



# Kanserde Apoptotik Yolakların İnhibisyonu

## Inhibition of Apoptotic Pathways in Cancer

 Ayşegül BİLDİK,<sup>a</sup>  
 İrem BAYAR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Biyokimya AD,  
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi,  
Aydın, TÜRKİYE

Received: 16.07.2018  
Received in revised form: 26.10.2018  
Accepted: 31.10.2018  
Available online: 05.12.2018

Correspondence:  
Ayşegül BİLDİK  
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi,  
Biyokimya AD, Aydın,  
TÜRKİYE/TURKEY  
bildik65@hotmail.com

**ÖZET** Apoptoz, fizyolojik veya patolojik süreçlerde meydana gelen düzenli ve programlı bir hücre ölümüdür. Bu programlı hücre ölümü, hücrelerin elimine edilmesi için etkili bir mekanizma sağlamaktadır ve mitozu dengeleyerek doku homeostazına katkıda bulunabilen temel bir özelliktir. Apoptoz mekanizması oldukça kompleksir ve “ekstresek” ile “intrensek” adlı iki temel yolak tarafından aktive edilmektedir. Apoptozun her iki yolu da kaspaz (sisteinil aspartat spesifik proteaz) aktivasyonu ile çalışmaktadır. Hücreler, intrensek veya ekstresek sinyalleri aldıktan sonra kaspazlar aracılı yolakların rotasını takip etmektedirler. Ekstresek sinyal yolağında, ölüm reseptörü ve ligandının bağlanması ile oluşan sinyal kompleksi kaspaz-8 oluşumunu sağlamakta ve kaspaz-8 sırasıyla efektör kaspazları (3,6,7) aktive etmektedir. İntrensek sinyal yolağında, mitokondriden sitoplazmaya sitokrom-c molekülü salınmakta ve apoptotik proteaz aktive eden faktör-1, deoksiadenozin trifosfat ve kaspaz-9 ile oligomerize olarak kaspaz-9’u aktive etmektedir. Bu yolakların bozulması birçok hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu hastalıklardan biri de kanserdir. Kanserde hücre proliferasyonu ile hücre ölümü arasındaki denge bozulmaktadır ve hücreler apoptozu gerçekleştirecek ölüm sinyallerini alamamaktadırlar. Bu durum apoptotik yolakların herhangi bir adımında problem meydana getirebilmektedir. Bu çalışmada, apoptoz mekanizmaları ile bu mekanizmalarda meydana gelebilecek kusurlar ve bu kusurların karsinogenez ile olan ilişkisine yer verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hücre ölümü; apoptoz; kaspazlar; karsinogenez; hastalık

**ABSTRACT** Apoptosis is a programmed and regular cell death that occurs physiological or pathological processes. This programmed cell death provides an effective mechanism for cell eliminating and is an essential feature that can contribute to tissue homeostasis. The mechanism of apoptosis is highly complex and is activated by two main pathways called intrinsic and extrinsic. Both pathways of apoptosis work by caspase (cysteine-specific protease) activation. Cells follow the route of caspases-mediated pathways after taking intrinsic or extrinsic signals. In the extrinsic signal pathway, the signaling complex formed by the binding of the death receptor and its ligand provides the formation of caspase-8 and caspase-8 activates the effector caspases (3,6,7), respectively. In the intrinsic signal pathway, cytochrome c is released from the mitochondria into the cytoplasm and activates caspase-9 by oligomerization with apoptotic peptidase activating factor-1, deoxyadenosine triphosphate and caspase-9. Dysregulation of this pathways plays a major role in the pathogenesis of many diseases. Cancer is one of these diseases. The balance is disrupted between of cell proliferation and cell death in cancer and cells fail to receive the death signals to perform apoptosis. This may cause problems in any step of the apoptotic pathways. apoptotic mechanisms and defects that may occur in these mechanisms and the relationship with carcinogenesis of these defects are given place in this review.

**Keywords:** Cell death; apoptosis; caspases; carcinogenesis; disease

**A**poptoz; belli bir uyarana maruz kaldıktan sonra, gereksinim duyulmayan, fonksiyonları bozulan, biyolojik görevini tamamlamış veya hasarlanmış olan hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlayan



TNFR1, TNFR2, TRAIL-R1 (DR4) ve TRAIL-R2 (DR5/Killer/TRICK2) gibi hücre zarında yerleşim gösteren ölüm reseptörleri; FasL, TNF- $\alpha$  ve TNF-ilişkili apoptoz indükleyici ligand [tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)] adlı ligandları ile bağlanınca sitoplazma çevresindeki ölüm bölgelerinden birkaçı bir araya gelmektedir ve adaptör protein için bir bağlanma bölgesi meydana getirmektedir (Şekil 1).<sup>9,10</sup> Reseptörlere özgü olan bu ölüm bölgeleri; Fas için Fas ilişkili ölüm bölgesi [Fas-associated death domain protein (FADD)], TNFR1 ve TNFR2 için ise TNF ilişkili ölüm bölgesi [TNFR1-associated death domain protein (TRADD)] dir.<sup>10</sup> Meydana gelen bu reseptör-ligand-adaptör protein kompleksi, ölümü indükleyici sinyal kompleksi [death-inducing signaling complex (DISC)] olarak bilinmektedir.<sup>1,7-9</sup> Bu kompleks, Prokaspaz 8'in efektör DED ile birleşerek Prokaspaz 8'in aktif formu olan Kaspaz 8'in oluşumuna neden olmaktadır.<sup>8,11</sup> Kaspaz 8; ya sırasıyla Prokaspaz 3,6 ve 7'yi de aktive ederek hücre ölümüne doğru gitmekte ya da Bcl-2 ailesinin bir proapoptotik üyesi olan Bid'in c-terminal bölgesini keserek aktif formu olan tBid'nin oluşmasına ve böylece apoptozun intrinsek yola ilerlemesine sebep olmaktadır.<sup>8,11,12</sup> tBid, sitozolik pro-apoptotik gen Bax'ın mitokondriyal dış membrana girişini kolaylaştırır.<sup>12</sup>

TNFR süper ailesinin, decoy reseptörleri (DcR) olarak adlandırılan bazı üyeleri sitoplazmik ölüm alanları içermediğinden FADD ve TRADD proteinlerine bağlanamamakta ve proapoptotik sinyalizasyona katılamamaktadırlar.<sup>13</sup> DcR'ler aynı tür liganda bağlanmak için ölüm reseptörleri sinyalizasyonu ile yarışmaktadırlar ve DcR'lerinin ileri ekspresyonu apoptozu zayıflatmaktadır. Apoptozun ekstrinsek yolağı, sitoplazmik inhibitör protein hücrel FLICE-benzeri inhibitör protein [cellular FLICE-like inhibitory protein (cFLIP)] tarafından DISC'deki prokaspaz 8 ve 10'un aktifleşmesini inhibe ederek de zayıflatılabilmektedir (Tablo 1).<sup>13</sup>

## İNTRINSEK SINYAL YOLU

DNA hasarı, büyüme faktör eksikliği, oksidatif stres gibi nedenlerle oluşabilen ölüm sinyalleri, Bcl-2

**TABLO 1:** Apoptoz yolları ve belirteçleri.

Ekstresek yolak	
<i>TNFR ailesi</i>	<i>Ölüm Ligandları</i>
TNFR1 (p55, CD120a)	TNF, LT- $\alpha$
TNFR2	TNF, LT- $\alpha$
Fas (CD95, Apo1)	FasL (CD95L, Apo1L)
DR3 (Apo3, WSL1, TRAMP, LARD)	TL1A
DR4 (TRAIL-R1)	TRAIL (Apo2L)
DR5 (TRAIL-R2, Apo2, TRICK, KILLER)	TRAIL (Apo2L)
Decoy reseptörleri	
DcR1	TRAIL (Apo2L)
DcR2	TRAIL (Apo2L)
DcR3	FasL, TL1A
<b>Adaptör proteinler:</b> FADD, TRADD	
<b>Apoptoz-başlatıcı kaspazlar:</b> Kaspaz 8 ve 10	
<b>Kaspaz 8 ve 10 aktivasyonunun inhibitör proteini:</b> cFLIP	
İntrinsek yolak	
Mitokondri yüzeyinde geniş bir por oluşumu	
Sitokrom-c	
AIF	
SMAC/DIABLO	
Proapoptotik ve anti-apoptotik Bcl-2 ailesi proteinleri	
Apaf-1	
Apoptoz-başlatıcı kaspaz: kaspaz 9	

TNFR: Tümör nekrozis faktör reseptör; TNF: Tümör nekrozis faktör.

ailesinin iki proapoptotik üyesi (Bax, Bad) tarafından mitokondriye taşınmakta ve mitokondrinin yüzeyinde geniş bir por oluşumu meydana getirerek intrinsek yolağı tetiklemektedir (Tablo 1).<sup>1,12</sup> Bunun sonucunda mitokondri dış membran geçirgenliğinde (MOMP) büyük bir artış olmakta, mitokondri dış zarı parçalanmakta ve başta sitokrom-c olmak üzere ikinci mitokondri türevli kaspaz aktivatör [second mitochondrial derived activator of caspases (SMAC)]/düşük pI'ya sahip doğrudan IAP bağlama proteini [direct IAP binding protein with low pI (DIABLO)], apoptoz indükleyici faktör, HtrA2/Omi (yüksek sıcaklık toplama protein A) ve endonükleaz G (Endo G) gibi maddeler dışarı salınmaktadır.<sup>7</sup>

Sitokrom-c normalde membranlar arası boşlukta bulunan ve oksidatif fosforilasyon için elektron taşıma sisteminde yer alan iç mitokondriyal bir proteindir.<sup>14</sup> dATP varlığında sitozolik sitokrom-c, Apaf-1 ile bağlanmakta ve apoptozom adlı bir çoklu protein kompleksinin

oluşumuna ve proteolitik kaspaz ölüm kaskadının başlatılmasına yol açmaktadır.<sup>14</sup> Kaspaz-9 aktive olmakta ve efektör kaspazları (kaspaz 3 ve 7) sırasıyla aktifleştirmektedir. Kaspaz enzimleri, merdiven şeklinde bir görünümün oluşumundan sorumlu DNA parçalanması faktörü içeren endonükleazları aktive etmektedir. Böylece, apoptotik hücreler, internükleozomal DNA kırılımını gerçekleştirmektedirler.<sup>3</sup>

## APOPTOZ VE KARSİNOGENEZ

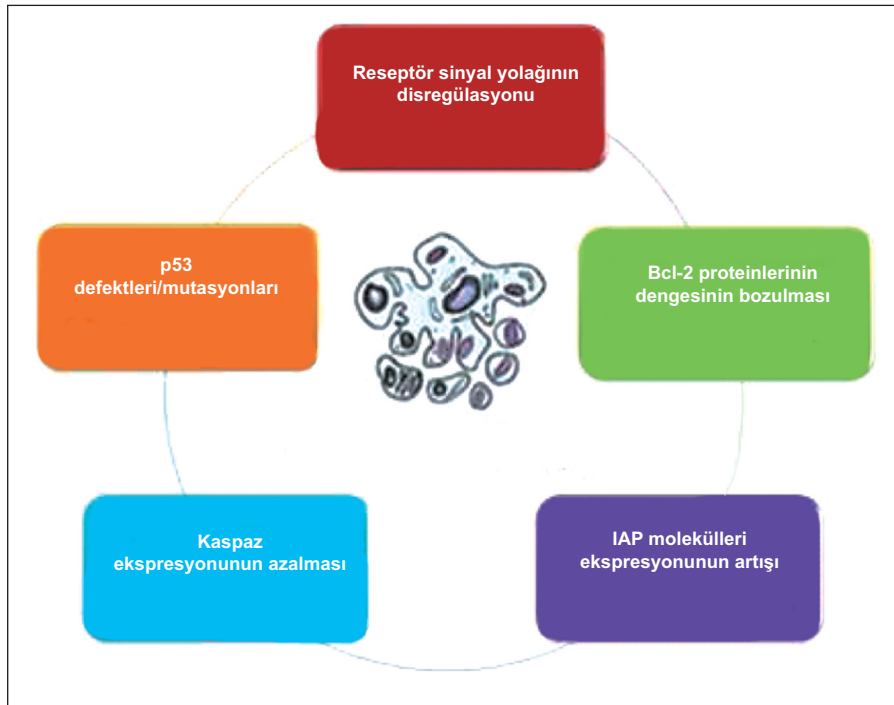
Kanserin hücre proliferasyonundaki artış ve apoptozdaki azalışa bağlı olarak meydana geldiği bilinmektedir. Birçok kanser hücresi, antiapoptotik moleküllerin seviyesini artırarak veya proapoptotik hücre ölüm komponentlerinin inaktivasyonunu sağlayarak, hücre ölüm programından kurtulmak için mekanizmalar geliştirmektedir.<sup>8</sup> Genel olarak, apoptozdan kaçış yolları şu şekilde sınıflandırılabilir: 1. Bcl-2 proteinlerinin dengesinin bozulması, 2. Kaspaz fonksiyonunun azalması, 3. Reseptör sinyal yolağının bozulması, 4. Apoptoz [inhibitör apoptoz

protein ailesi (IAP)] molekülleri ekspresyonunun artışı, 5. p53 defektleri ve mutasyonlarıdır.<sup>7,9</sup> Apoptozdan kaçışa ve karsinogeneze katkı sağlayan bu mekanizmalar Şekil 2'de görülmektedir.<sup>9</sup>

## BCL-2 PROTEİNLERİ

*Bcl-2* geni, ilk kez foliküler lenfoma B hücrelerinde kromozom 18'in karşılıklı translokasyon yeri olarak keşfedilmiştir.<sup>15</sup> Bcl-2, birçok hücre sisteminde apoptozu inhibe eden ilk genidir.<sup>16</sup> Bcl-2 ailesi, anti-apoptotik ve proapoptotik proteinler içermektedir ve apoptozun intrinsek yolağının regülasyonundan sorumludurlar. Bcl-2 ailesi proteinleri, anti-apoptotik protein üyeleri (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, A1 ve Bcl-B) ve iki proapoptotik kategoriden: tüm BH domainlerine (BH1-BH3) sahip Bax ailesi (Bax, Bak, Bok) ve sadece BH3 domaini içeren proapoptotik aile (Bad, Bid, Bik, Bim, Hrk, Bcl-xs, Noxa, Nip3, Bmf ve Puma)den oluşan merkezi apoptoz düzenleyicileridir.<sup>17,18</sup>

Bcl-2 ailesi proteinleri mitokondriyal dış zarın [mitochondrial membrane (MOM)] bütünlüğünü



ŞEKİL 2: Karsinogenez ve apoptozdan kaçış yolları.<sup>9</sup>

IAP: İnhibitör apoptoz protein.

düzenleyerek, hücrel sağkalımı veya ölüm kararını belirlemektedirler.<sup>18</sup> Sadece BH3 domaini içeren proapoptotik Bcl-2 ailesi ölüm sinyali alındığında doğrudan proapoptotik proteinler (Bax/Bak) ile etkileşime girmekte ve membran üzerinde homooligomerizasyonlarını sağlayarak MOMP'ye yol açmaktadırlar. Bu, apoptoz başlangıcı için doğrudan aktivasyon modelinin temel işlemini temsil etmektedirler.<sup>12</sup> Anti-apoptotik Bcl-2 ailesi (Bcl-2/Bcl-xl) ise mitokondri üzerindeki Bax ve Bak'ın aktivasyonunu ve yer değiştirmesini engellemek için bu proteinlerin BH3 domainlerine bağlanmaktadır. Hücre içi çeşitli sinyaller sonucu, sadece BH domaini içeren proapoptotik bir protein olan Bad, mitokondri dışı zarında yer alan ve anti-apoptotik düzenleyiciler olan Bcl-2 ile Bcl-xl'ye bağlanmaktadır. Bad'nin bağlanması, Bcl-2/Bcl-xl moleküllerinin Bax ile ilişki kurmasını engellemektedir.<sup>12</sup>

Bcl-2 ailesi üyeleri arasındaki dengenin bozulması, ya proapoptotik proteinlerin ekspresyonundaki azalma ya da anti-apoptotik proteinlerin daha fazla ifade edilmesi ya da her ikisinin birden gerçekleşmesi sonucu meydana gelmekte ve Kaspaz-9 aktivasyonu engellenmektedir. Örneğin; çoğu foliküler lenfomalar, anti-apoptotik Bcl-2'nin temel yapımından sorumlu immünooglobulin ağır zincir geninin promotör bölgesine bitişik *Bcl-2* geni olan t(14;18)'nin translokasyonu ile karakterizedir.<sup>19</sup> Bu translokasyon ayrıca, kronik lenfositik lösemi ve difüz büyük B hücreli lenfoma gibi diğer hematolojik tümörlerde de görülmektedir.<sup>20</sup>

Bcl-xl'nin over ekspresyonunun tümör hücrelerinde bir multi-ilaç direncine neden olduğu ve apoptozun ilerlemesine engel olduğu rapor edilmiştir.<sup>21</sup> Zhang ve ark., SW1990 pankreatik kanserlerinde anti-apoptotik protein Bcl-2'nin aşırı ekspresyonunun ve bu durumun kemoterapiye kötü yanıt alınmasına yol açtığını ve Bcl-2'nin bu tür bir kanser için potansiyel bir terapötik hedef olduğunu göstermişlerdir.<sup>17</sup> Fröhlich ark., Bcl-2'nin spesifik bir inhibitörü olan HA114-1 ile tedavi edilen farklılaşan hücrelere kıyasla, nöronal hücre farklılaşması sürecinde Bcl-2 ve Bax, kaspaz-3, PARP gibi intrinsek apoptotik yolun düzenleyici

proteinlerinin kinetiğini karakterize etmişler ve ReNcell VM hücrelerinde Bcl-2'nin spesifik inhibisyonunun önemli ölçüde artan apoptotik hücre kaybına ve geciken nöronal farklılaşmaya yol açtığını belirlemişlerdir.<sup>22</sup> Yapılan bir çalışmada, fare pankreası ve insandan alınan örneklerin immünohistokimyasına göre Bcl-2 ekspresyonunun pankreatik intraepitelyal neoplazi-1 (PanIN-1) de normal pankreatik kanallardakine kıyasla belirgin olarak artış gösterdiği ve PanIN-2/3 ve pankreatik duktal adenokarsinom da pankreatik neoplazinin ilerlemesi ile daha da arttığı belirlenmiştir.<sup>23</sup> Dolka ve ark., malign kanin memeli tümörlerinde Bax, kırılan kaspaz-3 ve p53 ekspresyonu gözlemlenmiştir.<sup>24</sup> Bir çalışmada, oral prekanser ve kanserli hastalarda Bcl-2 onkoprotein ekspresyonu değerlendirilmiştir. Oral kanser vakalarının 11[%36,66, 3 (%10)'ü düşük ekspresyonu ve 7 (%23,33)'si orta derece ekspresyonu ve 1 (%3,33)'i yüksek derece ekspresyonu olmak üzere]'inde ve prekanser vakalarının 14 [%87,50, 8 (%50)'i düşük ekspresyonu ve 6 (%37,50)'sı orta derece ekspresyonu]'ünde Bcl-2 onkoprotein ekspresyonu pozitif belirlenmiştir ve pozitif Bcl-2 ekspresyonunun oral kanser ve prekanserde kötü prognozun bir göstergesi olabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>15</sup> Akşit ve Bildik, fibrosarkomda immünohistokimyasal metotla Bcl-2 ve Bax'ın lokalizasyonunu araştırmış ve kontrol dokularına kıyasla tümör dokusunda çok fazla Bax ve Bcl-2 pozitif hücre bulunduğunu saptamışlardır.<sup>5</sup> Cekanova ve ark., Bad molekülünün in vitro meme kanseri hücrelerinin hücre dışı matris invazyonunu modüle ederek epitelyal-mezenkimal geçişi [epithelial-mesenchymal transition (EMT)] yöneten bazı anahtar molekülleri düzenlediğini ve bunun Bcl-2 protein ailesinin meme kanseri hücreleri üzerine anti-invaziv etkilerinin ilk göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.<sup>25</sup> Laban ve ark.'nın çalışmasında, iyi diferansiye endometriyal adenokarsinomlarına kıyasla kompleks ve atipik hiperplazi örneklerinde Bcl-2 ekspresyonunda önemli bir artış saptanmıştır.<sup>16</sup> Aksine, kötü diferansiye endometriyal adenokarsinomunda azalan Bcl-2 ekspresyonu belirlenmiştir.<sup>16</sup> Mesane kanseri hastalarında hücre karsinomu [transitional



cell carcinoma (TCC)] tanısı (20 örnek) ve skuamöz hücreli karsinom [squamous cell carcinoma (SCC)] tanısı konan örneklerde (20 örnek) Bcl-2 ekspresyonu incelenmiş ve TCC'nin 12 (%60)'sinde ve SCC'nin 6 (%30)'sında pozitif Bcl-2 ekspresyonu saptanmıştır.<sup>26</sup>

### APOPTOZ İNHİBİTÖR PROTEİN AİLESİ

IAP proteinleri, baculoviral IAP tekrar [baculovirus recruitment domain (BIR)] domainleri ile karakterize olan ve başlıca Kaspaz-3 ve Kaspaz-7 olmak üzere, başlatıcı ve efektör kaspazlarına bağlanıp onların aktivitelerini inhibe ederek hücre ölümünü engelleyen proteinlerdir.<sup>27</sup> IAP proteinlerinde BIR domainine ek olarak N-terminal kaspaz organize edici bölge [caspase recruitment domain (CARD)] ve TRAF1 ile TRAF2'nin düzenlenmesine yardımcı ve TNF- $\alpha$ -apoptotik sinyalizasyonunu inhibe eden ubiquitin ligaz aktivitesinden sorumlu RING domaini de yer almaktadır.<sup>28</sup>

Bugüne kadar insanlarda sekiz farklı IAP proteini tanımlanmıştır. Bu proteinler; nöronal apoptoz inhibe edici protein, hücrel apoptoz proteini inhibitörü-1 (c-IAP1), hücrel apoptoz proteini inhibitörü -2 (c-IAP2), apoptoz proteininin X'e bağlı inhibitörü (XIAP), baculovirus IAP tekrar (BIR) domaini-6 (Apollon), Livin, ILP-2 ve BIR domaini-5 (Survivin) olarak belirlenmiştir.<sup>29,30</sup> Bazı IAP proteinlerinin (c-IAP1, c-IAP2, XIAP) sahip olduğu RING domaini, proteinlerin parçalanması ve biyolojik aktivasyonu amacıyla modifiye olmasını sağlayan ubiquitinasyon olayında rol oynamaktadır.<sup>28</sup> IAP regülasyonunu düzenleyen moleküller de mevcuttur. Örneğin; Omi/HtrA 2, sitoplazmaya salınmakta ve XIAP proteinine bağlanarak onu inhibe etmekte, böylece hücre ölümünü indüklemektedir. Smac/DIABLO da, IAP proteinlerinin inhibitörüdür ve apoptotik uyarı ile beraber sitoplazmaya salınmakta, IAP proteinlerine bağlanarak apoptozu indüklemektedir.<sup>30</sup>

XIAP, kaspaz-9 ve efektör kaspazları (-3 ve -7) bağlayarak apoptozu inhibe edebilmektedir.<sup>31</sup> XIAP proteini dört önemli domainden oluşmaktadır (BIR1, BIR2, BIR3 ve RING). BIR domainleri, XIAP moleküllerinin kaspaz inhibitörlüğünde ve

anti-apoptotik etki göstermesinde büyük öneme sahiptir.<sup>31</sup> Survivin molekülü de bir IAP ailesi üyesi olup, BIR domaini ve bir RING domaini varlığı ile karakterize anti-apoptotik bir faktör olarak bilinmektedir.<sup>32</sup> Survivin, hem hücre bölünmesinde hem de apoptozdan korunmada işlev gösteren bir IAP molekülüdür.<sup>33</sup> Survivin Kaspaz 3 ve 7'nin inaktivasyonuna neden olarak anti-apoptotik rol oynadığı önerilmiştir. Ayrıca, survivin hücrenin sınırsız çoğalmasını desteklemek için kanser hücrelerinin G2/M kontrol noktasının üstesinden gelmesine yardım etmektedir.<sup>34</sup>

Çoğu kanser türünde, IAP proteinlerinin ekspresyonunda anormallik gözlenmektedir. Tümör türlerindeki survivin proteininin ileri ekspresyonunun kanser hücrelerinin proliferasyonu, kemoterapiye olan direnç ve büyük oranda tedavideki başarısızlık ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>33</sup> Lopes ve ark., pankreatik kanser hücrelerinde IAP ailesinin anormal ekspresyonunu ve bu ekspresyonun kemoterapiye karşı olan dirençten sorumlu olduğunu göstermişlerdir.<sup>27</sup> Survivin ve XIAP molekülünün over ekspresyonunun, bu tümörlerin apoptoz indükleyici koşulların çoğuna karşı bir dirence sahip olduğu rapor edilmiştir.<sup>29</sup>

Yapılan bir çalışmada, nazofaringeal karsinomlu 83 hastanın toplam Livin pozitif ekspresyon oranı %65,1 (54 hasta) olarak belirlenmiştir.<sup>35</sup> Meme kanseri MCF-7 hücre hattında yapılan bir çalışmada, survivinin yüksek ekspresyonu belirlenmiştir.<sup>36</sup> Mishra ve ark., normal dokulara kıyasla oral kanserlerdeki altı karakterize survivin izoformunun aşırı ekspresyonunu keşfeden ilk çalışmayı yapmışlardır.<sup>32</sup> Özofagus kanserli hastalarda survivin aşırı ekspresyonunun kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>34</sup> Chuwa ve ark., survivinin kodlandığı 17q25 kromozomunda bulunan BIR içeren protein 5 (BIRC5)'in yüksek ekspresyonunun endometriyal kanserde kötü prognoz ile anlamlı bir ilişkide olduğunu ve survivin inhibisyonunun 16 endometriyal kanser hücre hattında anti-tümör etkisi gösterdiğini, özellikle apoptotik hücre ölümünü indüklediğini

göstermişlerdir.<sup>37,38</sup> Bir başka çalışmada safra kesesi kanserinde kontrole kıyasla anlamlı olarak daha yüksek survivin mRNA ekspresyonu (2.9 kat) gözlenmiştir.<sup>39</sup> Lebelt ve ark.nın çalışmasında, inceledikleri primer glioblastomların %80,6'sında ve sekonder glioblastomaların tümünde survivin ekspresyonu gözlemlenmiştir.<sup>40</sup> Böylelikle glioblastoma hastalarında survivin aşırı ekspresyonunun glioblastoma progresyonunda anti-apoptotik ve proliferasyon süreçlerinin önemli rolü hakkındaki teoriyi doğrulayabileceği ortaya konmuştur. Mathieu ve ark., 288 (%39,3) tümörde değişen survivin ekspresyonu ve bunun daha ileri patolojik tümör evreleri, lenf nodu metastazları, lenfovasküler invazyon, tümör nekrozu ve tümör yapısı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.<sup>41</sup>

### P53

Tümör baskılayıcı p53, yaşam ve ölümü kontrol eden karmaşık bir sinyal ağındaki görevine bağlı olarak "genomun koruyucusu" olarak bilinmektedir.<sup>42,43</sup> p53; hücrede DNA hasarı, hipoksi ve onkogen aktivasyonu gibi pek çok hücrel stres etkisine karşı verilen yanıtların kontrolünü sağlamaktadır.<sup>44</sup> Fonksiyonel olarak, p53 proteini spesifik DNA dizilerine bağlanan bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapmaktadır. Bir transkripsiyon faktörü olarak p53, gen ekspresyonunu hem aktive edebilmekte hem de baskılayabilmektedir.<sup>45</sup> p53 genetik stabilite sağlamak ve hasarlı DNA varlığında büyümeyi durdurmakta veya apoptoz indüksiyonu yoluyla kanser riskini azaltmaktadır.<sup>46</sup> p53 tarafından indüklenen apoptotik gen ürünlerine Bax, NOXA, Fas/CD95, Apaf-1 örnek verilebilmektedir.<sup>43</sup> Bunun yanında, p53 bir transkripsiyon faktörü olan E3 ubiquitin ligaz Mdm2 tarafından da düzenlenmektedir.<sup>44</sup> Bu mekanizma, Mdm2'nin p53'ün transaktivasyon domainine bağlanarak onu inaktive etmesi vasıtasıyla gerçekleşmektedir.<sup>47</sup> Mdm2, insan kanserlerinde sıklıkla yüksek oranda saptanmıştır.<sup>44</sup>

İnsan kanserlerinin %50'sinden fazlası p53 lokusunda mutasyonlar taşımaktadır.<sup>48</sup> Yüzde 50'den daha fazla kanser hastasında p53 genlerinde somatik mutasyonlar ve bu genlerdeki

mutasyonların %80'inin yanlış anlam mutasyonları olduğu saptanmıştır.<sup>44</sup> p53 mutasyonları, kansere yatkınlık bozukluğu adı verilen Li-Fraumeni sendromu (LFS) na neden olabilmektedir. LFS'li ailelerin yaklaşık %70'inde p53 gen mutasyonları belirlenmiştir.<sup>49</sup> Bodoor ve ark., p53 mutasyonlarının ileri evre kas invaziv mesane tümörleri ile anlamlı bir ilişkide olduğunu bulmuşlardır.<sup>42</sup>

Normal hücrelerde p53 proteininin ekspresyon seviyesi genellikle immünohistokimyasal yöntemlerin tespit seviyesinin altındadır; ancak p53 mutasyonları, mutant p53 proteininin birikimine ve aşırı ekspresyonuna neden olmakta ve p53'ün yüksek seviyede ekspresyonu p53 mutasyonunun bir belirteci olarak kullanılmaktadır.<sup>46</sup> Genel sağkalımı değerlendiren 11 çalışmada, p53 aşırı ekspresyonunun serviks kanseri için kötü prognozun bir göstergesi olduğu düşünülmüştür.<sup>50</sup> Hep-2 insan gırtlak kanseri endotel hücresi proliferasyonu ve invazyonu üzerine survivin, p53 ve Ki-67 genlerinin mekanizmasının araştırıldığı bir çalışmada, komşu dokularda survivin, p53 ve Ki-67 genlerinin bağlı ekspresyon seviyeleri sırasıyla 1,72±0,9, 13,7±5,7 ve 5,7±1,3; kanser dokularında ise 53,7±8,3, 66,7±5,2 ve 61,0±3,1 olarak belirlenmiş ve kanser dokularında önemli bir artış olduğu saptanmıştır.<sup>51</sup> Servikal kanserli 125 hasta arasından 71 (%56,8)'inde p53 pozitif ekspresyonu belirlenmiştir.<sup>52</sup> Hegazy ve ark., p53'ün immünohistokimyasal ekspresyonunun kas invaziv olmayan mesane kanseri hastalarında tümör yineleme ve progresyonunun prognozu ile olan ilişkisini incelemiş ve tümör seviyesinin, nüksünün ve progresyonunun p53'ün aşırı ekspresyonu ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu saptamışlardır.<sup>53</sup> p53 ekspresyonu, öngörülemez davranışlara sahip, nüksetme ve metastaz eğilimi olan temiz hücreli renal hücre karsinomunun agresif davranışı ile de ilişkili bulunmuştur.<sup>46</sup> p53 proteininin köpek TCC'lerinin %26'sında ekspresyonu bulunmuştur.<sup>54</sup> Ayed ve ark., 90 primer gastrik karsinoma hastası incelemişler ve p53 ekspresyonunun 36 (%40) örnekte pozitif olduğunu belirlemişlerdir.<sup>55</sup> Wang ve ark., endometriyal kanser örneklerinde artan





sayısında ve hücre canlılığında azalma belirlemiştirlerdir.<sup>69</sup> Yine başka bir çalışmada, paklitaksel ve TRAIL'nin kombine tedavisinin hem in vitro hem de in vivo TRAIL'ye dirençli mide kanseri hücrelerinin apoptozunu önemli ölçüde artırdığı rapor edilmiştir.<sup>70</sup>

## SONUÇ

Kanser hücrelerinin apoptozdan kaçma kabiliyeti bu hastalığın temel özelliklerden biridir. Hayatta kalmak ve çoğalabilmek için kanser hücrelerinin apoptoza neden olabilecek birçok engeli aşması gerekmektedir ve bunun için birden fazla mekanizma kullanılmaktadır. En etkin ve seçici şekilde kanser hücrelerini hedeflemek için bu hücrelerdeki apoptoz mekanizmaları ve yollarının nasıl inhibe olduğu daha iyi aydınlatılmalıdır. Kanser hücreleri tarafından kullanılan çok sayıda anti-apoptotik mekanizma göz önüne alındığında, birden fazla yola müdahale ederek kanserin apoptotik direncini değiştirebilen ajanların bize kanser tedavisinin geleceği için en değerli terapötik faydaları sağlayabileceği düşünülmektedir. Her bir

tümörün genetik bileşimi ve apoptotik yanıtı, etki göstermeyen tedavilerin önlenmesi amacıyla tedavi uygulamalarının daha iyi seçilmesine imkân verecektir. Bu çalışmada, apoptoz ve kanserdeki inhibisyonu hakkında bilgiler verilerek, kanser ve tedavisine yönelik yaklaşımların geliştirilebilmesi amaçlanmıştır.

## Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

## Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

## Yazar Katkıları

*Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.*

## KAYNAKLAR

- Koff JL, Ramchandiran S, Bernal-Mizachi L. A time to kill: targeting apoptosis in cancer. *Int J Mol Sci* 2015;16(2):2942-55.
- Shahzidi S, Brech A, Sioud M, Li X, Suo Z, Nesland JM, et al. Lamin A/C cleavage by caspase-6 activation is crucial for apoptotic induction by photodynamic therapy with hexaminolevulinate in human B-cell lymphoma cells. *Cancer Lett* 2013;339(1):25-32.
- Seyrek K, Seyrek-İntaş K, Özalp G, Yılmazbaş G, Özyiğit MÖ, Köse H, et al. Apoptosis rate in malignant mammary tumours in bitches. *Revue Med Vet* 2011;162(3):133-7.
- Aksit H, Bildik A. Determination of DNA damage in experimental liver intoxication and role of N-acetyl cysteine. *Cell Biochem Biophys* 2014; 70(2):1119-25.
- Akşit H, Bildik A. Detection of apoptosis in experimental fibrosarcoma using DNA fragmentation and immunohistochemical methods. *J Animal Veterinary Adv* 2012;11(17):3054-8.
- Akşit H, Bildik A. [Apoptosis]. *YYU Vet Fak Derg* 2008;19(1):55-63.
- Favaloro B, Allocati N, Graziano V, Di Ilio C, De Laurenzi V. Role of apoptosis in disease. *Aging (Albany NY)* 2012;4(5):330-49.
- Nitulescu GM, Draghici C, Olaru OT, Matei L, Ioana A, Dragu LD, et al. Synthesis and apoptotic activity of new pyrazole derivatives in cancer cell lines. *Bioorg Med Chem* 2015;23(17):5799-808.
- Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:87.
- Finlay D, Vámos M, González-López MG, Ardecky RJ, Ganji SR, Yuan H, et al. Small-molecule IAP antagonists sensitize cancer cells to TRAIL-induced apoptosis: roles of XIAP and cIAPs. *Mol Cancer Ther* 2014;13(1): 5-15.
- Yang J, Li G, Zhang K. Pro-survival effects by NF-κB, Akt and ERK(1/2) and anti-apoptosis actions by Six1 disrupt apoptotic functions of TRAIL-Dr4/5 pathway in ovarian cancer. *Biomed Pharmacother* 2016;84:1078-87.
- Wang Y, Tjandra N. Structural insights of tBid, the caspase-8-activated Bid, and its BH3 domain. *J Biol Chem* 2013;288(50): 35840-51.
- Leytin V. Apoptosis in the anucleate platelet. *Blood Rev* 2012;26(2):51-63.
- Kadam CY, Abhang SA. Serum levels of soluble Fas ligand, granzyme B and cytochrome c during adjuvant chemotherapy of breast cancer. *Clin Chim Acta* 2015;438:98-102.
- Arya V, Singh S, Daniel MJ. Clinicopathological correlation of Bcl-2 oncoprotein expression in oral precancer and cancer. *J Oral Biol Craniofac Res* 2016;6(1):18-23.
- Laban M, Ibrahim EA, Agur W, Eiddin Ahmed AMB. Bcl-2 may play a role in the progression of endometrial hyperplasia and early carcinogenesis, but not linked to further tumorigenesis. *J Microsc Ultrastruct* 2015;3(1):19-24.
- Zhang Y, Li Z, Min Q, Palida A, Zhang Y, Tang R, et al. 8-chrysoeriol, as a potential BCL-2 inhibitor triggers apoptosis of SW1990 pancreatic cancer cells. *Bioorg Chem* 2018;77: 478-84.
- Inoue-Yamauchi A, Jeng PS, Kim K, Chen HC, Han S, Ganesan YT, et al. Targeting the differential addiction to anti-apoptotic BCL-2 family for cancer therapy. *Nat Commun* 2017;8: 16078.
- Jäger U, Böcskör S, Le T, Mitterbauer G, Bolz I, Chott A, et al. Follicular lymphomas' BCL-2/IgH junctions contain templated nucleotide insertions: novel insights into the mechanism of t(14;18) translocation. *Blood* 2000;95(11): 3520-9.
- Iqbal J, Sanger WG, Horsman DE, Rosenwald A, Pickering DL, Dave B, et al. BCL2 translocation defines a unique tumor subset within the germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2004;165(1):159-66.
- Tawfik K, Kimler BF, Davis MK, Fan F, Tawfik O. Prognostic significance of Bcl-2 in invasive mammary carcinomas: a comparative clinicopathologic study between "triple-negative" and non-"triple-negative" tumors. *Hum Pathol* 2012;43(1):23-30.
- Frönlich M, Jaeger A, Weiss DG, Kriehuber R. Inhibition of BCL-2 leads to increased apoptosis and delayed neuronal differentiation in human ReNcell VM cells in vitro. *Int J Dev Neurosci* 2016;48:9-17.

23. Ikezawa K, Hikita H, Shigekawa M, Iwahashi K, Eguchi H, Sakamori R, et al. Increased Bcl-xL expression in pancreatic neoplasia promotes carcinogenesis by inhibiting senescence and apoptosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;4(1):185-200.e1.
24. Dolka I, Król M, Sapieryński R. Evaluation of apoptosis-associated protein (Bcl-2, Bax, cleaved caspase-3 and p53) expression in canine mammary tumors: an immunohistochemical and prognostic study. *Res Vet Sci* 2016;105:124-33.
25. Cekanova M, Fernando RI, Siriwardhana N, Sukhthankar M, De la Parra C, Woraratphoka J, et al. BCL-2 family protein, BAD is down-regulated in breast cancer and inhibits cell invasion. *Exp Cell Res* 2015;331(1):1-10.
26. Sakr SA, Mahran HA, Fahmy AM, El-Kholy MA, Meawad M. Expression of c-erb-B2 gene in bladder cancer of Egyptian patients and its correlation with p53 and bcl-2. *Biomed Pharmacother* 2015;76:73-81.
27. Lopes RB, Gangeswaran R, McNeish IA, Wang Y, Lemoine NR. Expression of the IAP protein family is dysregulated in pancreatic cancer cells and is important for resistance to chemotherapy. *Int J Cancer* 2007;120(11): 2344-52.
28. Wang PH, Wan DH, Gu ZH, Qiu W, Chen YG, Weng SP, et al. Analysis of expression, cellular localization, and function of three inhibitors of apoptosis (IAPs) from *litopenaeus vannamei* during WSSV infection and in regulation of antimicrobial peptide genes (AMPs). *PLoS One* 2013;8(8):e72592.
29. Krepela E, Dankova P, Moravcikova E, Krepelova A, Prochazka J, Cermak J, et al. Increased expression of inhibitor of apoptosis proteins, survivin and XIAP, in non-small cell lung carcinoma. *Int J Oncol* 2009;35(6):1449-62.
30. Maycotte P, Blancas S, Morán J. Role of inhibitor of apoptosis proteins and Smac/DIABLO in staurosporine-induced cerebellar granule neurons death. *Neurochem Res* 2008;33(8): 1534-40.
31. Kaufmann T, Strasser A, Jost PJ. Fas death receptor signalling: roles of Bid and XIAP. *Cell Death Differ* 2012;19(1):42-50.
32. Mishra R, Palve V, Kannan S, Pawar S, Teni T. High expression of survivin and its splice variants survivin  $\Delta$ Ex3 and survivin 2 B in oral cancers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;120(4):497-507.
33. Yamazaki H, Takagi S, Hoshino Y, Hosoya K, Okumura M. Inhibition of survivin influences the biological activities of canine histiocytic sarcoma cell lines. *PLoS One* 2013;8(11): e79810.
34. Xia H, Chen S, Huang H, Ma H. Survivin over-expression is correlated with a poor prognosis in esophageal cancer patients. *Clin Chim Acta* 2015;446:82-5.
35. Liu AH, He AB, Tong WX, Peng XL, Tian Q, Wang H, et al. Prognostic significance of livin expression in nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy. *Cancer Radiother* 2016;20(5): 384-90.
36. Wang H, Ye YF. Effect of survivin siRNA on biological behaviour of breast cancer MCF7 cells. *Asian Pac J Trop Med* 2015;8(3):225-8.
37. Cheung CH, Huang CC, Tsai FY, Lee JY, Cheng SM, Chang YC, et al. Survivin- biology and potential as a therapeutic target in oncology. *Onco Targets Ther* 2013;6:1453-62.
38. Chuwa AH, Sone K, Oda K, Ikeda Y, Fukuda T, Wada-Hiraike O, et al. Significance of survivin as a prognostic factor and a therapeutic target in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016;141(3): 564-9.
39. Nigam J, Chandra A, Kazmi HR, Parmar D, Singh D, Gupta V. Prognostic significance of survivin in resected gallbladder cancer. *J Surg Res* 2015;194(1):57-62.
40. Lebelt A, Rutkowski R, Och W, Jaczun K, Dziemiarczyk-Pakiela D, Milewski R, et al. Survivin, caspase-3 and MIB-1 expression in astrocytic tumors of various grades. *Adv Med Sci* 2016;61(2):237-43.
41. Mathieu R, Klätte T, Margulis V, Karam JA, Rouprêt M, Seitz C, et al. Survivin is not an independent prognostic factor for patients with upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional study. *Urol Oncol* 2015;33(11):495.e15-22.
42. Bodoor K, Al-Ghabkari A, Matalaka I, Haddad Y, Alkhateeb A, Jaradat S, et al. Assessment of p53 mutations, expression and prognosis in bladder cancer patients from Jordan: identification of novel deletion mutations in the DNA-binding domain. *Meta Gene* 2017;12C:33-42.
43. Schlereth K, Beinoraviciute-Kellner R, Zeitlinger MK, Bretz AC, Sauer M, Charles JP, et al. DNA binding cooperativity of p53 modulates the decision between cell-cycle arrest and apoptosis. *Mol Cell* 2010;38(3):356-68.
44. Hong B, van den Heuvel AP, Prabhu VV, Zhang S, El-Deiry WS. Targeting tumor suppressor p53 for cancer therapy: strategies, challenges and opportunities. *Curr Drug Targets* 2014;15(1):80-9.
45. Duffy MJ, Synnott NC, McGowan PM, Crown J, O'Connor D, Gallagher WM. p53 as a target for the treatment of cancer. *Cancer Treat Rev* 2014;40(10):1153-60.
46. Kankaya D, Kiremitci S, Tulunay O, Baltaci S. Gelsolin, NF- $\kappa$ B, and p53 expression in clear cell renal cell carcinoma: impact on outcome. *Pathol Res Pract* 2015;211(7):505-12.
47. Vassilev LT. MDM2 inhibitors for cancer therapy. *Trends Mol Med* 2007;13(1):23-31.
48. Muller PA, Voudsen KH. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell* 2014;25(3):304-17.
49. Mai PL, Malkin D, Garber JE, Schiffman JD, Weitzel JN, Strong LC, et al. Li-Fraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. *Cancer Genet* 2012;205(10):479-87.
50. Zhou R, Wei C, Liu J, Luo Y, Tang W. The prognostic value of p53 expression for patients with cervical cancer: a meta analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;195: 210-3.
51. Pei SG, Wang JX, Wang XL, Zhang QJ, Zhang H. Correlation of survivin, p53 and Ki-67 in laryngeal cancer Hep-2 cell proliferation and invasion. *Asian Pac J Trop Med* 2015;8(8): 636-42.
52. Cai S, Han K. Research on expression and importance of p53, p16 and VEGF-C in cervical cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015;44(7):639-45.
53. Hegazy R, Kamel M, Salem EA, Salem NA, Fawzy A, Sakr A, et al. The prognostic significance of p53, p63 and her2 expression in non-muscle-invasive bladder cancer in relation to treatment with bacille Calmette-Guérin. *Arab J Urol* 2015;13(3):225-30.
54. Suárez-Bonnet A, Herráez P, Aguirre M, Suárez-Bonnet E, Andrada M, Rodríguez F, et al. Expression of cell cycle regulators, 14-3-3 $\sigma$  and p53 proteins, and vimentin in canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urol Oncol* 2015;33(7):332.e1-7.
55. Ayed DB, Khabir A, Abid M, Bayroui MI, Gargouri A, Sellami-Boudawara T, et al. Clinicopathological and prognostic significance of p53, Ki-67, and Bcl-2 expression in Tunisian gastric adenocarcinomas. *Acta Histochem* 2014; 116(8):1244-50.
56. Wang H, Bao W, Jiang F, Che Q, Chen Z, Wang F, et al. Mutant p53 (p53-R248Q) functions as an oncogene in promoting endometrial cancer by up-regulating REGY. *Cancer Lett* 2015;360(2):269-79.
57. Barreyro FJ, Holod S, Finocchietto PV, Camino AM, Aquino JB, Avagnina A, et al. The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2015;35(3): 953-66.
58. Li J, Yuan J. Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene* 2008;27(48):6194-206.
59. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, Robinson JT, Garraway LA, Golub TR, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature* 2014;505(7484):495-501.
60. Shen XG, Wang C, Li Y, Wang L, Zhou B, Xu B, et al. Downregulation of caspase-9 is a frequent event in patients with stage II colorectal cancer and correlates with poor clinical outcome. *Colorectal Dis* 2010;12(12):1213-8.
61. Wang HB, Li T, Ma DZ, Ji YX, Zhi H. Overexpression of FADD and caspase-8 inhibits proliferation and promotes apoptosis of human glioblastoma cells. *Biomed Pharmacother* 2017;93:1-7.
62. Borhani N, Manoochehri M, Gargari SS, Novin MG, Mansouri A, Omrani MD. Decreased expression of proapoptotic genes caspase-8- and BCL2-associated agonist of cell death (BAD) in ovarian cancer. *Clin Ovarian Other Gynecol Cancer* 2015;7(1/2):18-23.
63. Aghababazadeh M, Dorrahi N, Javan FA, Fattahi AS, Gharib M, Pasdar A. Downregulation of caspase 8 in a group of Iranian breast cancer patients-a pilot study. *J Egypt Natl Canc Inst* 2017;29(4):191-5.
64. Huang KH, Fang WL, Li AF, Liang PH, Wu CW, Shyr YM, et al. Caspase-3, a key apoptotic protein, as a prognostic marker in gastric cancer after curative surgery. *Int J Surg* 2018;52:258-63.
65. Khalifa RH, Bahgat DM, Danwish HA, Shahin RM. Significant association between FasL gene -844T/C polymorphism and risk to hepatocellular carcinoma in Egyptian patients. *Imunol Lett* 2016;172:84-8.
66. Wu Q, Zheng Y, Chen D, Li X, Lu C, Zhang Z. Aberrant expression of decoy receptor 3 in human breast cancer: relevance to lymphangiogenesis. *J Surg Res* 2014; 188(2):459-65.
67. Ge H, Liang C, Ren S, Yue C, Wu J. Prognostic value of DcR3 in solid tumors: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2018;481:126-31.
68. Wang H, Xu C, Kong X, Li X, Kong X, Wang Y, et al. Trail resistance induces epithelial-mesenchymal transition and enhances invasiveness by suppressing PTEN via miR-221 in breast cancer. *PLoS One* 2014;9(6):e99067.
69. Zhou W, Feng X, Han Han, Guo S, Wang G. Synergistic effects of combined treatment with histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid and TRAIL on human breast cancer cells. *Sci Rep* 2016;6:28004.
70. Li L, Wen XZ, Bu ZD, Cheng XJ, Xing XF, Wang XH, et al. Paclitaxel enhances tumoricidal potential of TRAIL via inhibition of MAPK in resistant gastric cancer cells. *Oncol Rep* 2016;35(5):3009-17.