

Apoptoza – programowana śmierć komórki. Część III. Rola apoptozy w procesach fizjologicznych i patologicznych

Monika Baś¹, Anna Cywińska¹, Justyna Sokołowska², Małgorzata Krzyżowska³

z Zakładu Patofizjologii¹ oraz Pracowni Patologii Katedry Nauk Klinicznych² i Pracowni Immunologii Katedry Nauk Przedklinicznych³ Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Apoptosis – programmed cell death. Part III. The role of apoptosis in physiology and pathology. Baś M., Cywińska A., Sokołowska J., Krzyżowska M. Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw Agricultural University.

Apoptosis is an intrinsically programmed process of cell death. This deliberate suicide is critical for the elimination of unwanted or damaged cells from multicellular organisms. Apoptosis is responsible for the physiological deletion of cells during the embryonic development and serves as a balance to mitosis in regulating the size of animal tissues. This mode of cell death is also crucial for normal tissue maintenance in adulthood. Malfunctioning of cell-suicide pathways disrupts this delicate balance and can lead to various disorders, such as neurodegenerative or autoimmune diseases and cancer. Apoptosis may also represent a host defense mechanism against the infections. On the other hand, many pathogens affect apoptosis, depending on their invasive strategies. Here, we discuss the role of apoptosis in the embryogenesis, organogenesis, various physiological processes such as immune system development, tissue involution or erythropoiesis and the pathology produced during infectious diseases.

Keywords: apoptosis, embryogenesis, erythropoiesis, lymphocytes, neutrophils, infections.

Apoptoza, nazywana też programowaną śmiercią komórki, jest aktywnym, uporządkowanym procesem umożliwiającym elimina-

cję komórek bez pobudzenia procesu zapalnego i uszkodzenia otaczających tkanek. Na drodze apoptozy z organizmu usuwane są

komórki zakażone, uszkodzone, zmutowane lub zbędne, np. występujące tylko na pewnych etapach rozwoju. Poznano wiele czynników stymulujących apoptozę, a sygnałem do jej rozpoczęcia jest połączenie odpowiednich receptorów powierzchniowych z rodziny TNFR z ligandami lub zmiany zachodzące w mitochondriach. Po odebraniu „sygnału śmierci” w komórce uruchamiane są przemiany biochemiczne, które określa się jako szlaki apoptozy: mitochondrialny i receptorowy. Skutkiem tych przemian jest aktywacja kaspaz i uruchomienie procesów proteolitycznych i nukleolitycznych, prowadzących do pojawienia się charakterystycznych zmian morfologicznych i śmierci komórki. W procesie apoptozy ciągłość błony komórkowej jest zachowana, zawartość obumierającej komórki jest otaczana fragmentami błony cytoplazmatycznej, tworzą się tzw. ciała apoptotyczne, które ostatecznie ulegają sfagocytowaniu przez sąsiadujące komórki o właściwościach żernych. Komórki fagocytujące w przebiegu apoptozy wydzielają substancje hamujące proces zapalny.

Apoptoza pełni bardzo ważną rolę w licznych procesach fizjologicznych i patologicznych. Umożliwia precyzyjną kontrolę liczby i rodzaju komórek w czasie ontogenezy i organogenezy. Dzięki niej możliwa jest eliminacja wytworzonych w nadmiarze komórek embrionalnych oraz usunięcie komórek uszkodzonych w takim stopniu, że ich przeżycie byłoby niekorzystne dla organizmu. Apoptoza odgrywa też ważną rolę w przebiegu wielu chorób. Zaburzenia procesu programowanej śmierci komórek towarzyszą chorobom

nowotworowym, degeneracyjnym, alergiom czy przewlekłym zapaleniom.

Apoptoza w procesach fizjologicznych

Programowana śmierć komórek w procesach rozwojowych

W trakcie rozwoju każdego organizmu wielokomórkowego część komórek ginie. Niektórzy autorzy określają ten proces jako programowaną śmierć komórek i odróżniają go od apoptozy. Podstawą do takiego rozróżnienia jest rodzaj bodźca wywołującego śmierć komórki oraz obecność charakterystycznych zmian morfologicznych. Programowana śmierć komórki wywołwana jest wyłącznie przez bodźce fizjologiczne i nie zawsze towarzyszą jej zmiany morfologiczne charakterystyczne dla apoptozy (1). Jednak określenia „programowana śmierć” komórek i „apoptoza” są powszechnie utożsamiane.

W 2002 r. odkrycia związane z genetyczną regulacją procesów rozwoju narządów oraz regulacją samobójczej śmierci komórek, tzw. apoptozy (2), uhonorowano nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii. Laureaci: Robert Horvitz, Sydney Brenner i John Sulston badali procesy rozwojowe i ich regulację, posługując się modelem nicienia *Caenorhabditis elegans*. Sulston prześledził wszystkie podziały komórek u *C. elegans*. W wyniku tych podziałów powstaje 1090 komórek, z których 131 obumiera w trakcie rozwoju. Każdy robak rozwija się tak samo i w stadium dorosłym ma zawsze 959 komórek. Ten sam badacz dowiódł też, że podziały, różnicowanie i śmierć komórek przebiegają zawsze w ten sam sposób. U innych nicieni odsetek komórek ulegających apoptozie w trakcie rozwoju jest podobny i wynosi około 15% (3).

Zasadnicze znaczenie programowanej śmierci komórek w rozwoju tkanek i narządów zwróciło uwagę embriologów na zaburzenia jej przebiegu i na powstawanie wad wrodzonych u ludzi i u zwierząt. Od apoptozy zależy prawidłowe modelowanie tkanek i narządów w czasie embriogenezy. Sulston wykazał, że doświadczalne wykluczenie apoptozy występującej fizjologicznie w przebiegu rozwoju *C. elegans* nie powoduje śmierci robaków, jednak wywołuje u nich zaburzenia rozwojowe. Podobne doświadczenia przeprowadzili White i wsp. (3) z użyciem pcheł, u których, inaczej niż ma to miejsce w przypadku nicieni, wykluczenie apoptozy na etapie embriogenezy zawsze prowadziło do śmierci. U ssaków prawidłowy przebieg apoptozy w czasie rozwoju jest równie ważny. Apoptoza odgry-

wa istotną rolę na etapie kształtowania układu nerwowego. We wczesnej embriogenezy neurony są bardzo liczne, potem znacząco ich część ulega programowanej śmierci. Wykazano, że na etapie tworzenia się rzeźby mózgu ginie ich aż 50% (1). Kuida zaobserwował, że myszy, którym usunięto gen kodujący kaspazę 3 (3) padają w okresie okołoudzeniowym, a przyczyną ich śmierci jest zahamowanie apoptozy określonej populacji komórek *neuroepithelium*. Apoptoza u ssaków jest też procesem niezbędnym do prawidłowego kształtowania się układu rozrodczego. W trakcie rozwoju narządów rozrodczych u obydwu płci wytwarzają się zarówno przewody śródnerczowe, tzw. przewody Wolfa (późniejsze najądrza, powrózek nasienny i pęcherzyki nasienne), jak i przewody przyśrodkowe, tzw. przewody Müllera (późniejsze jajowody, macica i część pochwy). Na kolejnych etapach rozwoju, dzięki apoptozie dochodzi do zaniku przewodów niewłaściwych dla płci osobnika (1, 3).

Bardzo dobrze zbadanym procesem jest formowanie się palców u wyższych uorganizowanych kręgowców (4). Wykazano, że programowana śmierć komórek występujących pomiędzy palcami u rozwijającego się zarodka jest etapem niezbędnym do prawidłowego ukształtowania się dystalnych części kończyn.

W życiu płodowym ssaków apoptoza odgrywa ważną rolę w rozwoju układu odpornościowego. Prekursory tymocytów, najpierw z wątroby, a następnie ze szpiku dostają się do grasicy płodu. Tymocyty intensywnie się dzielą, jednak około 95% z nich ginie na skutek apoptozy w grasicy (5).

Chociaż programowana śmierć komórek jest bardzo ważna w przebiegu ontogenezy i organogenezy pełni ona także niezwykle istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmów także poza okresem ich rozwoju (6, 7).

Apoptoza w erytropoezie

Prawidłowe funkcjonowanie układu krwiotwórczego jest możliwe dzięki zachowaniu równowagi między procesami wytwarzania i obumierania komórek krwi. Wykazano, że niektóre kaspazy ulegają fizjologicznej aktywacji w trakcie różnicowania i dojrzewania krwinek (6). Wiadomo, że obniżenie poziomu erytropoetyny – czynnika pobudzającego erytropoezę, stymuluje procesy apoptotyczne różnicujących się komórek krwi, a szczególnie wrażliwe na „sygnały śmierci” są prekursorzy krwinek czerwonych. Zaburzenia programowanej śmierci komórek na poziomie erytropoezy mogą prowadzić do niedokrwistości

różnego typu m.in. talasemii, zespołu mielodysplastycznego lub niedokrwistości aplastycznej (6).

Apoptoza w procesie dojrzewania limfocytów T

Programowana śmierć komórek odgrywa ogromną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego. W trakcie dojrzewania tymocytów w grasicy następuje kilka etapów selekcji, podczas których dochodzi do eliminacji ponad 95% komórek (5). Tak bezwzględna selekcja jest warunkiem utrzymania tolerancji wobec własnych antygenów. Jej celem jest wyłonienie puli limfocytów T rozpoznających obce antygeny w połączeniu z własnymi cząsteczkami MHC. Na jednym z etapów selekcji dochodzi do sprawdzenia, czy w wyniku rearanżacji genów, kodujących podjednostki α i β powstały receptory TCR prawidłowo rozpoznające prezentowany antygen. Jeśli dojrzewający tymocyt nie rozpozna żadnego antygeny, wówczas ulega apoptozie. Programowanej śmierci ulegają też takie tymocyty, które charakteryzuje zbyt wysokie powinowactwo do własnego MHC.

Apoptoza w przebiegu fizjologicznej inwolucji narządów

Grasica z wiekiem ulega inwolucji. Sam narząd nie zmniejsza się, ale obszary limfopitelialne zastępowane są przez tkanki łączną i tłuszczową. Wykazano, że fizjologiczny zanik grasicy ma ścisły związek z procesami apoptotycznymi (7, 8). Yajima i wsp. (7) prowadzili doświadczenia z użyciem myszy genetycznie pozbawionych receptorów Fas w grasicy (*Fas^{-/-}*). U tych zwierząt nie zaobserwowano żadnych różnic w morfologii gruczolu, jak również w procesach różnicowania tymocytów, w porównaniu do myszy niezmodyfikowanych. Jednocześnie wykazano, że zarówno tymocyty, jak i komórki nabłonkowe grasicy znokautowanych genetycznie myszy, były wrażliwe na sygnały śmierci i po podaniu zwierzętom przeciwciał monoklonalnych przeciwko CD3, białku czynnościowo związanemu z TCR, obserwowano apoptozę komórek nabłonka grasicy i prekursorów limfocytów T. Przeprowadzono też doświadczenia z użyciem myszy *Fas^{-/-}* napromieniowanych w celu całkowitego zniszczenia komórek szpiku. U tych zwierząt inwolucję grasicy zaobserwowano dopiero po przeszczepieniu szpiku od myszy nie poddanych modyfikacjom genetycznym ani napromieniowaniu (7). W badaniach *in vitro* wielokrotnie wykazano, że tymocyty starszych osobników wykazują mniej-

szą zdolność proliferacji i większą skłonność do ulegania śmierci na drodze apoptozy niż tymocyty izolowane od osobników młodych. Warto zaznaczyć, że tego rodzaju obserwacje w pewnym stopniu ukierunkowały doświadczenia mające na celu opracowanie metod hamowania naturalnej inwolucji grasicy i „odmładzania” tego narządu u starszych osób (8). Z drugiej strony wiadomo, że zaburzenia w przebiegu naturalnej apoptozy w grasicy mogą wiązać się z wystąpieniem ciężkich chorób, m.in. miastonii u ludzi (9).

Apoptoza pełni istotną rolę w naturalnej inwolucji narządów i struktur pozostających pod ścisłą kontrolą układu hormonalnego. Fizjologiczny zanik gruczołu krokowego, zanik gruczołu mlekowego, cykliczne zmiany w macicy, zanik ciała żółtego i inwolucja macicy po porodzie zależą w dużym stopniu od programowanej śmierci komórek (10, 11, 12, 13). Po spełnieniu swojej fizjologicznej roli, zarówno błona śluzowa macicy, jak i nabłonek gruczołowy gruczołu mlekowego ulegają inwolucji. Najistotniejszymi elementami tego procesu są napływ neutrofilów, które fagocytują kruszywo komórkowe, oraz programowana śmierć komórek, umożliwiająca usuwanie zbędnych komórek. Przemianom tym towarzyszy wzrost wytwarzania różnych substancji czynnych (np. białka SIP24/24p3), których funkcje biologiczne są przedmiotem licznych badań (10, 11, 14). Komórki apoptotyczne stwierdza się w większości tkanek takich narządów, przy czym największe nasilenie apoptozy obserwuje się w tkankach gruczołowych (15). Stwierdzono też, że szlaki apoptotyczne programowanej śmierci stosunkowo najpóźniej uruchamiane są w zrębie łącznotkankowym narządów (12). Zjawisko to dotyczy zarówno cyklicznych zmian w błonie śluzowej macicy samic w okresie rozrodczym, jak i procesów inwolucyjnych w innych narządach znajdujących się pod ścisłą kontrolą hormonalną (10, 12, 13). Wiadomo, że apoptoza w tych narządach nasila się z wiekiem, co ma związek z poziomem hormonów płciowych u starszych osobników (16). Udowodniono, że inwolucja narządów układu rozrodczego wywołana gonadektomią w dużej mierze zależy od wzmożonych procesów apoptotycznych (14). Stwierdzono, że odsetek komórek ulegających w stanie prawidłowym apoptozie w gruczole krokowym szczura jest niski (ok. 2%) i jest równoważony przez podobny wskaźnik proliferacji (17). Po przeprowadzonej kastracji następuje znaczne nasilenie apoptozy doprowadzające, już po 7 dniach, do utraty około 70% komórek nabłonkowych gruczołu. Odpowiednie proporcje pomiędzy procesami apoptozy i proliferacji warunkują prawidłowe funkcjonowanie gruczołu. Prze-

waga procesów proliferacyjnych może prowadzić do nadmiernego rozrostu gruczołu. Apoptoza może również być skutkiem nadmiernej stymulacji hormonalnej, np. nadmiar progesteronu stymuluje u samicy chomika zanik *endometrium*. Podobnie glikokortykosteroidy u wielu gatunków zwierząt powodują atrofię tkanki limfoidalnej (1). Hormony płciowe pełnią ważną rolę w modulowaniu reakcji immunologicznych zachodzących w przebiegu ciąży. Shirshv i wsp. wykazali, że u kobiet fizjologiczny poziom estradiolu, progesteronu i gonadotropiny kosmówkowej stymuluje apoptozę limfocytów CD8⁺ i hamuje apoptozę limfocytów CD4⁺ w pierwszym trymestrze ciąży, natomiast w trzecim trymestrze programowana śmierć obwodowych limfocytów T jest hamowana (18). Z badań tych wynika ponadto, że wpływ hormonów płciowych na apoptozę komórek układu immunologicznego w przebiegu ciąży zależy ściśle nie tylko od rodzaju wrażliwych komórek, ale także od ich aktywności.

Apoptoza neutrofilów

W warunkach fizjologicznych wielkość puli krążących neutrofilów zależy od wytwarzania tych komórek w szpiku i od ich apoptozy. Proces ten odgrywa ważną rolę w regulowaniu długości życia neutrofilów, które nie biorą udziału w procesie zapalnym, jak również w hamowaniu reakcji zapalnej (19). Neutrofile krążące znajdują się w stanie spoczynku i są metabolicznie nieaktywne. Do ich pobudzenia dochodzi po odebraniu sygnału chemicznego płynącego z miejsca zapalenia i/lub w wyniku adhezji do komórek śródbłonka naczyniowego. Aktywacja neutrofilów zachodzi więc jeszcze we krwi. Neutrofile, które nie zostały pobudzone po kilku godzinach życia giną na drodze apoptozy. Proapoptotycznie działa m.in. TNF- α i enzymy proteolityczne, natomiast hamująco na apoptozę neutrofilów działają: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ , czynniki wzrostu i proces adhezji. W miejscu zapalenia neutrofile, które uległy apoptozie są fagocytowane przez miejscowe makrofagi (19).

Rola apoptozy w procesach patologicznych

W złożonych procesach programowanej śmierci komórek może dochodzić do zaburzeń będących skutkiem np. mutacji genów białek uczestniczących w tym procesie lub z upośledzoną ich interakcją podczas trwania apoptozy. Wadliwa apoptoza towarzyszy patomechanizmom wielu chorób, w tym przewlekłym zapaleniom (20).

Apoptoza w zakażeniach

Wiadomo, że charakter procesu zapalnego zależy m.in. od rodzaju patogenu, który wtargnął do organizmu. Czynniki zakaźne można też podzielić na działające proapoptotycznie i antyapoptotycznie.

Chlamydie należą do czynników chorobotwórczych, które hamują przebieg apoptozy i w ten sposób zapewniają sobie przeżycie w komórkach gospodarza (21, 22). Jest to możliwe m.in. dzięki stymulacji wytwarzania IFN- γ w trakcie zakażenia oraz modulacji ekspresji receptorów powierzchniowych komórek. W eliminacji zakażenia tymi drobnoustrojami istotną rolę odgrywa TNF- α , czynnik ten wyzwała apoptozę zarówno komórek zakażonych, jak i zdrowych. Jednocześnie istnieje podejrzenie, że nieprawidłowej apoptozie zakażonych chlamydiami komórek może towarzyszyć uwalnianie tych drobnoustrojów do przestrzeni międzykomórkowych, co tym samym przedłuża czas trwania zakażenia (21). Rozregulowanie naturalnej apoptozy prowadzi do szerzenia się zakażenia i nasilenia odpowiedzi przeciwzapalnej, czego konsekwencją jest większe uszkodzenie zakażonych tkanek.

Rickettsia rickettsii, czynnik etiologiczny gorączki Gór Skalistych, należy także do wewnątrzkomórkowych patogenów modulujących przebieg apoptozy (23). Wykazano, że drobnoustrój ten aktywuje transkrypcję jądrowego czynnika kappa B (NF- κ B; nuclear factor- κ B), który zwiększa syntezę białka Bcl-2 i tym samym wyklucza aktywację kaskady kaspaz prowadzącej do śmierci komórek (23). Supresyjne oddziaływanie na apoptozę neutrofilów w przebiegu zakażenia stwierdzono w badaniach u suk z ropomaciczem. Sanok i wsp. wykazali, że u suk zdrowych programowana śmierć dotyczy ok. 54% neutrofilów krążących, natomiast u suk z ropomaciczem – około 24% (24).

W patogenezie licznych jednostek chorobowych istotną rolę odgrywa też stymulacja procesów apoptotycznych. Wiele badań z zakresu apoptozy w przebiegu chorób bakteryjnych dotyczy zakażeń wywołanych przez *Helicobacter pylori* u ludzi (25, 26). Drobnoustrój ten może zakłócać naturalną równowagę pomiędzy procesami proliferacji i programowanej śmierci komórek nabłonka błony śluzowej żołądka. Poprzez nasilenie apoptozy przyczynia się do powstawania ubytków, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju choroby wrzodowej. Nasilenie apoptozy towarzyszy też innym poważnym chorobom bakteryjnym. Obserwuje się je np. w przebiegu gruźlicy czy bakteryjnego zapalenia opon mózgowych (27, 28). *Mycobacterium tuberculo-*

sis indukuje apoptozę monocytów, makrofagów i komórek nabłonka oddechowego (28), natomiast *Streptococcus pneumoniae*, czynnik etiologiczny zapalenia opon mózgowych – apoptozę neuronów (27).

Apoptoza odgrywa istotną rolę także w chorobach pasożytniczych. W badaniach *in vitro* nad *Neospora caninum* wykazano, że wzrost wytwarzania IFN- γ w przebiegu zakażenia tym pasożytem jest skorelowany ze wzrostem ekspresji FasL i spadkiem wytwarzania Bcl-2 przez zakażone komórki, czego konsekwencją jest ich nasilona apoptoza (29).

Długotrwałe zapalenia towarzyszą wielu zakażeniom wirusowym. Wirusy w różny sposób wpływają na przebieg apoptozy. Programowana śmierć komórek często jest wykorzystywana przez organizm gospodarza jako przeciwwirusowy mechanizm obronny, gdyż podczas apoptozy degradacji ulegają białko i kwasy nukleinowe zarówno komórki, jak i wirusa, który do niej wtargnął. Wykazano, że niektóre wirusy mogą hamować apoptozę poprzez kodowanie białek unieczyniających kaspazy. Wszystkie wirusowe inhibitory kaspaz należą do rodziny serpin – serynowych inhibitorów proteaz (20). Wykazano, że na przykład wirus krowianki indukuje inhibitor kaspaz – białko crmA, natomiast bakulowirus – p53, a w przebiegu zakażenia wirusem Epsteina-Barr dochodzi do hamowania apoptozy pośrednio przez inaktywację białka Bik (29).

W hamowaniu apoptozy dużą rolę odgrywają też wirusowe, krótkołańcuchowe, rozpuszczalne białka blokujące komórkowe receptory powierzchniowe (np. TNFR, IFN- γ R) biorące udział w przekazywaniu sygnału śmierci. Antyapoptotyczne oddziaływanie wirusa stwierdzono też w niektórych badaniach nad zakażeniem wirusem nosówki u psów (CDV – canine distemper virus) (31). Takim wpływem wirusa na komórki gospodarza próbowano tłumaczyć przetrwały charakter większości zakażeń CDV. Jednak, jak wynika z innych prac na ten temat, hamowanie apoptozy nie zawsze przeważa nad jej stymulacją. Moro i wsp. w trakcie doświadczeń nad zakażeniami CDV stwierdzili nasiloną apoptozę komórek ośrodkowego układu nerwowego (32). Takie obserwacje skłoniły ich do sformułowania wniosku, że CDV poprzez indukowanie apoptozy przyczynia się do powstawania licznych ognisk demielinizacji w układzie nerwowym psów w przebiegu nosówki. Z kolei Schobesberger i wsp. twierdzą, że tego rodzaju zmiany nie są bezpośrednią konsekwencją uszkodzenia bądź programowanej śmierci komórek. Badacze ci sugerują, że morfologiczne zmiany w tkance

nerwowej (dotyczące przede wszystkim oligodendrocytów) wynikają z niewyjaśnionych dotąd mechanizmów (33).

Nie ulega jednak wątpliwości, że CDV pośrednio i bezpośrednio indukuje nasiloną apoptozę limfocytów, co prowadzi do zmniejszenia ich liczby i w rezultacie immunosupresji w ostrej i podostrej postaci nosówki (34, 35). Wykazano, że taki sam wpływ na limfocyty wywiera wirus wścieklizny. Opisano zanik śledziony i grasicy u myszy zakażonych doświadczalnie tym wirusem (36). Bauder i wsp. (37) prowadzili doświadczenia nad programowaną śmiercią komórek w przebiegu panleukopenii i parwowirozy. Badacze ci stwierdzili nasiloną apoptozę komórek nabłonkowych, limfocytów i makrofagów w układzie pokarmowym psów i kotów zakażonych parwowirusem. Wywnioskowano, że znaczne uszkodzenia nabłonka jelitowego w przebiegu parwowirozy wynikają przede wszystkim z proapoptotycznego oddziaływania wirusa.

W ostatnich latach wiele doświadczeń prowadzonych jest nad zakażeniami ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV – human immunodeficiency virus). W przebiegu zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS – acquired immunodeficiency syndrome) nasilenie apoptozy dotyczy wszystkich komórek zakażonych HIV, które wykazują nasiloną ekspresję Fas i wzmożoną wrażliwość na Fas – zależną apoptozę, co sugeruje dominującą rolę apoptozy w postępującej destrukcji układu immunologicznego (19). Ważnymi czynnikami nasilającymi ekspresję Fas i FasL są niektóre antygeny HIV: białka wirusowe gp 120 i produkty genu TAT. HIV aktywuje ponadto syntezę białka p53, co prowadzi do wypływu cytochromu c oraz mitochondrialnego czynnika aktywującego apoptozę (AIF – apoptosis inducing factor) z mitochondriów i aktywacji programu śmierci także drogą mitochondrialną. Wirus ten upośledza także syntezę przez limfocyty Th1 cytokin, wykazujących działanie hamujące apoptozę, np. IL-2, IL-12. Badacze sugerują też, że wskaźnik apoptozy limfocytów T może korelować z rozwojem AIDS (19).

Dotychczas w większości badań nad apoptozą u zwierząt stwierdzono przede wszystkim stymulujący wpływ wirusów na procesy programowanej śmierci komórek. Wiadomo, że tak oddziałuje wirus niedoboru odporności małp (SIV – simian immunodeficiency virus), który jest powszechnie wykorzystywany jako model doświadczalny w badaniach nad HIV i AIDS (38). Nasilenie apoptozy komórek gospodarza obserwuje się w przebiegu zakażenia wirusem pomoru afrykańskiego świń (ASFV – african swi-

ne fever virus), czy lentiwirusem visna-maedi u owiec (39, 40). Oba wirusy indukują procesy apoptotyczne poprzez szlak mitochondrialny.

Do procesów patologicznych, w których istotną rolę odgrywa programowana śmierć komórek, zalicza się też choroby z autoagresji. Zarówno u ludzi, jak i u zwierząt z genetyczną predyspozycją, apoptoza może odgrywać istotną rolę w patomechanizmach chorób związanych z reakcją układu odpornościowego na własne antygeny. Liczne prace poświęca się reumatoidalnemu zapaleniu stawów u ludzi. W czasie tej choroby stwierdza się zaburzenia na różnych etapach apoptozy (41). W przewlekłym zapaleniu stawów stwierdza się obecność licznych granulocytów obojętnochłonnych w mazi stawowej. Neutrofile wydzielają enzymy proteolityczne, wolne rodniki tlenowe oraz inne czynniki prozapalne niszczące chrząstkę stawów. Usunięcie ze stawów granulocytów i makrofagów odbywa się na drodze apoptozy. Zaburzenia tego procesu nasilają degradację tkanek, przedłużają stan zapalny stawu (19). W chorobie tej wykryto obecność rozpuszczalnego białka Fas, co sugeruje, że hiperplazja maziówki stawów może być wynikiem upośledzonej funkcji receptorów Fas. Obserwowano wysoką ekspresję białka bcl-x₁, hamującego apoptozę, ponadto wykryto szereg mutacji genu p53 w komórkach błony maziowej, czym tłumaczy się patomechanizm reumatoidalnego zapalenia stawów (20).

Różnorodność czynników regulujących programowaną śmierć komórek wzbudza z oczywistych względów zainteresowanie onkologów. Wiele badań dotyczy apoptozy w tkankach i narządach objętych nowotworzeniem. Podejmuje się próby ingerencji w toczące się procesy nowotworowe poprzez modulowanie przebiegu apoptozy (42). Takie działania mają pośrednio umożliwić regulację wrażliwości komórek nowotworowych na leki, podnieść ich skuteczność i obniżyć toksyczność (17). Roli apoptozy w procesach nowotworowych poświęcona będzie kolejna część opracowania.

Podsumowanie

Programowana śmierć komórek jest procesem naturalnie równoważącym proliferację komórek, eliminuje komórki zbędne lub zmienione patologicznie, co zapewnia prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Zaburzenia w jej przebiegu mogą prowadzić do różnego rodzaju zmian morfologicznych narządów oraz nieprawidłowości w ich funkcjonowaniu.

Programowana śmierć komórki i jej mechanizmy regulacyjne stanowią przedmiot licznych prac doświadczalnych i przeglądowych. Apoptoza jest zjawiskiem dotyczącym każdej tkanki i każdego narządu. Zarówno w procesach fizjologicznych, jak i w patologicznych jest rodzajem śmierci komórki, której przebieg może być indukowany lub hamowany pod wpływem bodźców wewnętrznych i zewnętrznych. Wysoce prawdopodobna jest więc możliwość ingerencji w to zjawisko, co jest niezwykle ważne z punktu widzenia poszukiwań nowych środków i metod terapeutycznych.

Piśmiennictwo

- Radziszewska E.: Fizjologiczna rola apoptozy. *Post. Biol. Kom.* 1995, **22**, 247–263.
- <http://www.nobel.se/medicine/laureates/2002/press.html>
- Jacobson M.D., Weil M., Raff M.C.: Programmed cell death in animal development: *Cell*. 1997, **88**, 347–354.
- <http://www.acsurgicalcare.com/~browder/apoptosis.html>
- Jakóbsiak M., Gołąb J.: Morfologia układu limfatycznego. W: Immunologia, Jakóbsiak M. (wyd.), Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002, s. 7–24.
- Testa U.: Apoptotic mechanisms in the control of erythropoiesis: *Leukemia* 2004, **18**, 1176–1199.
- Yajima N., Sakamaki K., Yonehara S.: Age-related thymic involution is mediated by Fas on thymic epithelial cells. *Int. Immunol.* 2004, **16**, 1027–1035.
- Min H., Montecino-Rodriguez E., Dorshkind K.: Reduction in the developmental potential of intrathymic T cell progenitors with age. *J. Immunol.* 2004, **173**, 245–250.
- Salakou S., Tsamandas A.C., Bonikos D.S., Papapetropoulos T., Dougenis D.: The potential role of bcl-2, bax, and Ki67 expression in thymus of patients with myasthenia gravis, and their correlation with clinicopathologic parameters. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2001, **20**, 712–721.
- Lacher M.D., Siegenthaler A., Jager R., Yan X., Hett S., Xuan L., Sarer Laureu R.R., Dharmarajan A.M., Friis R.: Role of DDc-4/sFRP-4, a secreted frizzled-related protein, at the onset of apoptosis in mammary involution. *Cell Death Differ.* 2003, **10**, 528–538.
- Nilsen-Hamilton M., Liu Q., Ryon j., Bendickson L., Lepont P., Chang O.: Tissue involution and the acute phase response. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003, **995**, 94–108.
- Dahmoun M., Boman K., Cajander S., Westin P., Backstrom T.: Apoptosis, proliferation, and sex hormone receptors in superficial parts of human endometrium at the end of the secretory phase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, **84**, 1737–1743.
- Takamoto N., Leppert P.C., Yu S.Y.: Cell death and proliferation and its relation to collagen degradation in uterine involution of rat. *Connect Tissue Res.* 1998, **37**, 163–175.
- Salto T., Fukazawa Y., Kojima H., Ohta Y., Iguchi T.: Multiple mechanisms are involved in apoptotic cell death in the mouse uterus and vagina after ovariectomy. *Reprod. Toxicol.* 2003, **17**, 289–297.
- Fukazawa Y., Yamamura Y., Sato T., Iguchi T., Ohta Y.: Mode of cell death in the rat metrial gland during peripartum regression. *Anat. Rec.* 1998, **252**, 369–377
- Khong T.Y., Abdul Rahman H.: Bcl-2 expression delays postpartum involution of pregnancy-induced vascular changes in the human placental bed. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1997, **16**, 138–142.
- Hanecki R.: Zjawisko apoptozy i jego znaczenie w łagodnym rozroście gruczolu krokowego (BPH). http://www.borgis.pl/czytelnia/nm_urologia/01.php
- Shirshv S.V., Kuklina E.M., Yarin A.A.: Role of reproductive hormones in control of apoptosis of T-lymphocyte. *Biochemistry (Moscow)*. 2003, **68**, 470–475.
- Szpringer E., Lutnicki K.: Znaczenie apoptozy w wybranych chorobach w dermatologii. http://www.borgis.pl/czytelnia/nm_dermatologia/15.php
- Maślińska D.: Programowana śmierć komórki (apoptoza) w procesie zapalnym. http://www.borgis.pl/czytelnia/nm_reumatologia/02.php
- Perfettini J.L., Hospital V., Stahl L., Jungas T., Verbeke P., Ojcius D.M.: Cell death and inflammation during infection with the obligate intracellular pathogen, Chlamydia. *Biochimie* 2003, **85**, 763–769.
- Fischer S.F., Hacker G.: Characterization of antiapoptotic activities of Chlamydia pneumoniae in infected cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003, **1010**, 565–567.
- Joshi S.G., Francis C.W., Silverman D.J., Sahni S.K.: NF-kappaB activation suppresses host cell apoptosis during Rickettsia rickettsii infection via anti-apoptotic proteins. *FEMS Microbiol. Lett.* 2004, **234**, 333–341.
- Sano J., Oguma K., Kano R., Tsumagari S., Hasegawa A.: Decreased apoptotic polymorphonuclear leucocyte rate in dogs with pyometra. *J. Vet. Med. Sci.* 2004, **66**, 103–105.
- de Freitas D., Urbano M., Goulao M.H., Donato M.M., Baldaia C., Martins M.I., Souto P., Gregorio C., Figureiredo P., Gouveia H., Romazinho J.M.: The effect of Helicobacter pylori infection on apoptosis and cell proliferation in gastric epithelium. *Hepatogastroenterology* 2004, **51**, 876–882.
- Fukui H., Franceschi F., Penland R.L., Sakai T., Sepulveda A.R., Fujimori T., Terano A., Chiba T., Genta R.M.: Effects of Helicobacter pylori infection on the link between regenerating gene expression and serum gastrin levels in Mongolian gerbils. *Lab. Invest.* 2003, **83**, 1777–1786.
- Gianinazzi C., Grandgirard D., Simon F., Imboden H., Joss P., Tauber M.G., Leib S.L.: Apoptosis of hippocampal neurons in organotypic slice culture models: direct effect of bacteria revisited. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2004, **63**, 610–617.
- Gil D.P., Leon L.G., Correa L.I., Maya J.R., Paris S.C., Garcia L.F., Rojas M.: Differential induction of apoptosis and necrosis in monocytes from patients with tuberculosis and healthy control subjects. *J. Infect. Dis.* 2004, **189**, 120–128.
- Nishikawa Y., Mishima M., Nagasawa H., Igarashi I., Fujisaki K., Otsuka H., Mikami T.: Interferon-gamma-induced apoptosis in host cells infected with Neospora caninum. *Parasitology*. 2001, **123**, 25–31.
- Saikumar P., Dong Z., Weinberg J.M., Venkafachalam M.A.: Apoptosis. *Am. J. Med.* 1999, **107**, 486–502.
- Nishi T., Tsukiyama-Kohara K., Togashi K., Kohriyama N., Kai C.: Involvement of apoptosis in syncytial cell death induced by canine distemper virus. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2004, **27**, 445–455.
- Moro L., Martins A.S., Alves C.M., Santos F.G.A., Del Puerto H.L., Vasconcelos A.C.: Apoptosis in the Cerebellum of dogs with distemper. *J. Vet. Med.* 2003, **50**, 221–225.
- <http://www.celldeath-apoptosis.org/disc/00000090.htm>
- Moro L., de Sousa Martins A., de Moraes Alves C., de Araujo Santos F.G., dos Santos Nunes J.E., Carneiro R.A., Carvalho R., Vasconcelos A.C.: Apoptosis in canine distemper. *Arch. Virol.* 2003, **148**, 153–164.
- Kumagai K., Yamaguchi R., Uchida K., Tateyama S.: Lymphoid apoptosis in acute canine distemper. *J. Vet. Med. Sci.* 2004, **66**, 175–181.
- Kasempimpolporn S., Tirawatnpong T., Saengseesom W., Nookhai S., Sitprija V.: Immunosuppression in rabies virus infection mediated by lymphocyte apoptosis. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2001, **54**, 144–147.
- Bauder B., Suchy A., Gabler C., Weissenbock H.: Apoptosis in feline panleukopenia and canine parvovirus enteritis. *J. Vet. Med. Infect. Dis. Vet. Public Health.* 2000, **47**, 775–784.
- Bouzar A.B., Villet S., Morin T., Rea A., Genestier L., Guiguen F., Garnier F., Garnier C., Mornex J.F., Narayan O., Chebloune Y.: Simian immunodeficiency virus Vpr/Vpx proteins kill bystander noninfected CD4+ T-lymphocytes by induction of apoptosis. *Virology* 2004, **326**, 47–56.
- Dixon L.K., Abrams C.C., Bowick G., Goatley L.C., Kay-Jackson P.C., Chapman D., Liverani E., Nix R., Zhang F.: African swine fever virus proteins involved in evading host defence systems. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2004, **100**, 117–134.
- Bellet V., Delebasse S., Bosgiraud C.: Visna/maedi virus-induced apoptosis involves the intrinsic mitochondrial pathway. *Arch. Virol.* 2004, **149**, 1293–1307.
- Borrelli J.J., Ricci W.M.: Acute effects of cartilage impact. *Clin. Orthop.* 2004, **423**, 33–39.
- Petak I., Houghton J. A.: Shared pathways: death receptors and cytotoxic drugs in cancer therapy. *Pathol. Oncol. Res.* 2001, **7**, 95–106.