

APOPTOZA ȘI CONCEPTUL DE MOARTE CĒLULARĂ ÎN CURSUL DEZVOLTĂRII, ÎN PATOLOGIE ȘI TERAPIE

IV. Moartea celulară ca proces fiziologic

V.A. Voicu*, M.E. Hinescu**, R. Alexandrescu***, Z. Mărculescu***, A. Mincu***

1. Moartea celulară programată în edificarea arhitecturii tisulare

- 1.1. Sistemul nervos
- 1.2. Aparatul cardiovascular
- 1.3. Glande endocrine
- 1.4. Sângele și organele hematopoietice
- 1.5. Aparatul uro-genital
- 1.6. Sistemul osos
- 1.7. Alte organe

2. Sinuciderea celulară în homeostazia organismului adult

3. Bibliografie

REZUMAT

Al patrulea articol din seria referatelor generale asupra apoptozei examinează pe scurt modalitățile de participare a morții celulare fiziologice la realizarea și menținerea stării de diferențiere a diverselor tipuri de celule, în condițiile fiziologice. Procesul morții celulare este astfel abordat ca un proces determinat genetic, cu semnificație fiziologică, aflat în opoziție cu procesul de mitoză, din perspectiva reglării dimensiunilor tisulare. Sunt discutate sumar, de asemenea, implicațiile terapeutice ale alterărilor programelor de morfogeneză cât și noile concepții terapeutice ce se conturează, pornind de la premiza că manipularea apoptozei poate deveni, în anumite condiții, un instrument terapeutic de valoare.

Cuvinte cheie: moarte celulară programată, embriogeneză.

ABSTRACT

Apoptosis and Cell Death Concept in Development, Pathology and Therapy IV Cell Death as a Physiological Process.

In this fourth report concerning apoptosis we review some recent data regarding the involvement of programmed cell death in the achievement and maintenance of the differentiation state for various tissues. How individuals can maintain a relatively constant number of cells in physiological conditions is also examined. Cell death is therefore examined as a genetically determined, physiologically meaningful process and playing an opposite role to mitosis in tissue size regulation. We also briefly discuss the significance of mammalian morphogenesis programs from the therapeutical point of view. Apoptosis manipulation as an instrument in the development of new therapeutic strategies is shortly summarized.

Key words: programmed cell death, embriogenesis.

1. Moartea celulară programată în edificarea arhitecturii tisulare

Moartea unor celule individuale sau a unor grupuri de celule participă, cu funcții diferite, în toate etapele majore

ale dezvoltării (fig. 1). Semnificația și amploarea participării morții celulare la edificarea arhitecturii tisulare, la organisme vertebrate, au fost pentru prima oară analizate de Glucksman, în 1951 (Gluckman A., Cell deaths in normal vertebrate ontogeny, Biol. Rev. 26:59-86).

* Prof. Dr. Victor A. Voicu, Șeful Catedrei de Toxicologie Clinică, U.M.F. „Carol Davila” - Centrul de cercetări științifice medico-militare

** Dr. M.E. Hinescu, Catedra de Histologie și Biologie celulară, U.M.F. „Carol Davila” - Centrul de cercetări științifice medico-militare

*** Dr. R. Alexandrescu, cerc. st. Z. Mărculescu, biol. A. Mincu, Centrul de cercetări științifice medico-militare

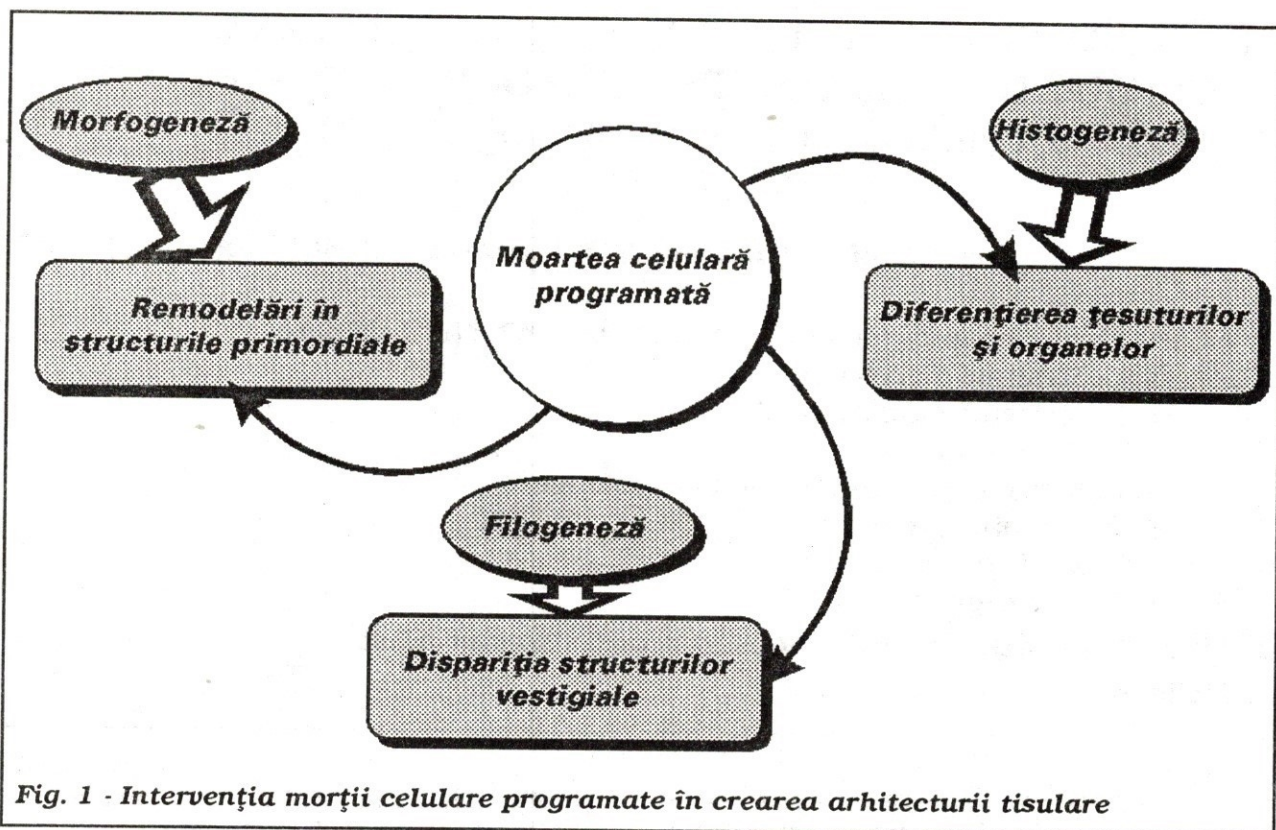


Fig. 1 - Intervenția morții celulare programate în crearea arhitecturii tisulare

Mecanismele ce dictează (și uneori diferențiază) autodistrucția celulelor în aceste etape au început a fi examinate de puțin timp.

În cursul dezvoltării normale, la nematodul *Caenorhabditis elegans*, 131 din totalul de 1090 de celule mor prin apoptoză (8). Informațiile obținute în experimentele pe aceste organisme inferioare au fost urmate de cercetări ce și-au propus să determine în ce măsură organisme mai evoluate păstrează mecanisme similare în cursul dezvoltării lor.

Morfogeneza tisulară este în prezent abordată ca un proces complex la care participă structurile de adeziune (joncțiunile celulare și moleculele de adeziune), membranele bazale, citoscheletul celular, unii receptori membranari, condensarea și compactarea celulelor, rearanjamentele celulelor, precum și răspândirea și/sau migrarea dar și (auto)eliminarea celulelor în exces. Adeziunea, motilitatea celulelor, migrarea, proliferarea sau moartea celulelor sunt inițiate de cooperarea între molecule semnal, receptori, citoschelet și căi intricate de semnalizare transmembranară (6, 15).

În cele ce urmează, vom examina sumar în ce mod fenomenul morții celulare fiziologice contribuie la realizarea și menținerea stării de diferențiere a diverselor tipuri de țesuturi și la păstrarea homeostaziei numărului de celule în condiții fiziologice (fig. 1).

1.1. Sistemul nervos

Numărul celulelor nervoase ce mor în cursul dezvoltării sistemului nervos a fost estimat la circa 50% din totalul celulelor ce iau naștere prin neurogeneză (24, 29, 47).

Există deja un număr considerabil de date experimentale ce au probat faptul că moartea acestor celule se derulează,

având toate caracterele morfologice și biochimice ale apoptozei, deja descrise anterior.

Momentele și/sau regiunile din sistemul nervos în care procesele de moarte celulară programată intervin activ pentru edificarea citoarhitecturii deosebit de complexe au început a fi examinate în detaliu (2, 5, 17, 29). Din punct de vedere practic însă, mai semnificative sunt progresele înregistrate în înțelegerea mecanismelor prin care aceste celule sunt eliminate. Mai mult, introducerea tehnicilor de transplant intracerebral a unor celule, coroborate cu tehnicile de transfer de material genetic ar putea reprezenta premisele unor tipuri de abordare terapeutică pe care, în urmă cu câțiva ani, comunitatea științifică nu le examina nici măcar la nivel ipotetic (26, 42).

Competiția pentru mesaje de supraviețuire reprezentate de factori neurotrofici (de tipul „Nerve Growth Factor“, NGF) reprezintă mecanismul principal prin care populația neuronală este adaptată la dimensiunile populațiilor celulare cărora le asigură inervația (35, 36, 46).

Un aspect fundamental al participării morții celulare în generarea arhitecturii S.N.C. o reprezintă existența unor **perioade critice** în cursul dezvoltării, în care absența unor factori trofici de supraviețuire, declanșează moarte celulară prin apoptoză (30). Absența aceluiași factori, înainte sau după perioada critică, nu alterează viabilitatea aceluiași celule. Explicația rezidă în afinitatea particulară a factorilor trofici (neurotrofină sau NGF) pentru mai multe tipuri de receptori (a fost sugerată o asemănare cu alți neurotransmițători, de exemplu acetilcolina) (10).

1.2. Aparatul cardiovascular

Există relativ puține date referitoare la natura morții cardiomiocitelor, în timpul embriogenezei. Evaluarea acestor

date este complicată de rapiditatea cu care au loc fenomenele de remodelare tisulară (40). În cursul dezvoltării embrionare la șobolan, în bulbul cardiac (bulbus cordis) au fost identificate, între zilele 14 și 16 (de evoluție intraembrionară), trei tipuri de celule mezenchimale: unele angajate în apoptoză, alte celule ce fagocitează ceea ce rămâne din prima categorie și un ultim tip de celule, care nu participă la nici unul dintre procese. Evaluarea în termeni cantitativi a acestui proces este dificilă datorită rapidității cu care celulele mezenchimale fagocitează corpii apoptotici (41).

O altă serie de date se referă la miocitele urmărite în cursul maturării postnatale, pornind de la observația că, la naștere, numărul miocitelor și nivelul sintezei ADN-ului sunt identice în ambii ventriculi. În intervalul cuprins între prima și a 21-a zi după naștere, s-au detectat niveluri semnificativ mai mari ale numărului de celule ce poartă caracteristicile apoptozei, la nivelul ventriculului drept. După ziua a 21-a de la naștere, fenomenul încetează. De aceea, s-a sugerat că moartea celulară ar participa activ în remodelarea miocardului după naștere (43).

Interesul pentru înțelegerea mecanismelor de **angiogeneză și vasculogeneză** este generat de participarea acestora la dezvoltarea embrionară normală, în cele mai variate țesuturi, cât și de participarea celor două procese la procesele de cicatrizare, cele inflamatorii sau la asigurarea nutriției celulelor tumorale (12, 23, 28, 45). Vasculogeneza este definită ca modalitatea de edificare a unei rețele primitive vasculare, din precursori mezenchimali multipotențiali, iar angiogeneza ca proliferarea vasculară ce are ca punct de plecare capilarele preexistente.

Studiile efectuate în etape inițiale ale dezvoltării embrionare (la găină) au evidențiat rolul cu totul particular al integrinei $\alpha v/\beta 3$ în angiogeneză. Antagoniștii acestei integrine pot bloca procesul de angiogeneză, prin capacitatea lor de a promova moartea celulară programată în vasele pe cale de formare (27).

Analiza acestor date, corelată cu cele referitoare la funcțiile factorilor de creștere sintetizați de celulele endoteliale (TGF α și β , TNF α , PDGF, EGF, FGF, VEGF) și ale receptorilor cu proprietăți tirozin-kinazice, permit numeroase speculații asupra abordării terapeutice viitoare, în afecțiuni în care apare o angiogeneză anormală: maladia neoplazică, retinopatia diabetică, artrita reumatoidă sau psoriazis (8, 9, 27).

1.3. Glande endocrine

Cercetările asupra apoptozei în sistemul endocrin s-au realizat cu precădere la nivelul gonadelor (testicul și ovar) și glandelor suprarenale. Informații asupra celorlalte glande endocrine sunt limitate (19).

Celulele epitelului germinativ testicular în exces sunt eliminate atât în cursul dezvoltării embrionare cât și în timpul vieții adulte pe perioada spermatogenezei. Experimental s-a demonstrat că fie deprivarea de gonadotrofine, fie tratamentul cu antagoniști ai acestora duce la fragmentarea ADN-ului și la apariția modificărilor morfologice caracteristice apoptozei. Celulele Sertoli și Leydig nu au fost afectate. Datele arată că gonadotrofinele reprezintă factori de supraviețuire pentru celulele epitelului testicular.

Atrezia foliculilor ovarieni și luteoliza sunt mediate de mecanisme ce au caracterele morfo-biochimice ale apoptozei.

Astfel, peste 99% din foliculii ovarieni sunt eliminați prin acest tip de moarte celulară. Apare evident că este necesar ca unul sau mai multe mecanisme să participe la luarea deciziei ca un folicul să se maturizeze sau să devină atrezic. Mesajele specifice pe care le primesc foliculii individuali aflați în momente diferite de maturare pentru a-și urma programul de dezvoltare sau pentru a activa programul de autodistrugere (1).

Din totalul celor 3814 articole referitoare la apoptoză, indexate pe Medline, în primele nouă luni ale anului 1997, unul singur se referea la apoptoza la nivelul glandelor suprarenale. Acest studiu stabilea faptul că rata apoptozei în contextul suprarenalei este de circa 20% (48).

Referitor la numărul de celule din suprarenale în cursul dezvoltării, există date ce atestă faptul că, la om, în prima săptămână după naștere are loc o remodelare semnificativă a suprarenalelor, însoțită de moartea celulelor în exces. ACTH-ul pare a fi singurul hormon hipofizar care modulează moartea celulelor cortexului suprarenal *in vivo* (48).

1.4. Sângele și organele hematopoietice

Datele referitoare la sânge și organele hematopoietice au fost obținute în principal prin cercetări de laborator, în care celulele hematopoietice normale au fost menținute *in vitro* în prezența unor factori de creștere (25).

Celulele mieloidale normale își pierd capacitatea de proliferare și își activează programul de moarte celulară atunci când sunt menținute în cultură, în absența unor citokine (ce includ „factori de stimulare a coloniilor“ și interleukine). Activarea acestui program a fost demonstrată drept conduită implicită nu numai pentru celulele hematopoietice progenitoare ci și de-a lungul întregului program de diferențiere către stadiul matur, pentru eozinofile și macrofage (25) chiar la precursorii ai unor celule leucemice. Variațiile concentrației de eritropoietină determină amplitudinea fenomenului de apoptoză la nivelul precursorilor tardivi eritrocitari, controlând astfel volumul de celule roșii circulante (9).

Precursorii celulelor limfoide suferă pe parcursul dezvoltării un proces de „învățare“ pentru a dobândi capacitatea de discriminare între *non-self* și *self* (31).

Studii complexe, asupra cărora s-au publicat mai multe referate generale (16, 31, 38) au evidențiat faptul că atât celulele T autoreactive cât și clonele de celule B cu potențial autoreactiv sunt eliminate prin declanșarea morții celulare, la nivelul întregii clone (31). În prezent, sunt analizate mecanismele prin care moartea celulară este inițiată în aceste clone, căile de semnalizare, similitudinile și deosebirile în derularea programului de moarte celulară în limfocitele B și T. Cert este că în cursul ontogeniei sistemului imun până la 95% din celule sunt eliminate prin moarte celulară programată.

1.5. Aparatul urogenital

1.5.1. Rinichiul

Dezvoltarea parenchimului renal are loc ca urmare a diferențierii celulelor mezenchimale din metanefros, celule a căror conversie epitelială și diferențiere se află sub influența unor factori sintetizați la nivelul mugurelui ureteral (14). În absența acestor factori, celulele mezenchimale metanefrice intră în programul de moarte celulară prin apoptoză. Experimental, acest fapt a fost confirmat prin cultivarea *in vitro* a unor celule provenind din metanefros în prezența

(sau absența) acestor factori sintetizați de mugurele ureteral. Nu se cunoaște încă natura acestor factori de supraviețuire. Experimental însă, supraviețuirea și diferențierea celulelor mezenchimale pot fi obținute cu ajutorul neurotrofinei 3 sau a „factorului de dispersie” denumit și factorul de creștere a hepatocitelor (HGF). Mugurele ureteral sintetizează, probabil, mai mulți factori de creștere, iar supraviețuirea și diferențierea se realizează cu participarea căilor de semnalizare activate de aceștia, dar și a moleculelor de adeziune ce stabilesc legăturile cu matricea extracelulară.

În etapele finale ale dezvoltării, în segmentul cortexului nefrogenic se pot evidenția, în număr mare celule ce posedă caracterele celulelor apoptotice (7).

1.5.2. Vezica urinară

Acumularea urinei, pentru prima oară în lumenul vezicii urinare, în cursul dezvoltării embrionare, la șoarece, este însoțită de detașarea celulelor uroteliale superficiale. Aceasta are loc după ce, în prealabil, joncțiunile strânse dintre celulele vecine superficiale s-au desfășurat și un număr foarte mare de vezicule de endocitoză se formează. Faptul că detașarea celulelor uroepiteliale este însoțită de moartea celulelor prin apoptoză, sugerează faptul că există un program de dezvoltare în etape, în care moartea celulară este unul dintre participanți.

1.5.3. Prostata

Asupra importanței relative a apoptozei în procesul dezvoltării normale a prostatei există puține informații. Dintr-un număr total de 73 articole publicate în primele nouă luni ale anului 1997, referitoare la apoptoză în prostată, într-unul singur sunt prezentate date asupra dezvoltării „normale”, la animale transgenice, în care s-a exprimat gena bcl-2 (9) de origine umană. Expresia acestei gene a determinat o creștere a celularității atât la nivel epitelial cât și stromal.

1.6. Sistemul osos

În cursul embriogenezei, creșterea la nivelul oaselor lungi are loc prin creșterea cartilajelor epifizare. Proliferarea într-un spațiu limitat impune eliminarea unui număr echivalent de celule.

Deși este tentant de speculat că eliminarea celulelor în exces se face prin apoptoză, nu există date care să dovedească apoptoză în osul embrionar (18).

Evoluția osteoblastelor în exces, în cursul procesului de vindecare a unei leziuni osoase a fost examinată, pe animale de experiență, cărora li s-a produs (indus) o leziune osoasă standard. S-a observat o concomitență a procesului de vindecare cu o concentrare a corpiilor apoptotici, la momentul în care răspunsul de diferențiere a atins volumul maxim (20).

Cu toate acestea, argumente indirecte au condus la elaborarea unei teorii, conform căreia procesul de calcificare și creștere în țesutul osos s-ar realiza, cel puțin în parte, ca rezultat al sinuciderii condrocitelor hipertrofice, urmată de calcificare și creșterea oaselor lungi (18).

1.7. Alte organe

Moartea celulară programată participă la edificarea cito-arhitecturii complexe, în cele mai diferite regiuni ale organismului (39, 44). De la septurile interdigitale din perioada embrionară, până la structurile epiteliale (în exces)

de la nivelul palatului moale, conturarea formei definitive a diferitelor structuri tisulare devine posibilă prin auto-eliminarea unui mare număr de celule.

Deși există numeroase informații referitoare la cele mai variate aspecte ale apoptozei la nivelul intestinului, datele asupra participării morții celulare programate în dezvoltarea tubului digestiv sunt puțin abundente. Interesul, explicabil, de altfel, pentru înțelegerea aspectelor de patologie (cea proliferativă în special) aduc într-un plan secundar studiile asupra dezvoltării embrionare la nivelul sistemului digestiv (33, 34, 37). Ca aspect de dezvoltare, se poate menționa totuși faptul că resorbția țesuturilor în jurul dinților care erup implică mecanisme ale morții celulare programate.

La nivelul glandei mamare, are loc o proliferare a celulelor epiteliale ductale ce survine între zilele 25-28 ale ciclului menstrual, urmată, în cea de-a 28 a zi de moartea prin apoptoză a acestor celule. Tot de o manieră ciclică are loc proliferarea, urmată de îndepărtarea (via apoptoză), în fazele proliferative tardivă și cea menstruală, a celulelor endometrialului (9).

Post-implantare, celulele epiteliale din jurul blastocistului se autoelimină pentru a-l aduce într-o asociere mai strânsă cu stroma endometrială.

Un volum surprinzător de amplu de informații există referitor la rolul morții celulare în dezvoltarea analizatorului vizual. De la dezvoltarea fibrelor din cristalin (privită ca un tip particular de diferențiere prin apoptoză) la regresia vasculară sau dezvoltarea privilegiului imun ocular participarea morții celulare programată a fost examinată în diferite etape, pe variate organisme (21, 32).

2. Sinuciderea celulară în homeostazia organismului adult

Frecvența cu care celulele unui țesut sunt reinnoite pe parcursul existenței individului adult este variabilă de la țesut la țesut. Structuri ca sistemul nervos sau cordul au o rată restrânsă a eliminării celulelor prin apoptoză. În alte țesuturi, la care rata turnover-ului celular normal este relativ redusă (ficat, suprarenale, pancreas, glande salivare) poate fi identificat și chiar cuantificat cu oarecare precizie numărul (restrâns al) celulelor ce se elimină prin apoptoză, în unitatea de timp. În ficatul normal, spre exemplu, pot fi identificate 1-5 celule apoptotice la 10.000 de celule hepatice (37) în timp ce, în rinichi, unde rata proliferării celulare este redusă, pe secțiunile histologice pot lipsi cu desăvârșire celulele apoptotice (14).

O rată înaltă a proliferării, și implicit a autodistrucției tisulare, pot fi detectate în epiteliul intestinal sau ganglionii limfatici, de exemplu.

Epiteliul gastrointestinal a fost examinat în detaliu privind rata de reinnoire și participarea fenomenelor de moarte celulară programată (33) la nivelul intestinului subțire; cel mai adesea celulele apoptotice sunt localizate la nivelul vilozităților.

Granulocitele sunt eliminate din sânge, la adult, după câteva zile prin apoptoză (41). Similar, megacariocitele din măduva hematogenă, după ce eliberează din citoplasmă plachetele sanguine, se autoelimină prin același proces (9).

Aspecte legate de moartea celulelor imunocompetente în cursul elaborării unui răspuns imun au fost examinate în detaliu. S-a enunțat chiar ipoteza conform căreia celulele T se sinucid iar celulele B sunt indirect ucise, prin activarea

prin mesager a programului de autodistrugere (38).

Supraviețuirea compartimentului cheratinocitelor epidermice se află sub controlul unor mecanisme de reglare în care sfinngomieline și derivații săi, ceramidele, funcționează ca elemente cheie în menținerea unui echilibru între proliferare și diferențiere (13). Ciclul sfinngomielinei și generarea intracelular de ceramidă sunt în prezent examinate drept elemente de legătură potențiale între semnale extracelulare și procesul de eliminare a celulelor „nedorite” sau alterate din epiderm.

Datele prezentate încearcă să contureze o schiță asupra importanței pe care o are moartea celulară programată, ca proces fiziologic, pe de o parte în cursul embiogenezei și al dezvoltării, pe de alta, la adult, în menținerea relativ constantă a numărului de celule din organism.

În condițiile în care, la adult în fiecare oră mor câteva milioane de celule, apare evident ce consecințe pot avea în plan patologic alterarea mecanismelor ce mențin constant raportul dintre celulele care proliferază și cele care mor.

BIBLIOGRAFIE

1. AMSTERDAM A., SELVARAJ N.: Control of differentiation, transformation and apoptosis in granulosa cells by oncogenes, oncoviruses, and tumor suppressor genes, *Endocrine Rev.*, 1997, 18:435-461
2. ATABAY C., CAGNOLY C.M., KHARLAMOV E., IKONOMOVIC M.D., MANEV H.: Removal of serum from primary cultures of cerebellar granule neurons induces oxidative stress and DNA fragmentation: protection with antioxidants and glutamate receptor antagonists, *J. Neurosci. Res.*, 1996, 43:465-475
3. BINET J.L., MENTZ F., MERLE-BERAL H.: Apoptosis in blood diseases, *Hematol Cell Ther*, 1996, 38:253-264
4. BING O.H.L.: Hypothesis: apoptosis may be a mechanism for the transition to heart failure with chronic pressure overload, *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1994, 26:943-948
5. BREDESEN E.D.: Neural apoptosis, *Neurol. Progress*, 1995, 38:839-851
6. CHEN C.S., MRKSICH M., HUANG S., WHITESIDES G.M., INGBER D.E.: Geometric control of cell life and death, *Science*, 1997, 76:1425-1428
7. CHEVALIER R.L.: Growth factors and apoptosis in neonatal ureteral obstruction, *J. Am. Nephrol.*, 1996, 7:1098-1105
8. COHEN M.G.: Caspases: the executioners of apoptosis, *Biochem J.*, 1997, 326:1-16
9. CUMMINGS M.C., WINTERFORD C.M., WALKER N.I., Apoptosis, *Am. J. Surg. Pathol.*, 1997, 21:8-101
10. DECHANT G., BARDE Y.-A.: Signaling through the neurotrophin receptor p75NTR, *Curr. Op. Neurobiol.*, 1992, 7:413-418
11. FISHER J.L.: Neural precursor cells: applications for the study and repair of the central nervous system, *Neurobiol. Dis.*, 1997, 4:1-22
12. FUKAO H., UESHIMA S., OKADA K., MATSUO O.: The role of the pericellular fibriolytic system in angiogenesis, *Jpn. J. Physiol.*, 1997, 47:161-171
13. GEILEN C.C., WEIDER T.: Ceramide signalling regulatory role in cell proliferation, differentiation and apoptosis in human epidermis, *Arch. Dermatol. Res.*, 1997, 289:559-566
14. GOBE G.: Apoptosis in the mammalian kidney: incidence, effectors and melocular control in normal development and disease states, in: KAUFMAN S.H., (ed.). Pharmacological implications and therapeutic opportunities, *Advances in Pharmacol.*, Academic Press, 1997, vol.41, pp 369-380
15. GUMBINER M.B.: Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis, *Cell*, 1996, 84:345-357
16. HALL A.K.: Molecular interactions between G-actin, DNase I and the betathymosins in apoptosis: a hypothesis, *Med. Hypoth.*, 1994, 43:125-131
17. HEINTZ N.: Cell death and the cell cycle: a relationship between transformation and neurodegeneration?, *TIBS*, 1993, 18:157-159
18. KIM K.M.: Apoptosis and calcification, *Scanning Microscopy*, 1995, 9:1137-1178
19. KONTAGEORGOS G., KOVACS K.: Apoptosis in endocrine glands, *Endocrine Pathol.*, 1995, 6:257-265
20. LANDRY P., SADASIVAN K., MARINO A., ALBRIGHT J.: Apoptosis is coordinately regulated with osteoblast formation during bone healing, *Tissue and Cell*, 1997, 29:413-419
21. LANG R.A.: Apoptosis in mammalian eye development: lens morphogenesis, vascular regression and immune privilege, *Cell Death Diff.*, 1997, 4:12-20
22. LEE E., MIURA M., YOSHINARI M., IWAI H., KARIYA K.: Selective inhibition of dexamethasone-induced apoptosis in rat thymocytes by herbimycin A, *Biochem. Bioph. Res. Comm.*, 1994, 202:128-134
23. LESZCZYNSKI D., JOENVAARA S., FOEGH L.M.: Protein kinase C-alfa regulates proliferation but not apoptosis in rat coronary vascular smooth muscle cells, *Life Sci.*, 1996, 58:599-606
24. LO A.C., HOUENOU L.J., OPPENHEIM R.W.: Apoptosis in the nervous system: morphological features, methods, pathology and prevention, *Arch. Histol. Cytol.*, 1995, 58:139-149
25. LOTEM J., SACHS L.: Control of apoptosis in hematopoiesis and leukemia by cytokines, tumor suppressor and oncogenes, *Leukemia*, 1996, 10:925-961
26. MAILHOS C., HOWARD M.K., LATCHMAN S.D.: Heat shock proteins hsp90 and hsp70 protect neuronal cells from thermal stress but not from programmed cell death, *J. Neurochem.*, 1994, 63:1787-1795
27. MERENMIES J., PARADA F.L., HENKEMEYER M.: Receptor tyrosine kinase signaling in vascular development, *Cell Growth Diff.*, 1997, 8:3-10
28. MOCKX M.M., CAMBIER B.A., BORTIER H.E., DE MEYER G.R., DECLERCQ S.C., VAN CAUWELAERT P.A., BULTINCK J.: Foam cell replication and smooth muscle cell apoptosis in human saphenous vein grafts, *Histopathol.*, 1994 25:365-371
29. NERUSE I., KEINO H.: Apoptosis in the developing CNS, *Prog. Neurobiol.*, 1995, 47:135-155
30. NICOTERA P., LEIST M.: Energy supply and the shape of death in neurons and lymphoid cells, *Cell Death Diff.*, 1997, 4:435-442
31. OSBORNE B.A.: Apoptosis and the maintenance of homeostasis in the immune system, *Curr. Op. Immunol.*, 1996, 8:245-254
32. PAPERMASTER D.S.: Apoptosis of the mammalian retina lens, *Cell Death Diff.*, 1997, 4:21-28
33. POTTEN C.S., WILSON J.W., BOOTH C.: Regulation and significance of apoptosis in the stem cells of

- the gastrointestinal epithelium, *Stem Cells*, 1997, 15; 82-93
34. **PRITCHARD D.M., WATSON A.J.M.:** Apoptosis and gastrointestinal pharmacology, *Pharmacol. Ther.*, 1995, 72:149-169
35. **ROSS M.E.:** Cell division and the nervous system: regulating the cycle from neural differentiation to death, *Trends Neurosci.*, 1996, 19:62-68
36. **RUSH A.R., CHIE E., LIU D., TAFRESHI A., ZETTLER C., ZHOU XIN-FU:** Neurotrophic factors are required by mature sympathetic neurons for survival, transmission and connectivity, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1997, 24:549-555
37. **SCHULTE-HERMANN R., BURSCH W., LOW-BASELLI A., WAGNER A., BRASL-KRAUPP B.:** Apoptosis in the liver and its role in hepatocarcinogenesis, *Cell Biol. Toxicol.*, 1997, 13:339-348
38. **SCOTT D.W., GRDINA T., SHI Y.:** T cells commit suicide, but B cells murdered, *J. Immunol.*, 1996 156:2352-2356
39. **SHEARD M.A.:** Apoptosis update; to be, or not to be, and how arrange the latter, *Neoplasma*, 1997, 44:202-204
40. **SUZUKI H., WILDHIRT M.S., DUDEK R.R., NARAYAN K.S., BAILEY A.H., BING J.R.:** Induction of apoptosis in myocardial infarction and its possible relationship to nitric oxide synthase in macrophages, *tissue Cell*, 1996, 28:89-97
41. **TAKEDA K., YU Z-XI., NISHIKAWA T., TANAKA M., HOSODA S., FERRANS J.V., KASAJIMA T.:** Apoptosis and DNA fragmentation in the bulbus cordis of the developing rat heart, *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1996, 28:209-215
42. **TONG J.X., EICHLER M.E., RICH K.M.:** Intracellular calcium levels influence apoptosis in mature sensory neurons after trophic factor deprivation, *Exp. Neurol.*, 1996, 138:45-52
43. **UMANSKY R.S., TOMEI L.D.:** Apoptosis in the heart, in: **KAUFMANN S.H.** (ed.), Pharmacological implications and therapeutic opportunities, *Advances in Pharmacol.*, Academic Press, 1997, vol. 41, pp. 383-405
44. **UREN G.A., VAUX L.D.:** Molecular and clinical aspects of apoptosis, *Pharmacol. Ther.*, 1996, 72:37-50
45. **VARNER J.A., BROOKS P.C., CHERESH D.A.:** The integrin alphaV beta3: angiogenesis and apoptosis, *Cell Adhes. Comm.*, 1995, 3:367-374
46. **WALKINSHAW G., WATERS C.M.:** Neurotoxin-induced cell death in neuronal PC12 cells is mediated by induction of apoptosis, *Neurosci.*, 1994, 63:975-987
47. **WATERS C.N., MOSER W., WALKINSHAW G., MITCHELL I.J.:** Death of neurons in the neonata; rodent and primate globus pallidus occurs by a mechanism of apoptosis, *Neurosci.*, 1994, 63:881-894
48. **WOLHERSDORFER G.W., MARKX C., BROWN J.W., SHERNBAUM W.A., BORNSTEIN S.R.:** Evaluation of apoptotic parameters in normal and neoplastic human adrenal, *Endocr. Res.*, 1996 22:411-4119

RUJEOLA

Conf. dr. Madelena I. Drăgan
Ed. Viața Medicală Românească, București, 1998

Recent a apărut o monografie utilă tuturor specialităților medicale, adresându-se în special medicului de familie, pediatriilor și infecționiștilor.

Subiectul „Rujeola” este foarte bine ales, oportunitatea cercetării constând în faptul că morbiditatea și mortalitatea infantilă prin infecții a reprezentat și, mai ales, în prezent reprezintă, în țara noastră, o problemă de stringentă prioritate privind sănătatea publică.

În partea generală se face o amplă prezentare a problematicii complexe a rujeolei, așa cum se oglindește în literatura medicală de specialitate, din străinătate și de la noi din țară. În acest scop sunt folosite cca 300 de titluri, materialul bibliografic fiind selectat critic, reținându-se datele cele mai semnificative și actuale. Literatura medicală este adusă la zi, incluzând, totodată, și lucrări personale ale autoarei, efectuate în ultimii 30 ani, în cadrul Clinicii de boli infecțioase - Pediatrie „Colentina”, în care își desfășoară activitatea integrată, de cadru universitar.

Subliniem, mai ales, subcapitolul referitor la complicațiile neurologice ale rujeolei, care beneficiază de o trecere în revistă aproape exhaustivă.

Partea a doua a lucrării, cuprinzând cercetarea personală, începe cu prezentarea materialului studiat și a metodelor de lucru. Studiul se referă la un lot de 7532 cazuri de copii cu rujeolă, spitalizați în Clinica de boli infecțioase III „Colentina” pe o perioadă de 10 ani. Din acest lot, 5479 de copii au fost sub vârsta de 3 ani; restul de 2053 de cazuri au reprezentat lotul martor. Apreciem că lotul mare studiat a permis obținerea unor rezultate și concluzii semnificative statistic.

Metodologia cercetării a fost complexă și laborioasă: observații clinice, investigații paraclinice multiple, examene bacteriologice, serologice și anatomo-patologice în cazurile letale.

Rezultatele s-au axat pe parametri importanți: ponderea morbidității rujeolei față de alte boli transmisibile; starea de receptivitate; starea imunologică (dozare de anticorpi, imunograma); starea de nutriție; complicații și factori de prognostic; mortalitatea și analiza amănunțită a cazurilor determinate și favorizante ale sfârșitului letal.

Concluziile lucrării sunt limpez și edificatoare, aducând contribuții valoroase la problema studiată.

În ansamblu, lucrarea are un nivel științific, aducând un bogat aport personal, original, referindu-se la un lot foarte mare de copii. Din câte știm, cercetarea dnei Conf. dr. Madelena Drăgan este cea mai amplă din cele efectuate până în prezent, în țara noastră, având valențe teoretice și practice cu totul deosebite.

Lucrarea este redactată într-un stil concis, precis, științific, bucurându-se de o ilustrare grafică (tabele, desene, fotografii etc.) excepțională, fapt care facilitează urmărirea rezultatelor.

Rezultatele cercetării personale pot fi valorificate practic imediat, datele fiind utile în activitatea curativo-profilactică a rețelei de pediatrie, precum și medicilor de medicină generală.

Prof. dr. Mircea Angelescu