J Korean Gastric Cancer Assoc
2003;3(1):38-43

□ 원 저 □

한국인 위암에서 Caspase 2 단백 발현 양상

가톨릭대학교 의과대학 병리학교실, [1]외과학교실

김창재 · 박직영 · 이종흔 · 조용구 · 이종우 · 송영화 · 김영실
박조현[1] · 남석우 · 이석형 · 유남진 · 이정용 · 박원상

Expression Pattern of Caspase 2 in Korean Gastric Cancers

Chang Jae Kim, Jik Young Park, Jong Heun Lee, Young Gu Cho, Jong Woo Lee, Young Hwa Song, Young Sil Kim, M.D., **Cho Hyun Park,** M.D.[1], **Suk Woo Nam,** Ph.D., **Sug Hyung Lee,** M.D., **Nam Jin Yoo,** M.D., **Jung Young Lee,** M.D. and **Won Sang Park,** M.D.

Departments of Pathology and [1]Surgery, Medical Research Center, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: Caspase 2, a member of the family of ICE-like proteases, is activated by the Fas pathway and induces apoptosis by triggering the caspase cascade. The purpose of this study was to determine whether the expression pattern of caspase 2 might be associated with gastric cancer development and if so, to determine to which pathologic parameter it is linked.
Materials and Methods: For the construction of the gastric cancer tissue microarray, 78 paraffin-embedded tissues containing gastric cancer areas were cored 3 times and transferred to the recipient master block. The expression pattern of caspase 2 was examined on tissue microarray slides by using immunohistochemistry and was compared with pathologic parameters, including histologic type, depth of invasion, lymph node metastasis, and peritoneal dissemination.
Results: Caspase 2 was expressed on superficial and foveolar epithelial cells and lymphocytes in the gastric mucosa, mainly in cytoplasm. We found loss of caspase 2 expression in 41 (52.6%) of the 78 gastric cancer tissues. Statistically, histologic type and other pathologic parameters were not related with loss of caspase 2 expression.
Conclusion: Our findings provide enough evidence that loss of caspase 2 expression may contribute to the development of Korean gastric cancer and that it might be one of the possible escape mechanisms from apoptosis in gastric cancer. **(J Korean Gastric Cancer Assoc 2003;3:38-43)**

Key Words: Apoptosis, Caspase, Immunohistochemistry, Stomach cancer
중심 단어: 세포자멸사, 카스파제, 면역조직화학염색, 위암

서 론

세포자멸사(apoptosis)는 인간을 비롯한 모든 생명의 발달 과정과 조직의 항상성 유지에 필수적인 생명 현상이다. 이에 종양은 세포의 증식과 사멸간의 불균형으로 세포가 무절제하게 증식되거나 사멸이 억제되어 증식과 사멸간의 부조화로 발생한다고 할 수 있다. 세포자멸사와 관련된 유전자들의 기능 소실로 세포 사멸이 억제되어 위암 및 폐암을 비롯한 여러 가지 인체 암이 발생하고 더 공격적인 악성종양으로 진행된다는 사실은 종양의 발생을 이해하고 새로운 치료 전략의 수립에 매우 중요한 사실들이라고 할 수 있다.

Caspase 2는 포유류의 interleukin-1β converting enzyme (ICE)과 *Caenorhabditis elegans*의 세포 사멸 유전자인 CED-3와 유사한 단백분해효소(protease)로서 세포 사멸 수용체인 Fas와 Fas의 유도 단백(adaptor protein)들인 수용체 작용 단백(receptor interacting protein, RIP)과 RIP-associated ICH-1/CED-3 homologous protein with a death domain (RAIDD)들이 복합체를 형성함으로써 활성화되는 세포자멸사 유도 단백이다.(1-3) caspase 2 유전자는 염색체 7번 장완에 존재하고 있으며 초기에는 Nedd2와 Ich-1으로 불렸었다.(1,2) Caspase 2는 외부 자극으로 상기의 복합체가 형성되면 활성화되어 세포자멸사를 통해 세포 사멸을 유도하나 bcl-2 유전자의 발현은 이러한 caspase 2의 세포 사멸 기능을 억제하는 것으로 알려져 있다.(1,3) 또한, 세포 사멸 수용체 의존성 세포자멸사와 함께 caspase 2는 미토콘드리아의 cytochrome C, 세

책임저자 : 박원상, 서울특별시 서초구 반포동 505
가톨릭대학교 의과대학 병리학교실, 137-701
Tel: 02-590-1192, Fax: 02-537-6586
E-mail: wonsang@catholic.ac.kr
본 연구는 2002년도 한국과학재단 선도과학자 육성사업(R02-2002-000-00050-0)으로 이루어진 것임.
접수일 : 2003년 1월 29일, 게재승인일 : 2003년 2월 19일

포자멸사 유도인자(apoptosis-inducing factor, AIF), Smac (second mitochondria-derived activator of caspase protein)을 유리하여 미토콘드리아 의존성 세포자멸사를 유도하기도 한다.(4-6) Caspase 2는 세포자멸사 유도 자극이 있는 경우 비교적 초기에 작용하는 것으로 알려지고 있는데 caspase 2의 절단 (cleavage)은 선택적인 짜집기(alternative splicing)로 인해 caspase-2_L과 caspase-2_S라는 두 종류의 mRNA를 만든다. 흥미롭게도 caspase-2_L은 세포자멸사를 유도하나 caspase-2_S은 혈청결핍으로 인한 세포 사멸을 억제하는 것으로 알려져 있다.(1)

한편, 위암은 아시아 지역에서 높은 발병률을 보이면서 암 사망의 주된 원인 중 하나로 우리나라에서는 전체 악성종양의 20.9%를 차지하고 있다.(7) 연구자들은 세포 사멸 수용체인 Fas와 DR5 그리고 caspase 10의 돌연변이에 의한 기능 소실과 세포자멸사 관련 단백들의 발현 양상을 한국인 위암에서 조사하여 보고하였다.(8-10) 이러한 연구 결과들은 한국인의 위암 발생 및 진행에 세포자멸사의 결함이 매우 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다. 이외에도 caspase 2가 위치하고 있는 7번 염색체 장완은 위암의 30% 이상에서 이형접합 소실(loss of heterozygosity)이 관찰되고 있어 위암의 발생 및 진행과 관련된 후보 종양억제유전자가 이 부위에 존재할 것으로 여겨지고 있으나 아직 정확한 후보유전자는 동정되지 못한 실정이다.(11-14)

상기한 연구 결과들을 바탕으로 연구자들은 세포자멸사에서 중요한 역할을 하는 caspase 2_L가 한국인의 위암 발생과 연관성이 있는지를 조사하고 caspase 2_L의 발현 양상과 병리 지표와의 상관관계를 알아보고자 파라핀 포매된 위암 조직 78예를 대상으로 tissue microarray를 제작하고 caspase 2_L 단백에 대한 면역화학염색을 실시하였다.

방 법

1) 재료

가톨릭대학교 의과대학 부속 병원에서 1998년부터 2000년까지 위샘암종(adenocarcinoma)으로 진단 받고 위절제술을 시행한 환자의 파라핀 포매 위암종 조직 중에서 보관상태가 양호한 78예를 연구대상으로 하였다. 위암의 진행 정도, 조직학적 분류 및 전이 여부를 조사하여 caspase 2_L의 발현과 비교 분석하였다.

2) Tissue microarray의 제작

파라핀 블록으로 조직 절편을 제작한 다음 hematoxylin과 eosin 염색하여 정상 위 점막과 암 부위를 선정하였다. 정상 위점막은 30예의 위암 블록을 대상으로 단순 위염, 위축(atrophy), 장형화생(intestinal metaplasia) 및 증식성 변화가 포함되도록 각 블록에서 2 혹은 3군데에서 선정하였다. 진행성 암인 경우는 위벽의 층에 따라 3군데를, 조기위암은 점막과 점막하층에서 3군데를 선정하여 사용하였다. Tissue arrayer (Beecher instruments, Silver Spring, MD, USA)를 이용하여 선정된 영역에 해당하는 파라핀 포매 조직을 0.6 mm 크기로 편치하여 조직을 새로운 블록으로 옮겼다. 조직의 배열은 암조직을 가운데 두고 테두리에 정상 위점막을 배치하도록 하였다(Fig. 1).

3) 면역조직화학염색

Caspase 2_L의 발현을 확인하기 위해 사람 caspase 2_L에 대한 쥐의 단클론 항체(Anti-caspase-2/ICH-1L, Transduction Laboratories)를 1 : 200으로 희석하여 사용하였다. 발현 정도를 높이기 위해 tyramide signal amplification kit (NEN Life Science, Boston, MA)를 사용하였는데, 이 kit에는 정상 혈청, streptavidin-peroxidase 그리고 biotinylated tyramide가 포함되어 있다. Tissue microarray 파라핀 면역염색은 다음의 두 가지 기준으로 caspase 2_L 항체의 특이성을 확립하였다. 첫째, 동일 희석배수로 정상 쥐 혈청을 사용하여 면역염색을 하였을 때 모든 세포가 음성이었다. 둘째, 염색 강도는 항체의 희석 배수가 클수록 감소하였다.

Tissue microarray 블록을 5㎛ 두께로 박절하여 poly-L-lysine-coated slide 위에 부착시키고 60°C에서 2시간 건조시켰다. 항원 회복(antigen retrieval)을 위해 citrate buffer (0.01 mol/L, pH 5.6)에 탈파라핀된 조직절편이 부착된 슬라이드를 담그고 pressure cooker를 이용하여 microwave (750 W)에 5분간 3회 가열하고 20분간 pressure cooker 안에 유지시켰다. Phosphate-buffered saline (PBS)에 수세한 후 1% 과산화수소에서 내인성 peroxidase 활성을 억제시켰다. TNT buffer (0.1 mlo/L Tris-Hcl, pH 7.4, 0.15 mol/L Nacl and 0.05% Tween 20)로 10분간 2번 수세한 후 TNB buffer (0.1 mlo/L Tris-Hcl, pH 7.4, 0.15 mol/L Nacl and 0.5% blocking reagent)를 처치하였다. PBS로 수세한 후 1 : 200으로 희석된 caspase 2_L 항체를 가하고 4°C에서 하룻밤 반응시켰다. 이후 biotin과 결합된 이차 항체를 가하고 37°C에서 50분간 반응시킨 후 streptavidin-peroxidase 복합체를 가하고 실온에서 30분간 반응시킨 다음, biotinylated tyramide를 실온에서 7분간 처리하였다. 각 반응 단계마다 TNT buffer에 5분씩 3번 수세한 후 다음 단계를 실시하였다. 반응산물은 diaminobenzidine (Sigma, St Louis, MO)으로 발색시키고 hematoxylin으로 대조 염색한 다음 흐르는 물에 세척하고 발삼으로 봉합하였다. 염색 결과는 3명의 병리의사가 독립적으로 판단하였으며 위암의 경우 각 예마다 3군데의 조직 중 2군데 이상에서 발현된 경우만을 양성으로 판정하였다.

결 과

면역조직화학염색상 caspase 2 단백은 모든 예에서 정상 위 점막의 상피세포나 고유판(lamina propria)에 있는 림프

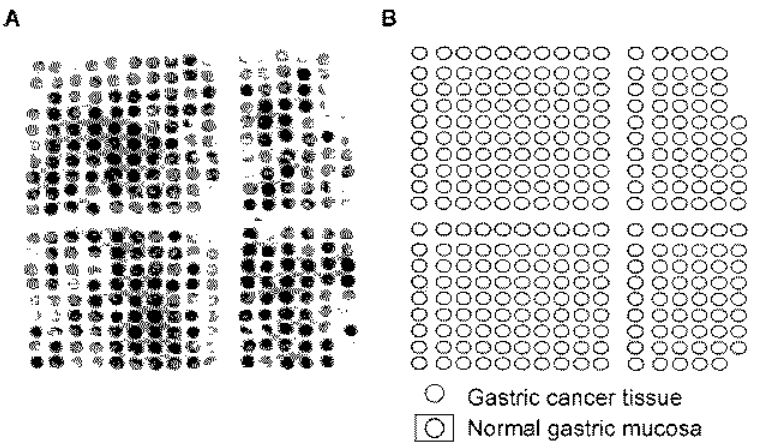

Fig. 1. Tissue microarray. A. Overview of tissue microarray of Gastric cancer stained with caspase 2_L antibody, B. Diagram of tissue microarray organization. Tissue core biopsies of 0.6 mm in diameter were punched from preselected cancer and normal mucosal regions of donor block and transferred into a recipient block. Cancer tissue cores are surrounded with normal gastric mucosa.

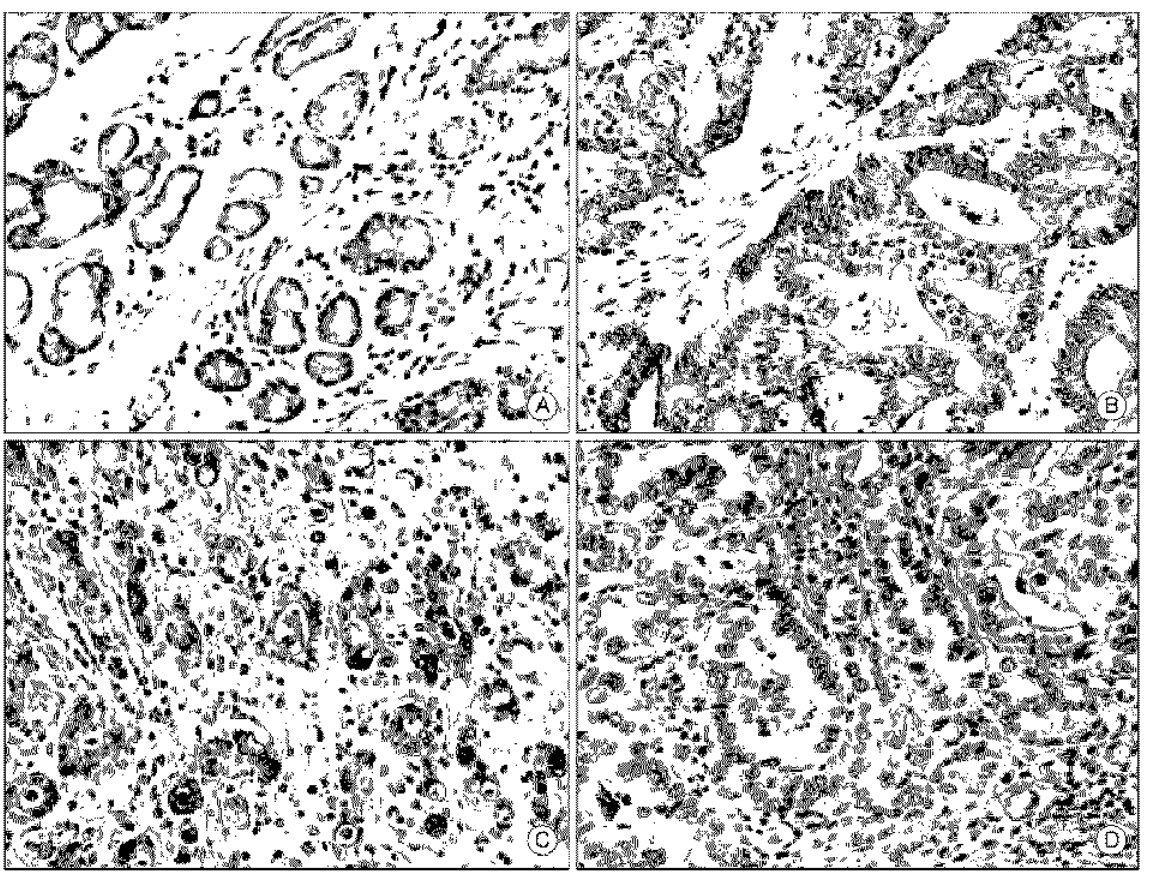

Fig. 2. Expression of caspase 2 in gastric mucosa and cancer by immunohistochemistry. A, Gastric mucosa, the positive reaction was mainly seen in the cytoplasm of glandular epithelia cells. B, Tubular adenocarcinoma, well differentiated, revealed positive reaction in the cytoplasm of tumor cells. C, Tubular adenocarcinoma, poorly differentiated, also showed positive reaction in the cytoplasm of tumor cells. D, Tubular adenocarcinoma showing immunonegativity (Original magnification; A, ×100; B~D, ×200).

Table 1. The relationship between caspase 2 expression and pathological parameters in gastric cancer

Gastric cancer	Caspase 2		P-value*
	+	-	
Depth of invasion			
AGC	25 (67.6%)	29 (70.7%)	0.8094
EGC	12 (32.6%)	12 (29.3%)	
Histologic type			
Intestinal	23 (62.2%)	23 (56.1%)	0.6488
Diffuse	14 (37.8%)	18 (43.9%)	
Peritoneal dissemination			
+	7 (18.9%)	7 (17.1%)	1
-	30 (81.1%)	34 (82.9%)	
Metastasis			
+	15 (40.5%)	22 (53.7%)	0.266
-	22 (59.5%)	19 (46.3%)	
Total	37	41	

*: Chi-Square test

구의 세포질에서 양성을 보였고 일부 세포에서는 핵에서도 양성반응을 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 위암 조직 주위에서 흔히 관찰되는 정상 위 점막의 증식성 샘(gland), 장형화생, 그리고 위축성 변화에 따른 caspase 2 단백의 발현 차이는 발견할 수 없었다. 위암 조직의 암세포에서 caspase 2가 발현된 예는 모두 78예 중 47.4% (78예 중 37예)로 52.6% 의 위샘암에서 caspase 2 단백 발현이 소실되어 있음을 알 수 있었다(Table 1). 흥미롭게도 caspase 2의 발현이 양성으로 관찰된 위암에서는 caspase 2의 발현이 정상 위 점막의 발현에 비해 감소되어 있는 경향을 보였다. Lauren(15)의 조직학적 분류에 따른 광범위형(diffuse) 위암 32예 중 14예 (43.8%)에서, 그리고 장형 46예 중 23예 (50%)에서 caspase 2의 발현을 관찰할 수 있었으며, Chi-Square test를 통한 통계적 분석에서 조직학적 분류와 caspase 2의 발현 소실은 유의한 상관관계를 발견할 수 없었다(Table 1). Caspase 2의 발현과 위암의 진행과 관련된 병리적 인자들 간의 비교에서는 점막하층까지 암세포의 침윤이 있는 조기 위암은 50% (12예 중 12예)에서, 진행성 위암에서는 46.3% (54예 중 25예)에서 caspase 2의 발현을 관찰할 수 있었고, 림프절로 전이가 있는 경우 caspase 2의 발현이 감소하는 경향이 있었으나 통계적 유의성은 없었다. 또한 위암세포의 복막 파종(peritoneal dissemination) 여부와 caspase 2 단백 발현 소실간에도 유의한 관계를 발견할 수 없었다(Table 1).

고 찰

세포자멸사에는 두 가지 경로가 있다. 첫째, Fas 등의 사멸 수용체가 FADD 혹은 RAIDD로 알려진 유도 단백들과 복합체를 형성한 후 초기에 작용하는 initiator caspase 2, 8 혹은 10을 활성화하고 차례로 effector caspase 3, 6 그리고 7을 활성화하는 경로이다. 둘째는, 주로 세포가 항암제나 UV 등에 노출된 경우에 관찰되는 경로로 사멸수용체와 유도 단백의 복합체 형성과 무관하게 미토콘드리아에서 cytochrome C를 유리하도록 하여 세포자멸사 분해효소 활성화 인자 1 (apoptotic protease-activating factor-1, Apaf-1)과 caspase 9을 결합시켜 effector caspase 3를 활성화시키는 경로로 이 경로는 사멸 수용체를 통한 세포자멸사 경로와 서로 연결되어 있다.(16) 대부분의 암세포들은 상기한 세포자멸사와 관련된 유전자들을 발현하고 있으나 어떠한 기전으로 세포자멸사를 피해가는지는 아직 확실치 않다.

다른 caspase와는 달리 세포 사멸 효과기 영역(death effector domain)이 없는 caspase 2는 세포자멸사 유도 자극이 있는 경우 비교적 초기에 작용하는 것으로 알려지고 있는데, caspase 2의 절단(cleavage)은 선택적인 짜집기(alternative splicing)로 인해 caspase-2_L과 caspase-2_S라는 두 종류의 mRNA를 만든다. Caspase-2_L은 ICE 단백의 p20과 p10 소단위(subunit)와 27%, 그리고 전체 CED-3 단백과 28%에서 동질성을 보이는 435개의 아미노산을, 그리고 caspase-2_S는 312개의 아미노산을 부호화하고 있다. 흥미롭게도 caspase-2_L은 활성화되면 상기의 경로를 통해 세포자멸사를 유도하고 있으나 caspase-2_S의 발현은 혈청결핍으로 인한 세포 사멸을 억제하는 상반된 역할을 하고 있다. 이러한 결과는 caspase 2가 세포 자극 및 세포 상태에 따라 세포자멸사를 유도하거나 억제하는 양자의 기능을 가지고 있는 유전자라는 것을 의미한다.(1)

위장관계(gastrointestinal system)는 섭취된 음식물이나 발암물질을 포함한 다양한 세포 독성물질에 의한 세포 사멸 자극에 끊임없이 노출되어 있다. 연구자들은 caspase 2가 위암의 발생 및 진행에 관여하는지를 알아보기 위하여 위암 78예를 대상으로 caspase 2_L에 대한 항체를 이용하여 면역염색을 실시하여 52.6% (78예 중 41예)에서 caspase 2의 발현이 소실되어 있음을 관찰할 수 없었다(Table 1). Bergeron 등(17)은 caspase 2가 없는 쥐에서는 난소에 생식세포가 증가하고 난자가 세포 사멸 자극에 저항성이 있고 perforin에 의한 세포자멸사도 억제되었다고 보고하였으며, 세포독성 자극으로 인한 세포자멸사에는 caspase 2가 반드시 필요한 것으로 알려져 있다.(3-5) 이상의 결과들을 종합하면, 위암에서 세포자멸사의 두 가지 경로 모두에 작용하는 caspase 2의 발현 소실은 위암세포가 주위 림프구나 항암제 등의 자극으로 인한 세포자멸사로부터 암세포 자신을 보호하고

있으며 caspase 2의 발현 소실이 암세포의 생존 기전중의 하나 임을 의미한다. Caspase 2가 위치하고 있는 염색체 7번 장완의 소실은 이미 잘 알려져 있으나,(11-14) 앞으로 위암에서 caspase 2에 대한 유전자 수준에서의 연구로 caspase 2 유전자의 후보 종양억제유전자 가능성에 대한 입증이 필요하다고 생각한다.

위암은 장형(intestinal-type)과 광범위형으로 나누는데 장형은 주로 *H. pylori* 감염에 의한 만성 위염과 장형화생과 연관되는 것으로 알려져 있다. *H. pylori* 감염된 점막의 상피세포와 림프구에서는 Fas와 FasL의 발현이 증가되어 쉽게 세포자멸사가 유발된다.(18) 그러나 *H. pylori* 감염이 있는 경우, 위암 발생이 증가한다는 사실은 *H. pylori* 감염된 점막의 일부 세포는 세포자멸사를 피해갈 수 있는 기전이 있어 생존이 가능하고 지속적인 외부 자극에 의한 변이가 일어나 암세포로 전환된다고 할 수 있다. 이러한 가설은 세포자멸사와 관련된 모든 단백들은 위암세포로의 형질전환에 관여한다는 것을 의미한다. 본 연구에서 caspase 2 단백의 발현 소실이 위암의 조직학적 유형과 진행과 관련된 병리적 지표인 침윤 정도, 림프절 전이 및 복막 파종 등과 무관한 결과를 보인 것은 아마도 위암 발생 초기에 위 점막 상피세포에서 caspase 2가 불활성화되었기 때문이라고 생각한다. 이러한 소견은 염색체 7번 장완의 소실이 위암의 34%에서 관찰되었으나 침윤 정도 및 전이 여부와는 통계적 의의가 없었다는 Nishizuka 등(14)의 결과와 일치한다고 할 수 있다. 앞으로 좀 더 많은 위암 조직에서 caspase 2의 발현 및 유전자 수준에서의 연구와 *H. pylori* 감염 및 위암의 진행 지표들과의 상관관계에 대한 조사가 필요하다고 생각한다.

결 론

한국인 위암 78예를 대상으로 tissue microarray를 제작한 다음 세포자멸사 경로에서 초기에 작용하는 caspase 2 단백의 발현을 면역조직화학법으로 조사하여 위암의 52.6%에서 caspase 2의 발현이 소실되어 있음을 알 수 있었다. 또한 caspase 2의 발현 소실은 위암의 조직학적 분류와 위암의 진행 지표인 침윤 정도, 림프절 전이 그리고 복막 파종과는 통계적으로 무관하였다. 이러한 결과들은 caspase 2 단백의 발현 소실이 위암 발생 초기에 일어난다고 추정되며 이로 인해 암세포로 변형된 위암 세포는 세포자멸사로부터 암세포 자신을 보호한다고 생각된다. 그러므로 caspase 2의 발현 소실은 위암발생에 관여하고 위암 세포의 생존 기전 중의 하나라고 할 수 있다.

REFERENCES

1. Wang L, Miura M, Bergeron L, Zhu H, Yuan J. Ich-1, and Ice/ced-3-related gene, encodes both positive and negative regulators of programmed cell death. Cell 1994;78:739-750.
2. Kumar S, Kinoshita M, Noda M, Copeland NG, Jenkins NA. Induction of apoptosis by the mouse Nedd2 gene, which encodes a protein similar to the product of the Caenorhabditis elegans cell death gene ced-3 and the mammalian IL-1 beta-converting enzyme. Genes Dev 1994;8:1613-1626.
3. Droin N, Bichat F, Rebe C, Wotawa A, Sordet O, Hammann A, Bertrand R, Solary E. Involvement of caspase-2 long isoform in Fas-mediated cell death of human leukemic cells. Blood 2001;97:1835-1844.
4. Guo Y, Srinivasula SM, Druilhe A, Fernandes-Alnemri T, Alnemr ES. Caspase-2 induces apoptosis by releasing proapoptotic proteins from mitochondria. J Biol Chem 2002;277: 13430-13437.
5. Lassus P, Opitz-Araya X, Lazebnik Y. Requirement for caspase-2 in stress-induced apoptosis before mitochondrial permeabilization. Science 2002;297:1352-1354.
6. Robertson JD, Enoksson M, Suomela M, Zhivotovsky B, Orrenius S. Caspase-2 acts upstream of mitochondria to promote cytochrome C release during etoposide-induced apoptosis. J Biol Chem 2002;277:29803-29809.
7. Suh CI, Suh K-A, Park S-H, Chang HJ, Ko J-W, Ahn D-H. Annual report of the central cancer registry in Korea-1998. J Korean Cancer Assoc 2000;32:827-834.
8. Park WS, Lee JH, Shin MS, Park JY, Kim HS, Lee JH, Kim YS, Lee SN, Xiao W, Park CH, Lee SH, Yoo NJ, Lee JY. Inactivating mutations of the caspase-10 gene in gastric cancer. Oncogene 2002;21:2919-2925.
9. Park WS, Lee JH, Shin MS, Park JY, Kim HS, Kim YS, Park CH, Lee SK, Lee SH, Lee SN, Kim H, Yoo NJ, Lee JY. Inactivating mutstions of KILLER/DR5 gene in gastric cancers. Gastroenterology 2001;121:1219-1225.
10. Park WS, Oh RR, Kim YS, Park JY, Lee SH, Shin MS, Kim SY, Kim PJ, Lee HK, Yoo NJ, Lee JY. Somatic mutations in the death domain fo the Fas (Apo-1/CD95) gene in gastric cancer. J Pathol 2001;193:162-168.
11. Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H, Akagi M, Akama Y, Kitahara K, Fujii K, Tahara E. Frequent loss of heterozytosity of the long arm of chromosome 7 is closely associated with progression of human gastric carcinomas. Int J Cancer 1994; 59:597-600.
12. Nishizuka S, Tamura G, Terashima M, Satodate R. Loss of heterozygosity during the development and progression of differentiated adenocarcinoma of the stomach. J Pathol 1998; 185:38-43.
13. Zheng Y-L, Herr AM, Jacobson BA, Ferrin LJ. High-density allelotype of the commonly studied gastric cancer cell lines. Genes, Chromosomes & Cancer 2001;32:67-81.
14. Nishizuka S, Tamura G, Terashima M, Satodate R. Commonly deleted region on the long arm of chromosome 7 in differentiated adenocarcinoma of the stomach. Br J Cancer 1997;76: 1567-1571.
15. Lauren P. The two histological main type of gastric carcinoma.

Diffuse and so-called intestinal type carcinoma: an attempt at histoclinical classification Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64:31-49.

16. Ott M, Robertson JD, Gogvadze V, Zhivotovsky B, Srrenius S. Cytochrome c release from mitochondria proceeds by a two-step process. Proc Natl Acad Sci 2002;99:1259-1263.
17. Bergeron L, Perez GI, MacDonald G, Shi L, Sun Y, Jurisicova A, Varmuza S, Latham KE, Flaws JA, Salter JC, Hara H, Moskowitz MA, Li E, Greenberg A, Tilly JL, Yuan J. Defects in regulation of apoptosis in caspase-2-deficient mice. Genes Dev 1998;12:1304-1314.
18. Rudi J, Kuck D, Strand S, von Herbay A, Mariani SM, Krammer PH, Galle PR, Stremmel W. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor and ligand system in Helicobacter pylori-induced gastric epithelial apoptosis. J Clin Invest 1998; 102:1506-1514.