

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

V. Apoptoza în patologie (I)

V.A. Voicu*, M.E. Hinescu**, R. Alexandrescu***

1. Surprizele unei fatalități sau accidentele morții programate
2. Infecțiile virale și apoptoza
3. Refuzul sinuciderii sau accidentele apoptozei în sistemul imun
4. Apoptoza în patologia cardiovasculară
5. Apoptoza în patologia pulmonară
6. Moartea celulară în patologia aparatului excretor
7. Bibliografie

REZUMAT

Seria referatelor generale privind apoptoza continuă cu o prezentare sintetică a participării morții celulare (în mod normal, fiziologic) la instalarea unor leziuni în diferite sisteme și organe. Procesul morții celulare prin apoptoză este, astfel, abordat ca un proces potențial generator de leziuni, cu consecințe funcționale dintre cele mai diverse, în funcție de particularitățile țesuturilor în care survine. Alterările programelor de morfogeneză, au drept consecință apariția unor malformații, iar în perioada post-natală, inițierea anormală (sau, alteori, blocarea), sub efectul unor agenți patogeni, a programelor de autodistrucție celulară poate genera o patologie variată. Mecanismele variate și complexe sunt corelate cu apariția unor morți celulare „accidentale” sau, alteori, cu „supraviețuire în exces”. Aceste date sunt permanent corelate cu perspectivele terapeutice ce se conturează.

Cuvinte cheie: apoptoză, cord, rinichi, sistem imun, virus, calcificare.

ABSTRACT

Apoptosis and cell death concept in development, pathology and therapy.

V. Apoptosis in pathology (I)

This serial review concerning apoptosis continues, concisely presenting data regarding the involvement of cell death, in the development of various damages, in different systems and tissues. Cell death through apoptosis is, therefore, examined as a potential generator of pathology. From alterations in morphogenetic programs, (followed by malformations) to abnormal triggering (or, sometime, blocking) natural self-destruction programs, apoptosis does represent a keypoint in „accidental” cell death or, by contrast, in the survival of „unwanted” cells. These data are relevant from the perspective of developing new drug candidates.

Key words: apoptosis, heart, kidney, immune system, virus, calcification.

1. Surprizele unei fatalități sau accidentele morții programate

Impactul unui domeniu al cercetării asupra comunității medicale poate fi analizat în cele mai variate moduri. O astfel de analiză complexă, un adevărat model asupra felului în care poate fi evaluat stadiul cunoștințelor dintr-un teritoriu (în acest caz, moartea celulară) la un moment dat, a fost realizat recent de Garfield și Melino (9).

Fațetele acestui domeniu au fost evaluate, în termeni de statistică aplicați următoarelor direcții:

- evoluția în timp a numărului de articole publicate;
- evoluția impactului asupra comunității științifice;
- disciplinele cele mai „interesate” de domeniu;
- țările de origine a articolelor publicate;

- distribuția în diferitele reviste de specialitate;
- numărul citărilor articolelor;
- afilierea autorilor la instituții de cercetare;
- aspecte legate de finanțare;
- problemele de terminologie a domeniului.

Deși fiecare dintre aceste aspecte în parte ar merita o analiză separată, ne vom limita doar la preluarea unor date referitoare la aspectele financiare. Dacă în 1992, Institutul Național de Sănătate (N.I.H.) din S.U.A. finanța (pentru programele realizate în afara instituției) 78 de proiecte cu circa 12 milioane de dolari, an de an, sumele alocate aceluiași scopuri s-au dublat (9). Un calcul simplu duce la estimarea unei sume de circa 768 milioane dolari, alocate pentru anul 1998, de către o singură instituție, cercetărilor medicale asupra morții celulare. Aceeași tendință este consemnată pentru organismele de cercetare din Uniunea Europeană.

* 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 - Centrul de cercetări științifice medico-militare

Studiul citat face și un inventar al companiilor de biotehnologie *nou înființate*, al căror principal obiect de activitate este legat de moartea celulară programată (sau apoptoză); Apoptosis Technology Inc., IDUN Pharmaceutical, LXR Biotechnology, ONYZ Pharmaceuticals. Sunt, în plus, citate (în ordine alfabetică) un număr impresionant de companii farmaceutice cunoscute, care și-au creat grupuri de cercetare privind apoptoza: Bristol-Myers Squibb, Ciba-Geigy, Genetech, Glaxo, Hoechst-Roussel Pharmaceutical, Hoffman-La Roche, L'Oreal, Marrion Merrel Dow, Merck, Merck-Frosst, Oncor, Pfizer, Sandoz Pharmaceuticals, Schering-Plough, Wellcome Research Laboratories.

De ce sunt cele mai puternice instituții medicale de cercetare din lume și, în egală măsură, cele mai puternice companii farmaceutice, interesate de moartea celulelor prin apoptoză?

În locul unui răspuns simplu, cu acest referat general, începem trecerea în revistă a datelor de literatură referitoare la acele rezultate care dau dimensiunea pragmatică a „boom”-ului cercetărilor asupra morții celulare preprogramate: înțelegerea mecanismelor de apariție a unor boli și prefigurarea unor soluții terapeutice. Progresele sunt numeroase și dintre cele mai promițătoare.

Această trecere în revistă este, la rândul ei, bazată, în principal, pe articole de sinteză. De altfel, ar fi greu de imaginat o modalitate de lucru mai eficientă, ținând cont de faptul că în perioada 1980 - 1996 au fost publicate peste 20.000 de articole referitoare la moartea celulară și mai mult de 5.900 dintre acestea au în titlu cuvintele „moarte celulară” sau „apoptoză”.

Dincolo de participarea la menținerea homeostaziei celulare sub aspect numeric, apoptoza este un mecanism care, pentru organismele eucariote, reprezintă o modalitate de adaptare la circumstanțe în care supraviețuirea este pusă în pericol.

Astfel, în competiția pentru supraviețuire, eucariotele pot beneficia de moartea competitorilor dar și de moartea (programată) a propriilor sub-populații celulare. Accidentele acestui mecanism complex (al „morții pentru supraviețuire”) pot avea însă consecințe grave pentru organism. Ca o concluzie, se poate afirma că, deși este un proces pre-programat, moartea celulară prin apoptoză reprezintă adeseori, o fatalitate „surprinzătoare”.

1.1. Boli prin „insuficiența morții celulare” sau prin „creșterea supraviețuirii celulare”

Un număr tot mai mare de sinteze asupra apoptozei încearcă să abordeze aspecte ale patologiei din perspectiva unor alterări ale raportului dintre supraviețuirea și (auto)distrucția celulară. Este posibil ca în viitor, tratatele de anatomie patologică, să grupeze boli aparent fără nici o legătură, sub emblema aceluiași mecanism generic. Astfel, boala canceroasă, bolile autoimune sau unele infecții virale (cel puțin în parte, în perioadele de latență) sunt afecțiuni ce au în comun inhibiția sau întârzierea morții celulare prin apoptoză (20, 21).

1.2. Boli prin moarte celulară „în exces”

La polul opus tipului de patologie discutat mai sus se găsesc acele afecțiuni în care elementul comun pare a fi o rată excesivă a autodistrucției celulare: unele boli

neurodegenerative, sindroame mielo-displazice, leziunile provocate de ischemie și reperfuție cu localizare miocardică sau cerebrală), unele infecții virale (SIDA, sau formele fulminante ale unor hepatite virale, de exemplu), maladii provocate de substanțe toxice (hepatopatii, de exemplu). (10, 24).

2. Infecții virale și apoptoza

În celulele eucariote, printre modalitățile de protecție împotriva materialului genetic străin se numără și mecanismele de activare a morții celulare, în celulele infectate viral.

Sub acest aspect, există o deosebire fundamentală față de organismele procariote, la care absența plasmidelor (elemente genetice extracromozomiale care sunt capabile de replicare și propagare în mod autonom, în celule) duce la moartea bacteriilor în cauză, prin activarea unui program de moarte celulară programată. Asupra mecanismelor morții celulare programate bacteriene vom reveni într-un articol viitor, în care se vor aborda aspecte legate de implicațiile morții celulare în fenomenele toxice. Simplificat, bacteriile în care ascendenții sunt lipsiți de plasmide sunt ținta acțiunii unui sistem de proteine ce funcționează pe principiul „toxină-antidot”. Absența plasmidelor la descendenți lasă aceste celule fără „antidot”, și ele vor fi distruse, din interior, sub acțiunea toxinei (30).

La eucariote, în infecțiile virale, raporturile dintre agentul patogen și celulele gazdă pot fi examinate atât din perspectiva ciclului de viață al virusurilor, cât și din cea a ciclului de viață al celulelor gazdă.

Declanșarea rapidă a programului de autodistrucție (apoptoză) în celulele infectate reprezintă modalitatea naturală prin care organismul gazdă se protejează.

De aceea, cea mai mare parte a virusurilor au evoluat de o asemenea manieră încât foarte multe sunt, în prezent, purtătoare ale unor gene ce codifică proteine capabile să întârzie (sau chiar să blocheze) moartea celulelor infectate. Acest mecanism permite utilizarea aparatului de sinteză al celei gazdă pentru elaborarea proteinelor virale, un timp relativ îndelungat.

Tardiv, atunci când materialul viral a fost sintetizat în cantități mari, sunt transcrise proteinele virale ce participă activ la declanșarea programului de moarte al celei gazdă (23). Acest fapt explică datele experimentale, aparent contradictorii, referitoare la controlul viral al apoptozei, prezentate în **fig. 1**. Acțiunea pro sau anti-apoptoză a unor proteine codificate de virusuri este rezultatul transcrierii unor proteine diferite, funcție de ciclul de viață al populației virale.

Exemple ale alterărilor ce pot surveni în elaborarea răspunsului de adaptare, în cursul unor afecțiuni, sunt numeroase. Formele fulminante de hepatită virală au fost explicate prin activarea normală a ligandului Fas, exprimat pe suprafața limfocitelor citotoxice. *In vitro*, hepatocitele transformate de virusul hepatitic C sunt sensibile la inducerea apoptozei mediată de Fas (23).

2.1. Sinuciderea unor „body-guarzi” sau apoptoza și SIDA

Un exemplu cu totul particular al relației dintre celulele infectate viral și celulele organismului gazdă este prezent în cursul sindromului imunodeficienței dobândite (SIDA),

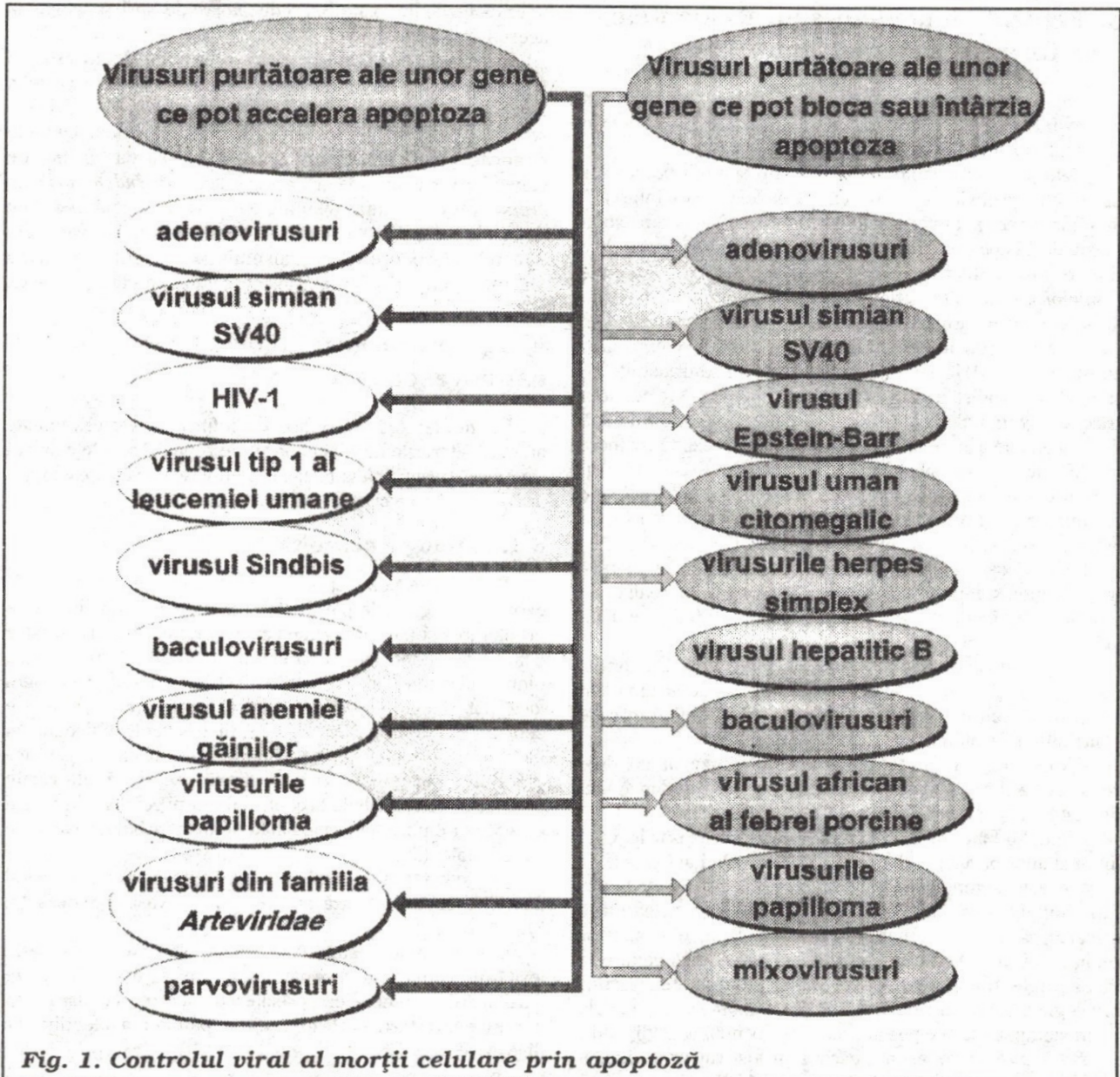


Fig. 1. Controlul viral al morții celulare prin apoptoză

provocat de virusul HIV-1.

Mecanismele implicate în controlul infecției cu HIV-1 sunt complexe și numeroase fațete ale acestora abia încep a fi cuantificate. Recent, s-a reușit stabilirea unei corelații între limfocitele T citotoxice-HIV-specifice și încărcarea plasmatică cu ARN viral (15).

Procesul prin care se produce scăderea populației de limfocite T este inducția apoptozei, provocată de celulele infectate. Factorul viral de transcriere Tat este capabil să modifice expresia ligandului Fas (FasL). Prin eliberarea unei cantități semnificativ mai mari a acestei molecule cu rol de „semnal de moarte” este determinată inducția apoptozei. Supra-expresia ligandului Fas, în celule infectate, poate duce chiar la inducția apoptozei și în celulele T neinfectate, aflate în vecinătatea celor infectate (23).

În plus, evoluția naturală a sindromului imunodeficient dobândit poate parcurge o etapă în care apar semnele

unui sindrom complex ce include demență, fenomene encefalitice și este însoțit de scăderea populației neuronale. Studii de anatomie patologică au demonstrat (atât la pacienți cu semne clinice de SIDA, cât și la persoane seropozitive, fără semne clinice) prezența, în creierul acestor pacienți a unui număr (proporțional cu gravitatea afecțiunii) de celule cu caracterele tipice ale apoptozei (1).

Ceea ce particularizează infecția cu HIV este tocmai transmiterea și activarea din direcție opusă a semnalelor de moarte: în loc ca mesajul de moarte să fie transmis dinspre celulele sistemului imun spre celulele infectate, semnalul se transmite invers, dinspre celulele infectate spre celulele care ar trebui să protejeze organismul.

Concentrații picomolare ale unui produs viral solubil, gp120, poate activ programul de moarte al limfocitelor T CD4+, consecința fiind depleția în timp a acestei populații de celule (21).

3. Refuzul sinuciderii sau accidentele apoptozei în sistemul imun

Bolile autoimune sunt examinate în prezent tot mai mult drept deficite în transducția semnalelor de moarte prin sistemul receptorilor membranari.

Maturarea limfocitelor T se află sub semnul proceselor de selecție pozitivă și negativă (14). Celulele T care migrează în timus și care pot interacționa cu moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC) exprimate în celulele timice sunt selectate pozitiv (*selecție pozitivă*). Soarta celulelor ce nu interacționează cu moleculele MHC din timus este să moară prin apoptoză. Pe de altă parte, celulele care reacționează intens cu antigenele proprii, complexate cu moleculele MHC sunt și ele eliminate (li se transmite un semnal de autodistrucție). Acest ultim fenomen este denumit *selecție negativă*. Se poate spune că pentru mai mult de 95% dintre celulele T care ajung aici, timusul reprezintă „camera morții” sau „scena sinuciderii”. Limfocitele T care trec în periferie vor suferi, la rândul lor un proces de selecție clonală, cu eliminarea clonelor ce interacționează cu antigene self exprimate în periferie (14, 17).

Participarea sistemului Fas (pentru detalii asupra transducției semnalului vezi ref. 28, fig. 1) la realizarea funcțiilor limfocitelor T a fost rezumată sintetic de Hug (11):

- după activarea de către antigen, limfocitele T exprimă FasL și Fas, și, prin consecință, ligandul Fas determină atât răspunsul „sinucigaș” cât și cel „fratricid”, ambele contribuind la atenuarea răspunsului imun;

- limfocitele T citotoxice induc apoptoza în celulele sensibile la ligandul Fas, iar mecanismul este independent de sistemul perforină/granzimă B;

- ligandul Fas (FasL) contribuie la realizarea privilegiului imun al unor organe (ochi, testicul). Expresia FasL în aceste organe este semnificativ mai mare decât în alte țesuturi. Funcțional, acest fapt are drept consecință prevenirea oricărui răspuns inflamator nespecific, la nivelul acestor regiuni, privilegiate imun. Mecanismul pare simplu: expresia în cantitate mare a FasL, de către celulele țesuturilor privilegiate imun, va determina inducția apoptozei în celulele imunocompetente (ce posedă receptori pentru acest ligand).

Bolile autoimune asupra cărora au fost raportate indicii referitoare la participarea unor alterări în derularea morții celulare sunt tot mai numeroase: lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, formele autoimune de diabet zaharat, unele boli inflamatorii ale tubului digestiv, unele boli limfoproliferative rare. Toate aceste afecțiuni au în comun o atenuare a susceptibilității limfocitelor de a se autoelimina prin apoptoză. Mecanismele particulare fiecărei afecțiuni sunt în curs de investigare și datele existente arată că numeroase aspecte ale morții celulare prin apoptoză sunt (încă) necunoscute (21).

Între afecțiunile examinate se află și diabetul zaharat insulino-dependent. În condiții experimentale, s-a dovedit că serul unor pacienți cu diabet de tip I conține imunoglobuline din clasa M, care pot determina activarea unor canale ionice de calciu, de tip L, în celule ce secretă insulină. Ca urmare, a creșterii masive a concentrației de calciu, ulterior, aceste celule devin purtătoare ale markerilor biochimici ai morții celulare programate (21). Rămâne ca aceste experimente să fie susținute de date suplimentare, care să demonstreze o relație cauzală între „supraviețuirea”

unor clone de limfocite B, producătoare de IgM și patogenia acestei forme de diabet (21).

În rezumat, moartea celulară în sistemul imun este un fapt banal, un instrument prin care se realizează selecția clonală și eliminarea clonelor autoreactive. Moleculele - semnale ce transmit mesajul de moarte pentru celulele nedorite pot fi privite ca *îndemnuri* sau ca *ordine* de sinucidere. Refuzul de a da curs acestor *îndemnuri* sau *ordine* are ca rezultat menținerea în viață a unor populații de celule *rebele*, care elaborează răspunsuri inadecvate (din punctul de vedere al organismului), sau chiar contrare funcțiilor generice ale tipurilor de celule din care fac parte.

4. Apoptoza în patologia cardiovasculară

Un număr tot mai mare de informații experimentale arată că alterările morții celulare (de regulă, moarte celulară „în exces”) participă la instalarea tulburărilor fiziopatologice în afecțiunile aparatului cardio-vascular.

4.1. Patologia dezvoltării

Teoretic, se poate specula faptul că o parte dintre bolile cardiace congenitale pot fi atribuite unor dezechilibre între proliferarea și (auto)distrucția celulelor. Rolul de organizator celular al endocardului, precum și faptul că numeroase dintre substanțele pe care această structură le poate elibera local pot influența și balanța dintre supraviețuire și moarte celulară au devenit deja observații frecvent vehiculate în literatură. Cu toate acestea, până în prezent nu au fost încă efectuate cercetări care să precizeze dacă alterările proceselor ce contribuie la controlul morții celulare, în cursul dezvoltării embrionare, participă la apariția bolilor cardiace congenitale (26).

Un domeniu al cercetării în plină expansiune este cel al factorilor ce controlează angiogeneza și vasculogeneza (3, 7).

Deși dinamica acumulării de noi date și ipoteze este ieșită din comun, nu se poate încă formula o schiță asupra participării fenomenelor corelate cu moartea celulară (din cursul dezvoltării embrionare) la patogenia afecțiunilor displazice.

4.2. Patologia postnatală

Maladiile cardiace în care amploarea morții celulare pare să aibă o semnificație patogenică majoră sunt: ischemia, infecțiile virale, reacția de respingere post-transplant și insuficiența cardiacă asociată acesteia, disfuncțiile cardiace din cursul chimioterapiei (Umansky). În plus, au apărut unele indicii experimentale pe baza cărora s-au formulat primele ipoteze asupra implicării apoptozei în fiziopatologia cardiomiopatiei idiopatice dilatative (Yao).

ISCHEMIA ȘI REPERFUZIA

Între afecțiunile cardiace, ischemia și reperfuția miocardică reprezintă boala cea mai de temut (și costisitoare pentru societate, dacă ținem seama că, numai în S.U.A., se cheltuiesc, *anual*, circa 60 de miliarde de dolari pentru îngrijirea pacienților afectați de această boală) (8). De aceea, nu este o surpriză faptul că, odată cu identificarea apoptozei ca tip particular de moarte a celulelor, au demarat, în mai multe țări din lume, studii ample concepute astfel încât să încerce să determine ponderea relativă a participării

apoptozei la instalarea leziunilor și a tabloului clinic (13, 22, 27).

Un aspect demn de observat este faptul că, în contradicție cu ceea ce se știa în urmă cu câțiva ani (când, practic, se punea semnul de egalitate între infarct și necroza miocardică), în prezent, **apoptoza se consideră a fi forma predominantă de moarte celulară**, în primele minute și zeci de minute, **după debutul unui infarct**. Mai mult, acest fapt a fost cuantificat cu exactitate, în experimente efectuate *in vivo*, în care s-a măsurat, după ligatura arterei coronare, numărul celulelor ce sunt lizate prin apoptoză și/sau necroză. Astfel, într-un experiment pe șobolani, la 2 ore de la debut, $2,8 \times 10^6$ celule prezentau caracterele specifice apoptozei și doar 90.000 de miocite aveau caracteristicile necrozei miocardice (13).

Faptul că apoptoza este prima și cea mai importantă dintre formele de moarte celulară, în cursul ischemiei miocardice, a fost confirmat și în studii efectuate pe fragmente de miocard de proveniență umană, prelevate în cursul autopsiei (și examinate în 24 de ore de la deces) sau din cordul unor subiecți (primitori), în cursul unor intervenții de transplant miocardic (27).

În plus, experimentele efectuate de Suzuki și col. (22) au pus în evidență declanșarea apoptozei în macrofagele prezente în zona de infarct (provocat experimental, la iepuri). Interpretarea dată acestor rezultate a fost aceea că, în acest caz, producția prelungită de oxid nitric (de către macrofage) ar putea fi nocivă cardiomiocitelor. Apoptoza macrofagelor ar apărea, astfel, ca un mecanism homeostatic, ce ar afecta selectiv acele celule ce ar putea aduce prejudicii „comunității” celulare.

Acest tip de interpretare ridică, însă, câteva întrebări asupra semnificației morții celulare prin apoptoză, ce survine în momentele de debut a infarctului. De ce se sinucid cardiomiocitele? Poate fi prevenit acest tip de răspuns? Este vorba despre alterarea unui mecanism homeostatic natural sau despre intrarea în acțiune a unui mecanism de adaptare nealterat, „firesc” (arhaic)? Deocamdată nu există răspunsuri pentru aceste întrebări.

PATOLOGIA VASCULARĂ

Tabloul fiziopatologic al unui grup din ce în ce mai mare de afecțiuni vasculare a fost completat cu date experimentale referitoare la apoptoză: ateroscleroza, leziunile de la nivelul grefelor vasculare (cu venă safenă), leziunile endoteliale urmate de remodelare vasculară (6, 12).

Apariția sau declanșarea apoptozei la nivelul celulelor musculare din vecinătatea plăcilor de aterom poate avea consecințe severe, având în vedere faptul că aceste celule participă la menținerea stabilității acestor plăci (6).

Pierderea progresivă a celulelor musculare netede vasculare la nivelul grefelor venoase de safenă a fost atribuită activării programului de moarte celulară prin apoptoză. A fost chiar descris un nou model de apariție a celulelor „spumoase” („foam cells”) la nivel vascular (12).

5. Apoptoza în patologia pulmonară

În fiziopatologia sindromul de detresă respiratorie la nou-născut, rezoluția procesului inflamator (caracterizat prin acumularea unui număr mare de celule, în peretele alveolar) a fost însoțită de apariția (în fluidul bronhoalveolar) a unui număr mare de celule (neutrofile), care, examinate la microscopul electronic, aveau trăsăturile caracteristice

apoptozei. Dimpotrivă, la pacienții la care infiltrarea cu celule inflamatorii (printr-un defect de activare al apoptozei?) a persistat, a apărut tabloul clinic al displaziei cronice bronho-pulmonare (6).

Experimentele efectuate cu celule endoteliale și fibroblaste pulmonare (prelevate prin lavaj bronhoalveolar și cultivate *in vitro*) au arătat că remodelarea pulmonară după o agresiune acută (sindromul de detresă respiratorie la adult) se derulează cu apariția unor semnale de natură chimică, ce induc apoptoza (și, deci, duc la scăderea numărului de celule în exces), în faza de recuperare.

Procesele inflamatorii cronice semnalate la unii pacienți astmatici au fost atribuite unor defecte în inducția morții celulare, pe calea ligandului Fas (FasL) (2, 25).

Recent a fost propusă chiar o nouă paradigmă a reglării procesului inflamator bronșic la pacienții astmatici, văzută ca un proces în care echilibrul (fragil) între supraviețuirea celulelor, necroză și apoptoză poate fi alterat de numeroși factori (18).

Există încă, se pare, un grup mare de afecțiuni ale aparatului respirator în care participarea unor defecte ale reglării morții celulare prin apoptoză nu au fost încă (suficient) examinate.

6. Moartea celulară în patologia aparatului excretor

6.1. Patologia dezvoltării

Participarea apoptozei la edificarea arhitecturii renale a fost prezentată în episodul anterior al acestui referat general în serial.

Progresele înregistrate în înțelegerea acestor procese au permis și abordarea patologiei renale din perspectiva alterării ale programelor de morfogeneză. Defecte congenitale determinate genetic pot fi atribuite „salvării” inefficiente a mezenchimului primordial, de la conduita implicită de sinucidere. Aceasta este posibilă prin atenuarea acțiunii inductive a celulelor mugurelui ureteral. Funcțional rezultatul unui astfel de proces se poate finaliza cu forme variate de insuficiență renală. Corespondentul morfologic este fie o hipogenezie, fie chiar o agenizie renală (4). Experimental s-au mimat afecțiuni similare la animale (șoareci) la care gena pentru proteina bcl-2 a fost eliminată (animale „knockout”).

O serie de genotoxice din mediu pot duce la o intensificare a apoptozei în stadiile tardive ale dezvoltării renale embrionare. Dintre acestea au fost identificate: iradierea cu raze gama, hiperglicemia (secundară diabetului matern de tip I), toxice ca alcoolul sau compușii chimioterapici.

6.2. Patologia postnatală

Trecerea în revistă a patologiei renale, în care alterările mecanismelor de inducere și modulare a morții de tip apoptotic intervin semnificativ, permite și sublinierea unor similitudini între procese ce survin (în condiții fiziopatologice asemănătoare), în organe sau sisteme diferite.

Astfel, ținând cont de ponderea relativă a apoptozei în generarea leziunilor în cursul ischemiei miocardice, nu mai apare ca o surpriză faptul că și, la nivel renal, ischemia provoacă fenomene extensive de apoptoză (în celulele

epiteliale tubulare). Mai mult, s-au făcut observații chiar asupra corectitudinii unor termeni intrați de mult timp în uz. Termenul de „necroză tubulară acută” merită a fi reevaluat, ținând cont de circumstanțele în care aceste leziuni apar (ischemie-reperfuze), și de caracteristicile morfologice și biochimice ale morții celulelor (specifice apoptozei).

În mod analog, se poate observa o asemănare între etapa de atenuare a procesului inflamator, în astmul bronșic și etapa similară, din cursul unor glomerulonefrite imune. Asemănarea constă în reducerea numărului de celule implicate în fenomenele inflamatorii, prin activarea programului lor de autodistrucție.

De asemenea, leziunile provocate de hipertensiunea arterială, evoluția îndelungată a diabetului zaharat, expunerea la analgezice cu potențial toxic crescut sau micotoxine, iradierile, au fost asociate cu moartea celulelor renale, prin apoptoză.

Numeric, datele din literatură asupra participării morții celulare în alte organe ale sistemului excretor (vezica urinară sau ureter) sunt mult mai puțin semnificative față de datele ce asociază apoptoza cu patologia renală. Aceste date sunt legate de un model de abordare, ce asociază patologia neoplazică cu atenuarea sau reducerea drastică a apoptozei (5, 19). Asupra corelațiilor dintre cancer și apoptoză vom reveni, în detaliu, într-un articol viitor.

7. BIBLIOGRAFIE

1. An S.F., B. Giometto, T. Scaravilli, B. Tavolato, F. Gray, F. Scaravilli: Programmed cell death in brains of HIV-1-positive AIDS and pre-AIDS patients, *Acta Neuropathol.*, 1996, 91: 169 - 173.
2. Anderson G.P.: Resolution of chronic inflammation by therapeutic induction of apoptosis, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1996, 17: 438 - 442.
3. Beck L. Jr., P.A. D'Amore: Vascular development: cellular and molecular regulation, *FASEB J.*, 1997, 11: 365-373
4. Buttyan R., G. Gobe: Apoptosis in the mammalian kidney: Incidence, effectors, and molecular control in normal development and disease states, in: Kaufmann S.H. (ed), *Apoptosis. Pharmacological Implications and Therapeutic Opportunities, Advances in Pharmacol, Academic Press*, 1997, vol. 41, pp. 369 - 381
5. Cote R.J., D. Esrig, S. Groshen, P.A. Jones, D.G. Skinner: p 53 and treatment of bladder cancer, *Nature*, 1997, 385: 123 - 125
6. Desmouliere A., C. Badid, M.L. Bochaton-Piallat, G. Gabbiani: Apoptosis during wound healing, fibrocontractive diseases and vascular wall injury, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 1997, 29: 19 - 30.
7. Ferrara M., T. Davis-Smyth: The biology of vascular endothelial growth factor, *Endocrine Rev.* 18: 4 - 25, 1997
8. Ganz P., E. Braunwald: Coronary blood flow and myocardial ischaemia, in: Braunwald E. (ed): *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th ed.*, pp. 1161 - 1183, W. B. Saunders, Philadelphia, 1997
9. Garfield E., G. Melino: The growth of the cell death field: an analysis from the ISI-Science citation index, *Cell Death Diff.*, 1997, 4: 352-361
10. Hacker G., Vaux D.L.: The medical significance of physiological cell death, *Med. Res. Rev.*, 1995, 15: 299 - 311
11. Hug H.: Fas-mediated apoptosis in tumor formation and defense, *Biol. Chem.* 1997, 378: 1405 - 1412
12. Kockx 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
13. MacLellan W.R., M.D. Schneider: Death by design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease, *Circ. Res.*, 1997, 81: 137 - 144
14. Nagata S.: Apoptosis by death factor, *Cell*, 1997, 88: 355-365
15. Ogg G.S., X. Jin, S. Bodenheimer: Quantitation of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA, *Science*, 1998, 279: 2103-2106
16. Orrenius S.: Apoptosis: molecular mechanisms and implications for human disease, *J. Int. Med.*, 1995, 237: 529-536
17. Osborne B.A.: Apoptosis and the maintainance of homeostasis in the immune system, *Curr. Opin. Immunol.*, 1996, 8: 245 - 254
18. Polla B.S., N. Banzet, J. Dall'Ava, A.P. Arrigo, A.M. Vignola: Les mitochondries, carrefour entre la vie et mort cellulaire: roles des proteines de stress et consequences sur inflammation, *Med./Sci.*, 1998, 14: 18 - 25
19. Reuter V.E.: Pathological changes in benign and malignant prostatic tissue following androgen deprivation therapy, *Urology*, 1997, 49 (Suppl. 3A): 16 - 22.
20. Rudin C.M., C.B. Thompson: Apoptosis and disease: regulation and clinical relevance of programmed cell death, *Annu. Rev. Med.* 1997, 48: 267 - 281
21. Solary E., L. Dubrez, B. Eymin: The role of apoptosis in the pathogenesis and treatment of diseases, *Eur. Resp. J.* 1996, 9: 1293 - 1305
22. 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
23. Teodoro J.G., P.E. Branton: Regulation of apoptosis by viral gene products, *J. Virol.* 1997, 71: 1739 - 1746
24. Thompson C.B.: Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease, *Science*, 1995, 267: 1456-1462
25. Tsuyuki S., C. Bertrand, F. Erard, A. Trifileff, J. Tsuyuki, M. Wesp, G.P. Anderson, A.J. Coyle: Activation of the Fas receptor on lung eosinophils leads to apoptosis and the resolution of eosinophilic inflammation of the airways, *J. Clin. Invest.*, 1995, 96: 2924-2931
26. Umansky R.S., Tomei L.D.: Apoptosis in the heart, in: Kaufmann S.H. (ed), *Apoptosis, Pharmacological Implications and Therapeutic Opportunities, Advances in Pharmacol, Academic Press*, 1997, vol. 41, pp. 383 - 405
27. Veinot J.P., D.A. Gattinger, H. Fliiss: Early apoptosis in human myocardial infarcts, *Hum. Pathol.*, 1997, 28: 485 - 492
28. Voicu V.A., M.E. Hinescu, R. Alexandrescu, A. Vărzaru: Apoptoza și conceptul de moarte celulară în cursul dezvoltării, în patologie și în terapie. II. Transducția semnalelor de moarte celulară, *Terapeutică și toxicologie clinică*, 1997, 1 (2): 7 - 14
29. Yao M., A. Koegh, P. Spratt, C.G. dos Remedios, P.C. Kiebling: Elevated DNase I levels in human idiopathic dilated cardiomyopathy: an indicator of apoptosis? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996, 28: 95 - 101
30. Yarmolinsky, M.B.: Programmed cell death in bacterial populations, *Science*, 1995, 267: 836 - 837.