فصلنامه (علمی)

زیست شناسی تکوینی

سال شانزدهم، شماره ۴، پاییز ۱۴۰۳ ص. ۱۲-۱

مقاله مروری

درک مسیرهای مختلف مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی در درمان هدفمند بیماری‌ها

امیر آراسته[1*]، مرتضی کریم پور[1]، فایزه فلاح[2]، سارا کیانی[2]

[1] گروه زیست شناسی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

[2] گروه زیست شناسی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

[*] (نویسنده مسئول مکاتبات): arasteh@iau.ac.ir

تاریخ دریافت: اردیبهشت ۱۴۰۳ تاریخ پذیرش: شهریور ۱۴۰۳

چکیده

ایجاد درمان‌هایی که مرگ کارآمد سلول‌های سرطانی توسط آپوپتوز را تشویق می‌کند، سنگ بنا و هدف انکولوژی بالینی برای بیش از سی سال بوده است. مسیرهای پیام رسانی متعددی که به‌عنوان درونی و بیرونی شناخته می‌شوند، در فرآیند مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی نقش دارند. این مسیرها توسط محرک‌های مختلفی مانند نظارت بر سیستم ایمنی، آسیب DNA و استرس سلولی فعال می‌شوند. مرگ سلولی همچنین ممکن است تحت تأثیر نحوه تعامل مسیرهای آپوپتوز با سایر فرآیندهای پیام رسانی قرار گیرد. مطالعات کشف دارو (با پرداختن به فراهمی زیستی، پایداری، نفوذ تومور، مشخصات سمیت در بافت‌های غیر بدخیم، تداخلات دارویی، و اثرات خارج از هدف) و درک بیولوژی تومور برای ترجمه بالینی عوامل موثر بر آپوپتوز ضروری است. مرگ سلولی تومور با روش‌های درمانی امکان پذیر است، اما انتخاب، رشد و پراکندگی سلول‌های مقاوم به درمان در نهایت پتانسیل کشندگی را تعیین می‌کند. هدف از مطالعه حاضر بررسی مسیرهای آپوپتوز اولیه و مسیرهای پیام رسانی مرتبط با آن، به همراه بحث در مورد اهداف مولکولی آن‌ها از منظر درمانی بوده است.

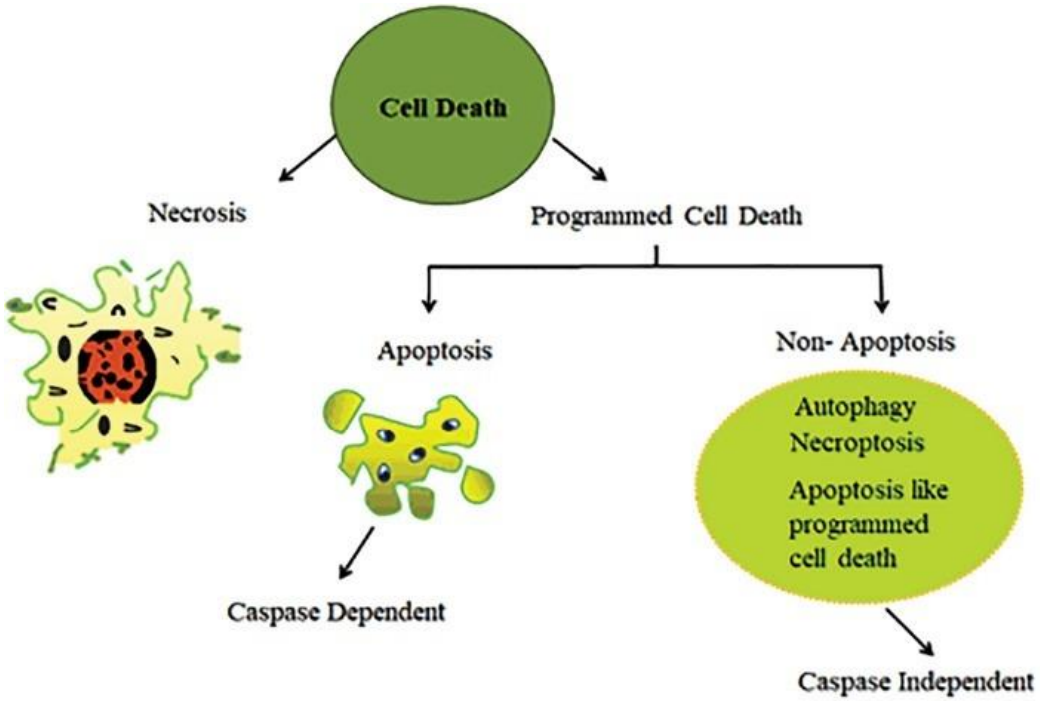
کلیدواژه‌ها: آپوپتوز، مسیرهای پیام رسانی، کاسپاز، سرطان.

مقدمه

مرگ سلولی یک فرآیند ضروری در رشد، هموستاز بافتی و یکپارچگی موجودات چند سلولی است. تکثیر و حذف سلول برای حفظ فرآیندهای فیزیولوژیکی هموستاز در ارگانیسم بالغ ضروری است. سلول‌های ناخواسته در طی فرآیند دگرگونی، جنین‌زایی، پاتوژنز و همچنین گردش بافت برداشته می‌شوند. مرگ سلولی معمولاً شامل دو مکانیسم تعریف شده است: مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی[1] و نکروز[2] (شکل ۱) [۱, ۲, ۳, ۴].

مرگ سلولی که شامل یک فرآیند برنامه‌ریزی شده ژنتیکی خودکشی سلولی در پیام‌های خاص است، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده نامیده می‌شود. معمولاً مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی توسط انواع پیام‌های خارج سلولی و درون سلولی کنترل

[1] Programmed cell death
[2] Necrosis



شکل ۱- حالت کلی مرگ سلول‌های سرطانی مرگ سلولی سرطانی شامل دو مکانیسم کلی تعریف شده است: مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی و نکروز. مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی عمدتاً مرگ سلولی پایه آپوپتوز و غیر آپوپتوز مانند اتوفاژی، نکروپتوز و مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده آپوپتوز است **[۵]**.

می‌شود که توسط محیط سلول و پیام‌های درون سلولی هدایت می‌شوند. مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی از نکروز سلولی متمایز می‌شود، زیرا ویژگی‌های مورفولوژیکی متمایز دارد، هموستاز بافت را حفظ می‌کند و با حذف سلول‌های ناخواسته، تعداد مناسب سلول‌ها را در ارگانیسم‌های چند سلولی تنظیم می‌کند. عوامل مختلف درونی خاص بافت و عوامل برونی آسیب زننده به سلول، سلول‌های برنامه‌ریزی شده را آغاز می‌کنند [۶, ۷].

فعال‌سازی برون‌زای مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی شامل عوامل فیزیکی و عوامل عفونی است که روی اکثر انواع سلول‌ها اثر می‌گذارند. عوامل فیزیکی شامل تشعشع، ضربه فیزیکی، داروهای شیمی درمانی و عوامل عفونی شامل ویروس‌ها و سموم باکتریایی است. علاوه بر این، عدم تعادل داخلی مانند خروج عوامل رشد، فرسایش یک هورمون تغذیه‌ای، درمان با گلوکوکورتیکوئیدها و از دست دادن اتصال ماتریکس می‌تواند باعث آپوپتوز شود [۸].

اگرچه گروه‌های تحقیقاتی مختلف اغلب مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی را با آپوپتوز یکی می‌دانند، اما مطالعات اخیر ثابت کرده‌اند که اشکال غیرآپوپتوز مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی نیز وجود دارد که مکانیسم آپوپتوز را درگیر نمی‌کند. بنابراین، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی و آپوپتوز هرگز نباید مترادف در نظر گرفته شوند [۹]. کر و همکاران اصطلاح آپوپتوز را برای توصیف یک الگوی مورفولوژیکی متمایز از مرگ سلولی پیشنهاد کردند [۱۰].

آپوپتوز به طور گسترده به‌عنوان یک مکانیسم مهم مرگ تنظیم شده توصیف می‌شود که نه تنها در نتیجه آسیب سلولی یا استرس خارجی رخ می‌دهد، بلکه در طول رشد طبیعی و مورفوژنز[1] نیز رخ می‌دهد. مکانیسم اثر مرگ سلولی آپوپتوز معمولاً با تراکم مواد کروماتین، تکه تکه شدن DNA در هسته، انقباض سلولی[2]، حبابی شدن غشاء پویا و از دست دادن چسبندگی به ماتریکس‌های خارج سلولی مشخص می‌شود. علاوه بر این، تغییرات بیوشیمیایی مثل بیرونی شدن فسفاتیدیل سرین و فعال شدن سیستئین آسپارتیل پروتئازها به نام کاسپاز نیز منجر به مرگ سلولی می‌شود [۱۱, ۱۲, ۱۳, ۱۴]. آپوپتوز به طور معمول با نکروز متمایز می‌شود، که تصور می‌شد مسیر مخالف یک انفجار سلولی نامنظم در پاسخ به ترومای شدید را نشان می‌دهد.

[1] Morphogenesis
[2] Cell Shrinkage

با جمع‌آوری اطلاعات بیشتر در مورد این نوع مرگ سلولی، علاقه به اشکال غیرآپوپتوز مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی به تدریج در حال افزایش است. انواع مرگ سلولی غیرآپوپتوز شامل اتوفاژی[1]، نکروپتوز[2] و مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی شبه آپوپتوز[3] است.

اتوفاژی یا مرگ سلولی اتوفاژیک به عنوان مرگ سلولی نوع دوم شناخته می‌شود. مرگ سلولی اتوفاژیک یک فرآیند خود تخریبی است و نقش حیاتی در تخریب اجزای سلولی داخل سلول در حال مرگ در واکوئل‌های اتوفاژیک دارد. اتوفاژی به عنوان مرگ سلولی واکوئلی نیز شناخته می‌شود و در بافت بی‌مهرگان بسیار رایج است [۱۵]. نکروپتوز شکل برنامه‌ریزی شده ای از مرگ نکروزه است و با همان پیام‌های مرگ آغاز می‌شود که آپوپتوز را القا می‌کند. نکروپتوز در داخل بدن، در صدمات فیزیکی، مرگ ناشی از عفونت و در اشکال مختلف تخریب عصبی بسیار شایع است [۱۶].

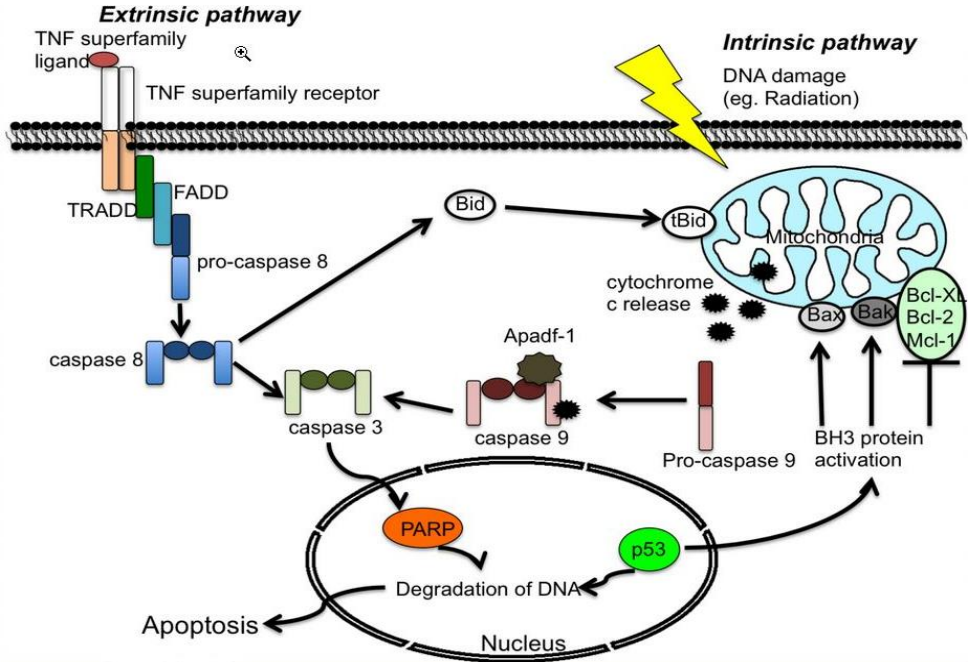
اعتقاد بر این بود که آپوپتوز و نکروپتوز (شکل تنظیم شده و برنامه‌ریزی شده مرگ سلولی) چندین فرآیند حیاتی مشترک دارند. چندین گیرنده مرگ (DRs) مانند FAS و TNFR که به القای آپوپتوز شناخته شده‌اند نیز در انواع مختلف سلول نکروپتوز را القا می‌کنند. با این حال، نکروز برنامه‌ریزی‌شده تنها در شرایط خاصی دیده می‌شود که آپوپتوز از نظر شیمیایی یا ژنتیکی سرکوب یا مسدود شده باشد. علاوه بر این، شکل دیگر مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده شبه آپوپتوز است که نوع مرگ سلولی را که شامل ویژگی‌های آپوپتوز است، توصیف می‌کند، اما مرگ سلولی به شیوه‌ای مستقل از کاسپاز رخ می‌دهد [۱۷, ۱۸]. نکروز ممکن است در طول چندین بیماری از جمله سرطان، نورودژنراتیو و بیماری‌های خود ایمنی رخ دهد. نکروز به طور سنتی به عنوان یک فرآیند تصادفی و کنترل نشده در نظر گرفته می‌شود که معمولاً توسط محرک‌های خاصی مانند ترومای سمی یا آسیب فیزیکی آغاز می‌شود. نکروز از نظر مورفولوژیکی با تورم سیتوپلاسم و اندامک‌ها (شبکه آندوپلاسمی و میتوکندری)، اختلال در غشای پلاسمایی منجر به آزاد شدن اجزای سلولی و لیز سلولی مشخص می‌شود.

مرگ سلولی در اثر نکروز مرتبط با التهاب مزمن، ناشی از نکروز می‌تواند تکثیر تومورها را افزایش دهد. با این حال، تصور دیگری وجود دارد که نکروز می‌تواند در طبیعت نیز برنامه‌ریزی شود. نکروز برنامه‌ریزی شده تنها در شرایط خاصی دیده شده است که در آن آپوپتوز از نظر شیمیایی یا ژنتیکی سرکوب یا مهار می‌شود [۱۹, ۲۰, ۲۱]. نشان داده شده است که پروتئین‌های مختلف آنتی‌آپوپتوز از خانواده Bcl-2 هم آپوپتوز و هم نکروز را مهار می‌کنند. کاهش ATP داخل سلولی می‌تواند پاسخ آپوپتوتیک را به نکروز تغییر دهد. بنابراین، آپوپتوز و نکروز لزوماً مسیرهای مستقلی نیستند. در عوض، آنها ممکن است برخی از پیام رسان‌ها، فعال کننده‌ها و بازدارنده‌های مشترک را به اشتراک بگذارند (۲۲].

مکانیسم‌های آپوپتوز

آپوپتوز به‌عنوان مهم‌ترین شکل مرگ سلولی شناخته می‌شود و مسیر پیام رسانی مولکولی آن به خوبی شناخته شده است. شناسایی مکانیسم‌های آپوپتوز بسیار مهم است و درک پاتوژنز بیماری‌ها را در نتیجه آپوپتوز ناکارآمد تسهیل می‌کند. این به نوبه خود ممکن است به تولید داروهای جدیدی که مسیرهای آپوپتوز یا ژن‌های خاص را هدف قرار می‌دهند کمک کند. در پستانداران، دو مسیر آپوپتوز مرکزی وجود دارد: مسیر بیرونی (مسیر واسطه گیرنده مرگ) و مسیر درونی (مسیر با واسطه میتوکندری) (شکل ۲). علاوه بر این دو مسیر، مسیرهای دیگری برای فعال‌سازی کاسپاز وجود دارد که کمتر شناخته شده‌اند، از جمله نقش آغازگر کاسپاز ۱۲ یا کاسپاز ۲ در آپوپتوز فعال شده توسط استرس شبکه آندوپلاسمی (ER) و همچنین مسیر پرفورین/گرانزیم[4] مسیر دیگری است که شامل سمیت سلولی با واسطه سلول T است. این مسیر می‌تواند از طریق گرانزیم A یا گرانزیم B باعث آپوپتوز شود. همه این مسیرهای آپوپتوز (مسیرهای بیرونی، درونی و گرانزیم B) در یک مسیر پایانی یا اجرایی همگرا می‌شوند [۲۳, ۲۴, ۲۵].

[1] Autophagy
[2] Necroptosis,
[3] Apoptosis like programmed cell death
[4] Perforin/Granzyme



شکل ۲- نمودار شماتیک مسیرهای درونی و بیرونی آپوپتوز [۲۶].

پروتئین‌های تنظیم‌کننده کلیدی در مسیرهای درونی و بیرونی، کاسپازها هستند. سه گروه از کاسپازهای پستانداران بر اساس عملکردهای خاص در مسیرهای مختلف، از جمله مسیرهای تکاملی، التهابی و آپوپتوز وجود دارند. بنابراین، برخی از کاسپازها، مانند کاسپاز ۱، نقشی در اجرای آپوپتوز ندارند، در حالی که چندین کاسپاز نقش دوگانه‌ای در پیام رسانی غیرآپوپتوز و آپوپتوز دارند. علاوه بر این، کاسپازها بر اساس موقعیت آنها در آبشارهای پیام رسانی آپوپتوز به عنوان آغازگر (کاسپاز ۸ و ۹) و کاسپازهای مؤثر یا اعدام (کاسپاز ۳، ۶ و ۷) طبقه‌بندی می‌شوند [۲۷, ۲۸, ۲۹]. کاسپازهای آغازگر، که با خودکلیواژ فعال می‌شوند، به طور متوالی کاسپازهای "جلاد" پایین دست را می‌شکافند و فعال می‌کنند. متعاقباً، کاسپازهای جلاد اجزای ضروری سلولی را برای هماهنگ کردن از بین بردن پروتئولیتیک سلول می‌شکافند [۳۰].

مسیر گیرنده مرگ بیرونی[1]

پیام رسانی آپوپتوز از طریق مسیر بیرونی با اتصال لیگاندهای خارج سلولی، به عنوان مثال، فاکتور نکروز تومور (TNF)، لیگاند Fas (Fas-L) و لیگاند القا کننده آپوپتوز مرتبط با TNF (TRAIL) به دمین خارج سلولی گیرنده‌های غشایی آغاز می‌شود. [گیرنده‌های مرگ، یعنی گیرنده TNF نوع ۱ (TNFR1)، Fas (همچنین CD95/Apo-1 نامیده می‌شود)، گیرنده‌های TRAIL] (۳۱,۲۵). پس از اتصال لیگاند به گیرنده، گیرنده‌های مرگ از طریق دمین مرگ درون سلولی خود با یک موتیف پروتئینی مربوطه در پروتئین‌های آداپتور مانند دمین مرگ مرتبط با Fas (FADD) و دمین مرگ مرتبط با گیرنده TNF (TRADD) متصل می‌شوند.

این پروتئین‌های آداپتور همچنین دارای دمین تعامل پروتئین دیگری به نام دمین عامل مرگ (DED) هستند. پروکاسپاز-۸ همچنین حاوی DED است که با DED FADD در تعامل است [۳۲]. در این زمان، یک کمپلکس پیام رسانی القا کننده مرگ (DISC) ایجاد می‌شود که منجر به فعال‌سازی خودکار کاتالیزوری پروکاسپاز-۸ می‌شود. کاسپاز ۸ فعال کاسپازهای عامل/جلاد را فعال می‌کند که با آسیب یا تخریب هسته و سایر ساختارهای درون‌سلولی باعث مرگ سلولی می‌شود [۳۳].

مسیر آپوپتوز درونی میتوکندری[2]

تعدادی از محرک‌های داخلی باعث افزایش نفوذپذیری غشای میتوکندری می‌شوند. این عوامل استرس‌زای مختلف توسط

[1] Extrinsic death receptor pathway

[2] The mitochondrial pathway of Mitochondria

چندین پروتئین درون‌سلولی که پیام را به میتوکندری می‌فرستند شناسایی می‌شوند و این به نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری ختم می‌شود. این نفوذ پذیری از طریق انواع برهمکنش‌های غشای پروتئین و پروتئین - پروتئین خانواده پروتئین لنفوم ۲ سلول B (BCL-2) انجام می‌شود. خانواده پروتئین‌های Bcl-2 شامل ۲۵ عضو ایجاد کننده آپوپتوز و ضدآپوپتوز می‌باشد. سلامت سلولی به تعادل بین این پروتئین‌های Bcl-2 ایجاد کننده آپوپتوز و ضدآپوپتوز متکی است. اعضای خانواده Bcl-2 حاوی یک یا چند دمین همسانی Bcl-2 (BH) هستند، آنهایی که دارای چهار دمین همسانی BCL-2 می‌باشند شامل BCL-2، MCL-1، A1/Bfl-1، Bcl-B/Bcl2L10، و BCL-xL هستند.

اعضای خانواده ایجاد کننده آپوپتوز به دو زیر گروه دیگر طبقه‌بندی می‌شوند، بر اساس این‌که آیا آنها دارای چندین دمین BH (پروتئین‌های موثر) هستند، از جمله: BAX، BAK، و BOK، یا اینکه فقط حاوی دمین BH3 هستند، شامل BID، BIM، PUMA، NOXA، BIK، BAD، HRK، و BMF [۳۴, ۳۵].

به دنبال محرک‌های آپوپتوز، پروتئین‌های دارای BH3 فعال می‌شوند و به غشای خارجی میتوکندری وارد می‌شوند تا باعث آزاد شدن سیتوکروم c و سایر پروتئین‌های میتوکندریایی، از جمله فاکتور القاکننده آپوپتوز (AIF) و اندونوکلئاز G، Smac/DIABLO شوند. متعاقباً، در سیتوزول، سیتوکروم c با فاکتور فعال کننده پروتئاز آپوپتوز ۱ (Apaf1) برهمکنش می‌کند و مجموعه‌ای را تشکیل می‌دهد که به عنوان آپوپتوزوم شناخته می‌شود [۳۶].

آپوپتوزوم، یک پلتفرم چند پروتئینی متشکل از یک مجتمع حلقه‌ای شکل، منجر به فعال شدن کاسپاز آغازگر (معمولاً کاسپاز ۹) می‌شود که به نوبه خود کاسپاز ۳ را فعال می‌کند و یک کاسپاز را آغاز می‌کند و این آبشار، در نهایت منجر به تخریب سلول می‌شود. AIF و اندونوکلئاز G هر دو می‌توانند مرگ سلولی مستقل از کاسپاز را از طریق القای تراکم کروماتین و برش DNA هسته‌ای افزایش دهند. علاوه بر نقش اساسی AIF در اجرای مرگ سلولی مستقل از کاسپاز، AIF به عنوان یک پروتئین مهم برای بقای سلول ظاهر شده است [۲۵, ۳۷, ۳۸, ۳۹].

سایر پروتئین‌های میتوکندریایی که در سیتوزول آزاد می‌شوند Smac/DIABLO و Omi/HtrA2 هستند که مکانیسم اضافی برای فعال‌سازی کاسپاز فراهم می‌کنند. Smac/DIABLO و Omi/HtrA2 با پروتئین‌های بازدارنده آپوپتوز (IAP) تعامل و مخالفت می‌کنند و فعال‌سازی کاسپاز را تقویت می‌کنند [۴۰, ۴۱].

مسیر ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی برای آپوپتوز

شبکه آندوپلاسمی (ER) برای سنتز و تاخوردگی انواع مختلف پروتئین شناخته شده است. ER سالم و کارآمد برای بقای سلول‌ها و حفظ فعالیت آن بسیار ضروری است. اگر عملکرد ER مختل شود، تجمع پروتئین‌های بازشده اتفاق می‌افتد. هر زمان که ER تحت فشار قرار می‌گیرد ظرفیت تا شدن پروتئین آن قطع می‌شود.

گیرنده‌های گذرنده برای بازگرداندن عملکرد طبیعی خود، شروع استرس را تشخیص می‌دهند و سعی می‌کنند عملکرد طبیعی ER را با راه اندازی مکانیسم‌های محافظتی مختلف، که در مجموع به عنوان پاسخ پروتئین باز کردن (UPR) نامیده می‌شوند، بازگردانند [۲۴]. اگر پاسخ تطبیقی با شکست مواجه شود یا استرس طولانی شود، آپوپتوز اتفاق می‌افتد.

فرآیند پیچیده سلولی که منجر به آپوپتوز می‌شود از طریق سه گیرنده گذرنده از غشای ER، یعنی ER کیناز پانکراس (PKR)، فعال کننده فاکتور رونویسی-۶ (ATF-6) و اینوزیتول آنزیم-۱ (IRE-1) انجام می‌شود [۲۴, ۴۲]. هنگامی که سلول‌ها در حالت استراحت هستند، هر سه گیرنده استرس ER از طریق ارتباط آنها با پروتئین ۷۸ تنظیم شده با گلوکز (GRP78) و همراه ER در حالت غیرفعال باقی می‌مانند. به دلیل استرس طولانی‌مدت هنگام تجمع پروتئین بازشده، تجزیه GRP78 رخ می‌دهد که UPR[1] را فعال می‌کند، یک پاسخ پیش‌بقا برای بازگرداندن عملکرد طبیعی ER با کاهش تجمع پروتئین‌های بازشده [۴۳, ۴۴].

پس از فعال‌سازی UPR، اگر استرس بازیابی نشود یا تجمع پروتئین ادامه یابد، پیام رسانی پیش بقا[2] به پیام رسانی پروآپوپتوز

[1] Unfold Protein Response
[2] Prosurvival

تغییر می‌کند. پیام هایی با واسطه UPR ممکن است با سه مرحله متمایز یعنی شروع، تعهد و اجرا باعث آپوپتوز شوند.

هنگامی که سلول‌ها در حالت استراحت هستند، پروآپوپتوز Bax و Bak (Bax/Bak) با برهمکنش با BCL2 بر روی غشاهای میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی (ER) غیر فعال می‌مانند، در حالی که Bim (BH3) با اتصال به دایینئین اسکلت سلولی[1] مهار می‌شود. در مرحله شروع، استرس شدید ER منجر به فعال شدن کیناز N ترمینال c-Jun (JNK) و القای پروتئین همولوگ C/EBP (CHOP) می‌شود [۴۵, ۴۶].

هم JNK و هم CHOP اثر ضدآپوپتوز BCL2 را از بین می‌برند و CHOP بیان BCL2 را مسدود می‌کند، در حالی که JNK آن را فسفریله می‌کند. JNK همچنین Bim را فسفریله می‌کند. از آنجایی که JNK، Bim را فسفریله می‌کند، از اسکلت سلولی آزاد می‌شود و فعال می‌شود که این در مرحله تعهد اتفاق می‌افتد. همه این تغییرات با هم باعث فعال شدن Bax و Bak، انتقال پیام از ER به میتوکندری و همچنین مرگ می‌شود. پیشنهاد شده است که کاسپاز ۱۲ یک واسطه کلیدی آپوپتوز ناشی از استرس ER است [۲۴, ۴۷, ۴۸]. با توجه به این تغییرات این مرحله را مرحله اجرا می‌نامند.

سرکوبگرهای آپوپتوز

سرکوبگرهای آپوپتوز، پروتئین‌های خانواده بازدارنده آپوپتوز (IAP) هستند. پروتئین خانواده IAP برای اولین بار در باکولوویروس‌ها کشف شد و با دمین جدیدی از ۷۰ اسید آمینه به نام تکرار IAP baculoviral (BIR) مشخص می‌شود [۴۹, ۵۰]. تا به امروز دو IAP در باکولوویروس‌ها (cp-IAP و op-IAP)، دو مورد در مگس سرکه (DIAP-1 و DIAP-2) و ۶ مورد در انسان (NAIP، c-IAP1/HIAP-2، c-IAP2، HIAP-1، XIAP/hILP، Survivin) کشف شده است. هدف دقیق مهار توسط IAPها در حال حاضر ناشناخته است و دو مدل برای آنها فرض می‌شود. مدل اول پیشنهاد می‌کند که IAPها با تداخل مستقیم با فعالیت کاتالیزوری کاسپازهای خاص، آپوپتوز را مهار می‌کنند [۵۱] و طبق مدل دوم IAPها ممکن است پروکاسپازها را مهار کنند یا سایر پروتئین‌هایی که برای فعال کردن پروکاسپازها ضروری هستند [۵۲]. از مطالعات روی IAPهای پستانداران، مشخص است که IAPها در هر دو مسیر اصلی آپوپتوز، گیرنده‌های مرگ ساختار سلولی و همچنین مسیر وابسته به سیتوکروم C (Apafs) عمل می‌کنند. در مسیر گیرنده‌های مرگ سطح سلولی، IAPها کاسپاز ۳ و کاسپاز ۷ را مسدود می‌کنند، در نتیجه توقف آپوپتوز کاسپاز ۸ آغاز می‌شود. در مسیر وابسته به سیتوکروم C که مسیر Apafs نیز نامیده می‌شود، IAPها در سه مرحله مجزا شامل برهمکنش مستقیم با پروکاسپاز-۹ در نتیجه تداخل در پردازش آن، رقابت برای اتصال Apaf-1 و مهار مستقیم کاسپازهای فعال کار می‌کنند.

سرطان و آپوپتوز

سرطان یکی از تهدیدات عمده سلامت عمومی در جهان کنونی است. انواع عمده‌ای که باعث مرگ در سراسر جهان می‌شوند عبارتند از: سرطان ریه، سرطان معده، سرطان کولورکتال، سرطان کبد و سرطان سینه. در اصطلاح عددی کارسینوم سلول سنگفرشی ممکن است به عنوان یک مشکل کوچک در نظر گرفته شود اما باعث مرگ و میر زیادی در سراسر جهان می‌شود [۵۳]. در این بیماری یک سلول طبیعی به دلیل تغییرات ژنتیکی متوالی به یک سلول بدخیم تبدیل می‌شود. از سوی دیگر، آپوپتوز به عنوان سلول‌های بدخیم بالقوه را از بین می‌برد، از این رو کاهش آپوپتوز می‌تواند نقش کلیدی در سرطان‌زایی داشته باشد. معمولاً سه مکانیسم وجود دارد که توسط آنها آپوپتوز مقاومت یا کاهش پیدا می‌کند. اینها اختلال در تعادل پروتئین‌های پروآپوپتوز و آنتی‌آپوپتوز، کاهش عملکرد کاسپازها و اختلال در پیام رسانی گیرنده‌های مرگ است. پروتئین‌های خانواده Bcl-2 نقش حیاتی را در تنظیم آپوپتوز از طریق مسیر ذاتی ایفا می‌کنند. آنها از هر دو پروتئین پروآپوپتوز و ضدآپوپتوز تشکیل شده‌اند. بر اساس عملکرد و همسانی bcl-2، اعضای خانواده دارای دمین bcl-2 را می‌توان به سه گروه تقسیم کرد.

گروه اول از پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوتیک تشکیل شده است. از طرف دیگر گروه دوم و سوم پروتئین‌های پرو آپوپتوتیک هستند. اختلال در تعادل پروتئین پرواپوپتوز و آنتی آپوپتوز باعث آپوپتوز نامنظم می‌شود. p53 مستقیماً با اعضای خانواده Bcl-2 تعامل دارد و بر آپوپتوز تأثیر می‌گذارد [۵۴]. نشانگرهای آپوپتوز هدف

[1] Cytoskeletal dynein

اصلی استراتژی‌های درمانی تومورهای بدخیم، بازگرداندن تعادل بین انحطاط و تکثیر سلول‌ها است.

هر زمان که آپوپتوز فیزیولوژیکی اتفاق بیفتد، اکثر محصولات مرگ سلولی به‌طور موثر توسط ماکروفاژها و سلول‌های مجاور حذف می‌شوند، در حالی که در شرایط پاتولوژیک این سیستم دچار اختلال یا بارگذاری بیش از حد می‌شود و مقدار قابل توجهی از محصولات مرگ سلولی می‌تواند در گردش خون جمع شود.

رایج‌ترین نشانگرهای مورد بررسی در بیماران سرطانی شکل محلول گیرنده آپوپتوز، sFas و لیگاند آن Fasl، سیتوکراتین مختلف و قطعات DNA در گردش بوده است. از آنجایی که نشانگرهایی که در خون در گردش هستند بسیار آسان در دسترس هستند، آنها برای اندازه گیری بسیار مفید هستند، اما تعیین کمیت در خون ممکن است کمی دشوار باشد. این محصولات در تشخیص، پیش آگهی و نظارت بر بیماری بسیار مفید هستند. مطالعات نشان می‌دهند که در مقایسه با افراد سالم، فرم محلول آنتی‌آپوپتوز گیرنده fas (sFas) و لیگاند پرواپوپتوز fas-L (Fas-L) در بیماران مبتلا به انواع سرطان افزایش می‌یابد. در برخی از این تومورها sFas و sFasL نیز با مرحله تومور مرتبط است. نشانگرهای دیگر عبارتند از CYFRA21-1 (قطعات سیتوکراتین ۱۹)، آنتی ژن پلی‌پپتیدی بافتی (TPA، قطعات سیتوکراتین ۸، ۱۸ و ۱۹) و همه اینها در انواع اختلالات خوش خیم و بدخیم افزایش می‌یابند [۵۵, ۵۶].

پس از اینکه تشخیص سرطان مشخص شد، اندازه‌گیری غلظت نشانگرهای آپوپتوتیک اغلب قبل از درمان انجام می‌شود. همراه با نشانگرهای بالینی از آنها برای تخمین بقای کلی و بقای بدون پیشرفت استفاده می‌شود. نشانگرهای آپوپتوز اختصاصی اندام، پتانسیل قابل توجهی برای تخمین پیش‌آگهی سرطان دارند. در تجزیه و تحلیل تک متغیره، سطوح بالای sFas نشان داده شده است که با بقای کلی ضعیف در بسیاری از تومورها مرتبط است. اندازه‌گیری این پارامتر برای پایش اثربخشی درمان نیز مفید است. کاهش سریع سطوح نشانگر نشان‌دهنده اثربخشی درمانی است، اما از سوی دیگر افزایش یا کاهش آهسته با پاسخ ناکافی به درمان همراه است. CYFRA21-1 برای نظارت بر سرطان ریه، دهانه رحم و سر و گردن بسیار مفید است. در حالی که TPA و TPS برای سرطان سینه، تخمدان و کولورکتال مفید هستند. علاوه بر این، قطعات DNA در گردش پتانسیل نظارت بر درمان در تومورهای جامد مختلف را نشان داده‌اند [۵۵]. افزایش چندین نشانگر آپوپتوز در بیماران سرطانی نیز قبل یا در زمان عود تومور توصیف شده است. اینها شامل CYFRA21-1، TPS، TPA و قطعات DNA در حال گردش در سرطان‌های مختلف است.

تشخیص و مطالعه آپوپتوز

تکنیک‌های مختلفی برای تشخیص و مطالعه آپوپتوز وجود دارد. میکروسکوپ نوری و الکترونی برای این فرآیند بسیار مفید هستند. به دلیل عدم همگام‌سازی سلولی در آپوپتوز و از آنجایی که سلول‌های آپوپتوز به سرعت از طریق فاگوسیتوز از بین می‌روند، روش مطالعه بر اساس معیارهای مورفولوژیکی برای نشان دادن آن کافی است اما برای کمی‌سازی آن مفید نیست.

تغییر در غشای پلاسمایی

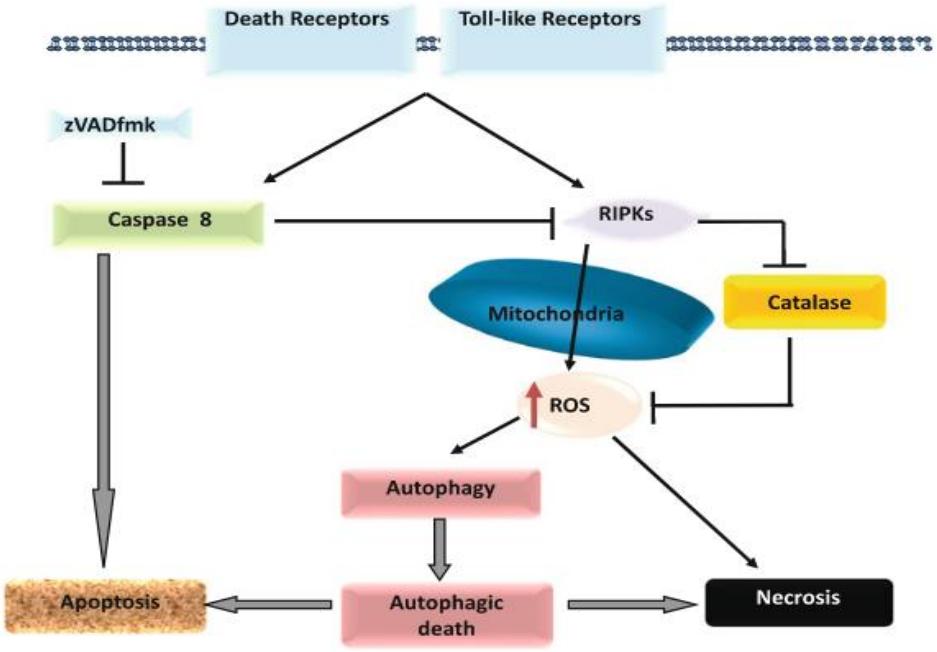
در زمان آپوپتوز، لیپید فسفاتیدیل سرین، از لایه داخلی به بیرونی غشای پلاسمایی منتقل می‌شود. پروتئین Annexin V یک پروتئین وابسته به کلسیم است که ترجیحاً به فسفاتیدیل سرین با میل ترکیبی بالا متصل می‌شود و اگر به یک برچسب فلورسنت کونژوگه شود، Annexin V می‌تواند برای تشخیص این تغییر اولیه سطح سلولی آپوپتوز استفاده شود [۵۷].

تغییر در میتوکندری

اختلال عملکرد میتوکندری در طول آپوپتوز رخ می‌دهد و با کاهش پتانسیل غشایی همراه است. سنجش پتانسیل غشایی توانایی میتوکندری را برای تغلیظ یک رنگ کاتیونی با استفاده از گرادیان پروتون آن آزمایش می‌کند. تشخیص سیتوکروم c آزاد شده برای تمام مراحل آپوپتوز اختصاصی است [۵۷].

تغییرات سیتوپلاسمی

فعال شدن کاسپازها تغییر مشخصه در سیتوپلاسم در طول آپوپتوز است. سنجش کاسپاز ممکن است مراحل اولیه تا اواخر آپوپتوز را تشخیص دهد [۵۷].



شکل ۳- تعدیل حالت مرگ سلولی توسط فعالیت کاسپاز و پیامدهای مهار کاسپاز [۵۸]

تغییر DNA

تراکم کروماتین و تکه تکه شدن DNA یکی از نشانه‌های آپوپتوز است. در مرحله آخر آپوپتوز، اندونوکلئازهای فعال شده با کاسپاز، DNA دورشته‌ای را می‌شکنند. این قطعات نوکلئوزومی آپوپتوز را می‌توان با الکتروفورز ژل به عنوان نردبان DNA معمولی حل کرد. سنجش TUNEL (برچسب‌گذاری انتهایی دئوکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز ترمینال dUTP [TdT]) از TdT برای علامت‌گذاری نقاط شکست با نوکلئوتیدهای برچسب‌دار (مثلاً بیوتینیله[1]) استفاده می‌کند، که سپس با استفاده از برچسب آنزیمی (برای IHC) یا برچسب‌گذاری شده با فلورسنت (برچسب‌های فلورسنت FACS) شناسایی می‌شوند [۵۹].

نقش آپوپتوز در بیماری‌های مختلف

بیماری‌های ناشی از آپوپتوز را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد، بیماری‌های ناشی از مهار آپوپتوز که منجر به افزایش بقای سلولی می‌شود یا ناشی از آپوپتوز بیش‌فعال که منجر به افزایش مرگ سلولی می‌شود. بیماری‌هایی که به دلیل مهار آپوپتوز ایجاد می‌شوند، نئوپلاسم‌های مختلف، بیماری‌های خود ایمنی به طور عمده میاستنی گراویس و لوپوس اریتماتوز سیستمیک[2]، بیماری‌های التهابی مانند آسم، بیماری التهابی روده و عفونت‌های ویروسی ناشی از آدنوویروس، باکولوویروس هستند. در اختلالات نئوپلاستیک، نقص‌هایی در ژن‌هایی مانند p53، ras یا c-myc وجود دارد که با جهش، غیرفعال شدن یا اختلال در تنظیم، منجر به تجمع سلولی، مقاومت در برابر درمان و نظارت ناقص تومور توسط سیستم ایمنی می‌شود.

ژن سرکوبگر تومور[3] نقش اصلی را در دفاع در برابر تبدیل بدخیم ایفا می‌کند. مشخص شده است که این ژن در ۵۰ درصد سرطان‌های انسانی غیرفعال می‌شود. همچنین بیان ژن bcl-2 در سلول‌های تومور تغییر می‌کند که از طریق مهار مستقیم آپوپتوز به بقای سلول‌های سرطانی کمک می‌کند [۶۰]. در بیماری خودایمنی یک جهش ژنی وجود دارد که برای آپوپتوز در برابر لنفوسیت‌های خود واکنشی[4] مقاومت می‌کند در حالی که در یک پاسخ ایمنی طبیعی مرگ آپوپتوز، لنفوسیت‌های خود واکنشی وجود دارد. در اختلالات ویروسی نیز همین اتفاق می‌افتد. برخی از ویروس‌ها قادر به مهار آپوپتوز سلول‌های آلوده هستند. بیماری‌هایی که به دلیل آپوپتوز بیش از حد ایجاد می‌شوند

[1] Biotinylated

[2] Myastenia gravis and Systemic lupus erythematosus
[3] The tumor suppressor gene
[4] Auto Reactive Lymphocytes

عبارتند از ایدز، اختلالات نورودژنراتیو مختلف، بیماری‌های خونی و بیماری‌های ناشی از آسیب بافتی مانند انفارکتوس میوکارد، ضایعه عروقی مغزی، آسیب کلیوی ایسکمیک و کلیه پلی‌کیستیک [۶۱]. ایدز به دلیل ابتلا به ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) است. در ایدز تعادل بین تعداد لنفوسیت‌های CD_4 مثبت و توانایی مغز استخوان برای تولید سلول‌های بالغ جدید از دست می‌رود. این ویروس با اتصال به گیرنده +CD4، سلول‌های T را آلوده می‌کند. این ویروس متعاقباً وارد سلول T می‌شود، جایی که تصور می‌شود پروتئین HIV Tat بیان گیرنده Fas را افزایش می‌دهد و منجر به آپوپتوز بیش از حد سلول‌های T می‌شود [۶۲].

در اختلالات نورودژنراتیو به نظر می‌رسد مرگ نورون‌ها با افزایش حساسیت به آپوپتوز در این سلول‌ها همراه باشد. خون‌سازی توسط برخی عوامل تغذیه‌ای مانند اریتروپویتین، عوامل محرک کلنی، سیتوکین‌ها و غیره تنظیم می‌شود. در اختلالات خونی، وجود سطوح غیرطبیعی فاکتور تروفیک[1] طبیعی باعث تجمع سلول‌های نابالغ می‌شود. در سلول‌های ایسکمیک افزایش ناگهانی رادیکال‌های اکسیژن فعال باعث القای آپوپتوز در این سلول‌ها می‌شود. مطالعات مختلف نشان می‌دهند که افزایش سن با افزایش شکنندگی سلولی همراه است که باعث می‌شود لنفوسیت‌ها در هنگام فعال شدن دچار آپوپتوز شوند. آپوپتوز همچنین ممکن است با آلرژی‌هایی مانند آسم، رینیت آلرژیک و درماتیت آلرژیک همراه باشد. به نظر می‌رسد ائوزینوفیل‌ها به طور فعال در رفع التهابی که مشخصه آسم است، همکاری می‌کنند.

نتیجه‌گیری

مکانیسم‌های منجر به آپوپتوز بسیار پیچیده هستند و مسیرهای زیادی را در بر می‌گیرند. در هر نقطه از این مسیرها ممکن است نارسایی هایی رخ دهد و منجر به تبدیل سلول‌های آسیب دیده به سلول‌های سرطانی گردد که متاستاز تومور و مقاومت در برابر داروهای ضد سرطان را در پی دارد. بنابراین، علی‌رغم اینکه آپوپتوز علت مشکل است، بررسی این فرایند نقش مهمی در درمان سرطان نیز ایفا می‌کند و هدف محبوب بسیاری از استراتژی‌های درمانی است. این مقاله در همین راستا سعی نموده است تا با تقویت بینش آپوپتوز، رویکردهای درمانی مؤثر و ویژه‌ای مانند فعال‌سازی هدفمند سرکوب‌کننده‌های تومور پروآپوپتوز یا محاصره انکوژن‌های ضدآپوپتوز در سرطان و درمان مرگ زودرس سلولی در تخریب عصبی را بهتر توضیح دهد. با این حال مکانیزم عمل یا استراتژی‌های درمانی بسیاری از داروهای جدید که برای تقویت آپوپتوز طراحی شده، نیازمند بررسی‌های کاملی از فرایند آپوتوز می‌باشند. در بدن انسان یک هموستاز بین سلول‌های تولید شده توسط میتوز و مرگ سلولی توسط آپوپتوز حفظ می‌شود و درک مکانیسم‌های پیام رسانی آپوپتوز بسیار مهم است، زیرا اختلال در تنظیم آن به طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها کمک می‌کند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمامی دوستان و همکارانی که ما را از راهنمایی‌های خود بهره‌مند نمودند، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

منابع

[1] Galluzzi L, Vitale I, Abrams J, Alnemri E, Baehrecke E, Blagosklonny M, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. Cell Death & Differentiation. 2012; 19(1): 107-20.

[2] Galluzzi L, Maiuri MC, Vitale I, Zischka H, Castedo M, Zitvogel L, et al. Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. Cell death and differentiation. 2007; 14(7): 1237.

[3] Trump BE, Berezesky IK, Chang SH, Phelps PC. The pathways of cell death: oncosis, apoptosis, and necrosis. Toxicologic pathology. 1997; 25(1): 82-8.

[4] Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease. Cell. 2011; 147(4): 742-58.

[5] Jan R. Understanding apoptosis and apoptotic pathways targeted cancer therapeutics. Advanced pharmaceutical bulletin. 2019; 9(2): 205.

[6] Xu X, Wang J, Xia Y, Yin Y, Zhu T, Chen F, et al. Autophagy, a double-edged sword for oral tissue regeneration. Journal of Advanced Research. 2024; 59: 141-59.

[7] Li C, Yin X, Xue P, Wang F, Song R, Song Q, et al. Apoptosis and autophagy of muscle cell

[1] Trophic

during pork postmortem aging. Animal Bioscience. 2024; 37(2): 284.
[8] Duckett CS, Li F, Wang Y, Tomaselli KJ, Thompson CB, Armstrong RC. Human IAP-like protein regulates programmed cell death downstream of Bcl-xL and cytochrome c. Molecular and cellular biology. 1998; 18(1): 608-15.
[9] Biswas U, Roy R, Ghosh S, Chakrabarti G. The interplay between autophagy and apoptosis: its implication in lung cancer and therapeutics. Cancer Letters. 2024: 216662.
[10] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. British journal of cancer. 1972; 26(4): 239-57.
[11] Nikoletopoulou V, Markaki M, Palikaras K, Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2013; 1833(12): 3448-59.
[12] Proskuryakov SY, Gabai V, Konoplyannikov A. Necrosis is an active and controlled form of programmed cell death. Biochemistry (Moscow). 2002; 67: 387-408.
[13] Mukhopadhyay S, Panda PK, Sinha N, Das DN, Bhutia SK. Autophagy and apoptosis: where do they meet? Apoptosis. 2014; 19: 555-66.
[14] Hudaya T, Gul-e-Saba TM, Ismail N, Mohammad T. Methanol extracts of four selected marine sponges induce apoptosis in human breast cancer cell line, MCF-7. Int J Res Pharm Sci. 2017; 8(4): 667-75.
[15] Sharma P, Kaushal N, Saleth LR, Ghavami S, Dhingra S, Kaur P. Oxidative stress-induced apoptosis and autophagy: Balancing the contrary forces in spermatogenesis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2023; 1869(6): 166742.
[16] Ma Q, Yu J, Zhang X, Wu X, Deng G. Wnt/β-catenin signaling pathway-a versatile player in apoptosis and autophagy. Biochimie. 2023; 211: 57-67.
[17] Najafov A, Chen H, Yuan J. Necroptosis and cancer. Trends in cancer. 2017;3(4):294-301.
[18] Galluzzi L, Kroemer G. Necroptosis: a specialized pathway of programmed necrosis. Cell. 2008;135(7):1161-3.
[19] Artal-Sanz M, Tavernarakis N. Proteolytic mechanisms in necrotic cell death and neurodegeneration. FEBS letters. 2005; 579(15): 3287-96.
[20] Ouyang L, Shi Z, Zhao S, Wang FT, Zhou TT, Liu B, et al. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. Cell proliferation. 2012; 45(6): 487-98.
[21] Lotze MT, Demarco RA. Dying dangerously: necrotic cell death and chronic inflammation. Discovery medicine. 2009; 4(24): 448-56.
[22] Orrenius S, Nicotera P, Zhivotovsky B. Cell death mechanisms and their implications in toxicology. Toxicological sciences. 2011; 119(1): 3-19.
[23] Hassen S, Ali N, Chowdhury P. Molecular signaling mechanisms of apoptosis in hereditary non-polyposis colorectal cancer. World journal of gastrointestinal pathophysiology. 2012; 3(3): 71.
[24] Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. EMBO reports. 2006; 7(9): 880-5.
[25] Jin Z, El-Deiry WS. Overview of cell death signaling pathways. Cancer biology & therapy. 2005; 4(2): 147-71.
[26] Yuan C-H, Filippova M, Duerksen-Hughes P. Modulation of Apoptotic Pathways by Human Papillomaviruses (HPV): Mechanisms and Implications for Therapy. Viruses. 2012; 4(12): 3831-50.
[27] Li J, Yuan J. Caspases in apoptosis and beyond. Oncogene. 2008; 27(48): 6194-206.
[28] Weyhenmeyer B, Murphy A, Prehn J, Murphy B. Targeting the anti-apoptotic Bcl-2 family members for the treatment of cancer. Experimental oncology. 2012.
[29] Hu Q, Wu D, Chen W, Yan Z, Shi Y. Proteolytic processing of the caspase-9 zymogen is required for apoptosome-mediated activation of caspase-9. Journal of Biological Chemistry. 2013; 288(21): 15142-7.
[30] Sahoo G, Samal D, Khandayataray P, Murthy MK. A review on caspases: key regulators of biological activities and apoptosis. Molecular neurobiology. 2023; 60(10): 5805-37.
[31] Guicciardi ME, Gores GJ. Life and death by death receptors. The FASEB Journal. 2009; 23(6): 1625.
[32] Khosravi-Far R. Death receptor signals to the mitochondria. Cancer biology & therapy. 2004;3(11):1051-7.
[33] Guedes JP, Boyer JB, Elurbide J, Carte B, Redeker V, Sago L, et al. NatB Protects Procaspase-8 from UBR4-Mediated Degradation and Is Required for Full Induction of the Extrinsic Apoptosis Pathway. Molecular and Cellular Biology. 2024: 1-14.
[34] Chipuk J, Bouchier-Hayes L, Green D. Mitochondrial outer membrane permeabilization during apoptosis: the innocent bystander scenario. Cell Death & Differentiation. 2006; 13(8): 1396-402.
[35] Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, Adams JM. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and

therapy. Nature reviews Molecular cell biology. 2014; 15(1): 49-63.
[36] Ding Y, Chen L, Xu J, Feng Y, Liu Q. APAF1 Silencing Ameliorates Diabetic Retinopathy by Suppressing Inflammation, Oxidative Stress, and Caspase-3/GSDME-Dependent Pyroptosis. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. 2024: 1635-49.
[37] Yuan S, Akey CW. Apoptosome structure, assembly, and procaspase activation. Structure. 2013; 21(4): 501-15.
[38] Li LY, Luo X, Wang X. Endonuclease G is an apoptotic DNase when released from mitochondria. Nature. 2001;412(6842):95-9.
[39] Sevrioukova IF. Apoptosis-inducing factor: structure, function, and redox regulation. Antioxidants & redox signaling. 2011; 14(12): 2545-79.
[40] Gustafsson ÅB, Gottlieb RA. Heart mitochondria: gates of life and death. Cardiovascular research. 2008;77(2): 334-43.
[41] Vande Walle L, Lamkanfi M, Vandenabeele P. The mitochondrial serine protease HtrA2/Omi: an overview. Cell Death & Differentiation. 2008; 15(3): 453-60.
[42] Zhang Q, Liu G, Liu R, Liu J, Zeng X, Ren D, et al. Dual role of endoplasmic reticulum stress-ATF-6 activation in autophagy and apoptosis induced by cyclic stretch in myoblast. Apoptosis. 2023; 28(5): 796-809.
[43] Schröder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response. Annu Rev Biochem. 2005; 74: 739-89.
[44] Beilankouhi EAV, Sajadi MA, Alipourfard I, Hassani P, Valilo M, Safaralizadeh R. Role of the ER-induced UPR pathway, apoptosis, and autophagy in colorectal cancer. Pathology-Research and Practice. 2023:154706.
[45] Zinszner H, Kuroda M, Wang X, Batchvarova N, Lightfoot RT, Remotti H, et al. CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the endoplasmic reticulum. Genes & development. 1998; 12(7): 982-95.
[46] Teng L, Qin Q, Zhou Z-y, Zhou F, Cao C-y, He C, et al. Role of C/EBP Homologous Protein in Vascular Stenosis After Carotid Artery Injury. Biochemical Genetics. 2024: 1-18.
[47] Szegezdi E, Fitzgerald U, Samali A. Caspase-12 and ER-stress-mediated apoptosis: the story so far. Annals of the new York Academy of Sciences. 2003; 1010(1): 186-94.
[48] Schweighofer SV, Jans DC, Keller-Findeisen J, Folmeg A, Ilgen P, Bates M, et al. Endogenous BAX and BAK form mosaic rings of variable size and composition on apoptotic mitochondria. Cell Death & Differentiation. 2024; 31(4): 469-78.
[49] Deveraux QL, Reed JC. IAP family proteins—suppressors of apoptosis. Genes & development. 1999; 13(3): 239-52.
[50] Budihardjo I, Oliver H, Lutter M, Luo X, Wang X. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. Annual review of cell and developmental biology. 1999; 15(1): 269-90.
[51] Gao T, Magnano S, Rynne A, O'Kane L, Barroeta PH, Zisterer DM. Targeting inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) enhances susceptibility of oral squamous carcinoma cells to cisplatin. Experimental Cell Research. 2024; 437(1): 113995.
[52] Seshagiri S, Miller LK. Baculovirus inhibitors of apoptosis (IAPs) block activation of Sf-caspase-1. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1997; 94(25): 13606-11.
[53] Masthan K, Babu NA, Dash KC, Elumalai M. Advanced diagnostic aids in oral cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2012; 13(8): 3573-6.
[54] Bell HL, Blair HJ, Jepson Gosling SJ, Galler M, Astley D, Moorman AV, et al. Combination p53 activation and BCL-xL/BCL-2 inhibition as a therapeutic strategy in high-risk and relapsed acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2024: 1-13.
[55] Holdenrieder S, Stieber P. The potential of apoptotic markers in diagnostic oncology. Clinical Laboratory International: Analyte of the month. 2004.
[56] Peng C, Wang Y, Guo Y, Li J, Liu F, Fu Y, et al. A literature review on signaling pathways of cervical cancer cell death-apoptosis induced by Traditional Chinese Medicine. Journal of Ethnopharmacology. 2024:118491.
[57] Sankari SL, Masthan K, Babu NA, Bhattacharjee T, Elumalai M. Apoptosis in cancer-an update. Asian Pacific journal of cancer prevention. 2012; 13(10): 4873-8.
[58] Chaabane W, User SD, El-Gazzah M, Jaksik R, Sajjadi E, Rzeszowska-Wolny J, et al. Autophagy, Apoptosis, Mitoptosis and Necrosis: Interdependence Between Those Pathways and Effects on Cancer. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 2013; 61(1): 43-58.
[59] Garg G, Patel P, Gupta GD, Kurmi BD. A Review on Working Principle and Advanced Applications of Fluorescence activated Cell Sorting Machine (FACS). Current Pharmaceutical Analysis. 2024; 20(2): 85-97.
[60] Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. Journal of experimental & clinical cancer research. 2011; 30(1): 1-14.

[61] Ramirez C, Carracedo A, Moreno A, Guerra M. Apoptosis and disease, Alergol. Immunol Clin. 1999; 3: 367-74.

[62] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicologic pathology. 2007; 35(4): 495-516.

Understanding the Different pathways of programmed cell death in the targeted therapy of diseases

Arasteh A.[1*], Karimpour M.[1], Fallah F.[2], Kiani S.[2]

[1*] Department of biology, Rasht branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran
[2] Department of biology, Central Tehran branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

* (Corresponding author): arasteh@iau.ac.ir

Received: April 2024 Accepted: September 2024

Abstract

Developing therapies that promote the efficient death of cancer cells by apoptosis has been a cornerstone and goal of clinical oncology for over thirty years. Multiple signaling pathways, known as intrinsic and extrinsic, are involved in the process of programmed cell death. These pathways are activated by various stimuli such as immune surveillance, DNA damage and cellular stress. Cell death may also be influenced by how apoptotic pathways interact with other signaling processes. Drug discovery studies (Addressing bioavailability, stability, tumor penetration, toxicity profile in non-malignant tissues, drug interactions, and off-target effects) and an understanding of tumor biology are essential for the clinical translation of effective pro-apoptotic agents. Tumor cell death is possible with therapeutic methods, but the selection, growth and proliferation of resistant cells ultimately determine the lethality potential. The present study aimed to investigate the early apoptosis pathways and the related signaling pathways, along with discussing their molecular targets in terms of therapy.

Keywords: Apoptosis, Signaling pathways, Caspase, Cancer.