

방광암에서 NF- κ B와 Apoptosis 유발 유전자들에 관한 분석

Analysis of the NF- κ B and Apoptosis Inducing Genes in Bladder Tumor

Pildu Jung, Kwang-Hee Han, Seok Joong Yun, Yong June Kim, Sang-Cheol Lee, Hyung-Lae Lee¹, Wun-Jae Kim

From the Department of Urology, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, ¹Department of Urology, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Purpose: A multi-subunit transcription factor NF- κ B mediates the anti-apoptotic signals in several cancer cell lines and it is activated in a broad range of human tumors. In this study, we investigated whether the expression levels of the NF- κ B and the apoptosis inducing genes were related to the pathogenesis and clinical properties of human bladder tumor.

Materials and Methods: The expressions of NF- κ B, BCL2-associated X protein (BAX), BCL2-associated death protein (BAD) and BH3-interacting domain death agonist protein (BID) were investigated by performing immunohistochemical staining on 133 archival bladder tissue paraffin blocks; these blocks included 122 transitional cell carcinomas of the urinary bladder and 11 normal bladder mucosae.

Results: The expression levels of NF- κ B were significantly higher in the bladder tumors than those of the normal bladder mucosae ($p=0.001$). The expression levels of BAX in the superficial and low-grade (grade 1 and 2) bladder tumors were significantly enhanced more than those of the high-grade and invasive cases ($p=0.042$ and $p=0.045$, respectively), while the expression levels of BAD in the tumor tissues and low-grade tumors were significantly elevated compared with those of the normal mucosae and high grade tumor ($p=0.007$ and $p=0.048$, respectively). But the expressions of BID were not correlated with any pathologic and clinical properties.

Conclusions: The expressions of the NF- κ B and apoptosis inducing genes such as BAX and BAD are strongly associated with the pathogenesis and clinical properties of bladder tumor. (Korean J Urol 2007;48:483-488)

Key Words: NF- κ B, BCL2-associated X protein, BCL2-associated death protein, BH3 interacting domain death agonist protein, Bladder tumor

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 5 호 2007

충북대학교 의과대학
비뇨기과학교실, ¹경희대학교
의과대학 비뇨기과학교실

정필두 · 한광희 · 윤석중 · 김용준
이상철 · 이형래¹ · 김원재

접수일자 : 2007년 2월 9일
채택일자 : 2007년 4월 18일

교신저자: 김원재
충북대학교병원 비뇨기과
충북 청주시 흥덕구 개신동
62번지
☎ 360-763
TEL: 043-269-6371
FAX: 043-269-6129
E-mail: wjkim@chungbuk.ac.kr

본 논문은 보건복지부 보건과학기술진흥사업 휴대용진단치료기기 개발센터 (과제번호: 0405-ER01-0304-0001)와 산업자원부 지역산업기술개발사업 (중점기술개발사업) (과제번호: 10018327)의 지원으로 수행되었음.

서 론

종양의 발생과 진행은 국소적 성장, 주변조직으로 침윤, 전이와 같이 여러 단계의 과정으로 나타난다. 그 중 환자의 사망과 관련된 가장 중요한 인자가 종양의 전이이다. 그러므로 전이에 관여하는 분자생물학적 경로 규명이 종양 연구

의 최우선 과제이며, 이는 전이를 억제하는 종양치료의 새로운 치료 목표를 제공할 수 있다.¹

방광암은 비뇨기계 종양 중 두 번째로 가장 흔한 종양으로 70% 이상이 표재성 방광암이며, 이중 약 15%는 침윤성 방광암으로 진행된다.² 또한 경요도절제술 후 종양의 재발과 진행은 환자들이나 비뇨기과 의사들 모두에게 난감한 문제가 아닐 수 없다. 현재까지 인체에 왜 방광암이 발생

하는지 그 정확한 원인은 알려지지 않았다. 그러나 어떤 인자들은 환자에서 방광암 발생 위험성을 높이는 위험인자로 알려져 있는데, 흡연, 발암물질 노출과 몇 가지 약물들이다.³ 그러나 이와 같은 외부적 요인들 이외에도 환자의 내인적 인자들도 종양발생에 관여한다.^{4,6}

최근 분자생물학의 놀라운 발전으로 인해 방광암의 발생 및 진행과 관련이 있는 분자적 변화들이 밝혀짐으로써 이들을 예후인자로 활용하거나 새로운 치료 표적을 찾아 암을 공격하는 제제의 개발에 활발히 활용되고 있다. 특히 세포고사 및 세포주기는 생체의 발달과 항상성을 유지하는데 중추적인 역할을 수행한다. 그러나 이를 조절하는 유전자들의 변화가 암의 발생과 진행에 관계한다는 사실들이 보고되면서 그 예후적 가치 및 임상적 활용을 밝히려는 노력이 현재까지 진행되고 있다.

세포고사에 관계하는 수많은 유전자들이 발견되었는데, 그 중 nuclear factor of kappa B (NF- κ B)는 처음에는 항염증 반응을 유발하는 조절자로 알려졌으나⁷ 최근 세포고사, 세포주기 조절, 세포의 분화 및 이동에 관여하여 종양과 과정에 관련되어 있음이 밝혀졌다.⁸

또한 세포고사는 BCL2 family에 의해서도 조절되는데, 촉진 또는 억제 능력에 따라 세포고사 촉진군 (pro-apoptotic group)과 억제군 (anti-apoptotic group)으로 분류된다. 세포고사 촉진군으로는 BH3-interacting domain death agonist protein (BID), BCL2-associated death protein (BAD), BCL2-interacting mediator of cell death (BIM), BCL2-associated X protein (BAX)과 BCL2 homologous antagonist killer (BAK) 등이 알려져 있으며, 세포고사 억제군으로는 BCL2, BCLX와 BCLW 등이 알려져 있는데, 이들 간의 균형이 세포의 운명을 결정하며,⁹ 이는 인자들 각각의 발현 정도뿐만 아니라 전사 후 변형 (post-translational modification) 및 상호작용에 의해 그 균형이 조절된다.¹⁰

본 연구에서는 방광암 조직에서 NF- κ B와 BAX, BAD, BID의 면역조직화학 염색에 의한 분석을 통해 세포고사에 관여하는 이들 유전자의 발현이 방광암의 발생, 재발, 진행 및 생존율에 어떠한 영향을 미치는지 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

충북대학교병원에서 수술 후 조직학적으로 확진된 122례의 방광 이행상피암과 11례의 정상 방광조직을 포함한 133례의 방광 파라핀 블록을 면역조직화학 염색에 사용하였다. 모든 예는 본 병원의 병리학교실에 보관되어 있는 조직으로 분화도 및 병기를 포함한 병리학적 변수들을 본 실험

에서 재확인하였다. 표재성방광암에서 수술 후 병기의 진행 없이 반복하여 종양이 재발한 경우를 '재발'로 정의하였고, 적절한 치료 후에도 표재성방광암이 침윤성 또는 전이성방광암으로 되는 경우를 병기의 '진행'으로 정의하였다.

2. 면역조직화학염색

모든 조직은 10% 포르말린에 고정된 후 파라핀으로 블록하였다. 4 μ m로 절편한 후 silane-coated 슬라이드 (Sigma, St Louis, USA)에 고정하였고, 면역조직화학염색을 위하여 DakoCytomation immunostaining kit (Glostrup, Denmark)가 사용되었다. 조직절편은 microslide에서 60분 동안 60°C로 가열한 후 100% xylene으로 7분씩 4번 deparaffinization하였고, 100%, 95%, 75% 알코올 순으로 5분간 hydration 시킨 후 내인성 peroxidase 활동 억제를 위해 3% H₂O₂액에 10분간 유지하였다. 조직슬라이드를 10mM borate buffer (pH 8.0)에 넣고 전자레인지 안에서 15분간 끓인 후 1차 항체로 60분간 처리하고 washing buffer로 3분간 3차례 세척 후 Envision detection system (antimouse/anti-rabbit)으로 20분간 반응시켰다. 세척 후 3, 3'-diaminobenzidine (DiNonA, 서울)으로 5분간 염색한 후 Meyer's hematoxylin으로 대조염색을 하였다 (Fig. 1). 세척액은 0.1% TWEEN 20을 증류수에 섞어 만들었다.

3. 면역조직화학염색의 판독

면역조직화학염색 결과 판정은 Sinicrope 등¹¹이 보고한 방법을 사용하였다. 염색의 강도에 따라 약 (1점), 중 (2점), 강 (3점)으로 평점하였으며 염색된 세포의 면적에 따라 5개로 분류하였다. 5% 미만은 0점, 5-25%는 1점, 26-50%는 2점, 51-75%는 3점, 75% 이상은 4점으로 하였다. 염색 강도의 평점과 염색 면적 평점의 값을 곱하여 최종 염색을 평가하는 기준으로 삼았다. 각 조직은 3명의 병리학자에 의해 평가되고 점수화하였다. 점수가 다른 경우 동의를 이루어 질 때까지 논의하였다.

4. Statistical analysis

Version 8.1 SAS statistical analysis program을 이용하여 Mann-Whitney test를 시행하였고, p값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다. 결과는 $\bar{x} \pm$ standard deviation으로 기술하였다.

결 과

전체 대상환자의 평균 연령은 65.45 \pm 12.05세 (26-88)였고 정상군의 평균 연령은 60.45 \pm 7.78세 (46-70)로 두 군 간의

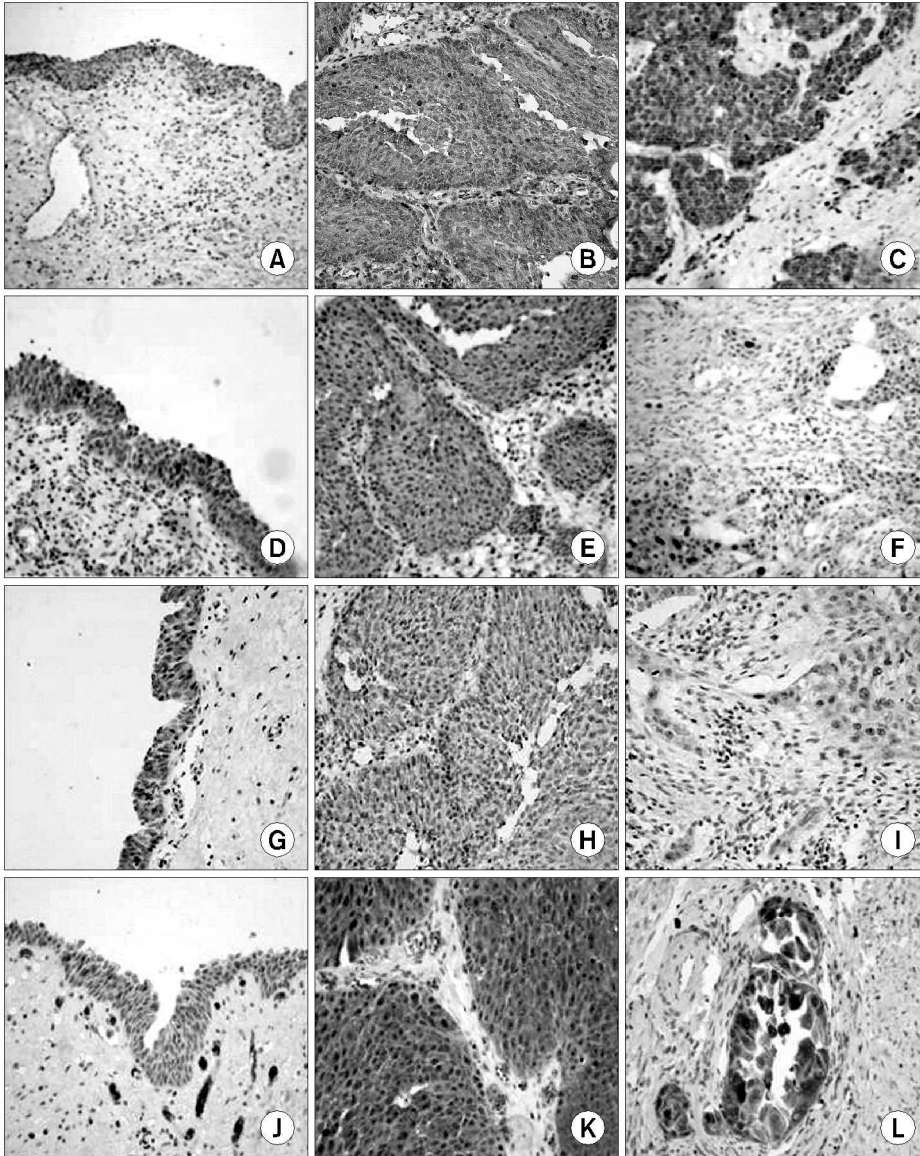


Fig. 1. The immunohistochemical staining. NF- κ B in the (A) normal mucosa, (B) superficial tumor and (C) invasive tumor of bladder. BAX in (D) normal mucosa, (E) superficial tumor, (F) invasive tumor of bladder. BAD in the (G) normal mucosa, (H) superficial tumor and (I) invasive tumor. BID in (J) normal mucosa, (K) superficial tumor and (L) invasive tumor of bladder. NF- κ B: nuclear factor of kappa B, BAX: BCL2-associated X protein, BAD: BCL2-associated death protein, BID: BH3-interacting domain death agonist protein.

차이는 없었다 ($p=0.180$). 환자군의 평균 추적관찰 기간은 38.39개월 (4-109)이었다. 환자군의 임상적 특성은 Table 1에 정리하였다.

1. NF- κ B 발현

방광암조직에서 NF- κ B의 발현은 정상 방광점막에 비해 높았다 ($p=0.001$). 그러나 표재성과 침윤성방광암군, 저등급과 고등급 분화도 종양군, 표재성방광암 중 비재발군과 재발군, 병기의 비진행군과 진행군 및 생존군과 사망군 간의 NF- κ B 발현 차이는 나타나지 않았다 ($p>0.05$) (Table 2).

2. BAX 발현

표재성방광암에서의 BAX 발현이 침윤성방광암에 비해

증가되었다 ($p=0.045$). 또한 고등급 분화도 종양에 비해 저등급 분화도 종양에서 그 발현이 높았다 ($p=0.042$). 그러나 정상방광점막과 방광암조직, 표재성방광암 중 비재발군과 재발군, 병기의 비진행군과 진행군 및 생존군과 사망군 간의 발현은 차이를 나타내지 않았다 ($p>0.05$).

3. BAD 발현

BAD의 발현은 정상 방광점막에 비해 방광암조직에서 높았다 ($p=0.007$). 또한 고등급 분화도 종양에 비해 저등급 분화도 종양에서 그 발현이 높았다 ($p=0.048$). 그러나 표재성과 침윤성방광암군, 표재성방광암 중 비재발군과 재발군, 병기의 비진행군과 진행군 및 생존군과 사망군 간의 BAD 발현 차이는 나타나지 않았다 ($p>0.05$).

Table 1. Demographic data of the 122 patients with primary bladder transitional cell carcinoma

Parameters	No. of patients
Sex	
Male	99
Female	23
Age (years)	65.45 ±12.05*
Stage	
Superficial	68
Invasive	54
Grade	
Low	68
High	54
Superficial recurrence	
Non-recurred	32
Recurred	36
Progress	
Non-progressed	92
Progressed	30
Survival	
Alive	90
Deceased	32

*: year ± standard deviation

4. BID 발현

정상 방광점막과 방광암조직 간에 차이를 보이지 않았고, 방광암의 임상적 특성과도 어떤 관련성을 보이지 않았다 ($p > 0.05$).

고 찰

종양의 발생과 진행에는 세포고사가 매우 중요한 역할을 하며, 이에 관여하는 세포고사 유도체 및 억제체로서 p53, BCL2 family, p21, p27, MDM2, pRb 및 COX-2 등 수많은 인자들이 연구되어 왔다.¹² 그러나 최근 세포고사에 관여하는 몇 가지 새로운 인자들이 밝혀졌는데, 그 중 NF- κ B는 세포증식 활성화, 세포고사 억제, 세포이동 증진 및 분화 억제와 같은 많은 기능이 있는 것으로 보고되었다.¹³⁻¹⁵ 또한 직, 간접적인 실험을 통해 NF- κ B가 종양화 과정의 여러 단계에서 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌는데, 특히 세포고사를 억제하는 방어기전에 작용함으로써 종양화의 초기단계에 중요한 역할을 할 것으로 생각한다.¹⁶ 그러나 NF- κ B는 말기 종양에도 관여하는데 matrix metalloproteinase 9 (MMP9), tissue plasminogen activator (TPA)와 intercellular ad-

Table 2. Protein expression levels of NF- κ B, BAX, BAD and BID in bladder tumors

Variables	NF- κ B		BAX		BAD		BID	
	Score	p-value	Score	p-value	Score	p-value	Score	p-value
Normal vs cancer		0.001		0.652		0.007		0.113
Normal	5.82 ±2.04		6.09 ±2.74		3.36 ±2.01		3.36 ±1.69	
Cancer	8.67 ±2.76		6.35 ±1.98		5.71 ±2.89		4.82 ±2.85	
Stage		0.143		0.045		0.205		0.985
Superficial	9.04 ±2.59		6.72 ±1.98		5.43 ±2.68		4.87 ±2.84	
Invasive	8.20 ±2.91		5.89 ±1.90		6.07 ±3.11		4.78 ±2.88	
Grade		0.142		0.042		0.048		0.540
Low	9.04 ±2.58		6.69 ±2.03		5.25 ±2.55		5.01 ±2.93	
High	8.20 ±2.92		5.93 ±1.84		6.30 ±3.20		4.59 ±2.74	
Superficial recurrence		0.104		0.133		0.333		0.053
Non-recurred	8.47 ±2.77		6.31 ±2.15		5.13 ±2.70		5.53 ±2.84	
Recurred	9.56 ±2.34		7.08 ±1.76		5.69 ±2.68		4.28 ±2.74	
Progression		0.916		0.781		0.621		0.575
Non-progressed	8.74 ±2.66		6.39 ±2.02		5.83 ±2.84		4.96 ±3.03	
Progressed	8.47 ±3.08		6.23 ±1.87		5.37 ±3.05		4.43 ±2.18	
Survival		0.703		0.873		0.714		0.453
Alive	8.76 ±2.71		6.39 ±2.01		5.72 ±2.99		4.94 ±2.85	
Deceased	8.44 ±2.91		6.25 ±1.92		5.69 ±2.63		4.50 ±2.86	

NF- κ B: nuclear factor of kappa B, BAX: BCL2-associated X protein, BAD: BCL2-associated death protein, BID: BH3-interacting domain death agonist protein

hesion molecule-1 (ICAM-1)과 같이 침윤 및 전이에 관여하는 몇 가지 유전자들을 조절하여^{17,18} 말기 종양 단계에서의 전이와 혈관신생 증진에도 역할을 할 것으로 생각한다.¹⁹

본 연구에서는 NF- κ B의 발현이 정상 방광점막에 비해 방광암 조직에서 증가되어 있었으나 분화도, 병기 등의 예후에 관여하는 임상적 특성들과는 어떤 관련성도 보이지 않아 NF- κ B는 방광암 발생 초기단계의 종양화 과정에 관여하는 것으로 생각한다.

세포고사는 BCL2 family에 의해 매개되는데 이 세포고사 경로의 이상은 직접적으로 종양의 발생과 연관된다. BCL2 family는 세포고사 촉진군과 억제군으로 나누어지는데, 촉진인자에는 BAX, BAK, BOK, BIK, BAD, BID와 BIM 등이 있고 억제인자에는 BCL2, BCLXL, BCLW와 MCL1이 속한다.²⁰ 모든 인자들은 BCL2 homology domain을 가지고 있고 (BH1-BH4) 인자들 간에 heterodimer를 형성할 수 있는데, BCL2 family 인자들은 이 BH domain을 이용하여 각각의 기능을 조절한다.^{21,22}

세포고사 촉진군은 각기 다른 자극에 반응하여 세포고사를 유발하는데, 그 기전은 미토콘드리아 막의 투과성 (permeability)을 증가시켜 cytochrome C 분비를 유발하고 caspase cascade를 활성화시킨다.²³ 반면 억제군은 미토콘드리아 막의 투과성을 감소시켜 촉진군의 세포고사를 방해한다.²⁴

Soung 등²⁵은 BCL2 family가 방광암의 발생에 관여하는가를 조사하기 위해 BAD, BMF와 BCL-G 유전자의 돌연변이 발생 여부를 관찰하였는데 돌연변이는 거의 발생하지 않는 것을 확인하였다. 즉 BCL2 family는 돌연변이에 의한 유전적 변이에 의한 영향보다는 그 자체의 발현 유무가 종양화에 관여하므로 본 연구와 같이 BCL2 family 유전자의 단백질 발현 정도를 조사함이 더욱 의미 있을 것으로 생각한다.

BAX는 가장 많이 연구된 세포고사 촉진군 중 하나로 TP53에 의해 발현이 활성화되면 dimmer 형태로 미토콘드리아 막에 작용하여 cytochrome C 분비를 유발시킨다.¹² 그러나 BAX의 기능은 세포고사의 촉진뿐만 아니라 세포주기 조절 (cell cycle regulation)에 의한 세포증식에도 관여하는 것으로 알려져 있고, 종양화 과정에서의 BAX 발현의 역할도 모순적 (paradoxical)이어서 오히려 세포고사 촉진자로서의 역할보다는 세포주기조절에 의한 세포증식 기능이 우선적일 수 있어, 이 두 가지 중 종양화 과정에 어떤 기능이 주된 역할을 할 것인지는 BAX가 어떤 종양유전자를 선택하느냐에 달려 있다고 알려져 있다.²⁶ Korkolopoulou 등²⁷은 침윤성방광암 환자들에서 BCL2 family의 발현을 조사하였는데 그 중 BCL2/BAX ratio가 증가한 환자들의 경우 더 좋

은 무병생존율을 보이고, 다변량분석에서 BAX가 중요한 예측인자라고 보고하였다. 본 연구에서는 BAX 발현이 재발, 진행 및 예후와 관련성을 보이지 않았지만 표재성방광암 및 저등급 분화도 종양에서 그 발현이 증가하여 악성도가 낮은 방광암에 관여함을 확인할 수 있었는데 이런 차이는 본 연구와는 대상군이 다르고 BCL2를 측정하지 않아 ratio를 비교하지 않았기 때문이라고 생각하며, BAX가 방광암에 미치는 영향을 좀 더 정확히 판단하기 위해서는 BCL2를 동시에 조사해 볼 필요성이 있을 것으로 생각한다.

BAD와 BID는 BH3-only군으로 BCL2 family의 세포고사 방어 작용을 상쇄시키는 역할을 하며, 여러 반응들에 대한 감시자로 작용하여 궁극적으로는 BAX/BAK 유발 세포고사를 촉진하는 것으로 알려져 있다.²⁸ BAD와 BID는 직접 미토콘드리아 투과성에 작용하지 않고 다른 BCL2 family member들을 활성화시키거나 억제하여 세포고사를 유발시킨다.¹² BAD는 Akt (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog) 의존 인산화반응 (Akt-dependent phosphorylation)을 통해 세포고사에 작용하며, BID는 caspase 8에 의해 활성화되어 BAX 또는 BCL2와 dimer를 형성, BAX를 활성화 또는 BCL2를 억제하여 세포고사를 증진시킨다.

BAD와 BID가 방광암에 어떻게 작용하는지에 대한 연구들은 아직까지 보도된 바 없다. 본 연구에서 BAD는 정상 방광조직에 비해 방광암에서 발현이 높게 나타나 종양화 과정에 관여하며, 저등급 분화도에서 발현이 증가되는 양상을 보여 악성도가 적은 방광암 발생에 역할을 미칠 것으로 생각한다. 그러나 BID는 어떤 방광암의 임상특성과도 의미 있는 차이를 보이지 않아 방광암과는 무관할 것으로 여겨진다.

세포고사와 관계하는 인자들은 방광암 발생과 병리학적, 임상적 특성들을 결정하는 데 많은 영향을 미칠 것으로 생각하며, 본 연구에서 시행한 NF- κ B와 BAD는 방광암의 발생에, BAX와 BAD는 악성도가 적은 방광암에 관여하는 것으로 나타났으나 모든 인자들은 재발, 진행 및 예후에 관계하지는 않았다. 이는 각 인자들의 상호작용에 대한 복잡성 (complexity) 때문에 각각 유전자들의 종양화 또는 세포고사에 대한 역할도 각기 다르게 작용할 것으로 생각되며, 좀 더 정확한 역할 분석을 위해서는 BCL2 등의 세포고사 억제군에 대한 추가적인 조사가 필요할 것으로 생각한다.

결 론

세포고사에 관여하는 NF- κ B와 BAX, BAD, BID를 방광암의 조직학적, 임상적 특성과 비교해 본 결과, NF- κ B와 BAD는 정상 방광조직에 비해 방광암 조직에서 발현이 증

가해 종양의 생성에 관여할 것으로 생각한다. 세포고사 촉진군인 BAX는 표재성과 저등급 분화도 방광암에서, BAD는 저등급 분화도 방광암에서 높게 발현되어 악성도가 낮은 방광암에 작용할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Huber MA, Azoitei N, Baumann B, Grunert S, Sommer A, Pehamberger H, et al. NF-kappaB is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression. *J Clin Invest* 2004;114:569-81
- Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996;46:5-27
- Edward M, Messing MD. Urothelial tumors of the bladder. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novic AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2006;2407-46
- Kim WJ, Lee HL, Lee SC, Kim YT, Kim H. Polymorphisms of N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferase mu and theta genes as risk factors of bladder cancer in relation to asthma and tuberculosis. *J Urol* 2000;164:209-13
- Kim WJ, Kim H, Kim CH, Lee MS, Oh BR, Lee HM, et al. GSTT1-null genotype is a protective factor against bladder cancer. *Urology* 2002;60:913-8
- Steiner MS. Review of peptide growth factors in benign prostatic hyperplasia and urological malignancy. *J Urol* 1995;153:1085-96
- Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol* 1998;16:225-60
- Orlowski RZ, Baldwin AS Jr. NF-kappaB as a therapeutic target in cancer. *Trends Mol Med* 2002;8:385-9
- Liou AK, Clark RS, Henshall DC, Yin XM, Chen J. To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: a review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways. *Prog Neurobiol* 2003;69:103-42
- Niquet J, Wasterlain CG. Bim, Bad, and Bax: a deadly combination in epileptic seizures. *J Clin Invest* 2004;113:960-2
- Sinicrope FA, Ruan SB, Cleary KR, Stephens LC, Lee JJ, Levin B. bcl-2 and p53 oncoprotein expression during colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1995;55:237-41
- Kebel AS, Reiter RE. Molecular genetics and cancer biology. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novic AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2006;507-52
- Sanchez-Beato M, Sanchez-Aguilera A, Piris MA. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. *Blood* 2003;101:1220-35
- Karin M, Lin A. NF-kappaB at the crossroads of life and death. *Nat Immunol* 2002;3:221-7
- Karin M, Cao Y, Greten FR, Li ZW. NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002;2:301-10
- Baldwin AS. Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF-kappaB. *J Clin Invest* 2001;107:241-6
- Takeshita H, Yoshizaki T, Miller WE, Sato H, Furukawa M, Pagano JS, et al. Matrix metalloproteinase 9 expression is induced by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 C-terminal activation regions 1 and 2. *J Virol* 1999;73:5548-55
- Keely PJ, Westwick JK, Whitehead IP, Der CJ, Parise LV. Cdc42 and Rac1 induce integrin-mediated cell motility and invasiveness through PI(3)K. *Nature* 1997;390:632-6
- Huang S, DeGuzman A, Bucana CD, Fidler IJ. Nuclear factor-kappaB activity correlates with growth, angiogenesis, and metastasis of human melanoma cells in nude mice. *Clin Cancer Res* 2000;6:2573-81
- Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998;281:1322-6
- Chittenden T, Harrington EA, O'Connor R, Flemington C, Lutz RJ, Evan GI, et al. Induction of apoptosis by the Bcl-2 homologue Bak. *Nature* 1995;374:733-6
- Cheng EH, Levine B, Boise LH, Thompson CB, Hardwick JM. Bax-independent inhibition of apoptosis by Bcl-XL. *Nature* 1996;379:554-6
- Kroemer G, Reed JC. Mitochondrial control of cell death. *Nat Med* 2000;6:513-9
- Srinivasula SM, Ahmad M, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES. Autoactivation of procaspase-9 by Apaf-1-mediated oligomerization. *Mol Cell* 1998;1:949-57
- Soung YH, Lee JW, Park WS, Nam SW, Lee JY, Yoo NJ, et al. BH3 domain mutation of proapoptotic genes Bad, Bmf and Bcl-G is rare in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. *Pathology* 2006;38:33-4
- Zinkel S, Gross A, Yang E. BCL2 family in DNA damage and cell cycle control. *Cell Death Differ* 2006;13:1351-9
- Korkolopoulou P, Lazaris A, Konstantinidou AE, Kavantzaz N, Patsouris E, Christodoulou P, et al. Differential expression of bcl-2 family proteins in bladder carcinomas. Relationship with apoptotic rate and survival. *Eur Urol* 2002;41:274-83
- Martin DA, Elkon KB. Mechanisms of apoptosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30:441-54