REV PORT PNEUMOL Ill (3): 245-257

CONFERENCIA THOME VILLAR*

Apoptose

LUIS DELGADO**

RESUMO

A apoptose, ou morte celular programada, e urn processo ubiquita-rio de morte celular com caracteristicas morfologicas proprias, cujos mecanismos b:lsicos parecem estar preservados desde os invertebra-dos. Apos a sua em tumores, ha mais de 20 a nos, numerosos estudos tern implicado a apoptose em multiplos aspectos do funciona-mento do sistema imunologico, da resposta inflamatoria, no controle da vi rica e do crescimento tumoral. Sabe-se hoje, tambem, que o produto de diversos genes tumorais supressores e de oncogenes regulam a apoptose e que a eficacia de muitas terapeuticas anti-tumorais depende da sua nas celulas neoplasicas. 0 autor aborda os principais aspectos morfologicos e bioquimicos da apoptose e as suas num melhor conhecimento da biologia celular e molecular do pulmao em patologia inflamatoria, infecciosa e tumoral.

SUMMARY

Apoptosis, or programmed cell death, is a general and physiologic mechanism of cell death, with distinct morphological characteristics, whose basic mechanisms may be conserved in evolution since inverte-brates. Since its description in tumours, over 20 years ago, a large number of investigations have implied apoptosis in several aspects of immunology, of the inflammatory response and in the control of viral replication and tumour growth . .It is now well established that the

• XU Congresso de Pneumologia, Porto, 12 de Novembro de 1996
•• Assistente Hospitalar,Serviyo de lmunologia e Unidade de lmunoalergologia
Hospital de S. Joiio. Porto
Professor Auxiliar de lmunologia da Faculdadc de Medicina do Porto.

para 96.12.17

Maio/Junho 1997 Vol. IDN°3 245

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

products of several tumour supressor genes a nd oncogenes regulate a poptosis, and that the success of several a nti-cancer treatments depend on apoptosis induction in tumour cells. The author addresses the basic morphological and biochemical characteristics of apoptosis and its impact in the understanding of the cellular and molecular biology of lung inflammatory, infectious and tumoural pathology.

INTROOUCAO

A apoptose, ou morte celular programada, foi
descrita ha mais de 20 anos por Kerr, Wyllie e Curne
pelo estudo da histopatologia tumoral, e definida como
«urn fen6meno biol6gico basico com grandes implica-
voes na cinetica celular". De facto, a apoptose e urn processo ubiquitario e morfologicamente distinto de morte celular, cujos mecanismos basi cos parecem estar preservados desde os invertebrados, e que tern sido implicado em praLicamente todos os aspectos da resposta nnunol6gica. Eo caso da maturavao e diferen-ciayao dos linf6citos T e B, a sua tolerancia aos anttge-nios do pr6prio, o controle da expansao clonal, a actividade citot6xica dos linf6citos e o controle da repuca9ao virica. AJem disso, sabe-se hoje que o

Necrose:

produto de diversos genes tumorais supressores e de oncogenes, como o myc, bc/-2, Rb e p53. tem urn papel preponderante na regula9ao daapoptose, e que muita da eficacia das terapeuticas anti-tumorais depende da indu9ao de apoptose nas celul as neoplasicas.
0 tenno apoptose refere-se a morte celular programa-da, fisiol6gtca, e apresenta caracteristicas que a distingue da morte celular patol6gica, ou necrose (Fig. 1, Quadro I). Nesta, observada por exemplo ap6s uma lesao tecidu-lar, ha uma rotura precoce da membrana celular, com hberta9ao do conteudo do citoplasma e nucleo, induyao de inflama9ao e locaJ de detritos celulares, fen6menos que nao se observam na apoptose. Assim, a apoptose podera ser um mecanismo primordial na ontogenia de diversas linhas celulares. Por exemplo. os neur6nios, ao falharem o deseovolvi-

0 ' ' ()
Apoptose:

0

_____,.·- '- _./?

\ l 00 (, (l___}j . I

_']
1... } ' (__)" 0

/.IIU I .\'//('/' /'IW

F'ig. 1- A apoptose. morte celular programada, apresenta caracterisucas que a d•sllngue da morte celular patol6gica. ou necrose Nesta, hil rotura precoce da membrana do conteudo do cnoplasma e nucleo, com local de detritos celulares
e mOamayAo. Na apoptose hil condensayAo da cromatma, do nucleo e citoplasma que ficam contidos no interior de componentes da membrana celular (apoptotic

246 VoL illN"3 M31o/Junho 1997

APOPTOSE

QUADROI
Caractcristicas da apoptose- mone celular pr9gramada (fisiol6gica)
J da cromatina
J do nucleo

I do ADN (entre nucleosomas)
I do citoplasma com membrana celular
(apoptotic bodies)
I Endocuose nipida por fag6cnos. sem de

mento dos seus contactos celulares, ou os tim6citos, ao desenvolverem capacidade de reconhecer auto-antige-nios, poderao sofrer apoptose e serem eliminados de urn modo nao-inflamat6rio A apoptose parece tambem corresponder a um mecanismo geral da resposta celular a lesao do ADN (p.ex. induzida por radiac;:ao ou drogas citot6xicas) podendo assim contribuir para a elimina-c;:ao de celulas com mutac;:oes Em celulas que estao sujeitas a uma expansao ciclica, como eo caso das celulas imunocompetentes (lmf6cltos) ap6s estimula-C(ao antigemca (expansao clonal), e as celulas reprodu-toras, o controlo do crescimento celular dependeni de urn balanyo entre a proliferayao e a morte celular, que

parecem partilhar alguns mecanismos comuns. Assim, oefeitode um determinado factordecrescimento numa lmha celular podera depender da mduyao de prolifera-yao e/ou da inibic;:ao da sua apoptose.

MECANISMOS OA APOPTOSE

A apoptose pode ser inictada por diferentes estimu-
los (Fig. 2), alguns dos quais poderao desencadear
respostas contn\rias (proliferac;:ao ou apoptose) canso-
ante o tipo celular ou o seu grau de diferencia<(ao. Na
estimulac;:ao antigenica dos linf6citos T, uma molecula

Fig. 2 - A apoptose podeser lniCiada por dtferentes estimulos No entanto, parece haver pontos de controlo comuns aos d1ferentes estimulos e sistemas celulares- uma fam1ha de oncogenes relac1onados entre s1 (Bcl-2. Box. Bcl-x, ..) e uma familia de proteases c1stein•cas.
que anclui a enzima conversora da anterleucina-1 P (ICE) As pro teases relacionadas com a ICE poderiio representar o ponto de controle positivo (inductor) da apoptose.

Maio/Junho 1997 247

REVlSTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

da superficie linfocitaria- o Fas (CD 95)- funciona como co-estimulador T induzindo ap6s como seu ligando (Fas-L); mais tarde, apos
a do antigenio, a Fas/Fas-L induz apoptose dos linfocitos T especificos, limllando assim a expansao desse clone celular. Alguns proto--oncogenes que induzem proliferal(ao celular, como o c-myc, podem levar a apoptose se expressos aberrante-mente. Finalmente, o gene tumoral supressor (J53 podera controlar distintamente a resposta cclular a lcsao do ADN - e progressao no ciclo celular ou apoptose
Os mecanismos intracclulares envolv1dos na apoptose sao ainda hoje em grande parte desconhec1dos (F1g 2). No entanto, mdependentemente do estimulo tniCial que desencadeia a apoptose. parece haver pontos de contro-lo fundamentais. comuns aos diferentes estimulos e sistemas celulares, como eo caso de uma famt11a de oncogenes relacionados entre si (Bd-2. Bax. Bel r,) e de uma familia de proteascs cisteinicas, que inclui a enz1ma conversora da mterleucma-1 P (ICF) As proteases relac10nadas com a ICE poderao representar o ponto de controle positivo (inductor) da apoptose; pelo contrnrio o produto do oncogene Bc:l-2. uma protcina

localizada nas membranas mtracelulares (Fig. 3), podera representar um inibidor geral da apoptose, possivel-mente Ugando e inibindo outros membros da mesma familia que induzem apoptose (Bcl-xs, Bax, p.ex.). 0 equilibria entre estes dois pontos-proteases cisteinicas, inductoras, e proteinas do tipo Bc/-2, inibidoras - podeni ser criuco para decidir o destino celular: apop-tose ou sobrevtda.

A MORlE CELULAR NO SISTEMA IMUNOLOGICO

0 sistemas ununol6gico protege-se de uma reacyao contra antigenios do proprio (self) pela elirnina<;ao (deleyao clonal) dos linf6citos T potencial mente auto--reactivos. Essa delevao ocorre' habitual mente no timo (selec«;:ao negativa). um 6rgao linfo-epitelial onde, caracteristtcamente, um grande numero de tim6citos sofre apoptosc Sabe-se hoje que a delevao de clones auto-reactivos pode ocorrer tambem fora do timo («na
pen feria»), num mecanismo de apoptose que envolve o
CD95 (Fas) e o seu ltgando (Fig. 4). Assim, uma
perturbavao nesse mecamsmo poderia acarretar o
aparecimento de auto-imunes. Esta hip6tese
tern sido consubstanciada pela existencia de duas

Fig. 3- Controlo da apoptose 0 produto do oncogeneBc/-1, uma protema locahzada nas membranas 1ntracelulares, podeni representar urn mibidor geral da apoplose, poss1velmente hgando e •mbmdo ourros membros da mesma famiha que mduzem apoptose (Bcl-xs.
Bax, p.ex)

248 Vol I1J N• 3 Ma•o/Junho 1997

APOPTOSE

Fig. 4 - Papel da apoptose na tolenincm ununolog•ca. 0 sistema m1Uno16g•co protege-sede uma comrn anugen1os do propno {.fel/) pela dos l1nfocitos T potencial mente auto-reactivos Essa clonal ocorre habitual mente no umo, mas pode ocorrer tam bern na penfcna, num mecanismo de apoptose que envolve o CD95 (J·as) eo seu l1gando.

estirpes de ratinhos singenicas com muta¢es nos genes
que codificam estas duas moleculas (Fas e Fas-L); assim
a estirpe MLR lpr lpr (lpr= lymphoproliferatton) tern
uma mutayao no CD95, enquanto que a MLR gld/gld
(gld-= generali:ed lymphoproliferative disease) no
seu ligando (FasL). Ambas as estirpes desenvolvem linfadenopatias, esplenomegalia, titulos elevados de anticorpos anti-ADN e factor reumatoide, e os anima is morrem pelos 5 meses com nefrite ou artrite, i.e. uma doenya auto-imune.
A apoptose de I inf6citos dependente do sistema Fas (CD95) /FasL parece estar nao s6 envoi vida na selec-9ao negativa T e no controle da auto-imunidade, mas tambem na propria limitavao da expansao clonal T ap6s a estimulavao antigenica. De facto, os Jinf6citos T que nlio contactaram com antigenio, ditos natve (CD45RA+), tern uma baixa expressao de CD95, em contraste com os linf6citos activados ou que contacta-ram com o antigenio, t.e. os linf6citos T de memoria (CD45RO+). Assim, ap6s a eliminavao do antigenio, a interacyao do CD95 com o seu ligando (fasL), tambem expresso em linf6citos T activados, podeni

Ma1o/Junho 1997

contribuir para a limiLavao do clone celular que foi expandido pelo contacto com o antigenio.
A apoptose e uma das vtas atraves das quais os linf6citos podem exercer actividade citot6xica sobre celulas alvo (Fig. 5). 0 FasL e essencialmento expres-so em linf6citos T citot6xicos CD8+, assim como em alguns linf6citos T auxiliares (sobretudo Thl), poden-do participar na cttotoxicidade linfocuaria. De facto, os linf6citos Tc podem mduztr apoptose em celulas que exprimam CD95. Esta molecula (CD95) e o seu ligando (FasL) estao actualmente incluidas numa superfamilia de receptores celulares hom61ogos e de seus ligandos soluveis (Fig.6), em que pelo menos urn outro membro esta tambem envolvido na citotoxicida-de linfocitaria- o receptor do TNF (TNFRI) eo seu ligando TNF. Curiosamente, a regiao intracitoplasmatt-ca do CD95 e do TNFRI possuem urn dominio identi-co, chamado «dominio leta!», que e critico para a actividade citot6xica dos seus respectivos Ligandos. Por outro lado, as granzimas, proteases contidas nos gninulos dos linf6citos citot6xicos, podem ac6var a ICE ou substitui-la na induvao da apoptose (Fig 5).

Vol. mw3 249

REVJST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

Fig. 5- Os hnfocuos T exercem acuv1dade c•totox•ca sobre as celulas alvo por muluplas v1as que acuvam a apoptose.

Fig. 6- 0 CD95 (Fas) eo seu hgando Fa.\/,, uma das v1as de dn apoptose, estao actual mente mclUidos numa superfamiha de receptores celulares hom6logos e de seus ligandos soluvcis Pelo menos urn ouuo dos seus membros esta envolvido na cuotox•c•dade hnfoc•llina- o receptor do TNF (TNFRI) eo seu hgando, Factor de Necrose Tumoral (TNF)

A MORTE CELULAR NO CANCRO

0 cancro e habitualmente entendido como uma
situac;:ao em que as celulas neoplasicas «ignoram» os
mecanismos que controlam a proliferac;:ao celular.

250

Sabe-se actual mente que alterac;:oos nos mecanismos de apoptose podem contribUJr para a proliferac;:ao das celulas neophisicas. Esta podera surgir pela interacc;:ao do produto de oncogenes que favorecem o crescimento celular com outros que inibem a apoptose, como p.ex.

Vol rn N" 3 Ma10/Junho 1997

o Bc/-2. De facto, urn aumento da expressao ou uma expressao aberrante da proteina do Bc/-2 esta descrita numa grande diversidade de tumores, nomeadamente no cancro do puJmao
Uma outra v1a que podeni estar envolv1da no controle da apoptose tumoral e ac('fao de certos genes tumorais supressores, como o p5 3 (Fig. 7). Este factor de tern ac('fiio supressora tumoral por duas vias: reprimindo a expressao do hc/-2 favorece a apoptose tumoral; por outro !ado, induzindo paragem no ciclo celular em resposta a lesao do ADN, facihta a do ADN. A mutac;ao do p53 e, ate a data, a
lesao genet1ca mais frequentemcnte encontrada em tumores humanos. sendo particulannente frequente no

APOPTOSE

celuJas tumora1s a irradJa('filO e quimioterap1a Assim, da perda func1onal do p53 podern res uttar em aumento da sobrevida do tumor ou a sua maior resistencia a terapeutica.

A MORTE CELULAR NAS INFEC(:OES ViRJCAS

Os virus podem levar a lesao celular por do1s
mecanismos- wn efeito citopatico directo ou a activa-
da resposta imunol6g1ca com uma citotoxicidade
lndlrecta para a celula mfectada. Ha hoje evldencia
crescente que os virus podem controlar ambos os
processos mtluL a apoptose, o que lhes trani

Fig. 7 - nos mecantsmos deapoptosecontnbuem para a prohferacao da:, celulas neophis1cas e 1nfluenc•am a resposta das celulas tumoraas it mad1atyio e qu1m1oterap•a (ver texto)

cancro do pulmao. A sua mact1va¥ao fac1htani a
das celulas com lesao no ADN, por menor susceptibihdade a apoptose. Recentemente, num
modelo experimental de cancro do puJmao, a terapeuti-
ca genetica com a de um retrovirus recombi-nantep53, permitiu suprirrur ou reduzir significativa-mente o crescimento tumoral. Tern sido tambem

demonstrado urn papel central do p53 na resposta das

Ma10/Junho 1997

algumas vantagens biol6gicas. Por exemplo, ao inibi-rem a apoptose das celulas infectadas vao garantir a sua replica('flio e latencia. Por outro !ado, mesmo mduzindo uma reposta de hnf6citos T citot6xicos, que se sabe actuarem essencialmente por apoptose da celuJa alvo, vao levar a uma niptda da celula alvo infectada, mas sem de wna respos-ta mflamat6ria o que, indiscutivelmente, djmmuira a

Vol ffiN° 3 251

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

imunogenicidade das particuJas vfricas. Diversos virus possuem genes que codificam produtos que influenci-am distintos passos da apoptose (Quadro Il, Fig. 8). A de apoptose pode ser tambem urn meca-nismo patogenico nalgumas infecyoes viricas. Os

QUADRO II
Alguns genes vincos quecod1ficam produtos que 1m bern d1ferentes pontos de conrrole da apoptose da celula infectada

p35 do baculov1rus
Homologos do oncogene BHRFI do virus l:."pstem-Barr
BCL-2 LMW5-HL do virus da peste
suina africana
E I B do adenovirus

lnibidores das proteases
serinicas (ICE) ermA do COIIfXJX

lnibidores do gene su- E6 do herpes virus
pressor· tumoral p53 40T do sinuan vim s

lnibidores da resposta fuctores de crescm1ento vincos
apoptotita a de (eg VEGF)
ractores de crescimento oncogenes retrovincos
(e g v-ABL)

hepat6citos sao, por exemplo, senslveis a apoptose mediada pelo Fas (CD95), antigenio que exprimem abundantemente ap6s infecc;:ao pelo virus B ou C; os linf6citos T citot6xicos, que exprimem o FasL, pod em assim induzir apoptose dos hepat6citos e mediar algumas formas experimentais e clinicas de hepatite fulminante associada a estas infec9oes (Fig. 9).
A apoptose de linf6citos pode contribuir significati-vamente para a patogenia de algumas infec9<>es viricas humanas, como eo caso do HJV-1 na SIDA eo HTL V-
- 1 em leucemias (Fig. I 0). No caso do mv -I o virus participa na apoptose de linf6citos C04+, mesmo que nao infectados, atraves da gp 120, que liga o receptor CD4, do aumento da expressao do Fas (CD95) na membranae cia proteina Tat que, induzindo a prematura de diversas cinases intracelulares, torna a celula T susceptive! a apoptose ap6s do TCR ao peptideo antigenico ou do receptor CD4 a gp 120.

A MORTE CELULAR NA RESPOSTA JNFLAMAT6RIA

A maioria das celulas dos sistema hematopoietico
tern uma sobrevida media relativamente cu.rta, quer rn
v1vo quer m v1tro, sofrendo apoptose na ausencia de

Fig. 8 - A apoptose nas mfecvoes vincas. 01versos v1rus possuem genes que cod1ficam produtos que tnfluenc1am distintos passos da apoptose.

252 Vol m N°3 Ma1o/Junho 1997

APOPTOSE

Fig. 9 - Os hepat6c1tos sao sens1ve•s a apoptose med1ada pelo l-as (CD95). anugenso que expnmem abundantemente apos pelo virus B ou C Os hnf6cuos T cuot6xicos. que expnmem o FasL. pod em med1ar algumas fonnas expenmenta1s e climcas de hepatuc fulminante

Fig. 10 - A apoptose de hnf6cuos pode contr1bu1r s•gmficat•vamente para a patogema dn pelo 1-IJV-1 na SIDA.

factores de crescimento/ citocmas Sabe-se actual mente
que a ac¢o de certas citocinas no aumento do numero
de celuJas de uma detenninada linha, pode resuJtar nao
s6 de uma indu9ao da proliferayao mas, tambem, de
uma inibi9iio da apoptose (Quadro ill).

Maio/Junho 1997

No caso dos granul6cttos neutr6filos e eosin6filos, sabe-se que a sua passagem pel a corrente sanguinea e breve (I 0 e 2511. respectivamente) e que a sua chegada aos tecidos pode acompanhar-se da liberta9ao de potentes mediadores t6xicos contidos nos seus gdinu-

Vol ruN" 3 253

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

QUADRO IJI
Algumas citocmas que mibem a apoptose
(adaptado deM.Collins. /995)

Tipo celular Citocina

Progenuor cia medula ossea lL-3, GM-CSF, TL-4, 1GF-1

Progemtor eritrotde Epo, SCF, IGF-I.IL-1

Timocito IL-l, fL-2, lL-4

Lmf6ctto T fL-2. 1L-4

Lmfocuo B lL-1, TNF, CD23

Mon6c11o IL-l. TN'F, GM-CSF rFI\y

Granul6c11o IL-l T'JF GM-CSF,
G-CSF, IFNy

Eosm6filo IL-5 GM-C'SF. lL-3

Mast6cito SCF, IL-3
Abre,•ioturus: IL 1ntcrlcucma. CSF colony .wmulatmn factor, G granulocyte. M macrophafl.e. IGF lmlllmltke growth factor, Epo er1trop01etmo. SCF \/em cell fi"'ltlr. TNF tumor necroMs fa,·tor, IFN mterftrilo

los. Esta, ocorre nao s6 por activayao celular mas tambem pela sua necrose nos tecidos, factores que contribuem significativamente para a patogenia da resposta inflamat6na No entanto, dado o turnover elevado destes leuc6citos e de pressup6r a existencia de mecamsmos niio inflamat6rios para das celulas senescentes. De facto, os granul6citos envelhe-Cidos sofrem apoptose, o que leva a uma paragem nos seus mecanismos secretores, seguida de uma rapida fagocitose da ceJu\a intacta (com OS seus granuJos) pelos macr6fagos (Fig. I I) A propria pelos macr6fagos, ao contnino do que acontece com outras part1culas, niio se acompanha da hbertac;ao de medJa-dores macrofagicos inflamat6rios, o que parece estar dependente dos receptores de superticie envolvidos na captac;iio de celulas apopt6t1cas.
Nos macr6fagos, a captac;ao de celulas em apoptose
parece envolver detem11 nados receptores, como sejam
o receptor da vitronectina (C051 /C061, uma molecu-
la de adesao intercelular da familia 133), o CD36 e urn
possivel receptor para a fosfatidilserina, urn fosfolipido
da membrana celular. hab1tualmente presente na sua

Fig. 11 - Os macrOfagos captam as celulas em apoptose auaves de receptores, como o da vttronectma, o CD36 e um receptor para a fosfatidilserina, urn fosfolipido da membrana celular exposto na superficte celular nas celulas apopt6ucas Essa captayao, ao contnirio do que acontece com outras paniculas, nllo se acornpanha da hbertayao de mediadores macroiagtcos mflamat6rtos

254 Vol Maio/Junho 1997

face intema em celulas nonnais e exposto na superficie celular nas celulas apopt6ticas (Fig. 11). Ha tambem evidencia que a adesao da celula apopt6tica a estes receptores e mediada por uma glicoproteina adesiva secretada pelos macr6fagos e muitas outras celulas - a trombospondina- que funcionani, assim, como uma "cola biol6gica» entre os dois tipos celulares. Oeste modo, a apoptose tem-se evidenciado como o mecanismo fisiol6gico primordial para a elimina((ao de leuc6citos senescentes, de modo a nao induzir inflama((aO e evitar o potencia1lesivo dos seus media-dares. Por oposi((ao, na resposta inflamat6ria assistir-se-ci, essencialmente, a uma inibi((iio da apoptose leucocitaria (citocinas, factores de crescimento) e/ou a uma inibiyao da sua capta((ao macrofagica (redu((iio do pH, fragmentos de fibronectina, vitronectina, ...) resul-tando, por ambos os mecanismos, um prolongamento da sobrevida funcional e do potencial lesivo dos leuc6citos.

A MORTE CELULAR EM ... ETC! (CONCLUSAO E PERSPECTIVAS)

Nos ultimos anos, a compreensao de que a morte celular programada, apoptose, eo principal mecanismo

APOPTOSE

que controla o turnover celular em organismos multi-celulares, regulando, por mecanismos possivelmente ancestrais, a diferencia((iio e crescimento celulares, levou a equacionar, de urn modo total mente inovador, a bip6tese do seu envolvimento em mwtiplas situayaes patol6gicas (Figs. 12 e 13).
Assim, tern sido considerado o envolvirnento da apoptose nos mecanisrnos patogenicos de doenc;:as tao diversas como a doenya poliquistica renal, as hepatites t6xicas, a lesao tecidular por isquemia, as doenc;:as osteoarticulares degenerativas, a diabetes mellitus e outras doenc;:as auto-imunes, doenc;:as hemato16gicas (anemia aplastica, sindrome mielodisplasico, ...), doen((as neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, ...) e mesmo no proprio processo do envelhecimento. Por outro lado, a compreensao da importancia da apoptose na biologia do cancra e, muito particulannente, na sua resJstencia a terapeutica, tem levado a planear e dese-nhar novas armas terapeuticas que interfiram com a maquinaria genetica e molecular da apoptose nas
celulas tumorais. Com o progressivo desvendar destes
mecanismos o futuro abre, assim, perspectivas total-
mente novas no entendimento e modula((ao da biopato-
logia humana e, talvez, novas respostas para urn mito
da Medicina- o controlo do envelhecimento celular.

Fig. 12 - Uma deficiente apoptose podera estar envolvtda na patogema de que se acompanham de uma celular excess tva ou da persistencia de celulas lesadas.

Mato/Junho 1997 Vol. ffiN" 3 255

REVIST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

Fig. 13 - Urn excesso de apoptose poder:i estar envolvida na patogen1a de que se acompanham de destruicao celular excess iva

BIBLIOGRAFIA

ANDRIEU JM, LU W Viro-1mmunopathogenests of HJV
diSeaSe. implications for therapy lmmunol Today, 16: 5-7. 1995
2. ASHWELL JD, BERGER NA, CIDLOWSKl JA, LANE
DP, KORSMEYER SJ Coming to terms w1th death:
apoptos1s in cancer and 1mmune development hnmunol Today, 15:147-151: 1994
3. BERKE G Unlockmg the secrets of CTL and NK cells
Immunol Today, 16 343-346, 1995
4 BERUBE KA, QUINLAN TR. FUNG H, MAGAE J.
VACEK P. TAATJES OJ, MOSSMAN BT. Apoptos1s 1s observed in mesothelial cells after exposure to croc1dohte asbestos. Am JResp1rCell Mol B10l, 15 (I): 141-147: 1996
5 BTNGlSSER R, STEY C, WELLER M, GROSCURTH P.
RUSSI E. FREI K. Apoptosis 10 human alveolar macro pha-
ges IS mduced by endotoxm and IS modulated by cytokines
Am J Respir Cell Mol Bioi, 15 (I) 64-70; 1996.
6 CARNEY ON The b1ology of lung cancer Current Opin
PulmooMed, 1· 271-277, 1995.

7 COHEN n. ApoptostS. Immunol Today, 14· 126-130; 1993
8 COHEN JJ. Exponential growth 10 apoptosis. lmmunol
Today, 16: 346-348; 1995.
9 COLLINS M Potential roles of apoptosis in viral pathogene-
sis. Am J Respir Cnt Care Med, 152: 520-524; 1995

256

10. CRISPE IN Kmgdom of the wonn - cell death 10 the Immune System The Immunologist, 3 I 79-181, 1995.

II GRUSS HJ, DOWER SK Tumor necros1s factor ligand superfam1ly. involvement 10 the pathology of malignant lymphomas. Blood. 85 3378-3404, 1995.
12 HASLETT C. Cell death molecular mechanisms. Am Acad Allergy Asthma lmmunol Postgraduate Syllabus New Orleans; 1996.

13 HERR Y l. BONA Y M, BOUCHONNET F, SCHULLER MP. LECOSSlER D. T AZl A. LYNCH DH. HANCE AJ. Extensive apoptosis of lung T-lymphocytes maintained in v1tro. Am J Resp1r Cell Mol Bioi. 15: 339-347; 1996.
14 HOLMBERG D, LEJON K, PENHA-GONCALVES C, CILlO CM, COLUCCI F, BERGMAN M-L. Defective lymphocyte apoptosis - a pathogenic factor in murine IDDM The Immunologist, 4/4: 128-130; 1996
15. KAGJ D. LEDERMANN B, BURKJ K. ZINKERNAGEL RM, AENGARTNER H Molecular mechanisms of cytOtOXICity and the1r role m immuno-
logical protection and pathogenesiS 10 v1vo. Annu Rev lmmunol,l4: 207-232; 1996
16 KALECHMAN Y, SHANl A, DOVRAT S. WHISNANT JK, METTINGER K, ALBECK M, SREDNI 8 The

Vol. ill N°3 Maio/Jurtho 1997

antitumoral effect of the immunomodulator AS I 0 I and

PaclitaXel (Taxol) in a murine model of lung adenocarcino-
ma. J lmmunol, 156: I I 01-11 09; 1996.
17 KAY AB, MENG Q, T ABORDA-BARA TAL, YlNG S. Apoptosis of neutrophils and eosinophils and their ingestion
by macrophages is associated with the resolution of allergen-induced cutaneous late phase response. J Allergy Clio 1mmunol, 97. I (Part 3): 357 (abstract); 1996.
18. KITAGAWA Y, WONGF,LOP, EWOTTM, VERBUEGT LM, HOGG JC. DAY A M. Overexpression of Bcl-2 and mutations in p53 and K-ras in resected human nonsmall cell lung cancers. Am J Respir Cell Mol Bioi, 15 {I): 45-54; 1996.
19. KLAUS SJ, LAW CL. Molecules that regulate B-cell fate. The Immunologist, 4/3: 91- 98; 1996.
20. KROEMER G, MARTINEZ-AC. Phannacological inhibiti-on of programmed lymphocyte death. Immunol Today, 15: 235-242: 1994.

21 LYNCH DH, RAMSDELL F, ALDERSON MR. Fas and FasL in the homeostatic regulation of immune responses. lmmunol Today, 16: 569-574,1995.
22 MIY A W AKI T, UEHARA T, NIBU R, TSUll T, Y ACHIE A, YONEHARA S, T ANIGUCFU N. Differential expression of apoptosts-related Fas antigen on lymphocyte subpopulations in human peripheral blood. J Immunol, 149: 3753-3758; 1992.
23. NAGATA S. SUDA T. Fas and Fas ligand: lpr and gld mutations. lmmunol Today, 16: 39-43,1995.
24. OYAIZU N, PAHWA S. Roleofapoptosis in HJV disease pathogenesis. J Chn lmmunol,15: 217-231; 1995.
25. PUSHKAREY A M, OBEID LM, HANNUN Y A. Cerami-

Maio/Junho 1997

APOPTOSE

de: an endogenous regulator of apoptosis and growth suppression. Immunol Today, 16: 294-297; 1995.
26. SAVll..L J, FADOK V, HENSON P, HASLETT C. Pha-gocyte recognition of cells undergoing apoptosis. Immunol Today, 14: 131-136; 1993.
27. SIMON HU, BLASER K. Inhibition of programmed eosinophil death: a key pathogenic event for eosinophilia? !mmunol Today, 16· 53-55: 1995.
28. SMYTH MJ, TRAPANI JA. Granzymes: exogenous proteinases that induce target cell apoptosis. Immunol Today,
16: 202-206; 1995.
29. SOLARY E, DUBREZ L, EYMIN B. The role of apoptosis in the patogenesis and treatment of diseases. Eur Respir J, 9: 1293-1305; 1996.
30. SOUSSI T. The humoral response to the tumor-suppressor gene-product p53 in human cancer: implications for diagno-
SIS and therapy. lmmunol Today, 17:354-356; 1996.
31. SUDA T, OKAZAKI T, NAITO Y, YOKOTA T, ARAI N, OZAKI S, NAKAO K., NAGATA S. Expression of the Fas ligand in cells ofT cell lineage. J Immunol, 154: 3806-3813: 1995.

32. WEINTRAUB SJ. Inactivation of suppressor proteins in lung cancer. Am J Respir Cell Mol Bioi, 15: 150- 155; 1996.
33. WILEY SR. SCHOOLEY K. SMOLAK PJ. TNF family expands to ten: new member has role in apoptosis. Immunity,
3: 673-682; 1995.
34. WRIGHT SO, KOLESNICK RN. Does endotoxin stimulate cells by mimicking ceramide? Immunol Today, 16: 297-302; 1995.

Vol. m N"3 257