ve vazgeçilmez ise daha eski bir kaynak da [son 10 yıl] refere edilebilir. Metinde alıntı yapılan bütün kaynaklar, "Kaynaklar" başlıklı altında yeni bir sayfada gösterilir. Bu bölümde, çalışmada kullanılan bütün kaynaklar doğru ve tam olarak listelenmelidir. Metinde gönderme yapılmayan kaynaklara "Kaynaklar" bölümünde yer verilmemelidir. Kaynak yazımı için APA Formatı kullanılmalıdır. Bunun için google akademik (scholar) veri tabanında tarama yapıldıktan sonra her sonuç altında yer alan "Alıntı yap" kelimesi tıkladığında açılan sayfada yer alan "APA" yöntemini içeren kaynakça kopyalanarak kaynaklar listesine eklenebilir.
18. Kaynaklar metin içerisindeki belirtilmemelidir. Kullanılan tüm kaynaklar orijinal dilinde yazılmalıdır. Metin sonunda alfabetik kullanım sırasına göre verilmelidir.

KİTAP BÖLÜM BAŞLIKLARI VE YAZARLAR:

1.GİRİŞ-CANLI MEKANİZMALAR

Dr.Öğr.Üy.Gülşen GÜÇLÜ
(Sivas Cumhuriyet Üniversitesi)

e-mail: gulsenguclu@cumhuriyet.edu.tr

2. CANLININ ORJİNİ VE EVRİM

Dr.Öğr.Üy. Sevda HASTAOĞLU ÖRGEN
(Sivas Cumhuriyet Üniversitesi)

e-mail: hastaoglu@cumhuriyet.edu.tr

Mehmet GÜLMEZ
(Sivas Cumhuriyet Üniversitesi)

e-mail: mgulmez26@gmail.com

3. İLKEL ORGANİZMALAR

Doç.Dr. Serhat SİREKBASAN
(Çankırı Karatekin Üniversitesi)

e-mail: serhats@karatekin.edu.tr

4. KİMYASAL BAĞLAR VE MAKROMOLEKÜLLER

Dr.Öğr.Üy. Songül ULUSOY
(Sivas Cumhuriyet Üniversitesi)

e-mail: songululusoy@cumhuriyet.edu.tr

5. HÜCRESEL ORGANİZASYON

Doç.Dr. Zeynep Deniz ŞAHİN İNAN
(Sivas Cumhuriyet Üniversitesi)

e-mail: zinan@cumhuriyet.edu.tr

6. HÜCRESEL DÖNGÜ VE BÖLÜNME

DR.Öğr.Üy.Ebru DERELLİ TÜFEKÇİ
(Çankırı Karatekin Üniversitesi)

e-mail: ebru.derelli@gmail.com

7. ZARDA MADDE TAŞINMASI VE HÜCRESEL HABERLEŞME

Dr. Öğr. Üy. Sebahattin KARABULUT
(Sivas Cumhuriyet Üniversitesi)

e-mail: sbkarabulut@cumhuriyet.edu.tr

8. GENETİK MATERYALLER

Doç.Dr. Mahir BUDAK
(Sivas Cumhuriyet Üniversitesi)

e-mail: mbudak@cumhuriyet.edu.tr

9. MOLEKÜLER TAMİR MEKANİZMALARI

Doç.Dr. Ertan Mahir KORKMAZ
(Sivas Cumhuriyet Üniversitesi)
Melissa Şafak SALMAN
(Sivas Cumhuriyet Üniversitesi)

e-mail: ekorkmaz@cumhuriyet.edu.tr

e-mail: gntkcmls@gmail.com

10. KALITIMIN TEMEL PRENSİPLERİ

Dr. Özgül DOĞAN
(Sivas Cumhuriyet Üniversitesi)

e-mail: odogan@cumhuriyet.edu.tr

11. SİTOGENETİK

Doç.Dr. Tuğba GÜRKÖK TAN
(Çankırı Karatekin Üniversitesi)

e-mail: t.gurkok@gmail.com

12. KANSER VE APOPTOZ

Dr.Öğr.Üy. Ayça TAŞ
(Sivas Cumhuriyet Üniversitesi)

e-mail: aycatas@cumhuriyet.edu.tr

13. BİYOLOJİK YAŞLANMA

Prof.Dr. Hasan Hüseyin BAŞIBÜYÜK
(Akdeniz Üniversitesi)
Serhat BOZKURT
(Akdeniz Üniversitesi)

e-mail: hbasibuyuk@akdeniz.edu.tr

e-mail: serhatbozkurt@outlook.com.tr



İLGİLİ MAKAMA

27.06.2018 tarihli ve 30461 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanarak yürürlüğe giren Akademik Teşvik Ödeneği Yönetmeliği’nin 3. maddesinin I bendinde yer alan **“Tanınmış uluslararası yayınevi: En az beş yıldır uluslararası düzeyde düzenli faaliyet yürüten, Türkçe dışındaki dillerde aynı alanda farklı yazarlara ait en az yirmi kitap yayımlamış ve yükseköğretim kurumu senatosunun kararıyla alanında etkinliği ve saygınlığı kabul edilen yayınevi”** tanımı ve aynı zamanda T.C. Üniversitelerarası Kurul Başkanlığının doçentlik başvuru şartlarında yer alan **“Uluslararası Yayınevi: En az dört yıl uluslararası düzeyde düzenli faaliyet yürüten, yayımladığı kitaplar Yükseköğretim Kurulunca tanınan sıralama kuruluşlarınca belirlenen dünyada ilk 500’e giren üniversite kütüphanelerinde kataloglanan ve aynı alanda farklı yazarlara ait en az 20 kitap yayımlamış olan yayınevi”** tanımı çerçevesinde Nobel Akademik Yayıncılık;

- 1984 yılına dayanan 38 yıllık geçmişi,
- Söz konusu Yönetmeliğin “Tablo 4” başlıklı kısmında sayılan:

- Eğitim Bilimleri
- Fen Bilimleri ve Matematik
- Filoloji
- Güzel Sanatlar
- Hukuk
- İlahiyat
- Mimarlık, Planlama ve Tasarım
- Mühendislik
- Sağlık Bilimleri
- Sosyal, Beşeri ve İdari Bilimler
- Ziraat, Orman ve Su Ürünleri
- Spor Bilimleri

temel alanlarında yayın hayatına kazandırdığı **7000’e** ulaşan eseri;

- Kazandırdığı bu eserlerin; Yükseköğretim Kurulunca tanınan sıralama kuruluşlarınca belirlenen dünyada ilk 500’e giren üniversite ve kamu kütüphanelerinde kataloglanmış olması;
- Aynı temel alanda farklı yazarlara ait en az 20 eserinin bulunması,
- Türkçe dışındaki dillerde farklı yazarlara ait (İngilizce, Almanca, Fransızca, Rusça, Arapça, İtalyanca) 20’den fazla eserinin bulunması,

- Her yıl uluslararası fuarlara katılımı,
- Yurt dışında meskûn 20'den fazla yayınevi ile iş birliği sonucunda 500'ü aşkın yabancı dilde yazılmış eseri Türkçeye kazandırması ve
- Ulusal dağıtım ağı ve internet satış organizasyonu ile

Sektörün gelişmesinde ve biçimlenmesinde önemli paya sahip lider bir marka olarak **"tanınmış uluslararası yayınevi"** şartlarını açık ve net olarak taşımaktadır. Bunun yanı sıra yayın çeşitliliğini artırmak, iş birliğini geliştirmek ve güçlendirmek amacıyla kurduğu ya da yayıncılığını üstlendiği;

- Nobel Yaşam
- Nobel Bilimsel
- Nobel Kültür
- Nobel Çocuk
- Aktif Düşünce
- Atlas Kitap
- İktisat
- İlem
- Altınbaş Üniversitesi
- Tesam Kitaplığı
- Ey Yayınları
- Dört Öge Dergisi

yayınları **"tanınmış uluslararası yayınevi"**nden yayımlanan eserler statüsüne haizdirler.

Saygılarımızla...

Nobel Akademik Yayıncılık
Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.
Genel Yayın Yönetmeni
Nevzat ARGUN

Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim
Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.
Simsipaz Mah. Rabtam Cad. Nergizade Sok. Güleriyaz Apt. No: 9 D: 3
Tel: 0316 416 20 10 Fax: 0316 416 20 20 Kaşıkçı / İSTANBUL
Kadıköy Mah. / İstanbul / 34109 / 031 656 1257

EKLER

- EK-1: WorldCat Veri Tabanı Arama Sayfası Görüntüsü ve İndekslenen Yayın Örnekleri
- EK-2: Nobel Akademik Yayıncılık Örnek Liste
- EK-3: Nobel Bilimsel Yayınları Örnek Liste
- EK-4: Nobel Yaşam Yayınları Örnek Liste
- EK-5: Aktif Düşünce Yayınları Örnek Liste
- EK-6: Atlas Kitap Yayınları Örnek Liste
- EK-7: İktisat Yayınları Örnek Liste
- EK-8: İlem Yayınları Örnek Liste
- EK-9: Altınbaş Üniversitesi Yayınları Örnek Liste
- EK-10: Yabancı Dillerde Yayımlanmış Eserler Örnek Liste



EK-1 WORLDCAT VERİ TABANI ARAMA SAYFASI GÖRÜNTÜSÜ VE İNDEKSLenen ESER ÖRNEK LİSTESİ

[Advanced Search](#) [Find a Library](#)

Search results for 'Nobel Akademik Yayıncılık'

Open Content

Open Access

Format

All Formats (940)

Book (901)

Print book (901)

eBook (1)

Article (35)

Chapter (14)

Downloadable article (1)

Downloadable archival material (4)

Refine Your Search

Author

[Mehmet Zeki Aydın](#) (13)

[Süleyman Hayri B...](#) (9)

[Arif Sabuncuoğlu](#) (7)

[Gazanfer Erbaşlar](#) (6)

[Salih Güney](#) (6)

[Show more ...](#)

Year

[2016](#) (150)

[2015](#) (126)

[2014](#) (177)

[2013](#) (154)

[2012](#) (139)

[Show more ...](#)

Results 1-10 of about 940 (.07 seconds)

« First < Prev 1 2 3 Next »

Select All Clear All



Save to:

Sort

by:

Selected item(s) have been added to [your list](#).

1.  [Böceklerde \(hexapoda: arthropoda\) morfoloji, fizyoloji ve gelişim](#)
by Osman Ecevit; Faruk Akyazı; Rana Akyazı
 Print book
Language: Turkish
Publisher: Ankara : Nobel Akademik Yayıncılık, 2012.
©2012

2.  [Modern dış ticaret kuramları](#)
by Hayriye Atik; Oğuzhan Türker
 Print book
Language: Turkish
Publisher: Ankara : Nobel Akademik Yayıncılık, 2011.

3.  [Hasta toplum : cinsiyetçilik, tıbbileştirme ve tüketime dair sağlıklı çözümleri](#)
by Duydu Alptekin;
 Print book
Language: Turkish
Publisher: Ankara : Nobel Akademik Yayıncılık, 2015.

Language[Turkish](#) (884)[English](#) (40)[Undetermined](#) (10)[Croatian](#) (1)[Multiple languages](#) (1)[Show more ...](#)**Content**[Biography](#) (7)[Fiction](#) (5)[Non-Fiction](#) (935)**Audience**[Juvenile](#) (2)[Non-Juvenile](#) (938)**Topic**[Business &](#)[Economics](#) (141)[Education](#) (122)[Engineering & Tec...](#) (81)[Psychology](#) (63)[Sociology](#) (60)[Show more ...](#)

4.

**[Endüstrivel ergonomi : Meslek yüksek okulları için](#)**

by Alaettin Sabancı; Sarp K Sümer; Sait M Say

Print book

Language: Turkish

Publisher: Ankara : Nobel Akademik Yayıncılık, 2012.



5.

**[Mikrobiyoloji = BIOS instant notes in microbiology](#)**

by Simon Baker; J Nicklin; Caroline Griffiths; Mahmut Baykan; Kıymet Gürsanç; Nevzat Argun; Mehmet Karataş

 Print book [View all formats and languages »](#)

Language: Turkish

Publisher: Ankara : Nobel Akademik Yayıncılık, 2013,

©2013. ©2013

[View all editions »](#)

6.

**[Türk bilim insanları](#)**

by Esin Kâhya

 Print book : Biography [View all formats and languages »](#)

Language: Turkish

Publisher: Ankara : Nobel Akademik Yayıncılık,

[2013] ©2013

[View all editions »](#)

7.

**[Eğitim örgütlerinde bilgi yönetimi](#)**

by Cevat Celep; Buket Çetin; Nevzat Argun; Naim Dilek; Yıldız Çağlayan

Print book

Language: Turkish

Publisher: Ankara : Nobel Akademik Yayıncılık, 2014,

©2014. ©2014



Search WorldCat

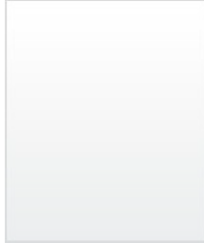
Search

[Advanced Search](#) [Find a Library](#)

[<< Return to Search Results](#)

[Cite/Export](#) [Print](#) [E-mail](#) [Share](#) [Permalink](#)

[Add to list](#) [Add tags](#) [Write a review](#) Rate this item: 1 2 3 4 5



2000'li yıllarda Türk dış politikası : fırsatlar, riskler ve krizler

Author: [Özden Zeynep Oktav](#); [Helin Sarı Ertem](#)
Publisher: Ankara : Nobel Akademik Yayıncılık, 2015. © 2015.
Series: [Yayın no.](#), 1214; [Yayın no.](#),
Yönetim/Siyaset/Uluslararası İlişkiler, no. 28.
Edition/Format: Print book : Turkish : 1. basım
Rating: (not yet rated) [0 with reviews - Be the first.](#)
Subjects: [Turkey -- Foreign relations -- 21st century.](#)
[Diplomatic relations.](#)
[Turkey.](#)
[View all subjects](#)

More like this

[Similar Items](#)

Get a Copy

[Find a copy in the library.](#)

[AbeBooks](#) \$50.00

[Amazon](#) \$27.76

Find a copy in the library

Enter your location: [Find libraries](#)

Submit a complete postal address for best results.

Displaying libraries 1-6 out of 6 (Colchester, CT 06420, USA)

Show libraries holding [just this edition](#)

Library	Held formats	Distance	
1. HCL Technical Services Harvard College Library Cambridge, MA 02139 United States	Book	134 km MAP IT	Library info Add to favorites
2. Columbia University in the City of New York Columbia University Libraries New York, NY 10027 United States	Book	162 km MAP IT	Library info Ask a librarian Add to favorites
3. Princeton University Library Princeton, NJ 08544 United States	Book	239 km MAP IT	Library info Add to favorites
4. Library of Congress Washington, DC 20540 United States	Book	497 km MAP IT	Library info Ask a librarian Add to favorites
5. University of Michigan Ann Arbor, MI 48109 United States	Book	954 km MAP IT	Library info Ask a librarian Add to favorites
6. Pamukkale University Pamukkale Üniversitesi Merkez Kütüphanesi Denizli, 20070 Turkey	Book	8100 km MAP IT	Library info Search at this library. Add to favorites

Details



Sağlık Profesyonelleri İçin

Tıbbi Biyoloji ve Genetik

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen Güçlü

Dr. Öğr. Üyesi Sevda Hastaoğlu Örgen



Sağlık Profesyonelleri İçin TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK

Editörler:

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen Güçlü
Dr. Öğr. Üyesi Sevda Hastaoğlu Örgen



SAĞLIK PROFESYONELLERİ İÇİN TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK
Editörler: Dr. Öğr. Üyesi Gülşen Güçlü - Dr. Öğr. Üyesi Sevda Hastaoğlu Örgen

Yayın No: 4468
Sağlık Bilimleri No.: 171
ISBN: 978-625-427-514-2
E-ISBN: 978-625-427-515-9
Basım Sayısı: 1. Basım, Aralık 2022

© Copyright 2022, NOBEL AKADEMİK YAYINCILIK EĞİTİM DANIŞMANLIK TİC. LTD. ŞTİ.
SERTİFİKA NO: 40340
Bu baskının bütün hakları Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.ne aittir.
Yayınevinin yazılı izni olmaksızın, kitabın tümünün veya bir kısmının elektronik, mekanik
ya da fotokopi yoluyla basımı, yayımı, çoğaltımı ve dağıtımı yapılamaz.
Nobel Akademik Yayıncılık, 2011 yılından beri "tanınmış uluslararası yayınevi" statüsündedir.

Genel Yayın Yönetmeni: Nevzat Argun -nargun@nobelyayin.com-
Genel Yayın Koordinatörü: Gülfem Dursun -gulfem@nobelyayin.com-
Sayfa Tasarım: Gülbeyaz Güler -gulbeyaz@nobelyayin.com-
Redaksiyon: Dilek Gezgün -dilek@nobelyayin.com-
Kapak Tasarım: Mehtap Yürümez -mehtap@nobelyayin.com-

Kütüphane Bilgi Kartı

Güçlü, Gülşen., Hastaoğlu Örgen, Sevda..
Sağlık Profesyonelleri İçin Tıbbi Biyoloji ve Genetik/
Editörler: Dr. Öğr. Üyesi Gülşen Güçlü Dr. Öğr. Üyesi Sevda Hastaoğlu Örgen
1. Basım, xvi + 256 s., 16,5x24 cm. Kaynakça var, dizin yok.
ISBN: 978-625-427-514-2
E-ISBN: 978-625-427-515-9
1. Tıbbi Biyoloji 2. Genetik 3. Moleküler Biyoloji

Genel Dağıtım

ATLAS AKADEMİK BASIM YAYIN DAĞITIM TİC. LTD. ŞTİ.
Adres: Bahçekapı Mh. 2465 Sk. Oto Sanayi Sitesi No:7 Bodrum Kat, Şaşmaz/ANKARA
Telefon: +90 312 278 50 77 - **Faks:** 0 312 278 21 65
Sipariş: siparis@nobelyayin.com- **E-Satış:** www.nobelkitap.com - esatis@nobelkitap.com
www.atlaskitap.com - info@atlaskitap.com
Dağıtım ve Satış Noktaları: Alfa, Kırmızı Kedi, Arkadaş, D&R, Dost, Kika, Kitapsan, Nezih,
Odak, Pandora, Prefix, Remzi
Baskı ve Cilt: Meteksan Matbaacılık ve Teknik Sanayi Tic. Anonim Şirketi/Sertifika No.: 46519
Beytepe Köy Yolu No.: 3 06800 Bilkent-Çankaya/ANKARA

BÖLÜM YAZARLARI

Editörler

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen Güçlü

Dr. Öğr. Üyesi Sevda Hastaoğlu Örgen

I. Giriş- Canlı Mekanizmalar

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen Güçlü

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Programları Bölümü

e-posta: gulsenguclu@cumhuriyet.edu.tr, ORCID: 0000-0002-3599-213X

2. Canlının Orijini

Uzman Biyolog Mehmet Gülmez

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik ABD.

e-posta: mgulmez26@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6547-7190

Dr. Öğr. Üyesi Sevda Hastaoğlu Örgen

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

e-posta: hastaoglu@cumhuriyet.edu.tr, ORCID: 0000-0001-8313-2946

I I. Sitogenetik

Doç. Dr. Tuğba Gürkök Tan

Çankırı Karatekin Üniversitesi, Gıda ve Tarım Meslek Yüksekokulu

e-posta: t.gurkok@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0599-5628

12. Kanser ve Apoptoz

Dr. Öğr. Üyesi Ayça Taş

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

e-mail: aycatas@cumhuriyet.edu.tr, ORCID: 0000-0002-7132-1325

13. Biyolojik Yaşlanma

Uzman Biyolog Serhat Bozkurt

Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gerontoloji Bölümü

e-posta: serhatbozkurt@outlook.com.tr, ORCID: 0000-0002-4953-5087

Prof. Dr. Hasan Hüseyin Başbüyük

Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gerontoloji Bölümü

e-posta: hbasibuyuk@akdeniz.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6504-6139

ÖN SÖZ

Dünya, evren içerisinde son derece düzenli kurallar ile sistematik olarak gelişim göstermiş bir gezegendir. Canlıların varoluşundan itibaren bu sürecin devamlılığı sağlanmıştır. İnsanoğlunun sürece dâhil olması ile tıpkı diğer bilim dallarında da olduğu gibi “Biyoloji Bilimi” ortaya çıkmıştır. Modern biyoloji, canlıları ve canlıların birbirleri ile olan ilişkilerini, onların doğa ile olan ilişkilerini araştırmakta ve elde ettiği veriler üzerinden, dünyanın düzenli işleyişindeki değişimler ile ilgili öngörüler sunmaktadır. Bu bilim dalının gelişmesi, farklı alt disiplinlerin ortaya çıkmasını kolaylaştırmıştır. Tıp bilimi, insanoğlunun sağlıklı bir hayat sürebilmesi için gerekli tüm doneleri araştırmayı ve bunlar üzerinden tedavi geliştirmeyi amaçlamaktadır. Tıbbi biyoloji, bu disiplinin merkezinde yer alır ve modern tıp bu merkezden beslenir.

Genomik bilgi, insan genetiği araştırmalarını ve tıbbi genetik uygulamalarını değiştiren güçlü yeni araçların yaratılmasını teşvik etmektedir. Bu yönde atılan adımlar ve geliştirilen yöntemler, birçok hastalığın patogenezini anlamada ve hastalıkların tedavisinde umut vericidir. Bu nedenle tıbbi genetik biliminin her geçen gün gelişmesi, tıpta yeni teşhis ve tedavi yöntemlerinin de gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Bu kitap, tıbbi biyoloji ve genetik alanında temel ve güncel bilgiler derlenerek, bu alandaki bilgi temininin etraflıca karşılanmasını amaçlamaktadır. Ayrıca bu kitap, öğrencilere tıbbi biyoloji ve genetik alanını anlamaları için bir çerçeve sağlarken, bu alanda sürekli bir eğitim programı oluşturmaları için temel sağlanmasını da hedeflemektedir. Temel biyolojik kavramlar, moleküllerin makromoleküllere dönüşümleri, hücresel yapı, hücresel haberleşme yolları, büyüme ve gelişme, temel kalıtım prensipleri, genetik organizasyon ve regülatif yollar, sitogenetik mekanizmalar, kanser genetiği ve yaşlanma genetiği ile ilgili kapsamlı bilgilerin edinileceği bu kitap ile tıbbi biyoloji alanındaki birçok konu ele alınmıştır.

Sağlık Profesyonelleri İçin Tıbbi Biyoloji ve Genetik kitabının, tıp ve biyoloji eğitimi ile ilgilenen herkesin faydalanacağı bir kaynak olacağı düşünülmektedir. Kıymetli okuyucuların bilime ve yeni fikirlere atacakları adımların bu kitapla daha güçlü olmasını temenni ederiz.

Gülşen Güçlü
Sevda Hastaoğlu Örgen

İÇİNDEKİLER

Bölüm Yazarları	iii
Ön Söz	vii

I. Giriş- Canlı Mekanizmalar

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen Güçlü

I.1. Bilim	1
I.1.1. Bilimsel Yöntem	2
I.1.2. Temel Bilim ve Uygulamalı Bilim	4
I.1.3. Bilimsel Çalışmayı Yayımlama	5
I.2. Temel Biyoloji	5
I.3. Tıbbi Biyoloji	10
Kaynakça	11

2. Canlının Orijini

Uzman Biyolog Mehmet Gülmez

Dr. Öğr. Üyesi Sevda Hastaoğlu Örgen

2.1. Dünyanın Oluşumu	14
2.2. Yeryüzünde Yaşam	14
2.2.1. Özel Yaratılış Teorisi	15
2.2.2. Kozmik Teori	15
2.2.3. Kendiliğinden Yaratılış Teorisi (Abiyogenez Görüşü)	15
2.2.4. Doğal Yaratılış (Heterotrof) Teorisi	16

2.3. RNA Dünyası ve Yönetici Moleküller	18
2.4. Prokaryot Çağı	20
2.5. Ökaryotların Doğuşu	21
Kaynakça	23

3. İlkel Organizmalar

Doç. Dr. Serhat Sirekbasan

3.1. Hayatın Kökeni	25
3.2. Mikrobiyolojiye giriş	26
3.3. Mikropların Özellikleri	26
3.3.1. Mikroplar: Küçük Olabilirler Ama Pek de Basit Değiller	27
3.4. Virüsler	29
3.5. Bakteriler	31
3.6. Mantarlar	33
3.6.1. Mayalar	33
3.6.2. Küfler (Filamentöz Mantarlar)	34
3.6.3. Dimorfik Mantarlar	34
3.7. Parazitler	34
3.7.1. Protozoonlar	34
Kaynakça	36

4. Kimyasal Bağlar ve Makromoleküller

Doç. Dr. Songül Ulusoy

4.1. Madde Nedir?	37
4.2. Kimyasal Bağ	41
4.2.1. Oktet Kuralı	42
4.2.2. Kovalent Bağlar	43
4.2.2.1. Polar Kovalent Bağ	43
4.2.2.2. Apolar Kovalent Bağ	44
4.2.3. İyonik Bağ	44
4.2.4. Hidrojen Bağı	45
4.2.5. Van der Waals Etkileşimleri	46
4.2.5.1. Van der Waals Etkileşim Türleri	46
4.3. Organik Moleküller	46
4.3.1. Karbonhidratlar	47
4.3.1.1. Karbonhidratların İşlevleri	48
4.3.1.2. Karbonhidratların Sınıflandırılması	48
4.3.2. Proteinler	51

	İçindekiler	Xİ
4.3.2.1.	Amino Asit	52
4.3.2.2.	Esansiyel ve Esansiyel Olmayan Amino Asitler	53
4.3.2.3.	Proteinlerin Yapısı	54
4.3.3.	Lipidler	56
4.3.3.1.	Lipit Çeşitleri	56
4.3.4.	Nükleik Asitler	59
4.3.4.1.	Şeker Molekülü	60
4.3.4.2.	Azotlu Baz	60
4.3.4.3.	Fosfat grubu	60
4.3.4.4.	Deoksiribonükleik Asit (DNA)	61
4.3.4.5.	Ribonükleik Asit (RNA)	61
Kaynakça	63

5. Hücresel Yapı ve Organizasyon

Doç. Dr. Zeynep Deniz Şahin İnan

5.1.	Hücre	65
5.1.1.	Hücre Zarı	66
5.1.2.	Transmembran Proteinler ve Zardan Geçiş Mekanizmaları	67
5.1.3.	Glikokaliks	67
5.1.4.	Sitoplazma	68
5.1.5.	Endoplazmik Retikulum	68
5.1.6.	Ribozom	70
5.1.7.	Golgi Kompleksi (Golgi Aygıtı)	70
5.1.8.	Lizozom	71
5.1.9.	Proteozom	71
5.1.10.	Mitokondri	72
5.1.11.	Peroksizom (Mikrocisim)	72
5.1.12.	Hücre İskeleti	73
5.1.12.1.	Mikrotübüller	73
5.1.12.2.	Mikrofilament	74
5.1.12.3.	Ara (İntermedier) Filament	74
5.1.13.	Sentriyol	75
5.1.14.	İnklüzyonlar	75
5.1.15.	Çekirdek (Nükleus)	75
5.1.15.1.	Çekirdek Zarı	76
5.1.15.2.	Çekirdek Sıvısı	77
5.1.15.3.	Kromatin	77
5.1.15.4.	Çekirdekcik (Nukleolus)	77
5.2.	Hücre Yüzeyi Farklılaşmaları	78
5.2.1.	Apikal Yüz Farklılaşmaları	78
5.2.1.1.	Mikrovillus	78

5.2.1.2.	Silya ve Flagella	79
5.2.1.3.	Sterosilya	79
5.2.2.	Yan Yüz (Lateral) Hücrelerarası Bağlantılar (Junctional Kompleksler)	79
5.2.3.	Hücre Bazal Yüz Özelleşmeleri	80
5.2.3.1.	Hemidesmozom	80
5.2.3.2.	Bazal Lamina	80
5.2.3.3.	Bazal Membran	80
Kaynakça		81

6. Hücresel Döngü ve Bölünme

Dr. Öğr. Üyesi Ebru Derelli Tüfekçi

6.1.	Hücresel Döngü	83
6.1.1.	Hücre Döngüsü ve Evreleri	84
6.1.2.	Hücre Döngüsünün Kontrol Noktaları	85
6.1.3.	Hücre Döngüsünün Düzenlenmesi	86
6.2.	Hücre Bölünmesi	88
6.2.1.	Amitoz Bölünme	89
6.2.2.	Mitoz Bölünme	89
6.2.2.1.	Profaz	89
6.2.2.2.	Prometafaz	90
6.2.2.3.	Metafaz	90
6.2.2.4.	Anafaz	90
6.2.2.5.	Telofaz	92
6.2.3.	Mayoz Bölünme	92
6.2.3.1.	Mayoz-I	93
6.2.3.2.	Mayoz-II	96
6.2.4.	Mitoz Bölünme ile Mayoz Bölünme Arasındaki Farklar	96
Kaynakça		97

7. Zarda Madde Taşınması ve Hücresel Haberleşme

Doç. Dr. Sebahattin Karabulut

7.1.	Hücresel Çevre	100
7.1.1.	Vücut Sıvılarının Dağılımı	100
7.1.2.	Glikokaliks ve Ekstraselüler Matriks	100
7.1.3.	Hücreler Arasındaki Zar Bağlantıları	102
7.1.3.1.	Desmozomlar	103

7.1.3.2.	Sıkı Bağlantılar	103
7.1.3.3.	Gedikli Bağlantılar	104
7.2.	Hücre Zarında Gerçekleşen Taşınma Mekanizmaları	104
7.2.1.	Difüzyon	104
7.2.2.	Hücre Zarında Suyun Taşınması	106
7.2.3.	Taşıyıcı-Aracılı Transport	106
7.2.3.1.	Kolaylaştırılmış Difüzyon	107
7.2.3.2.	Aktif Taşıma	108
7.2.4.	Hücre Zarında Büyük Moleküllerin Taşınması: Veziküler Transport	110
7.2.4.1.	Endositoz	110
7.2.4.2.	Ekzositoz	111
7.3.	Hüresel Haberleşme	112
7.3.1.	Sinaptik Haberleşme	112
7.3.2.	Parakrin Haberleşme	113
7.3.3.	Otokrin Haberleşme	113
7.3.4.	Endokrin Haberleşme	113
7.4.	Hücre İçi Sinyal İletim Mekanizmaları	114
7.4.1.	Ligand-Kapılı İyon Kanalları	114
7.4.2.	Reseptör Enzimler	114
7.4.3.	G-proteinine Bağlı Reseptörler ve İkincil Haberci Oluşumu	115
7.4.4.	Lipofilik Haberci Moleküller	116
Kaynakça	117

8. Genetik Materyaller

Doç. Dr. Mahir Budak

8.1.	DNA'nın Yapısı	120
8.1.1.	Azotlu Baz	120
8.1.2.	Şeker	120
8.1.3.	Fosfat Grubu	121
8.2.	DNA'nın Organizasyonu ve Paketlenmesi	122
8.2.1.	DNA, Histonlar ve Kromatin	122
8.3.	DNA'nın Replikasyonu	124
8.3.1.	Replikasyon Çatalının Oluşması	125
8.3.2.	Primer Bağlama	126
8.3.3.	Uzama	126
8.3.4.	Replikasyonun Sonlandırılması	126
8.3.5.	Hata Düzeltme (Proofreading) Mekanizması	127
8.4.	Transkripsiyon	127
8.4.1.	Gen	128
8.4.2.	RNA Polimeraz	129
8.4.3.	Başlama	129

8.4.4. Uzama	129
8.4.5. Sonlanma	130
8.5. Protein Sentezi	132
Kaynakça	137

9. Moleküler Tamir Mekanizmaları

Uzman Biyolog Melissa Şafak Salman

Doç. Dr. Ertan Mahir Korkmaz

9.1. DNA Hasar Tipleri	140
9.1.1. Oksidatif Hasar	140
9.1.2. Bazların Alkilasyonu	141
9.1.3. Spontan Baz Deaminasyonu	143
9.1.4. Baz Kaybı (Abazik Bölgeler)	143
9.1.5. DNA Çapraz Bağlanması	145
9.1.6. DNA Zincir Kırılmaları	146
9.2. Hücresel Stres ve DNA Hasar Yanıtı (DDR)	146
9.3. DNA Tamir Mekanizmaları	148
9.3.1. Yanlış Baz Eşleşmesi Tamir Mekanizması (MMR)	148
9.3.2. Baz Eksizyon Tamiri (BER)	152
9.3.3. Nükleotid Eksizyon Tamiri (NER)	154
9.3.4. DNA Çift Zincir Kırılmasının Tamiri (DSBR)	156
9.3.4.1. Homolog Olmayan Uç Birleştirme (NHEJ)	157
9.3.4.2. Homolog Rekombinasyon (HR)	159
Kaynakça	160

10. Kalıtımın Temel Prensipleri

Dr. Öğr. Üyesi Özgül Doğan

10.1. Mendel Genetiği	166
10.1.1. Monohibrit Çaprazlama	166
10.1.2. Mendel'in Önergeleri	168
10.1.3. Dihibrit Çaprazlama	169
10.1.4. Örnek Çaprazlama Problemleri	172
10.1.5. Ki-Kare Testi	174
10.2. İnsan Genetiğinde Mendel Prensipleri	176
10.2.1. Otozomal Dominant Hastalıklar	178
10.2.2. Otozomal Resesif Hastalıklar	179
10.3. Mendel Genetiğinin Uzantıları	181
10.3.1. Eksik Baskınlık ve Eş Baskınlık	181

10.3.2. Çoklu Alellik (Multipl Alelizm)	183
10.3.3. Epistasi	184
10.3.4. Pleiotropi	185
10.3.5. Genetik Bağlantı ve Bağlı Genler	185
10.3.6. Eşeye Bağlı Kalıtım	187
10.3.6.1. X Kromozomuna Bağlı Kalıtım	188
10.3.6.2. Y Kromozomuna Bağlı Kalıtım	189
10.3.7. Çekirdek Dışı Kalıtım	189
10.3.7.1. Mitokondriyal DNA	190
10.3.7.2. Kloroplast DNA	191
Kaynakça	192

II. Sitogenetik

Doç. Dr. Tuğba Gürkök Tan

11.1. Kromozomların yapısı ve morfolojisi	193
11.1.1. Kromozomların Görevleri	195
11.1.2. Somatik ve Eşey Kromozomları	195
11.1.3. Barr Cisimciği	196
11.2. Kromozomların Sınıflandırılması	197
11.2.1. Kromozom Tipleri	197
11.2.2. Kromozomların Adlandırılması	198
11.2.3. Karyotiplendirme	199
11.2.3.1. Mitotik Hücrelerden Karyotip Hazırlama	200
11.2.3.2. Kromozom Bantlama Yöntemleri	200
11.2.4. Kromozomal Anormallikleri Tespit Etmek İçin Karyogramların Kullanılması	202
11.3. Kromozom Anomalileri	202
11.3.1. Sayısal Kromozom Anomalileri	203
11.3.1.1. Öploidisi	203
11.3.1.1. Anöploidisi	203
11.3.1.2. Otozomal Trizomiler	204
11.3.1.3. Cinsiyet Kromozomu Anöploidileri	204
Kaynakça	206

12. Kanser ve Apoptoz

Dr. Öğr. Üyesi Ayça Taş

12.1. Apoptoz	207
12.2. Apoptozun Morfolojisi	208

12.3. Apoptoz Mekanizması	209
12.3.1. Ekstrinsik Ölüm Reseptörü Yolu	210
12.3.2. İnstrinsik Mitokondriyal Yol	211
12.3.3. Perforin/Granzim Yolu	214
12.4. Ortak Yol	214
12.5. Apoptozun Biyokimyasal Özellikleri	215
12.6. Apoptoz ve Kanser	215
12.7. Kanser Belirtisi Olarak Apoptozdan Kaçınmak	218
12.8. Kanser Tedavisinde Apoptoz	219
Kaynakça	221

13. Biyolojik Yaşlanma

Uzman Biyolog Serhat Bozkurt

Prof. Dr. Hasan Hüseyin Başbüyük

13.1. Yaşlanmanın Karmaşık Fenotipi	229
13.1.1. Fizyolojik Yaşlanma Kuramları: Yakınsak Açıklamalar	231
13.1.2. Evrimsel Yaşlanma Kuramları: İraksak Açıklamalar	232
13.1.2.1. Mutasyon Birikimi Kuramı	233
13.1.2.2. Antagonistik Pleiotropi Kuramı	233
13.1.2.3. Tek-Kullanımlık Soma Kuramı	233
13.2. Yaşlanma Örüntüleri-Neler Değişir?	234
13.2.1. Moleküler Değişiklikler	234
13.2.1.1. Genom Kararsızlığı	235
13.2.1.2. Epigenetik Farklılıklar ve Transkripsiyon Düzeyinde Değişimler	235
13.2.1.3. Moleküler Hasar	236
13.2.1.4. Hücre Yaşlanması ve Ölümü	236
13.2.1.5. İnflamasyon	237
13.2.1.6. Metabolik Bozukluk	237
13.2.2. Fizyolojik Değişiklikler	238
13.2.3. Kayıplar ve Hastalıklar	240
13.2.3.1. Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları	240
13.2.3.2. Endokrin Sistem Kayıpları	241
13.2.3.3. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları	242
13.2.3.4. Üriner Sistem Kayıpları	243
13.2.3.5. İmmün Sistem Kayıpları	244
13.2.4. Psikolojik Değişiklikler	245
13.3. Genel Değerlendirme ve Sonuç	249
Kaynakça	250

12.

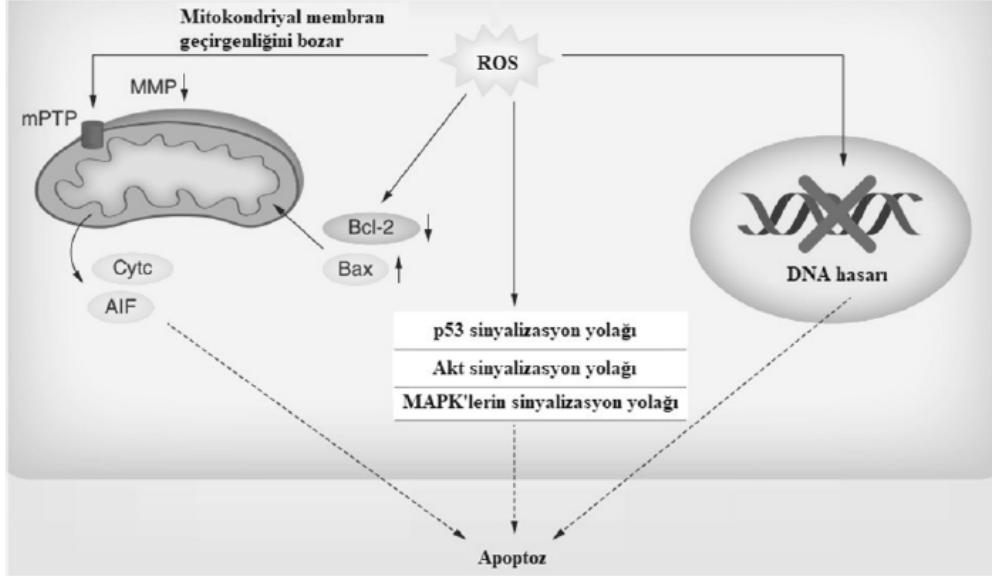
KANSER VE APOPTOZ

Ayça Taş

12.1. APOPTOZ

Apoptoz, gelişimde kritik bir işlemdir ve birçok yapının morfolojik gelişimi için gereklidir. Parmakların ayrılması sırasında, hücre poliferasyonu ve eliminasyonunda olduğu gibi morfogenez sırasında dokuların yeniden modellenmesi gereken her yerde ortaya çıkar. Belirli sinyallere yanıt olarak programlanmış bir hücre intiharı aşamasını içeren hücre ölümü, **programlanmış hücre ölümü** olarak adlandırılır. Genellikle, hücre ortamı tarafından yönlendirilip, çeşitli hücre dışı ve hücre içi sinyaller tarafından kontrol edilen programlanmış hücre ölümü **apoptoz** olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1).

Apoptoz kavramı, 1972 yılında ortaya çıkmış olup *Caenorhabditis elegans*'ın gelişimi esnasında hücre ölümünün incelenmesi ve tanımlanması amacıyla araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan bir çalışmaya göre yetişkin bir nematodda 1090 hücre üretildiği ve bu hücrelerin 131'inin programlanmış hücre ölümü ile apoptoza uğradığı bildirilmiştir. Böylelikle apoptoz programlanmış hücre ölümünde önemli ve belirleyici bir özellik olarak kabul edilmiştir. Apoptoz, canlının gelişme ve yaşlanma süreci içerisinde, dokulardaki hücre regülasyonunu koruma hedefli homeostatik bir mekanizmadır.



ŞEKİL 1. Apoptozun genel mekanizması.

Programlanmış hücre ölümü veya apoptoz süreci, genellikle enerjiye bağlı biyokimyasal mekanizmalarla ve farklı morfolojik özellikler ile ifade edilir. Bu süreç; normal hücre döngüsü, bağışıklık sisteminin düzgün gelişimi ve işleyişi, hormona bağlı atrofi, embriyonik gelişim ve kimyasal kaynaklı hücre ölümü gibi çeşitli mekanizmaların hayati bir bileşeni olarak kabul edilir. Apoptoz sürecinin anormal olması (çok az veya çok fazla) nörodejeneratif hastalıklar, iskemik hasar, otoimmün bozukluklar ve birçok kanser türü dâhil olmak üzere birçok insan hastalığına yol açar. Ayrıca, hücrelerin yaşamını veya ölümünü modüle etme yeteneği, apoptoza muazzam terapötik potansiyel kazandırır.

Apoptozun normal fizyolojideki rolü, mitozunkı kadar önemlidir. Çeşitli hücre popülasyonlarının düzenlenmesinde mitoz ve hücre çoğalması için tamamlayıcı ama zıt bir rol gösterir. Yetişkin insan vücudunda homeostazı korumak ve apoptoz yoluyla ölenleri dengelemek için her gün yaklaşık 10 milyar hücre yapıldığı tahmin edilmektedir. Apoptoz mekanizması oldukça karmaşık olup çok sayıda sinyal ileti yoluyla ilişkilidir. Hücre içi sinyaller aracılığıyla ve ligandların reseptörlere bağlanması gibi kaspazlar aracılığıyla instrinsik ve ekstrinsik yollar üzerinden uyarılabilir. Hücrenin apoptoz sürecine girip girmediğini belirlemede pro-apoptotik ve anti-apoptotik protein düzenleyiciler arasındaki denge önemlidir.

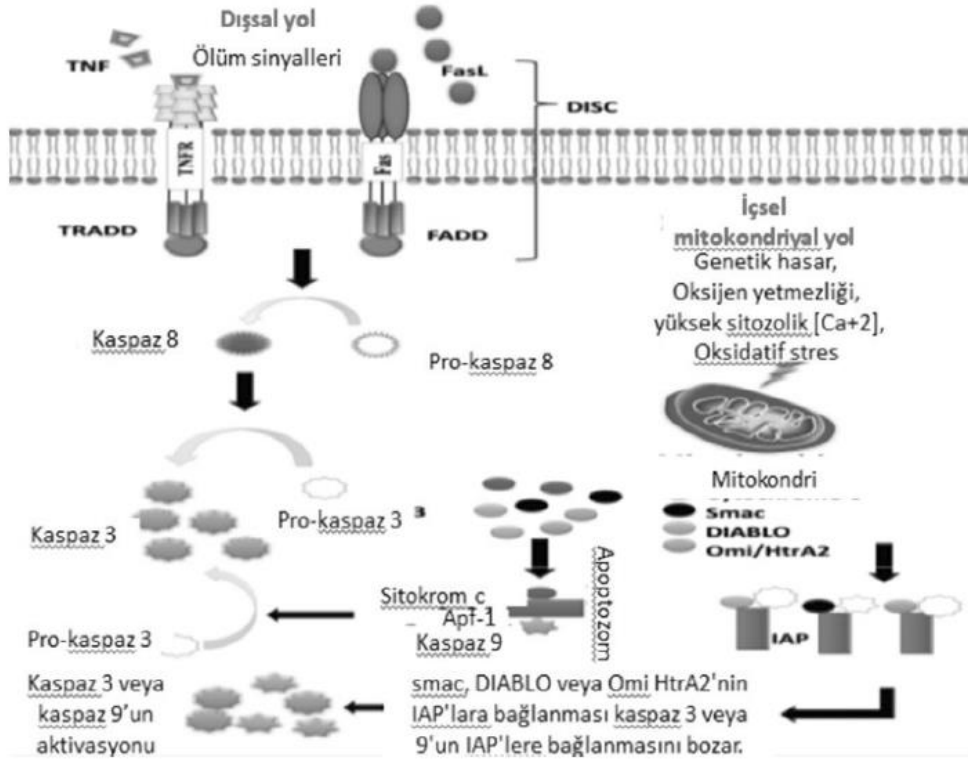
12.2. APOPTOZUN MORFOLOJİSİ

Apoptoz esnasında meydana gelen değişiklikler, ışık ve elektron mikroskopisi ile belirlenmiştir. Erken apoptozda piknoz ve hücrelerin küçülmesi ışık mikroskobu

ile görüntülenebilir. Piknoz, kromatinlerin yoğunlaşmasıyla oluşur ki bu durum apoptozdaki en belirleyici özelliktir. Apoptozun eozin, hemotoksilen boyalarıyla yapılan histolojik incelemesinde tek ve küçük hücre öbekleri görülür. Apoptotik hücreler yuvarlak veya oval kümelerle ya da eozinofilik sitoplazma hâlinde ve mor kromatin fragmanları şeklinde görülür. Elektron mikroskopisi ile yapılan görüntülemeler ise hücrelerde meydana gelen değişiklikleri daha iyi tanımlar. Kapsamlı plazma zarı kabarması meydana gelir, bunu karyoreksis ve “tomurcuklanma” adı verilen bir süreç sırasında hücre parçalarının apoptotik cisimlere ayrılması izler. Apoptotik cisimler, nükleer fragmanlı veya nükleer fragmansız sıkıca paketlenmiş organellere sahip sitoplazmadan oluşur. Organel bütünlüğü hâlihazırda korunur ve bunların hepsi sağlam bir plazma zarı içinde bulunur. Bu cisimler daha sonra makrofajlar, parankimal hücreler veya neoplastik hücreler tarafından fagosite edilir ve fagolizozomlar içinde parçalanır. Apoptotik hücreleri yutan ve sindiren makrofajlara “titreyen vücut makrofajları” denir ve sıklıkla lenfoid foliküllerin reaktif germinal merkezlerinde veya bazen timik korteks içinde bulunurlar. Titreyen cisimler, apoptotik hücrelerden gelen nükleer artı parçalarıdır. Esasen apoptoz süreciyle veya apoptotik hücrelerin elimine edilmesiyle ilişkili hiçbir enflamatuvar reaksiyon yoktur, çünkü: (1) apoptotik hücreler, hücresel bileşenlerini çevreleyen interstisyel dokuya salmaz; (2) çevreleyen hücreler tarafından hızla fagosite edilirler, böylece muhtemelen ikincil nekrozu önlerler ve (3) saran hücreler antiinflamatuvar sitokinler üretmez.

12.3. APOPTOZ MEKANİZMASI

Apoptoz mekanizmalarını anlamak çok önemlidir ve apoptozun düzensizliğinin sonucu olarak ortaya çıkan durumların patogenezinin anlaşılması gerekir. Bu da belirli apoptotik genleri veya yolları hedefleyen ilaçların geliştirilmesine yardımcı olabilir. Apoptoz mekanizmaları, enerji bağımlı moleküler olaylar dizisini içeren oldukça karmaşık yollardır. Kaspazlar, embriyonik gelişim ve birçok hastalığın patolojisi için gerekli olan programlanmış hücre ölümünün özel bir formu olan apoptozdan sorumludur. Kaspazların aktive edilebileceği üç yol vardır. Yaygın olarak tanımlanan iki başlatma yolu, apoptozun intrinsik (veya mitokondriyal) ve ekstrinsik (veya ölüm reseptörü) yollarıdır (Şekil 2). Her iki yol da sonunda ortak bir yola veya apoptozun yürütme aşamasına yol açar. Daha az bilinen üçüncü bir başlatma yolu, intrinsik endoplazmik retikulum yoludur. Bu yollara ek olarak perforin-granzime bağlı hücrenin öldürülmesini içeren ek bir yol vardır. Perforin-granzim yolu granzim A ve granzim B ile apoptozu indükler. Granzim B, ekstrinsik yol ve intrinsik yol aynı yürütme yolunda birleşir. Bu yürütme yolu kaspaz-3 bölünmesiyle başlar ve fagositik hücreler ile alınmasıyla son bulur. Granzim A yolu, tek sarmallı DNA hasarı yoluyla paralel, kaspazdan bağımsız bir hücre ölüm yolunu aktive eder.



ŞEKİL 2. İnstrinsik ve ekstrinsik yollarının etki mekanizması.

12.3.1. Ekstrinsik Ölüm Reseptörü Yolu

Ekstrinsik ölüm reseptörü yolu, adından da anlaşılacağı gibi ölüm ligandlarının bir ölüm reseptörüne bağlanmasıyla başlar. Birkaç ölüm reseptörü tanımlanmış olmasına rağmen, en iyi bilinen ölüm reseptörleri; Fas (CD95) proteini ve tip 1 tümör nekroz faktörü (TNF) reseptörü (TNFR1) olarak bilinir ve bunların ligandları sırasıyla Fas ligandı (FasL) ve TNF olarak adlandırılır. Bu ölüm reseptörleri, Fas ile ilişkili ölüm alanı (FADD) ve TNF reseptörü ile ilişkili ölüm alanı (TRADD) gibi adaptör proteinlerin yanı sıra kaspaz 8 gibi sistein proteazlarını alan bir hücre içi ölüm alanına sahiptir. Ölüm ligandının ölüm reseptörüne bağlanması, bir adaptör protein için bir bağlanma bölgesinin oluşumuyla sonuçlanır ve tüm ligand-reseptör-adaptör protein kompleksi, ölümü indükleyen sinyal kompleksi (DISC) olarak bilinir. DISC daha sonra pro-kaspaz 8'in birleşmesini ve aktivasyonunu başlatır. Enzimin aktive edilmiş formu olan kaspaz 8, apoptozu diğer aşağı akışı veya uygulayıcı kaspazları parçalayarak başlatan kaspazdır. Kaspaz-8 etkin hâle geldiğinde apoptozun yürütme aşaması başlar. Ölüm reseptör aracılı apoptoz, hücreSEL FLICE inhibitör proteini (c-FLIP) olarak adlandırılan, FADD

ve kaspaz-8'e bağlanacak olup onları etkisiz hâle getirecek bir protein ile inhibe edilir. Apoptozun düzenlenmesindeki bir başka yol ise kaspaz-8 işleminin inhibisyonla T hücrelerinde apoptozu Fas ile bloke ettiğini gösteren Toso olarak adlandırılan proteini içerir.

12.3.2. İntrinsik Mitokondriyal Yol

İntrinsik yol, hücre içinde başlatılır. Onarılamaz genetik hasar, aşırı yüksek sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonları, şiddetli oksidatif stres ve hipoksi gibi iç uyaranlar, intrinsik mitokondriyal yolun başlatılmasının bazı tetikleyicileridir. Uyaranlardan bağımsız olarak, bu yol, artan mitokondriyal geçirgenliğin ve sitoplazmaya sitokrom-c gibi proapoptotik moleküllerin salınımının sonucu açığa çıkar. Bu yol, foliküler Hodgkin olmayan lenfomada 18 ila 14 kromozomunun translokasyonunun kromozomal kırılma noktasında orijinal olarak gözlemlenen *B hücreli lenfoma 2 (Bcl-2)* geninden adını alan Bcl-2 ailesine ait bir protein grubu tarafından düzenlenir.

Bcl-2 proteinlerinin iki ana grubu vardır, bunlar; Pro apoptotik proteinler:

Örneğin;

- Bcl-2 ilişkili X (Bax),
- Bcl-2 homolog antagonist öldürücü (Bak),
- Bcl-2 ile ilişkili ölüm agonisti (Bad),
- BH3 etkileşen alanı ölüm agonisti (Bid),
- Bcl-2 etkileşimli öldürücü (Bik),
- Bcl-2 benzeri protein 11 (Bim) ve Bcl-2 etkileşimli protein (Hrk)

ve Anti-apoptotik proteinler:

Örneğin;

- Bcl-2, ekstra büyük B hücreli lenfoma (Bcl-xL),
- Bcl-2 benzeri protein 2 (Bcl-W),
- Bcl-2 ilişkili protein A1 (Bfl-1)
- uyarılmış miyeloid lösemi hücre farklılaşma proteini (Mcl-1)'dir.

Anti-apoptotik proteinler sitokrom-c'nin mitokondriyal salınımını bloke ederek apoptozu düzenlerken, pro-apoptotik proteinler bu salınımı teşvik ederek etki eder. Apoptozun başlatılıp başlatılmayacağını belirleyen şey mutlak miktar değil, pro- ve anti-apoptotik proteinler arasındaki dengedir.

Hücre içindeki hedeflere direkt etki eden hücre içi sinyaller üreten çeşitli reseptör aracılı olmayan uyaranlar içeren bu intrinsik yol apoptozu başlatır (Şekil 3). Bu başlatıcı uyaranlar pozitif ve negatif olarak hücre içi sinyaller üretir. Belirli büyüme faktörlerinin, hormonların ve sitokinlerin eksikliği ya da yokluğu negatif sinyallerdir ve program-

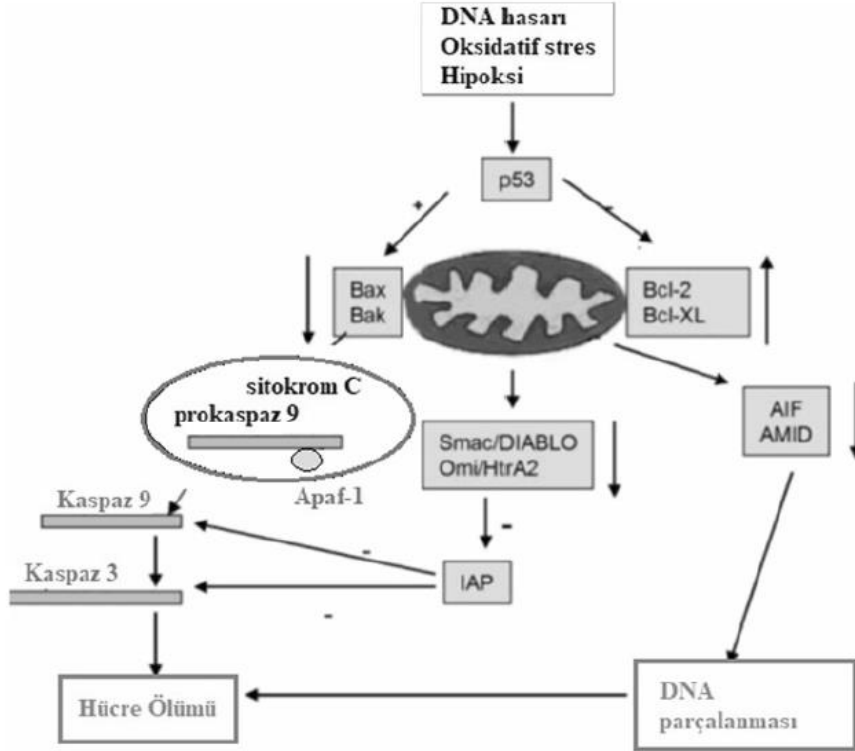
lanmış ölümleri baskıladığı için apoptozu tetikler. Diğer uyarılar radyasyon, toksin, hipertermi, viral enfeksiyon, hipotermi ve serbest radikalleri içerir. Bu uyarılar mitokondriyal transmembran potansiyelinin kaybı, mitokondriyal geçirkenlik gözeneginin açılması, pro-apoptotik proteinlerin iki ana grubunun zarlar arası boşluktan salınmasıyla iç mitokondriyal zarla değişikliğe sebep olur.

İlk grupta sitokrom c, kaspazın ikinci mitokondri kaynaklı aktivatörü olan Smac/DIABLO ve serin proteaz HtrA²/Omi bulunur. Bunlar kaspaz bağımlı mitokondriyal yolu aktifleştirir. Sitokrom c apoptotik proteaz aktive edici faktör 1 (Apaf-1) ile pro-kaspaz-9'u bağlar ve "Apoptozom" oluşur. Prokaspaz-9'un bu durumu kaspaz-9'u aktive eder. Smac/DIABLO ve HtrA²/Omi'nin apoptoz proteinlerinin inhibitörlerinin aktivasyonunu inhibe eder ve apoptozu destekler. Apoptoz proteinleri inhibitörleri ile etkileşen ve etkisini baskılayan mitokondriyal proteinler de bulunmaktadır ama susturma deneyleri yalnızca apoptoz protein inhibitörleri bağlamanın bu mitokondriyal proteini pro-apoptotik şekilde etkilemek için yeterli olmadığını düşündürmektedir. İkinci grup pro-apoptotik proteinler apoptozis indükleyici faktör (AIF), endonükleaz G, kaspazla aktive olan DNaz (CAD), apoptoz esnasında mitokondriden salınır. Bu hücrenin ölüm kararından sonra gerçekleşen geç bir durumdur. AIF, DNA'nın parçalara bölünmesine ve periferik nükleer kromatinin yoğunlaşmasına sebep olur. Bu durum "evre I" yoğunlaşma olarak adlandırılır. Ayrıca endonükleaz G oligonükleozomal DNA fragmanı üretmek amacıyla yer değiştirir. AIF ve endonükleaz G kaspazdan bağımsız çalışır. Daha sonra CAD mitokondriden salınır. Kaspaz-3 ile bölündükten sonra oligonükleozomal DNA parçalanmasına ve bununla birlikte belirgin ve gelişmiş kromatin yoğunlaşmasına yol açan çekirdeğe yer değiştirir. Buda daha belirgin kromatin yoğunlaşması olarak bilinen "evre II" yoğunlaşma olarak adlandırılır. Bu apoptotik olayların düzenlenmesi ve kontrolü, Bcl-2 protein ailesi üyeleriyle gerçekleşir. p53 proteini Bcl-2'nin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bcl-2 protein ailesi mitokondriyal membran geçirgenliğinden sorumludur. Pro-apoptotik ya da anti-apoptotik şekilde yönetir.

Şimdiye kadar bu aileye tanımlı 25 gen bulunmaktadır. Bu proteinlerin önemi, hücrenin apoptozu indüklemesi ya da işlemi iptal etmesi gibi durumları belirlemesidir. Bu protein ailesinin ana mekanizması ise sitokrom c salınımının mitokondri membran geçirgenliğini değiştirmesi ile düzenlenmesi olduğu düşünülmektedir. Apoptozun Fas yolundaki mitokondriyal hasarına Bid'in kaspaz-8 bölünmesi aracılık eder.

Fosfoserin bağlayıcı molekül ailesinin bir üyesi 14-3-3, Bad'in serin fosforilasyonu ile ilişkilidir. Fakat Bad bir kez fosforile edildiğinde mitokondriyle yer değiştirerek sitokrom c'yi serbest bırakır. Ek olarak Bad koruyucu etkileri nötralize eder, hücre ölümüne teşvik eder ve Bcl-xL veya Bcl-2 ile heterodimerleşir. Hem Bcl-2 hem Bcl-xL Bad ile sekrete edilmediğinde sitokrom c'nin mitokondriden salınmasını engeller. Bcl-2 ve Bcl-xL'nin öncelikli olarak kaspaz proteazlarının aktivasyonunu kontrol ettiği ve apoptotik ölümü engellediği rapor edilmiştir.

“Aven” olarak adlandırılan bir proteinin ise Bcl-xL ve Apaf-1’i bağladığı ve böylelikle de prokaspaz-9’un aktivasyonunu bloke ettiği bilinmektedir. Bcl-2 veya Bcl-xL arasında bir düzenleme vardır. Bu iki proteinden birinin aşırı ekspresyonu diğerini aşağı regüle eder. Bcl-2’nin üyesi olan Puma ve Noxa, pro-apoptozu dâhil olur. Puma, p53 aracılı apoptozda kritik bir rol oynar. Puma’daki artan ekspresyona Bax ekspresyonu, Bax’ın konformasyonel değişikliği, sitokrom c’nin salınımı, mitokondriye translokasyon ve membran potansiyelinde azalma eşlik eder. p53 aracılığıyla indüklenen apoptozun bir aracı olarak düşünülen diğer bir Bcl-2 ailesi üyesi ise Noxa’dır. Yapılan çalışmalar bu proteinin mitokondriye yerleşebildiğini ve anti-apoptotik Bcl-2 üyeleriyle etkileşerek kaspaz-9’u aktive edebileceğini göstermektedir. Puma ve Noxa p53 ile indüklenir ve onkogen aktivasyonu ve genotoksik hasarla oluşan apoptozu aracı olabilir. Ek olarak Myc onkoproteininin p53’e bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla apoptozu güçlendirdiği bilinmektedir.



ŞEKİL 3. İntrinsik yol ve düzenlenmesi. Mitokondriyal yol, anti-apoptotik Bcl-2 ailesi üyelerinin yüksek ekspresyonu, proapoptotik Bcl-2 aile üyelerinin azalmış ekspresyonu, kaspaz 3, kaspaz 9 ve kaspaz 7'yi inhibe edebilen apoptoz inhibitörü (IAP) ailesi üyelerinin aşırı ekspresyonu dâhil olmak üzere farklı aşamalarda inhibe edilebilir. Aktiviteleri, AIF ailesi üyelerinin ekspresyonunun azalması veya IAP ailesi üyelerinin ekspresyonunu düzenleyen mitokondride (Smac/Diablo, Omi/HtrA2) eksprese edilen belirli moleküller.

12.3.3. Perforin/Granzim Yolu

T hücresi aracılı sitotoksikite, tip IV aşırı duyarlılığın bir çeşidi olup, duyarlılaştırılmış CD8+ hücrelerinin antijen taşıyan hücreleri öldürdüğü bilinmektedir. Bu T lenfositleri hedef hücreleri ekstrinsik yol ile öldürebilir. FasL/FasR etkileşimi sitotoksik T lenfositleriyle indüklenen apoptozun baskın yöntemidir. Ek olarak T hücreleri sitotoksik etkilerini tümör hücreleri ve virüsle enfekte hücreler üstünde, transmembran gözenek oluşturuca molekül olarak bilinen perforinin salgılanmasını ve gözeneklerle hedef hücreye sitoplazmik granüllerin ekzozitik salınımını içeren yeni bir yolla uygulayabilir. Granzim A, granzim B ve granüller içindeki en önemli bileşenler serum proteazlardır. Granzim B aspartat kalıntılarındaki proteinleri parçalar. Böylelikle prokaspaz-10'u aktive eder ve kaspazla aktive edilmiş DNAz inhibitörü gibi faktörleri parçalayabilir. Ayrıca, çalışmalar granzim B'nin Bid'in spesifik bölünmesi ve sitokrom c salınmasını indükleyen yolla ölüm sinyalinin amplifikasyonu için mitokondriyal yolun kullanılabileceğini göstermektedir. Granzim B ayrıca kaspaz-3'ü direkt aktive edebilir. Yukarı akış sinyal yolları atlanır. Apoptozun yürütme aşamasının direkt indüksiyonu vardır. Mitokondriyal yolun ve kaspaz-3'ün direkt aktivasyonunun granzim B'nin öldürme için kritik olduğu düşünülmektedir.

Bulgular, ölüm reseptörlerinin ve kaspazların aktive edilmiş T yardımcı 2 (Th2) hücrelerinin T hücresi reseptörüyle indüklenen apoptozuna dâhil olmadığı ve bunun sebebinin ligandlarını bloke etmenin apoptoz üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermektedir. Bir diğer yandan Fas-Fas ligand etkileşimi kaspazları ve ölüm alanları olan adaptör proteinlerin tamamı sitotoksik tip 1 yardımcı hücrelerin apoptoz ve düzenlenmesinde görev alırken granzim B'nin hiçbir etkisi yoktur. Ayrıca granzim A, sitotoksik T hücresi kaynaklı apoptozda önemlidir. Kaspazdan bağımsız yolları aktiveleştirir. Granzim A hücreye girdikten sonra DNAz *NM23-H1* olarak bilinen tümör baskılayıcı bir gen ürünü aracılığıyla DNA çentiklenmesini aktive eder. Bu DNAaz tümör hücresi apoptozunun indüklenmesiyle kanseri önlemek için bağışıklıkta önemlidir. *NM23-H1* geni nükleozom montaj proteini SET ile inhibe edilir. Granzim A, proteaz montaj protein SET kompleksini bölerek *NM23-H1*'in inhibe etmesinin yanı sıra bu kompleks kromatinin yapısı ve DNA onarımında da önemlidir. SET kompleksini oluşturan proteinler (SET, pp32, ape1, HMG2) kromatin ve DNA'nın yapısını korumak için birlikte çalışabilir. Böylelikle bu SET kompleksinin granzim A tarafından inaktivasyonu DNA ve kromatin bütünlüğünün korunumunu bloke eder ve apoptozda katkıda bulunur.

12.4. ORTAK YOL

Apoptozun yürütme aşaması, bir dizi kaspazın aktivasyonunu içerir. İntrinsik yol için yukarı akış kaspazı, kaspaz 9'dur; ekstrinsik yolunki ise kaspaz 8'dir. İntrinsik ve ekstrinsik yollar kaspaz 3'e yakınlık gösterir. Kaspaz 3 daha sonra nükleer apoptozdan sorumlu

olan kaspazla aktive olan deoksiribonükleazın inhibitörünü parçalar. Ek olarak, aşağı akışlı kaspazlar, protein kinazların, hücre iskeleti proteinlerinin, DNA onarım proteinlerinin ve endonükleaz ailesinin inhibitör alt birimlerinin bölünmesini indükler. Ayrıca apoptozdaki tipik morfolojik değişikliklere birlikte katkıda bulunan hücre iskeleti, hücre döngüsü ve sinyal yolları üzerinde de etkileri vardır.

12.5. APOPTOZUN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Apoptotik hücreler, protein bölünmesi, protein çapraz bağlanması, DNA parçalanması ve fagositik tanıma gibi çeşitli biyokimyasal modifikasyonlar sergiler ve bunlar, birlikte daha önce bahsedilen ayırt edici yapısal patoloji ile sonuçlanır. Birçok hücrede proenzim olarak eksprese edilen kaspazlar ilk aktivasyondan sonra genellikle bir diğer prokaspazları aktive eder ve kaskadın başlatılmasını sağlar. Bu süreç apoptotik yolu güçlendirir ve hücre ölümünü hızlandırır. Proteolitik aktiviteye sahip kaspazlar, farklı özgülüklere sahiptir ve aspartik asit kalıntılarındaki proteinleri parçalar.

Kaspazlar;

- Başlatıcı kaspazlar: kaspaz-2, kaspaz-8, kaspaz-9, kaspaz-10
- Efektör kaspazlar: kaspaz-3, kaspaz-6, kaspaz-7
- Enflamatuvar kaspazlar: kaspaz-1

olarak sınıflandırılır.

Kaspaz-11, apoptozu ve sitokin olgunlaşmasını düzenler. Kaspaz-12 amiloid- β ile sitotoksositeye aracılık eder ve kaspaz-13'ü içerir. Kaspaz-14 ise embriyonik dokuda yüksek ekspresyon gösterir ve yetişkin dokularda bulunmaz.

Apoptotik hücrelerin bir başka özelliği ise proteinlerin çapraz bağlanmasıdır ve bu durum transglutaminazların aktivasyonu ve ekspresyonuyla sağlanır. Endonükleazlar ile DNA parçalanır ve 180-200 bazlık fragmanlar oluşur. Bu fragmanlar mor ötesi ışın ile ve agaroz jel elektroforezle görüntülenir. Bir diğer biyokimyasal durum ise hücre yüzey reseptörlerinin ekspresyonudur ve fagositozu hızlanmasıyla ilişkilidir. Bu olay fosfatidilserinin plazma zarının dış yüzeyindeki ekspresyonuyla elde edilir. Ek olarak aneksin V, apoptozun tespitinde kullanılan rekombinant fosfatidilserin bağlayıcı proteindir. CD36 kaspaz-3 benzeri proteazlar ile apoptozu indükler.

12.6. APOPTOZ VE KANSER

Kanser, normal bir hücrenin kötü huylu bir hücreye dönüştüğü bir dizi genetik değişikliğin sonucu olarak görülebilirken, hücre ölümünün ortadan kaldırılması, bir hücrede bu kötü huylu dönüşüme neden olan temel değişikliklerden biridir. 1970'lerin başlarında, Kerr ve arkadaşları apoptozu potansiyel olarak kötü huylu hücrelerin, hiperplazinin

ve tümör ilerlemesinin ortadan kaldırılmasına bağlamıştır. Bu nedenle, azaltılmış apoptoz veya direnci, karsinogeneze hayati bir rol oynar. Malign bir hücrenin apoptoz veya apoptoz direncinde azalma elde etmesinin birçok yolu vardır. Genel olarak, apoptozdan kaçınmanın mekanizmaları geniş ölçüde ayrılabilir:

1. Proapoptotik ve anti-apoptotik proteinlerin bozulmuş dengesi
2. Azalmış kaspaz fonksiyonu
3. Bozulmuş ölüm reseptörü sinyali

Birçok proteinin hücrede pro- veya antiapoptotik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Hücre ölümünün düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bu pro- ve anti-apoptotik proteinlerin mutlak miktarı değil, oranıdır. Ayrıca, belirli genlerin (dolayısıyla ortaya çıkan düzenleyici proteinlerin) aşırı veya düşük ekspresyonunun, kanser hücrelerinde apoptozu azaltarak karsinogeneze katkıda bulunduğu bulunmuştur.

Kanser, hücrelerin aşırı çoğalması ve/veya hücrelerin uzaklaştırılmasının azalması ile hücre döngüsü düzenlenmesinin normal mekanizmalarının işlevsiz olduğunun bir örneğidir. Aslında, karsinogenez sırasında apoptozun baskılanmasının, bazı kanserlerin gelişmesinde ve ilerlemesinde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Apoptozun baskılanması için tümoral hücrelerin kullanmış olduğu farklı moleküler mekanizmalar bulunur. Kanser, art arda genetik mutasyonların gözlemlendiği bir hastalıktır. Artık bazı kanserlerin artan çoğalma hızından ziyade hücre ölümünün olmamasından kaynaklandığına inanılmaktadır.

Dönüştürülmüş hücreler, hücre yüzeyindeki anormal moleküllerin ekspresyonuna ve onkojenik strese yanıt veren preneoplastik hücrelerin anormal davranışına dayalı olarak bağışıklık sistemi tarafından tanınır. Bağışıklık sistemi, gelişim ve homeostazda ortaya çıkan normal programlanmış hücre ölümü (PCD) ile patojen kaynaklı PCD arasında ayırım yapar. Bu, patojenle ilişkili moleküler paternleri tanıyan doğal immün efektörlerin yüzeyinde veya sitoplazmasında eksprese edilen spesifik reseptörler kullanılarak mümkündür.

Son yıllarda kanser hücrelerindeki apoptoz üzerine yapılan araştırmalar, hem intrinsik hem ekstrinsik apoptotik yollarda bulunan çeşitli moleküllerin fonksiyonlarının açığa çıkmasını sağlamıştır. Pro-apoptotik ve anti-apoptotik düzenleyiciler arasındaki denge bir hücrenin apoptoza uğramasında kritik bir noktadır. Prekanseroz dokularda DNA hasarının sonucunda apoptozun indüklenmesi zararlı hücreleri uzaklaştırabilir ve böylelikle de tümör büyümesini bloke edebilir. Bu ölüm sürecinin kontrolsüz davranması sonucu, anormal hücre proliferasyonu, kanser gelişimi ve ilerlemesi, ilaç tedavilerine karşı dirençle ilişkilendirilmiştir. Apoptozun deregülasyonu bu nedenle kanser için ayırt edici olarak kabul edilir. Terapötik stratejiler, kanser hücrelerinin apoptoza duyarlılığını geri kazandırmak ve tedavilerin etkisizliğinin üstesinden gelmek için izlenecek geçerli bir yaklaşımdır.

Bozulmuş ölüm reseptör proteinlerinin sinyali, pro-apoptotik ve anti-apoptotik proteinler arasındaki bozulmuş dengeyi, azalan kaspaz fonksiyonunu ve bozulmuş p53 fonksiyonunu içerir. Ekstrinsik yoldaki apoptotik sinyalleşmenin değişimi farklı insan tümör tipleriyle ilişkilidir. Fas-FasL sistemindeki aktivasyon kaybının ya da ölüm reseptörleri apoptotik yolağındaki sitozolik bileşenlerin anormal ekspresyonu tümör transformasyonuna katkıda bulunur. Birçok genetik kusurun tümör hücrelerinin Fas aracılı apoptoza dirençte katkıda bulunduğu bilinmektedir. Fas transkripsiyonel susturma yaygın bir onkojenik olay olarak epitelyal transformasyonda görülürken, mutasyonlar genellikle B-hücresi germinal merkezden türetilen lenfomalarla ilişkilidir. Akut miyeloid lösemide (AML) FADD ekspresyonunun azalması ya da hiç bulunmaması gözlenen bir durumdur. Bu durum da kemoterapiye direnç ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.

Bunların yanı sıra nöroblastom, medullablastom ve küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) gibi birçok kanser tipinde kaspaz-8'in eksprese olmadığı ya da azaldığı bilinmektedir. Birçok insan tümöründe bilinen birkaç mekanizma, DISC seviyesinde toplanan anti-apoptotik protein c-FLIP'in aşırı eksprese olduğu durumdur. Bu durum pro-kaspaz-8'in oto-aktivasyonunu bloke ederek hücreyi ölüm reseptörlü apoptoza dirençli bir hâle getirmektedir.

İntrinsik yolun bazı bileşenlerinin değiştirilmesi farklı tümörlerde kemoterapötik direnç gelişimine sebep olur. Bcl-2 ailesinin anti-apoptotik ve pro-apoptotik dengelerindeki bozulma hücrelerdeki düzensiz apoptoza sebep olur. Bu durum bir veya daha fazla anti-apoptotik proteinin aşırı eksprese edilmesinden ya da bir veya daha fazla pro-apoptotik proteinin aşağı regülasyonundan veya ikili kombinasyonlarından kaynaklanır. Anti-apoptotik Bcl-2'nin aşırı ekspresyonu diffüz büyük B hücreli lenfoma (DL-BCL), prostat kanseri, melanom dâhil çok sayıda insan kanserinde görülmüştür.

Bcl-xL'nin aşırı ekspresyonu, kolorektal kanser ve Kaposi sarkomda görülmüştür. Bu aşırı ekspresyon durumu tümör hücrelerinde çoklu ilaç dirençli genotip gösterir ve apoptozu önler. Bu yüzden anti-apoptotik proteinler olan Bcl-2 ve Bcl-xL'nin yüksek ekspresyonunun, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC), yumurtalık, baş, boyun, meme gibi farklı kanser tiplerinde sispaltin direnci ve tümör nüksü ile korele olduğu bilinmektedir. Bir diğer yandan kolorektal kanserlerde pro-apoptotik Bax geninde mutasyonlar ve antikanser tedaviye karşı direnç görülmüştür. Kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında Bcl-2/Bax oranında artış olduğu bilinmektedir. İntrinsik yoldaki değişimlerin bir diğer örneği ise melanomlarda Apaf-1'in promotör anormal metilasyonunun bir sonucu olarak ekspresyonunun azalmasıdır.

Ek olarak apoptoz hücre döngüsündeki bozulmalardan da kaynaklanabilir. Sinyal molekülleri proliferasyondan hücre ölümüne kadar bir sürekliliği kapsar. Hücre döngüsünün düzenlenmesinde görevli birçok gen apoptozun düzenlenmesinde de görevlidir. (ör., *c-myc*, *c-fos*, *c-jun*, *p53*, kinazlar, fosfatazlar). Böylelikle proliferasyonu destekleyen yollar apoptozu da destekler. Apoptoz sinyallerle bloke edilirse, kanserli hücre sayısında artış meydana gelebilir. Bununla birlikte, birçok nöron post mitotik nöronlar olarak

paraneoplastik serebellar dejenerasyon (PCD)'ye maruz kalırlar. T hücre reseptörünün sinyali çoğalmayla ve gecikmeyle aktivasyon kaynaklı hücre ölümüne sebep olur. Genel olarak bir sinyalin anlamı ardından gelen ikinci sinyal ile belirlenmektedir. Örneğin *c-mycplus* Bcl-2 proliferasyona sebep olur. *c-mycplus* p53 apoptoza yol açar.

p53, DNA hasarına cevap olarak hücrelerde apoptoz indüksiyonunda önemlidir. p53 proteozom ile yok edilmemesi için p53'ü hedefleyen bir ubiquitin ligazı olarak bilinen murin double minute 2 (MDM2) ile inhibe edilir. MDM2, alternatif okuma çerçevesi (ARF)'ne bağlanıp etkisizleştirilir. Kemoterapi ya da ışınlama ile indüklenenler dâhil, hücrel stres p53'ü doğrudan veya MDM2 inhibisyonuyla dolaylı yolla ARF'nin aktivasyonu ile aktifleştirir. ARF'nin indüklenmesi *RAS* gibi proliferatif onkogenlerle gerçekleşir. Aktive olmuş p53 apoptoza teşvik için *Bax*, *CD95*, *Noxa* ve *DR4* dâhil birçok pro-apoptotik genleri transaktive eder. Ayrıca p53 pro-apoptotik aktivasyon gösterdiği mitokondriye direkt hareket eder. Akt anti-apoptotik sinyalleşmede görevli bir kinazdır. Nakavt farelerde yapılan çalışmalar spontan apoptozun arttığını göstermektedir.

12.7. KANSERİN BELİRTİSİ OLARAK APOPTOZDAN KAÇINMAK

Onkogen aktivasyonu, büyüme faktörlerinden bağımsız orijin bölgesinin istila ve metastaz gibi birçok kansere dönüşme olaylarında sinyali tetiklemesi ile bilinir. Apoptotik sinyalleşmenin engellenmesi onkogenezi kolay hâle getirir. Bu süreçteki hücrelerin, kanserli hücrenin üretimi için tamponlanması veya bloke edilmesi pro-apoptotik strese maruz kalmayla ilişkilidir. Ek olarak birçok kanser tipinde konvansiyonel kemoterapi için terapötik bir indeksin varlığı kanser hücrelerinde normal hücrelere kıyasla apoptoza karşı artan duyarlılığa dayanır.

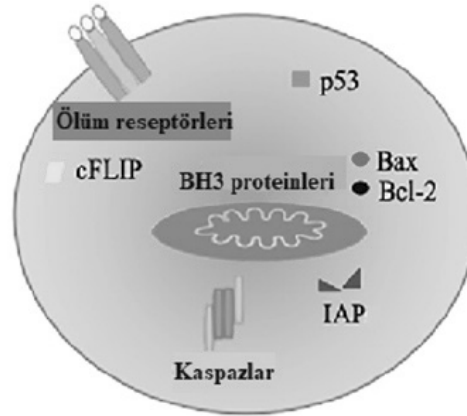
Kanser hücreleri onkogenin stresi altında apoptozdan kaçmayı tercih etseler de kemoterapi gibi karşılaşmadıkları apoptotik sinyallere karşı olan direnci önceden seçemezler. Kanser hücrelerinde apoptoza direnç yüksek olmasına karşın, normal hücrelerden daha dirençli olduklarına dair bilgiler genellikle doğru değildir. Apoptoz inhibisyonu karsinogenezi kolaylaştırır. Bunun en belirgin kanıtı ise Bcl-2'nin orijinal olarak klonlandığı translokasyonunun hemen hemen tüm foliküler lenfoma vakalarında, birçok diffüz büyük B hücreli lenfomalarda bulunmasıdır. Bu durum spesifik bir avantajdır. Karsinogenez esnasında apoptozun inhibe olması için Bcl-2, *Myc* ile indüklenen apoptozu engeller. Aşırı eksprese edilen *Bcl-2*, bir murin modelinde aşırı eksprese edilen *c-Myc* ile indüklenen bir lenfoid lösemi/lenfoma indüksiyonu hızlandırır. Bunlarla beraber, apoptozun inhibe olması diğer onkogenlerin karsinogenik etkisini kolaylaştırıyor olmasına rağmen kendi kendine sadece zayıf onkogeniktir. Bu *Bcl-2*'nin aşırı eksprese olması bir murin modelde lenfomanın yavaş kinetiği ve düşük penetrasyonuyla görülür. Kanser hücrelerine kemoterapi uygulandığında apoptoza duyarlılık azalır. Bu durum nükseden tümörün dirençli fenotipine önemli katkıda bulunur.

12.8. KANSER TEDAVİSİNDE APOPTOZ

Kanser tedavilerinin birçoğu, hücrelerin mitokondriyal apoptotik yolla öldürülmesidir. Bu durum *in vitro* deneylerde farklı antikanser ajanlarla fosfoditil serin maruziyeti, kaspaz aktivasyonu ve poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) bölünmesi gibi apoptotik belirteçlerin indüklenmesi direkt görülür. Ayrıca Bcl-2 ya da Bcl-xL eksikliğinden kaynaklanan apoptotik engeller antikanser ajanlara direnç gösterir. Antikanser ajanların kanser hücrelerini apoptoz yoluyla öldürmesini kategorik olarak belirlemek zordur. Ve bu durum antikanser ajana ve kanser tipine bağlıdır. Apoptozdaki engeller *in vivo* deneylerdeki ajanlara duyarlılığı önleyebilir. Ayrıca apoptotik sinyaller, geleneksel kemoterapi MDM2 inhibitörleri, kinaz inhibitörleri, nükleer inhibitörler dâhil çeşitli ajanlarla *in vivo* öldürmeyi öngörür. Bazı kanser hücrelerinin ölümü immünolojik olarak gerçekleşir. Doğal ya da adaptif bağışıklığı uyarmak amacıyla bir adjuvan (koruyucu) olarak hareket eden tedavilerle hücre ölümü indüklenir (Şekil 4).



Apoptotik yolak hedefli ilaç kanser tedavisi



ŞEKİL 4. Apoptotik yolak hedefli ilaç tedavisi ölüm reseptörleri, antiapoptotik Bcl-2 ailesi, IAP'ler, kaspazlar ve p53 gibi apoptotik yolları hedef alan stratejilerin mekanizması.

Apoptotik hücre ölümü, hücrelerin hızlı fagositozu hücre içeriğinin bağışıklık sistemine normalden daha az maruz kalmasıyla sonuçlanmasından dolayı genelde nekroz

gibi diğer hücre ölümü çeşitleri daha az immünolojik kabul edilir. Ek olarak apoptotik hücre ölümü antijen sunumunu kolaylaştırır. Genel olarak *in vivo* yanıtın hızlı ve eksiksiz olduğu durumda hücre ölümünün ana tipi apoptozdur. Kansere tedavisindeki önemli bir başka yöntem ise iyonize radyasyondur. İyonize radyasyonun bazı kanser hücrelerinde apoptozu indükleyebildiği bilinmektedir. Bununla birlikte diğer durumlarda mitotik yıkım olarak adlandırılanlar da dâhil, alternatif hücre ölüm yolları bulunmuştur. Mitotik yıkım olarak bilinen durumda, mitoz esnasında ağır hasarlı kromozom bulunur bu da kromozomal ayrışmada bozulmaya sebep olur. Hücre M fazında tutulur ve daha sonra da ölür. Bu tip hücre ölümünde mitokondriyal apoptotik yolakla meydana gelir.

p53, kanserde en çok mutasyona uğrayan tümör baskılayıcıdır. Birçok işlevi arasında apoptoza sebep olma yeteneği de vardır. Bu nedenle p53 kaybı sıklıkla standart kemoterapilere dirençle ilişkilidir. p53 pro-apoptotik etkisi proteinlerin en belirgin olarak Puma, Noxa ve Bax'ın transkripsiyonunu aktive ettiği transaktivasyon fonksiyonuna kaynak teşkil eder. Bu proteinler mitokondriyal apoptotik hücre ölümünü aracılık etmesi için diğer Bcl-2 ailesiyle etkileştirir. Alternatif olarak anti-apoptotik proteinler pro-apoptotik proteinleri sekrete eder ve p53 aracılı hücre ölümünü engeller. Sitoplazmik p53, transkripsiyon yokluğunda bile apoptozu indükler ve Bcl-2 ailesi ile direkt etkileşime girer.

Sonuç olarak, kanserin ana özelliği, apoptoza karşı içsel veya zorunlu dirençtir ve apoptotik hücre ölümünün ortadan kaldırılması, stresli uyaranlara hücrel yanıtın bir parçası olabilir. Apoptoz yolunun düzensizliğinin kansere nasıl yol açtığı konusundaki anlayışımıza dayanarak, anti-apoptozis Bcl-2 ailesi proteinlerini hedef alan yaklaşımların, kanserlerin, özellikle lenfatik kanserlerin tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Öte yandan, apoptozu hedefleyen bu moleküllerin spesifik olarak tek bir yol veya protein üzerinde hareket etmesi klinik açıdan faydalı olacaktır.

KAYNAKÇA

- Abramson, J. S., & Shipp, M. A. (2005). Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach. *Blood*, *106*(4), 1164-1174.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). Programmed cell death (apoptosis). In *Molecular Biology of the Cell. 4th edition*. Garland Science.
- Aymeric, L., Apetoh, L., Ghiringhelli, F., Tesniere, A., Martins, I., Kroemer, G., ... & Zitvogel, L. (2010). Tumor cell death and ATP release prime dendritic cells and efficient anticancer immunity. *Cancer research*, *70*(3), 855-858.
- Bagnoli, M., Canevari, S., & Mezzaninica, 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.
- Bähr, M. (2000). Live or let die—retinal ganglion cell death and survival during development and in the lesioned adult CNS. *Trends in neurosciences*, *23*(10), 483-490.
- Baldi A, Santini D, Russo P, Catricala' C, Amantea A, Picardo M, Tatangelo F, Botti G, Dragonetti E, Murace R, Tonini G, Natali PG, Baldi F, Paggi MG. Analysis of APAF-1 expression in human cutaneous melanoma progression. *Exp Dermatol*.2004;13:93-97.
- Barry, M., & Bleackley, R. C. (2002). Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. *Nature Reviews Immunology*, *2*(6), 401-409.
- Bissonnette, R. P., Echeverri, F., Mahboubi, A., & Green, D. R. (1992). Apoptotic cell death induced by c-myc is inhibited by bcl-2. *Nature*, *359*(6395), 552-554.
- Brunner, T., Wasem, C., Torgler, R., Cima, I., Jakob, S., & Corazza, N. (2003, June). Fas (CD95/Apo-1) ligand regulation in T cell homeostasis, cell-mediated cytotoxicity and immune pathology. In *Seminars in immunology* (Vol. 15, No. 3, pp. 167-176). Academic Press.
- Castedo, M., Perfettini, J. L., Roumier, T., Valent, A., Raslova, H., Yakushijin, K., ... & Kroemer, G. (2004). Mitotic catastrophe constitutes a special case of apoptosis whose suppression entails aneuploidy. *Oncogene*, *23*(25), 4362-4370.
- Chau, B. N., Cheng, E. H. Y., Kerr, D. A., & Hardwick, J. M. (2000). Aven, a novel inhibitor of caspase activation, binds Bcl-xL and Apaf-1. *Molecular cell*, *6*(1), 31-40.
- Chen, L., Wu, L. Y., & Yang, W. X. (2018). Nanoparticles induce apoptosis via mediating diverse cellular pathways. *Nanomedicine*, *13*(22), 2939-2955.
- Chen, W. S., Xu, P. Z., Gottlob, K., Chen, M. L., Sokol, K., Shiyanova, T., ... & Hay, N. (2001). Growth retardation and increased apoptosis in mice with homozygous disruption of the Akt1 gene. *Genes & development*, *15*(17), 2203-2208.
- Chinnaiyan, A. M. (1999). The apoptosome: heart and soul of the cell death machine. *Neoplasia*, *1*(1), 5-15.
- Chiou, S.K., Rao, L., White, E. (1994). Bcl-2 blocks p53-dependent apoptosis. *Molecular and Cellular Biology*. *14*: 2556-63.
- Chipuk, J. E., Kuwana, T., Bouchier-Hayes, L., Droin, N. M., Newmeyer, D. D., Schuler, M., & Green, D. R. (2004). Direct activation of Bax by p53 mediates mitochondrial membrane permeabilization and apoptosis. *Science*, *303*(5660), 1010-1014.
- Chipuk, J. E., Bouchier-Hayes, L., Kuwana, T., Newmeyer, D. D., & Green, D. R. (2005). PUMA couples the nuclear and cytoplasmic proapoptotic function of p53. *Science*, *309*(5741), 1732-1735.
- Chonghaile, T. N., Sarosiek, K. A., Vo, T. T., Ryan, J. A., Tammareddi, A., Moore, V. D. G., ... & Letai, A. (2011). Pretreatment mitochondrial priming correlates with clinical response to cytotoxic chemotherapy. *Science*, *334*(6059), 1129-1133.

- Cory, S., & Adams, J. M. (2002). The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nature Reviews Cancer*, 2(9), 647-656.
- Danial, N. N., & Korsmeyer, S. J. (2004). Cell death: critical control points. *Cell*, 116(2), 205-219.
- Davids, M. S., Deng, J., Wiestner, A., Lannutti, B. J., Wang, L., Wu, C. J., ... & Letai, A. (2012). Decreased mitochondrial apoptotic priming underlies stroma-mediated treatment resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 120(17), 3501-3509.
- Debnath, J., Baehrecke, E. H., & Kroemer, G. (2005). Does autophagy contribute to cell death?. *Autophagy*, 1(2), 66-74.
- Debbas, M., & White, E. (1993). Wild-type p53 mediates apoptosis by E1A, which is inhibited by E1B. *Genes & development*, 7(4), 546-554.
- Devadas, S., Das, J., Liu, C., Zhang, L., Roberts, A. I., Pan, Z., ... & Shi, Y. (2006). Granzyme B is critical for T cell receptor-induced cell death of type 2 helper T cells. *Immunity*, 25(2), 237-247.
- Du, C., Fang, M., Li, Y., Li, L., & Wang, X. (2000). Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell*, 102(1), 33-42.
- Ekert, P. G., & Vaux, D. L. (2005). The mitochondrial death squad: hardened killers or innocent bystanders?. *Current opinion in cell biology*, 17(6), 626-630.
- Ellis, H. M., & Horvitz, H. R. (1986). Genetic control of programmed cell death in the nematode *C. elegans*. *Cell*, 44(6), 817-829.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*, 35(4), 495-516.
- Enari, M., Sakahira, H., Yokoyama, H., Okawa, K., Iwamatsu, A., & Nagata, S. (1998). A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature*, 391(6662), 43-50.
- Eom, Y. W., Kim, M. I., Park, S. S., Goo, M. J., Kwon, H. J., Sohn, S., ... & Choi, K. S. (2005). Two distinct modes of cell death induced by doxorubicin: apoptosis and cell death through mitotic catastrophe accompanied by senescence-like phenotype. *Oncogene*, 24(30), 4765-4777.
- Erovic, B. M., Pelzmann, M., Grasl, M. C., Pammer, J., Kornek, G., Brannath, W., ... & Thurnher, D. (2005). Mcl-1, vascular endothelial growth factor-R2, and 14-3-3 σ expression might predict primary response against radiotherapy and chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clinical cancer research*, 11(24), 8632-8636.
- Esposti, M. D. (2002). The roles of Bid. *Apoptosis*, 7(5), 433-440.
- Etchin, J., Montero, J., Berezovskaya, A., Le, B. T., Kentsis, A., Christie, A. L., ... & Look, A. T. (2016). Activity of a selective inhibitor of nuclear export, selinexor (KPT-330), against AML-initiating cells engrafted into immunosuppressed NSG mice. *Leukemia*, 30(1), 0-0.
- Evan, G. I., & Vousden, K. H. (2001). Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *nature*, 411(6835), 342-348.
- Fan, Z., Beresford, P. J., Oh, D. Y., Zhang, D., & Lieberman, J. (2003). Tumor suppressor NM23-H1 is a granzyme A-activated DNase during CTL-mediated apoptosis, and the nucleosome assembly protein SET is its inhibitor. *Cell*, 112(5), 659-672.
- Fanidi, A., Harrington, E. A., & Evan, G. I. (1992). Cooperative interaction between c-myc and bcl-2 proto-oncogenes. *Nature*, 359(6395), 554-556.
- Foreman, K. E., Wrone-Smith, T., Boise, L. H., Thompson, C. B., Polverini, P. J., Simonian, P. L., ... & Nickoloff, B. J. (1996). Kaposi's sarcoma tumor cells preferentially express Bcl-xL. *The American journal of pathology*, 149(3), 795.
- Formigli, L., Papucci, L., Tani, A., Schiavone, N., Tempestini, A., Orlandini, G. E., ... & Zecchi Orlandini, S. (2000). Aponecrosis: morphological and biochemical exploration of a synthetic process of cell death sharing apoptosis and necrosis. *Journal of cellular physiology*, 182(1), 41-49.
- Fulda, S. (2009). Tumor resistance to apoptosis. *International journal of cancer*, 124(3), 511-515.

- Fulda, S. (2015, April). Targeting apoptosis for anticancer therapy. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 31, pp. 84-88). Academic Press.
- Fukuhara, S., Rowley, J. D., Variakojis, D., & Golomb, H. M. (1979). Chromosome abnormalities in poorly differentiated lymphocytic lymphoma. *Cancer research*, 39(8), 3119-3128.
- Gandour-Edwards, R., Mack, P. C., Devere-White, R. W., & Gumerlock, P. H. (2004). Abnormalities of apoptotic and cell cycle regulatory proteins in distinct histopathologic components of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 7(4), 321-326.
- Ghobrial, I. M., Witzig, T. E., & Adjei, A. A. (2005). Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *CA: a cancer journal for clinicians*, 55(3), 178-194.
- Giampazolias, E., Zunino, B., Dhayade, S., Bock, F., Cloix, C., Cao, K., ... & Tait, S. W. (2017). Mitochondrial permeabilization engages NF- κ B-dependent anti-tumour activity under caspase deficiency. *Nature cell biology*, 19(9), 1116-1129.
- 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.
- Goldstein, J. C., Waterhouse, N. J., Juin, P., Evan, G. I., & Green, D. R. (2000). The coordinate release of cytochrome c during apoptosis is rapid, complete and kinetically invariant. *Nature cell biology*, 2(3), 156-162.
- Gorski, S., & Marra, M. (2002). Programmed cell death takes flight: genetic and genomic approaches to gene discovery in Drosophila. *Physiological Genomics*, 9(2), 59-69.
- Green, D. R., & Kroemer, G. (2009). Cytoplasmic functions of the tumour suppressor p53. *Nature*, 458(7242), 1127-1130.
- Guo, M., & Hay, B. A. (1999). Cell proliferation and apoptosis. *Current opinion in cell biology*, 11(6), 745-752.
- Häcker, G. (2000). The morphology of apoptosis. *Cell and tissue research*, 301(1), 5-17.
- Han, J. Y., Hong, E. K., Choi, B. G., Park, J. N., Kim, K. W., Kang, J. H., ... & Lee, K. S. (2003). Death receptor 5 and Bcl-2 protein expression as predictors of tumor response to gemcitabine and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Medical oncology*, 20(4), 355-362.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *cell*, 100(1), 57-70.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
- Harbour, J. W., & Dean, D. C. (2000). Rb function in cell-cycle regulation and apoptosis. *Nature cell biology*, 2(4), E65-E67.
- Hengartner, M. O. (2001). Apoptosis: corralling the corpses. *Cell*, 104(3), 325-328.
- Hill, M. M., Adrain, C., Duriez, P. J., Creagh, E. M., & Martin, S. J. (2004). Analysis of the composition, assembly kinetics and activity of native Apaf-1 apoptosomes. *The EMBO journal*, 23(10), 2134-2145.
- Hitoshi, Y., Lorens, J., Kitada, S. I., Fisher, J., LaBarge, M., Ring, H. Z., ... & Nolan, G. P. (1998). Toso, a cell surface, specific regulator of Fas-induced apoptosis in T cells. *Immunity*, 8(4), 461-471.
- Igney, F. H., & Krammer, P. H. (2002). Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nature Reviews Cancer*, 2(4), 277-288.
- Imreh, G., Norberg, H. V., Imreh, S., & Zhivotovsky, B. (2011). Chromosomal breaks during mitotic catastrophe trigger γ H2AX-ATM-p53-mediated apoptosis. *Journal of Cell Science*, 124(17), 2951-2963.
- Irmeler, M., Thome, M., Hahne, M., Schneider, P., Hofmann, K., Steiner, V., ... & Tschopp, J. (1997). Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. *Nature*, 388(6638), 190-195.
- Jan, R. (2019). Understanding apoptosis and apoptotic pathways targeted cancer therapeutics. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 9(2), 205.

- Jeffers, J. R., Parganas, E., Lee, Y., Yang, C., Wang, J., Brennan, J., ... & Zambetti, G. P. (2003). Puma is an essential mediator of p53-dependent and-independent apoptotic pathways. *Cancer cell*, 4(4), 321-328.
- Joza, N., Susin, S. A., Daugas, E., Stanford, W. L., Cho, S. K., Li, C. Y., ... & Penninger, J. M. (2001). Essential role of the mitochondrial apoptosis-inducing factor in programmed cell death. *Nature*, 410(6828), 549-554.
- Kataoka, T., Schröter, M., Hahne, M., Schneider, P., Irmeler, M., Thome, M., ... & Tschopp, J. (1998). FLIP prevents apoptosis induced by death receptors but not by perforin/granzyme B, chemotherapeutic drugs, and gamma irradiation. *The Journal of Immunology*, 161(8), 3936-3942.
- 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.
- Kerr, J. F., Winterford, C. M., & Harmon, B. V. (1994). Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer*, 73(8), 2013-2026.
- Kerr, J. F. (2002). History of the events leading to the formulation of the apoptosis concept. *Toxicology*, 181, 471-474.
- King, K. L., & Cidlowski, J. A. (1998). Cell cycle regulation and apoptosis. *Annual review of physiology*, 60(1), 601-617.
- Krajewska, M., Moss, S. F., Krajewski, S., Song, K. I., Holt, P. R., & Reed, J. C. (1996). Elevated expression of Bcl-X and reduced Bak in primary colorectal adenocarcinomas. *Cancer Research*, 56(10), 2422-2427.
- Kurosaka, K., Takahashi, M., Watanabe, N., & Kobayashi, Y. (2003). Silent cleanup of very early apoptotic cells by macrophages. *The Journal of Immunology*, 171(9), 4672-4679.
- LeBlanc, A. C. (2003). Natural cellular inhibitors of caspases. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(2), 215-229.
- Li, L. Y., Luo, X., & Wang, X. (2001). Endonuclease G is an apoptotic DNase when released from mitochondria. *Nature*, 412(6842), 95-99.
- 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.
- Liu, F. T., Newland, A. C., & Jia, L. (2003). Bax conformational change is a crucial step for PUMA-mediated apoptosis in human leukemia. *Biochemical and biophysical research communications*, 310(3), 956-962.
- Lowe, S. W., Ruley, H. E., Jacks, T., & Housman, D. E. (1993). p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell*, 74(6), 957-967.
- Ma, Y., Kepp, O., Ghiringhelli, F., Apetoh, L., Aymeric, L., Locher, C., ... & Zitvogel, L. (2010, June). Chemotherapy and radiotherapy: cryptic anticancer vaccines. In *Seminars in immunology* (Vol. 22, No. 3, pp. 113-124). Academic Press.
- Martinvalet, D., Zhu, P., & Lieberman, J. (2005). Granzyme A induces caspase-independent mitochondrial damage, a required first step for apoptosis. *Immunity*, 22(3), 355-370.
- McDonnell, T. J., & Korsmeyer, S. J. (1991). Progression from lymphoid hyperplasia to high-grade malignant lymphoma in mice transgenic for the t (14; 18). *Nature*, 349(6306), 254-256.
- Meyer, N., Kim, S. S., & Penn, L. Z. (2006, August). The Oscar-worthy role of Myc in apoptosis. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 16, No. 4, pp. 275-287). Academic Press.
- Michaud, W. A., Nichols, A. C., Mroz, E. A., Faquin, W. C., Clark, J. R., Begum, S., ... & Rocco, J. W. (2009). Bcl-2 blocks cisplatin-induced apoptosis and predicts poor outcome following chemoradiation treatment in advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clinical cancer research*, 15(5), 1645-1654.

- Michaud, M., Martins, I., Sukkurwala, A. Q., Adjemian, S., Ma, Y., Pellegatti, P., ... & Kroemer, G. (2011). Autophagy-dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice. *Science*, 334(6062), 1573-1577.
- Mihara, M., Erster, S., Zaika, A., Petrenko, O., Chittenden, T., Pancoska, P., & Moll, U. M. (2003). p53 has a direct apoptogenic role at the mitochondria. *Molecular cell*, 11(3), 577-590.
- Minn, A. J., Rudin, C. M., Boise, L. H., & Thompson, C. B. (1995). Expression of bcl-xL can confer a multidrug resistance phenotype.
- Miquel, C., Borrini, F., Grandjouan, S., Aupérin, A., Viguier, J., Velasco, V., ... & Sabourin, J. C. (2005). Role of bax mutations in apoptosis in colorectal cancers with microsatellite instability. *American journal of clinical pathology*, 123(4), 562-570.
- Moll, U. M. (2001). Zaika A. *Nuclear and mitochondrial apoptotic pathways of p53*. *FEBS Lett*, 493, 65-69.
- Montero, J., Sarosiek, K. A., DeAngelo, J. D., Maertens, O., Ryan, J., Ercan, D., ... & Letai, A. (2015). Drug-induced death signaling strategy rapidly predicts cancer response to chemotherapy. *Cell*, 160(5), 977-989.
- Müschen, M., & W. Beckmann, M. (2000). CD95 ligand expression as a criterion of malignant transformation in breast cancer. *The Journal of Pathology*, 191(4), 468-469.
- Müschen, M., Rajewsky, K., Krönke, M., & Küppers, R. (2002). The origin of CD95-gene mutations in B-cell lymphoma. *Trends in immunology*, 23(2), 75-80.
- Nakano, K., & Vousden, K. H. (2001). PUMA, a novel proapoptotic gene, is induced by p53. *Molecular cell*, 7(3), 683-694.
- Newmeyer, D. D., Bossy-Wetzel, E. R. M. K., Kluck, R. M., Wolf, B. B., Beere, H. M., & Green, D. R. (2000). Bcl-xL does not inhibit the function of Apaf-1. *Cell Death & Differentiation*, 7(4), 402-407.
- O'Brien, M. A., & Kirby, R. (2008). Apoptosis: A review of pro-apoptotic and anti-apoptotic pathways and dysregulation in disease. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 18(6), 572-585.
- Oda, E., Ohki, R., Murasawa, H., Nemoto, J., Shibue, T., Yamashita, T., ... & Tanaka, N. (2000). Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. *Science*, 288(5468), 1053-1058.
- Paweletz, N. (2001). Walther Flemming: pioneer of mitosis research. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2(1), 72-75.
- Pepper, C., Hoy, T. & Bentley, D. (1997). Bcl-2/Bax ratios in chronic lymphocytic leukaemia and their correlation with in vitro apoptosis and clinical resistance. *British Journal of Cancer*, 76 (7), 935-938.
- 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.
- Reed, J. C. (1997, October). Bcl-2 family proteins: regulators of apoptosis and chemoresistance in hematologic malignancies. In *Seminars in hematology* (Vol. 34, No. 4 Suppl 5, pp. 9-19).
- Renehan, A. G., Booth, C., & Potten, C. S. (2001). What is apoptosis, and why is it important? Education and debate. *Bmj*, 322(7301), 1536-1538.
- Rowley, J. D. (1988). Chromosome studies in the non-Hodgkin's lymphomas: the role of the 14; 18 translocation. *Journal of clinical oncology*, 6(5), 919-925.
- Russell, J. H., & Ley, T. J. (2002). Lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Annual review of immunology*, 20(1), 323-370.
- Saelens, X., Festjens, N., Walle, L. V., Gorp, M. V., Loo, G. V., & Vandenabeele, P. (2004). Toxic proteins released from mitochondria in cell death. *Oncogene*, 23(16), 2861-2874.
- Sakahira, H., Enari, M., & Nagata, S. (1998). Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis. *Nature*, 391(6662), 96-99.
- Salvesen, G. S., & Renatus, M. (2002). Apoptosome: the seven-spoked death machine. *Developmental Cell*, 2(3), 256-257.

- Savill, J., & Fadok, V. (2000). Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature*, 407(6805), 784-788.
- Scaffidi, C., Schmitz, I., Krammer, P. H., & Peter, M. E. (1999). The role of c-FLIP in modulation of CD95-induced apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 274(3), 1541-1548.
- Schimmer, A. D. (2004). Inhibitor of apoptosis proteins: translating basic knowledge into clinical practice. *Cancer research*, 64(20), 7183-7190.
- Sharma, K., Wang, R. X., Zhang, L. Y., Yin, D. L., Luo, X. Y., Solomon, J. C., ... & Shi, Y. F. (2000). Death the Fas way: regulation and pathophysiology of CD95 and its ligand. *Pharmacology & therapeutics*, 88(3), 333-347.
- Shivapurkar, N., Toyooka, S., Eby, M. T., Huang, C. X., Sathyanarayana, U. G., Cunningham, H. T., ... & Gazdar, A. (2002). Differential inactivation of caspase-8 in lung cancers. *Cancer biology & therapy*, 1(1), 65-69.
- Schneider, P., & Tschopp, J. (2000). Apoptosis induced by death receptors. *Pharmacochemistry library*, 31, 281-286.
- Schuler, M., & Green, D. R. (2001). Mechanisms of p53-dependent apoptosis. *Biochemical Society Transactions*, 29(6), 684-688.
- Skwarska, A., Augustin, E., & Konopa, J. (2007). Sequential induction of mitotic catastrophe followed by apoptosis in human leukemia MOLT4 cells by imidazoacridinone C-1311. *Apoptosis*, 12(12), 2245-2257.
- Soengas, M. S., Capodiceci, P., Polsky, D., Mora, J., Esteller, M., Opitz-Araya, X., ... & Lowe, S. W. (2001). Inactivation of the apoptosis effector Apaf-1 in malignant melanoma. *Nature*, 409(6817), 207-211.
- Sperandio, S., de Belle, I., & Bredeisen, D. E. (2000). An alternative, nonapoptotic form of programmed cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(26), 14376-14381.
- Strasser, A., Harris, A. W., Bath, M. L., & Cory, S. (1990). Novel primitive lymphoid tumours induced in transgenic mice by cooperation between myc and bcl-2. *Nature*, 348(6299), 331-333.
- Susin, S. A., Daugas, E., Ravagnan, L., Samejima, K., Zamzami, N., Loeffler, M., ... & Kroemer, G. (2000). Two distinct pathways leading to nuclear apoptosis. *The Journal of experimental medicine*, 192(4), 571-580.
- Teitz, T., Wei, T., Valentine, M. B., Vanin, E. F., Grenet, J., Valentine, V. A., ... & Kidd, V. J. (2000). Caspase 8 is deleted or silenced preferentially in childhood neuroblastomas with amplification of MYCN. *Nature medicine*, 6(5), 529-535.
- Tourneur, L., Delluc, S., Lévy, V., Valensi, F., Radford-Weiss, I., Legrand, O., ... & Buzyn, A. (2004). Absence or low expression of fas-associated protein with death domain in acute myeloid leukemia cells predicts resistance to chemotherapy and poor outcome. *Cancer research*, 64(21), 8101-8108.
- Tourneur, L., Buzyn, A., Chiocchia, G. (2005). FADD adaptor in cancer. *Medical Immunology*, 4(1), 1-9.
- Townsend, E. C., Murakami, M. A., Christodoulou, A., Christie, A. L., Köster, J., DeSouza, T. A., ... & Weinstock, D. M. (2016). The public repository of xenografts enables discovery and randomized phase II-like trials in mice. *Cancer cell*, 29(4), 574-58.
- Trapani, J. A., & Smyth, M. J. (2002). Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway. *Nature Reviews Immunology*, 2(10), 735-747.
- Tsujimoto, Y., Finger, LR, Yunis, J., Nowell, PC., Croce CM. (1984). Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14; 18) chromosome translocation. *Science*, 226 (4678), 1097-1099.
- Tsujimoto, Y., & Shimizu, S. (2002). The voltage-dependent anion channel: an essential player in apoptosis. *Biochimie*, 84(2-3), 187-193.

- Villunger, A., Michalak, E. M., Coultas, L., Mullaer, F., Bock, G., Ausserlechner, M. J., ... & Strasser, A. (2003). p53-and drug-induced apoptotic responses mediated by BH3-only proteins puma and noxa. *Science*, *302*(5647), 1036-1038.
- Vo, T. T., Ryan, J., Carrasco, R., Neuber, D., Rossi, D. J., Stone, R. M., ... & Letai, A. (2012). Relative mitochondrial priming of myeloblasts and normal HSCs determines chemotherapeutic success in AML. *Cell*, *151*(2), 344-355.
- Watanabe, A., Yasuhira, S., Inoue, T., Kasai, S., Shibasaki, M., Takahashi, K., ... & Maesawa, C. (2013). BCL 2 and BCL xL are key determinants of resistance to antitubulin chemotherapeutics in melanoma cells. *Experimental Dermatology*, *22*(8), 518-523.
- Wei, M. C., Zong, W. X., Cheng, E. H. Y., Lindsten, T., Panoutsakopoulou, V., Ross, A. J., ... & Korsmeyer, S. J. (2001). Proapoptotic BAX and BAK: a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death. *Science*, *292*(5517), 727-730.
- Williams, J., Lucas, P. C., Griffith, K. A., Choi, M., Fogoros, S., Hu, Y. Y., & Liu, J. R. (2005). Expression of Bcl-xL in ovarian carcinoma is associated with chemoresistance and recurrent disease. *Gynecologic oncology*, *96*(2), 287-295.
- Wong, R. S. (2011). Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *Journal of experimental & clinical cancer research*, *30*(1), 1-14.
- van Loo, G., van Gurp, M., Depuydt, B., Srinivasula, S. M., Rodriguez, I., Alnemri, E. S., ... & Vandennebe, P. (2002). The serine protease Omi/HtrA2 is released from mitochondria during apoptosis. Omi interacts with caspase-inhibitor XIAP and induces enhanced caspase activity. *Cell Death & Differentiation*, *9*(1), 20-26.
- Yang, E., Zha, J., Jockel, J., Boise, L. H., Thompson, C. B., & Korsmeyer, S. J. (1995). Bad, a heterodimeric partner for Bcl-XL and Bcl-2, displaces Bax and promotes cell death. *Cell*, *80*(2), 285-291.
- Yang, D., Chen, M. B., Wang, L. Q., Yang, L., Liu, C. Y., & Lu, P. H. (2013). Bcl-2 expression predicts sensitivity to chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, *32*(1), 1-11.
- Zha, J., Harada, H., Yang, E., Jockel, J., & Korsmeyer, S. J. (1996). Serine phosphorylation of death agonist BAD in response to survival factor results in binding to 14-3-3 not BCL-XL. *Cell*, *87*(4), 619-628.
- Zuzak, T. J., Steinhoff, D. F., Sutton, L. N., Phillips, P. C., Eggert, A., & Grotzer, M. A. (2002). Loss of caspase-8 mRNA expression is common in childhood primitive neuroectodermal brain tumour/medulloblastoma. *European journal of cancer*, *38*(1), 83-91.