

# Morte Celular por Apoptose

## *Apoptosis: Programmed Cell Death*

Ivana Grivicich<sup>1,2,3</sup>, Andréa Regner<sup>1,2,3</sup>, Adriana Brondani da Rocha<sup>1,2,3</sup>

### Resumo

Apoptose, ou morte celular programada, é um processo essencial para a manutenção do desenvolvimento dos seres vivos, sendo importante para eliminar células supérfluas ou defeituosas. Durante a apoptose, a célula sofre alterações morfológicas características desse tipo de morte celular. Tais alterações incluem a retração da célula, perda de aderência com a matriz extracelular e células vizinhas, condensação da cromatina, fragmentação internucleossômica do DNA e formação dos corpos apoptóticos. Muitas são as moléculas envolvidas no controle das vias de ativação da apoptose, dentre estas, as proteínas antiapoptóticas e pró-apoptóticas, além das caspases. Esse fenômeno biológico, além de desempenhar um papel importante no controle de diversos processos vitais, está associado a inúmeras doenças, como o câncer. A compreensão dos mecanismos apoptóticos permitiu o desenvolvimento de novas estratégias no tratamento do câncer. Tais estratégias são embasadas na indução da morte nas células tumorais e em uma maior resposta aos tratamentos com radiação e agentes citotóxicos.

**Palavras-chave:** Apoptose, Morte celular programada, Caspases

---

<sup>1</sup>Laboratório de Marcadores de Estresse Celular, Centro de Pesquisas em Ciências Médicas, Universidade Luterana do Brasil, Canoas (RS), Brasil

<sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Diagnóstico Genético e Molecular, Universidade Luterana do Brasil, Canoas (RS), Brasil

<sup>3</sup>Programa de Pós-graduação em Genética e Toxicologia Aplicada, Universidade Luterana do Brasil, Canoas (RS), Brasil

*Endereço para correspondência:* Ivana Grivicich. Laboratório de Marcadores de Estresse Celular, Centro de Pesquisas em Ciências Médicas, Universidade Luterana do Brasil. Av. Farroupilha, 8001, Prédio 22, 5º andar - CEP: 92425-900 - Canoas (RS) - Brasil. *E-mail:* grivicich@terra.com.br

## INTRODUÇÃO

O desenvolvimento e a manutenção dos organismos multicelulares dependem de uma interação entre as células que o constituem. No desenvolvimento embrionário, muitas células produzidas em excesso são levadas à morte, contribuindo para a formação dos órgãos e tecidos<sup>1</sup>. Durante muito tempo, a morte celular foi considerada um processo passivo de caráter degenerativo, que ocorre em situações de lesão celular, infecção e ausência de fatores de crescimento. Como conseqüência, a célula altera a integridade da membrana plasmática, aumenta o seu volume e perde as suas funções metabólicas<sup>2</sup>. Entretanto, nem todos os eventos de morte celular são processos passivos. Organismos multicelulares são capazes de induzir a morte celular programada como resposta a estímulos intracelulares ou extracelulares<sup>3</sup>.

Os processos de morte celular podem ser classificados de acordo com suas características morfológicas e bioquímicas em: apoptose, autofagia, necrose, mitose catastrófica e senescência<sup>4-6</sup>. Alterações na coordenação desses tipos de morte celular estão implicadas na tumorigênese<sup>7</sup>.

Autofagia é um processo adaptativo conservado evolutivamente e controlado geneticamente. Ela ocorre em resposta a um estresse metabólico que resulta na degradação de componentes celulares<sup>8,9</sup>. Durante a autofagia, porções do citoplasma são encapsuladas por membrana, originando estruturas denominadas autofagossomos. Estes irão se fundir com os lisossomos. A seguir, o conteúdo dos autofagossomos será degradado pelas hidrolases lisossomais<sup>10</sup>.

A necrose é um tipo de morte na qual as células sofrem um insulto que resulta no aumento do volume celular, agregação da cromatina, desorganização do citoplasma, perda da integridade da membrana plasmática e conseqüente ruptura celular (Figura 1). Durante a necrose, o conteúdo celular é liberado, causando dano às células vizinhas e uma reação inflamatória no local<sup>11</sup>. É considerada uma resposta passiva à injúria celular, entretanto estudos recentes sugerem que a necrose também pode ser regulada geneticamente<sup>12</sup>. Assim como a necrose, a mitose catastrófica é um processo passivo; porém, alguns estudos sugerem que ela também pode apresentar uma regulação genética<sup>6</sup>. A mitose catastrófica envolve uma mitose aberrante, resultando em uma segregação cromossômica errônea. Geralmente, não é considerada uma forma de morte, mas sim uma sinalização irreversível para a morte<sup>13</sup>.

A senescência é um processo metabólico ativo essencial para o envelhecimento. Ocorre por meio de

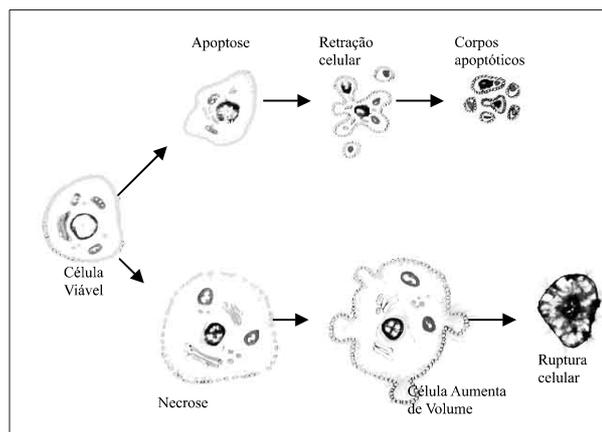


Figura 1. Características morfológicas da apoptose e da necrose

uma programação genética que envolve deterioração dos telômeros e ativação de genes supressores tumorais. As células que entram em senescência perdem a capacidade proliferativa após um determinado número de divisões celulares<sup>14</sup>.

Em 1964, foi proposto o termo "morte celular programada" para designar um tipo de morte celular que ocorre de forma não acidental<sup>15</sup>. Em 1972, Kerr, Wyllie e Currie sugeriram o termo apoptose para indicar esse tipo de morte celular<sup>16</sup>. A apoptose ocorre nas mais diversas situações, como por exemplo, na organogênese e hematopoiese normal e patológica, na reposição fisiológica de certos tecidos maduros, na atrofia dos órgãos, na resposta inflamatória e na eliminação de células após dano celular por agentes genotóxicos<sup>17</sup>.

A apoptose pode ser reconhecida por características morfológicas muito marcantes e coordenadas (Figura 1). De um modo geral, a apoptose é um fenômeno bastante rápido: ocorre uma retração da célula que causa perda da aderência com a matriz extracelular e células vizinhas. As organelas celulares mantêm a sua morfologia, com exceção, em alguns casos, das mitocôndrias, que podem apresentar ruptura da membrana externa. A cromatina sofre condensação e se concentra junto à membrana nuclear, que se mantém intacta. A seguir, a membrana celular forma prolongamentos (*blebs*) e o núcleo se desintegra em fragmentos envoltos pela membrana nuclear. Os prolongamentos da membrana celular aumentam de número e tamanho e rompem, originando estruturas contendo o conteúdo celular. Estas porções celulares envoltas pela membrana celular são denominadas corpos apoptóticos. Os corpos apoptóticos são rapidamente fagocitados por macrófagos e removidos sem causar um processo inflamatório<sup>11</sup> (Figura 1). Outra característica muito marcante da morte por apoptose é a fragmentação internucleossômica do DNA, a qual possui um padrão característico. Uma

endonuclease é ativada e produz fragmentos de DNA de tamanhos variáveis, mas sempre múltiplos de 200 pares de base<sup>18</sup>.

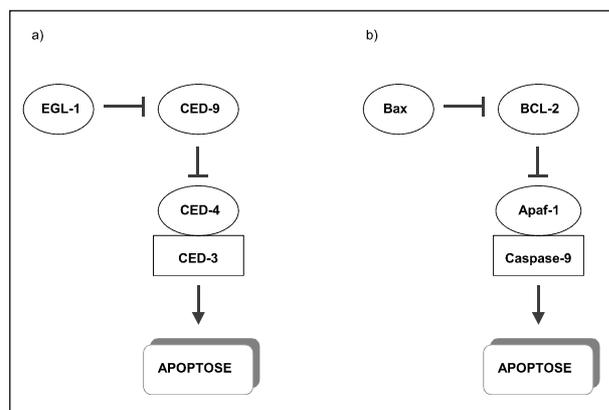
A demonstração de que a apoptose é um mecanismo inato de defesa antineoplásica e que vários agentes quimioterápicos agem através da indução desse tipo de morte celular levou a uma intensa investigação dos mecanismos moleculares da apoptose e sua aplicação no tratamento do câncer<sup>19</sup>.

## CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DA APOPTOSE

### Controle Genético da Apoptose

A apoptose é um programa de morte celular extremamente regulado e de grande eficiência, que requer a interação de inúmeros fatores. As alterações morfológicas observadas são consequência de uma cascata de eventos moleculares e bioquímicos específicos e geneticamente regulados<sup>18</sup>.

Os estudos envolvendo a participação de genes no controle da apoptose iniciaram-se com o nematódio *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*). A morte fisiológica nesses organismos é controlada, principalmente, por três genes da família *ced* (*cell death abnormal*): *ced-3*, *ced-4* e *ced-9*, além de outras proteínas<sup>20</sup>. Nesses organismos, o gene supressor de apoptose *ced-9* (homólogo ao gene humano *Bcl-2*) sempre está associado ao gene *ced-4* (homólogo à proteína humana fator de ativação de protease associada à apoptose 1 (APAF-1)), o que impede a ativação de *ced-3* (pró-apoptótica). Quando a apoptose é iniciada, a proteína EGL-1 (homóloga à proteína humana Bax) se associa ao *ced-9*, liberando o *ced-4* e levando à ativação do *ced-3* (Figura 2 [a]). Em humanos, o processo é muito semelhante ao que ocorre com *C. elegans*, ou seja, a proteína Bax se associa à *Bcl-2* induzindo a liberação da APAF-1, ativando a caspase 9, induzindo a apoptose<sup>3</sup> (Figura 2 [b]).



**Figura 2.** Modelo de ativação das caspases em *Caenorhabditis elegans* [a] e em humanos [b]

### Caspases como Iniciadores e Executores da Apoptose

As caspases (*cysteine-dependent aspartate-specific proteases*) pertencem à família das cisteínas proteases (possuem uma cisteína no sítio ativo) que têm a capacidade de reconhecer e clivar substratos que possuam resíduos de aspartato<sup>21</sup>. As caspases sinalizam para a apoptose e clivam esses substratos levando à condensação e fragmentação nuclear, externalização de fosfolipídios de membrana que irão sinalizar para estas células serem fagocitadas por macrófagos<sup>21,22</sup>. São conhecidas 14 caspases humanas, sendo que seis (caspases -3, -6, -7, -8, -9, -10) participam da apoptose<sup>22</sup>. As caspases -1, -4, -5, -11, -12, -13, -14 estão envolvidas na maturação de citoquinas, e sua contribuição na apoptose permanece não esclarecida<sup>23</sup>.

As caspases são sintetizadas como precursores inativos denominados zimogênios<sup>3</sup>. Após um sinal de morte celular, as caspases são ativadas por clivagem proteolítica. Essas enzimas podem interagir com receptores de membrana ou moléculas adaptadoras que contenham domínios de morte (*death domain*)<sup>22</sup>, pois esses domínios também existem nas caspases e a presença deles permite essa interação<sup>21</sup>.

As caspases podem ser classificadas de acordo com seu pró-domínio e seu papel na apoptose. Caspases iniciadoras possuem pró-domínios longos, envolvidas na iniciação da cascata proteolítica. Caspases efetoras apresentam pró-domínios curtos ou inexistentes, responsáveis pela clivagem de substratos<sup>24</sup>. Entre os diversos substratos das caspases pode-se citar a *mdm-2* (*murine double minute*), uma proteína que se liga à p53, mantendo-a no citoplasma. Ao ser clivada pelas caspases, essa proteína libera a p53 que se transloca para o núcleo, ativando a transcrição de genes pró-apoptóticos como o *Bax*<sup>25</sup>.

### Proteínas da Família Bcl-2

A família Bcl-2 é uma família de proteínas indutoras e repressoras de morte por apoptose que participam ativamente da regulação da apoptose<sup>26</sup>. Os membros da família Bcl-2, como Bcl-2 e Bcl-XL inibem a apoptose, pois previnem a liberação de citocromo *c* e são chamados de reguladores antiapoptóticos. Por outro lado, Bax, Bid e Bak são proteínas pró-apoptóticas<sup>3</sup>. A expressão de Bcl-2 é capaz de inibir a geração de espécies reativas do oxigênio e a acidificação intracelular, bem como estabilizar o potencial de membrana da mitocôndria<sup>27</sup>. A homeostasia é mantida pelo controle da quantidade de proteínas antiapoptóticas e pró-apoptóticas. Estímulos, como dano ao DNA, levam ao aumento na expressão das proteínas pró-apoptóticas. Esse desequilíbrio induz a apoptose<sup>28</sup>. Entre as proteínas mais estudadas, desta família, estão a Bax (pró-apoptótica) e

a Bcl-2 (antiapoptótica) a qual é superexpressa em adenomas e carcinomas colorretais<sup>29</sup>. As proteínas Bax e Bcl-2 são capazes de formar homodímeros (Bax-Bax e Bcl-2-Bcl-2) e heterodímeros (Bax-Bcl-2), sendo que o equilíbrio entre esses homodímeros e heterodímeros pode definir o balanço pró-apoptótico ou antiapoptótico na célula<sup>28</sup>. Após um estímulo de morte, a Bcl-2 inibe a permeabilização da membrana externa da mitocôndria, pelo seqüestro de Bax ou por competir por sítios que seriam ocupados pela Bax na membrana externa mitocondrial<sup>30</sup>. A Bax pode promover a apoptose através da interação com a mitocôndria, de forma independente da interação com proteínas antiapoptóticas<sup>28</sup>.

### **Proteínas Inibidoras da Apoptose**

As proteínas inibidoras da apoptose ou IAP (*Inhibitor of Apoptosis Protein*) são moléculas que exercem seu papel antiapoptótico através da capacidade de inibir a atividade das caspases efetoras -3 e -7, da caspase iniciadora -9 e de modular o fator de transcrição NF- $\kappa$ B. As IAP foram primeiramente isoladas do genoma de baculovírus<sup>31,32</sup>. Os baculovírus compreendem um grupo de vírus de insetos, utilizados como vetores de expressão gênica<sup>33</sup>. Esses vírus têm a capacidade de suprimir a apoptose nas células infectadas, através da inibição das caspases<sup>31,32</sup>. Durante a apoptose, as IAP são removidas por uma proteína liberada da mitocôndria denominada Smac/DIABLO (*second mitochondria-derived activator of caspases/ Direct IAP-Binding Protein with Low pI*)<sup>34,35</sup>. Após dano mitocondrial, a Smac/DIABLO é liberada do espaço intermembrana para o citoplasma, juntamente com o citocromo *c*. Enquanto o citocromo *c* liga-se à APAF-1 e ativa diretamente a caspase-9, Smac/DIABLO remove as IAP de sua ligação inibitória com as caspases<sup>36</sup>. A família c-FLIP (FLICE-like inhibitory protein - proteína inibidora de FLICE) também atua regulando a apoptose. Essa proteína inibe a apoptose ligando-se ao FADD (*Fas Adaptor Death Domain*), uma proteína adaptadora ligada ao Fas, prevenindo assim a ativação da caspase-8/FLICE<sup>37</sup>. Cinco diferentes membros das IAP já foram descritos: NAIP, XIAP, c-IAP-1, c-IAP-2 e survivina<sup>38</sup>. Um grande número de evidências indica que a survivina é uma proteína essencial na regulação da progressão da mitose, inibição da apoptose e resistência à radioterapia e à quimioterapia em diversos tipos de câncer<sup>39</sup>.

### **Proteína p53**

Existem fortes evidências da participação da proteína p53 na supressão da tumorigênese. Além disso, a maioria dos cânceres apresenta mutações no p53 ou defeitos na sua regulação<sup>40</sup>. O gene supressor de tumor *p53* codifica

uma fosfoproteína nuclear cuja disfunção contribui para a tumorigênese e a agressividade do tumor<sup>41,42</sup>. A proteína p53 participa da regulação do ponto de checagem de G1, que tem fundamental importância na manutenção da integridade do genoma, pois permite a ação de mecanismos de reparo do DNA ou a remoção de células danificadas através do processo de apoptose<sup>43</sup>. Danos no DNA promovem a superexpressão e conseqüente ativação da p53, resultando na parada do ciclo celular em G1 e iniciando o reparo do DNA. Depois de realizado o reparo, a p53 aumenta a transcrição da proteína mdm-2 que age como inibidora da p53. A proteína mdm-2 se associa à p53, revertendo o bloqueio do ciclo celular e promovendo o avanço para a fase S<sup>44</sup>.

Quando os danos ao DNA não são passíveis de reparo, ocorre a ativação da apoptose<sup>45-47</sup>. Mutações no gene p53 resultam em um descontrole do ponto de checagem de G1, possibilitando que células danificadas progridam para a fase S sem reparar as lesões, ou entrar em apoptose<sup>40</sup>.

### **Família dos Receptores do Fator de Necrose Tumoral (rTNF)**

A superfamília dos receptores fatores de necrose tumoral (*tumor necrosis factor receptor*, rTNF) inclui diversos receptores, entre eles o rTNFR-1, Fas/CD95, TRAIL. Os membros da família do rTNF têm por principal característica um domínio extracelular rico em cisteína<sup>48</sup>. A inativação funcional dos rTNF com domínios de morte pode participar dos processos de tumorigênese, através da via extrínseca da apoptose, ou como elemento regulador do sistema imune<sup>49</sup>. O receptor e ligante CD95 desempenham um papel importante na apoptose durante a morte de células T maduras no final da resposta imune, morte de células infectadas por vírus. Foi observada uma correlação entre os níveis séricos de Fas/CD-95 solúvel e a incidência de linfomas. A explicação para este achado é de que o Fas/CD-95 solúvel compete com o ligante natural inibindo a apoptose<sup>50</sup>. Também foi demonstrado que mutações que afetam a funcionalidade do Fas/CD-95 estão associadas a um efeito protetor da tumorigênese<sup>51</sup>.

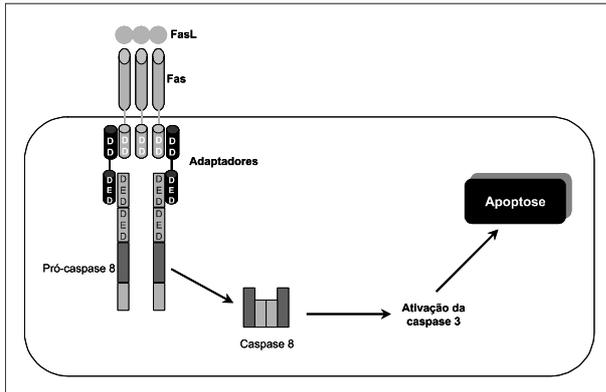
### **Vias de Ativação da Apoptose**

Diversos são os fatores que podem desencadear a apoptose, entre eles: ligação de moléculas a receptores de membrana, agentes quimioterápicos, radiação ionizante, danos no DNA, choque térmico, deprivação de fatores de crescimento, baixa quantidade de nutrientes e níveis aumentados de espécies reativas do oxigênio<sup>3</sup>. A ativação da apoptose pode ser iniciada de duas diferentes maneiras: pela via extrínseca (citoplasmática) ou pela via intrínseca (mitocondrial).

**Via Extrínseca**

A via extrínseca é desencadeada pela ligação de ligantes específicos a um grupo de receptores de membrana da superfamília dos receptores de fatores de necrose tumoral (rTNF). Esta ligação é capaz de ativar a cascata das caspases<sup>52</sup> (Figura 3).

Todos os membros da família rTNF possuem um subdomínio extracelular rico em cisteína, o qual permite que eles reconheçam seus ligantes. Tal fato resulta na trimerização e conseqüente ativação dos receptores de



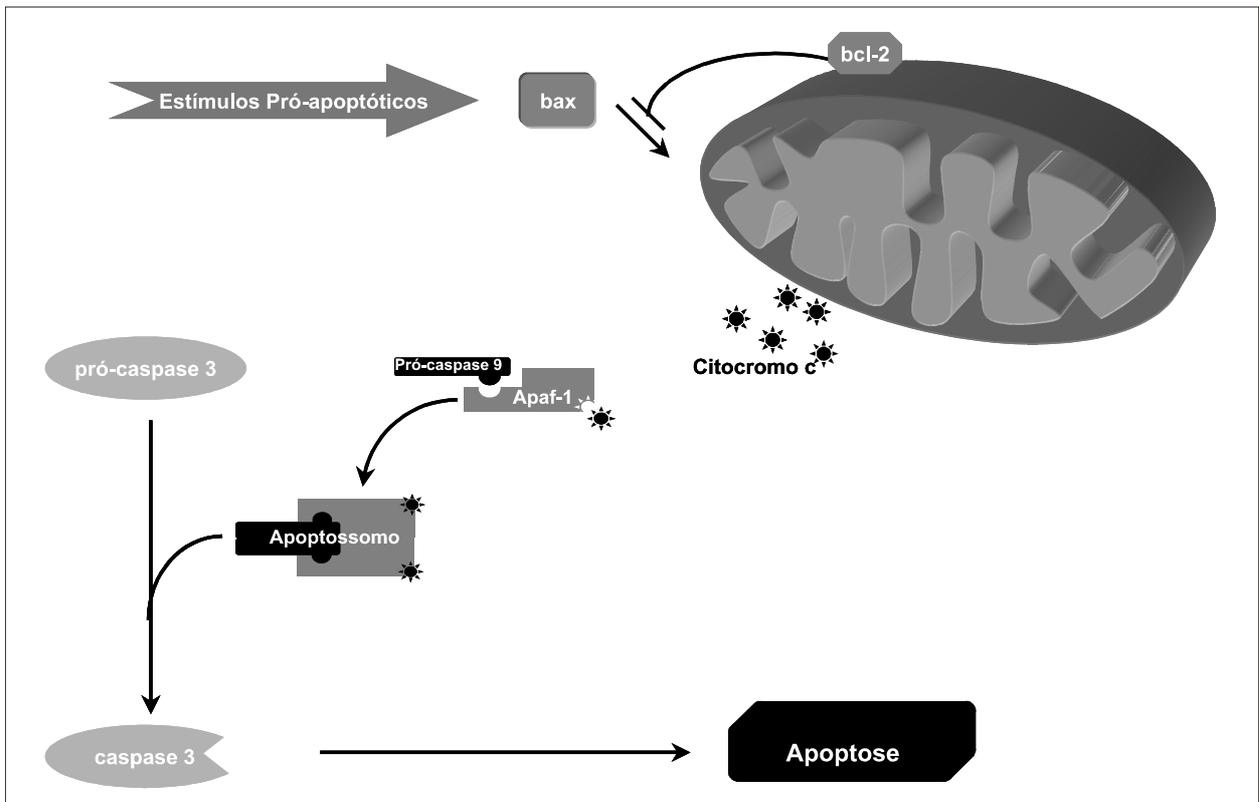
**Figura 3.** Via extrínseca de ativação da apoptose  
DD=domínio de morte; DED=efetor do domínio de morte

morte específicos (Figura 3). A sinalização a seguir é mediada pela porção citoplasmática desses receptores que contém uma seqüência de 65 aminoácidos chamada "domínio de morte" sendo, por isso, chamados de "receptores de morte celular"<sup>53</sup>.

Quando os receptores de morte celular reconhecem um ligante específico, os seus domínios de morte interagem com moléculas conhecidas como FADD/MORT-1. Essas moléculas têm a capacidade de recrutarem a caspase-8 que irá ativar a caspase-3, executando a morte por apoptose<sup>54</sup>.

**Via Intrínseca**

A via intrínseca é ativada por estresse intracelular ou extracelular como a deprivação de fatores de crescimento, danos no DNA, hipóxia ou ativação de oncogenes. Os sinais que são transduzidos em resposta a estes insultos convergem principalmente para a mitocôndria<sup>3</sup>. Inúmeros estudos sobre apoptose apontam a mitocôndria como o principal mediador desse tipo de morte. Essa organela integra os estímulos de morte celular, induzindo a permeabilização mitocondrial e conseqüente liberação de moléculas pró-apoptóticas nela presentes<sup>55</sup> (Figura 4).



**Figura 4.** Via intrínseca de ativação da apoptose  
Apaf-1=fator de ativação de protease associada à apoptose 1

Quando sinais de morte alcançam a mitocôndria, levam ao colapso do potencial da membrana mitocondrial interna ( $\Delta\Psi$ ), bem como a uma transição da permeabilidade mitocondrial (TPM). Ao mesmo tempo, a água do espaço entre membranas passa para a matriz mitocondrial, levando à ruptura da organela e conseqüente liberação de proteínas pró-apoptóticas para o citoplasma<sup>56,57</sup>. Além da liberação de moléculas pela mitocôndria, a indução do  $\Delta\Psi$  e TPM levam à perda da homeostasia celular, interrompendo a síntese de ATP e aumentando a produção de espécies reativas do oxigênio (EROS)<sup>58</sup>. O aumento nos níveis de EROS leva à oxidação de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, aumentando o colapso do  $\Delta\Psi$ <sup>59</sup>. A resposta da mitocôndria ao dano oxidativo é uma via importante no início da apoptose. Além disso, é sabido que as EROS induzem a ativação das caspases -9 e -3<sup>60,61</sup>.

Alguns estudos indicam que durante a apoptose ocorre a formação de um megaporo que contém diversas proteínas e abrange as membranas interna e externa da mitocôndria<sup>62</sup>. Através desse poro ocorre a liberação do citocromo *c* para o citoplasma onde participa da ativação da apoptose. Os diferentes sinais indutores de apoptose são detectados pela mitocôndria, fazendo com que ocorra um desacoplamento da cadeia respiratória e conseqüente liberação de citocromo *c* e proteínas ativadoras da apoptose para o citosol<sup>57</sup>. Quando no citosol, o citocromo *c* forma um complexo com a APAF-1 e a caspase-9, o chamado apoptossomo, que promove a clivagem da pró-caspase-9, liberando a caspase-9, ativa<sup>52</sup> (Figura 4). Uma vez ativada, a caspase-9 ativa a caspase-3 que vai ocasionar a apoptose<sup>24,28</sup>.

Mais recentemente, foi descrita a participação, na via mitocondrial, de uma flavoproteína conhecida por Fator Indutor de Apoptose (AIF). A AIF migra da mitocôndria para o núcleo após um estímulo de apoptose e induz a condensação da cromatina e fragmentação do DNA em fragmentos de 50Kb, independente da ativação das caspases<sup>63</sup>.

### **Apoptose e Câncer**

Embora o câncer exiba características muito heterogêneas, todos os tumores malignos adquiriram a propriedade de crescer além dos limites impostos às células normais. A expansão clonal de uma célula transformada depende de um descontrole da sua capacidade proliferativa e de uma crescente incapacidade de morrer por apoptose. Portanto, apesar da enorme variabilidade do câncer, evidências demonstram que a resistência à apoptose é uma das características mais marcantes da maioria dos tumores malignos<sup>4</sup>. De fato, a análise do processo de tumorigênese revela que a

capacidade de resistir à morte pode ser adquirida por diferentes mecanismos e acontecer em vários momentos do desenvolvimento tumoral. Entre estes, a resistência à morte por apoptose em células que escaparam do controle do crescimento e da diferenciação normais exercidos por fatores solúveis ou por contatos célula-célula ou célula-matriz extracelular até aquela induzida por lesões no DNA, por hipóxia ou por espécies reativas do oxigênio<sup>64</sup>.

A apoptose na prática clínica é alvo para um potencial uso terapêutico da morte celular programada ou para a compreensão dos mecanismos de resistência à radioterapia e à quimioterapia<sup>19,65</sup>. A elucidação de alguns dos mecanismos moleculares da apoptose abriram perspectivas de modulação desses processos. As estratégias se baseiam em induzir a morte nas células tumorais através do bloqueio de genes com oligonucleotídeos *antisense* e drogas convencionais, ou ainda a substituição de função desses genes com o uso de moléculas recombinantes<sup>19</sup>.

Diversos estudos clínicos e pré-clínicos com drogas que têm por alvo membros da família Bcl-2 estão em andamento<sup>66,67</sup>. A redução na atividade do Bcl-2 e Bcl-XL é suficiente para induzir a célula a entrar em apoptose. O *Oblimersen* (G3139, *Genasense*, *Genta*, *Berkeley Heights*, NJ) é um oligonucleotídeo *antisense* anti Bcl-2 que está sendo testado em estudos clínicos de fase III, tendo demonstrado alguns resultados positivos<sup>66,68</sup>. Outro agente promissor é o ABT737, uma pequena molécula que inibe as proteínas Bcl-2, Bcl-XL e Bcl-w. Em estudo pré-clínico, utilizando um modelo xenográfico, o ABT737 levou à completa regressão de tumor de pulmão de pequenas células<sup>67</sup>.

Resultados de diferentes estudos indicam que a survivina é um fator celular envolvido na quimiorresistência e radiorresistência em tumores humanos, sugerindo que a inibição dessa proteína pode levar a uma sensibilização aos tratamentos contra o câncer<sup>69</sup>. Neste sentido, foi demonstrado, em estudos *in vitro* e *in vivo*, que a inibição da expressão da survivina induziu a apoptose, reduziu o crescimento do tumor e sensibilizou o tumor à quimioterapia<sup>70</sup>.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A maioria dos tecidos sofre um constante processo de renovação celular graças ao equilíbrio entre proliferação e morte das células, caracterizada por um processo ativo de alterações morfológicas e bioquímicas, a apoptose. A apoptose é também um mecanismo de defesa, que é ativado sempre que ocorre uma invasão por agentes patogênicos, ou ainda quando o DNA for

lesado. A compreensão dos mecanismos e das alterações nos componentes das vias apoptóticas e sua correlação com a ocorrência do câncer são importantes para o desenvolvimento de novas terapias e métodos de prevenção do câncer.

## REFERÊNCIAS

1. Meier P, Finch A, Evan G. Apoptosis in development. *Nature*. 2000;407:796-801.
2. Yu SP, Choi DW. Ions, cell volume, and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:9360-362.
3. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000;407:770-76.
4. Okada H, Mak TW. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumour cells. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:592-603.
5. Dimri GP. What has senescence got to do with cancer? *Cancer Cell*. 2005;7:505-12.
6. Castedo M, Perfettini JL, Roumier T, Andreau K, Medema R, Kroemer G. Cell death by mitotic catastrophe: a molecular definition. *Oncogene*. 2004;23:2825-837.
7. Ricci MS, Zong WX. Chemotherapeutic approaches for targeting cell death pathways. *Oncologist*. 2006;11:342-57.
8. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell*. 2004;116:205-19.
9. Lum JJ, DeBerardinis RJ, Thompson CB. Autophagy in metazoans: cell survival in the land of plenty. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6:439-48.
10. Kelekar A. Autophagy. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1066:259-71.
11. Ziegler U, Groscurth P. Morphological features of cell death. *News Physiol Sci*. 2004;19:124-28.
12. Zong WX, Thompson CB. Necrotic death as a cell fate. *Genes Dev*. 2006;20:1-15.
13. Weaver BA, Cleveland DW. Decoding the links between mitosis, cancer, and chemotherapy: the mitotic checkpoint, adaptation, and cell death. *Cancer Cell*. 2005;8:7-12.
14. Mooi WJ, Peeper DS. Oncogene-induced cell senescence - halting on the road to cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:1037-1046.
15. Lockshin RA, Williams CM. Programmed cell death II. Endocrine potentiation of the breakdown of the intersegmental muscles of silkworms. *J Insect Physiol*. 1964;10:643-49.
16. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;6:239-57.
17. Ranganath RM, Nagashree NR. Role of programmed cell death in development. *Int Rev Cytol*. 2001;202:159-242.
18. Saraste A, Pulkki K. Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovasc Res*. 2000;45:528-37.
19. Nicholson DW. From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents. *Nature*. 2000;407:810-16.
20. Liu QA, Hengartner MO. The molecular mechanism of programmed cell death in *C. elegans*. *Ann NY Acad Sci*. 1999;887:92-104.
21. Nicholson DW, Thornberry NA. Caspases: killer proteases. *Trends Biochem Sci*. 1997;22:299-306.
22. Boatright KM, Salvesen GS. Mechanisms of caspase activation. *Curr Opin Cell Biol*. 2003;15:725-31.
23. Denault JB, Salvesen GS. Caspases: keys in the ignition of cell death. *Chem Rev*. 2002;102:4489-500.
24. Rupnarain C, Dlamini Z, Naicker S, Bhoola K. Colon cancer: genetics and apoptotic events. *Biol Chem*. 2004;385:449-64.
25. Schuler M, Maurer U, Goldstein JC. p53 triggers apoptosis in oncogene-expressing fibroblasts by the induction of Noxa and mitochondrial Bax translocation. *Cell Death Differ*. 2003;10:451-60.
26. Borner C. The Bcl-2 protein family: sensors and checkpoints for life-or-death decisions. *Mol Immunol*. 2003;39:615-47.
27. Vander Heiden MG, Thompson CB. Bcl-2 proteins: regulators of apoptosis or of mitochondrial homeostasis? *Nat Cell Biol*. 1999;1:E209-16.
28. Petros AM, Olejniczak ET, Fesik SW. Structural biology of the Bcl-2 family of proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1644:83-94.
29. Bronner MO, Culin C, Reed JC, Furth EE. The bcl-2 proto-oncogene and the gastrointestinal tumor progression model. *Am J Pathol*. 1995;146:20-26.
30. Murphy KM, Ranganathan V, Farnsworth ML, Kavallaris M, Lock RB. Bcl-2 inhibits Bax translocation from cytosol to mitochondria during drug-induced apoptosis of human tumor cells. *Cell Death Differ*. 2000;7:102-11.
31. Deveraux QL, Reed JC. IAP family proteins- suppressors of apoptosis. *Genes Dev*. 1999;13:239-52.
32. Shi Y. Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis. *Mol Cell*. 2002;9:459-70.
33. Seshagiri S, Miller LK. Baculovirus inhibitors of apoptosis (IAPs) block activation of Sf-caspase-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:13606-611.
34. Verhagen AM, Ekret PG, Pakusch M, Silke J, Connolly LM, Reid GE, et al. Identification of DIABLO, a mammalian protein that promotes apoptosis by binding to and antagonizing IAP proteins. *Cell*. 2000;102:43-53.
35. Du C, Fang M, Li Y, Wang X. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation during apoptosis. *Cell*. 2000;102:33-42.
36. Chai J, Du C, Wu JW, Kyryn S, Wang X, Shi Y. Structural and Biochemical basis of apoptotic activation by smac/DIABLO. *Nature*. 2000;406:855-62.
37. Badley AD, Pilon AA, Landay A, Lynch DH. Mechanisms

- of HIV-associated lymphocyte apoptosis. *Blood*. 2000;96:2951-964.
38. Ferreira CG, Epping M, Kruyt FAE, Giaccone G. Apoptosis: target of cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2002;8:20-34.
  39. Li F, Ling X. Survivin study: an update of "what is the next wave?" *J Cell Physiol*. 2006;208:476-86.
  40. Agarwal ML, Taylor WR, Chernov MV, Chernova OB, Stark GR. The p53 network. *J Biol Chem*. 1998;273:1-4.
  41. Bos JL, Fearon ER, Hamilton SR. Prevalence of ras gene mutation in human colorectal cancers. *Nature*. 1987;327:293-97.
  42. Fearon ER, Gruber SB. Molecular abnormalities in colon and rectal cancer. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001.
  43. Lemoine NR. The c-ras oncogenes and GAP. London: John Willey & Sons; 1990.
  44. Sherr CJ. The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. *Cancer Res*. 2000;60:3689-695.
  45. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science*. 1995;267:1445-449.
  46. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science*. 1998;281:1305-308.
  47. Agosklonny MV. A node between proliferation, apoptosis, and growth arrest. *Bioessays*. 1999;21:704-709.
  48. Ashkenazi A. Targeting death and decoy receptors of the tumor-necrosis factor superfamily. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:420-30.
  49. Ghobrial IM, Witzig TE, Adjei AA. Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:178-94.
  50. Krammer PH. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature*. 2000;407:789-95.
  51. Fulda S, Debatin KM. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. *Oncogene*. 2006;25:4798-811.
  52. Budihardjo I, Oliver H, Lutter M, Luo X, Wang X. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1999;15:269-90.
  53. Naismith JH, Sprang SR. Modularity in the TNF-receptor family. *Trends Biochem Sci*. 1998;23:74-79.
  54. Daniel PT, Wider T, Sturm I, Schulze-Osthoff K. The kiss of death: promises and failures of death receptors and ligands in cancer therapy. *Leukemia*. 2001;15:1022-1032.
  55. Desagher S, Martinou JC. Mitochondrial as the central control point of apoptosis. *Trends Cell Biol*. 2000;10:369-76.
  56. Loeffler M, Kremer G. The mitochondrion in cell death control: certainties and incognita. *Exp Cellular Res*. 2000;256:19-26.
  57. Gupta S. Molecular signaling in death receptor and mitochondrial pathways of apoptosis. *Int J Oncol*. 2003;22:15-20.
  58. Kroemer G, Reed JC. Mitochondrial control of cell death. *Nat Med*. 2000;6:513-16.
  59. Green DR, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science*. 2004;305:626-29.
  60. Gottlieb E, Vander Heiden MG, Thompson CB. Bcl-XL prevents the initial decrease in mitochondrial membrane potential and subsequent reactive oxygen species production during tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. *Mol Cell Biol*. 2000;20:5680-689.
  61. Gottlieb RA. Mitochondrial and apoptosis. *Biol Signals Recept*. 2001;10:147-61.
  62. Wetzel EB, Green DR. Apoptosis: checkpoint at the mitochondria frontier. *Mut Res*. 1999;434:243-51.
  63. Bröker LE, Kruyt FAE, Giaccone G. Cell death independent of caspases: a review. *Clin Cancer Res*. 2005;11:3155-162.
  64. Zornig M, Hueber A, Baum W, Evan G. Apoptosis regulators and their role in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1551:F1-37.
  65. Debatin KM. Apoptosis pathways in cancer and cancer therapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2004;53:153-59.
  66. Kim R, Emi M, Matsuura K, Tanabe K. Antisense and nonantisense effects of antisense Bcl-2 on multiple roles of Bcl-2 as a chemosensitizer in cancer therapy. *Cancer Gene Ther*. 2006;14:1-11.
  67. Oltersdorf T, Elmore SW, Shoemaker AR, Armstrong RC, Augeri DJ, Belli BA, et al. An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours. *Nature*. 2005;435:677-81.
  68. Papadopoulos K. Targeting the Bcl-2 family in cancer therapy. *Semin Oncol*. 2006;33:449-56.
  69. Zaffaroni N, Pennati M, Daidone MG. Survivin as a target for new anticancer interventions. *J Cell Mol Med*. 2005;9:360-72.
  70. Zaffaroni N, Daidone MG. Survivin expression and resistance to anticancer treatments: perspectives for a new therapeutic intervention. *Drug Resist Updat*. 2002;5:65-72.

**Abstract**

Apoptosis, or programmed cell death, is a mechanism by which cells die in order to control cell proliferation or respond to cell damage. Apoptosis can be defined as a carefully regulated process with specific morphological and biochemical features: cytoskeletal disruption, cell shrinkage, loss of contact with adjacent cells, plasma membrane blebbing, chromatin condensation, internucleosomal DNA fragmentation, and formation of apoptotic bodies. Numerous pathways and proteins control apoptosis, including the caspase activation cascade and anti-apoptotic and pro-apoptotic proteins. Apoptotic processes are involved in immune system development, differentiation, proliferation, homeostasis, regulation, and function and removal of defective cells. Thus, dysfunction or deregulation of apoptosis is involved in a variety of diseases, including cancer. Understanding apoptosis provides the basis for novel targeted therapies that can induce death in cancer cells or sensitize them to cytotoxic agents and radiation therapy.

**Key words:** Apoptosis, Programmed cell death, Caspases