آپوپتوزیس (Apoptosis)

ترجمه از : دکتر امیرحسین سجادیه*

در طول زندگی حرفه‌ای پزشکانی که به کار درمانی بیماران مشغولند، چندین پیشرفت علمی رخ داده است که می‌تواند در شناخت روند بیماری‌ها کمک کند. آگاهی کلی از این پیشرفت‌ها نه تنها جهت اطلاع و دور نبودن از فرهنگ پزشکی لازم است بلکه جهت تشخیص و درمان مناسب بیماری‌ها نیز ضروری است. از اپوپتوزیس صحبت می‌کنیم : پدیده زیست شناختی‌ای که در مرگ بیمار، ایجاد سرطان‌ها و در روندهای (Processes) اساسی و پایه‌ای بیماری‌های گوارشی دخالت دارد. پدیده‌ای که شناخت آن جهت دانش گوارش و کار مربوط به آن از اهمیت برخوردار است. می‌توان گفت انقلابی رو به گسترش در آگاهی از روند مرگ سلولی (آپوپتوزیس) روی داده است. البته نه تنها آپوپتوزیس را می‌توان مکانیسم کلیدی مرگ سلولی و بیماری‌های عضوی دانست، بلکه نارسائی و اختلال در این مکانیسم اکنون به عنوان عامل ایجاد سرطان‌های انسانی دانسته می‌شود. در این مقاله سعی شده است که بینشی کلی از آپوپتوزیس برای کسانی که به کار طب گوارش مشغولند، فراهم آید.

نخست نگاهی داریم به واژه‌شناسی و پایه‌های مفهومی آپوپتوزیس و سپس دیدی کلی را در مورد نقش آپوپتوزیس در بیماری‌های گوارشی ارائه می‌دهیم.

تعریف، ریخت‌شناسی و بیوشیمی آپوپتوزیس:

آپوپتوزیس: آپوپتوزیس یک واژه ترکیبی یونانی است که از دو بخش آپو (Apo) به معنای «دور، دور از» و پتوزیس (Ptosis) به معنای « افتادن - ریزش کردن» است که می‌توان آنرا «فروریزی» ترجمه کرد. (البته چون فروریزی در فارسی معانی گوناگونی دارد و نمی‌تواند ویژگی‌های ساختاری ترمینولوژیک آپوپتوزیس را برساند خود کلمه آپوپتوزیس را به کار می‌بریم).

آپوپتوزیس مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است که با خصوصیات ریخت‌شناسی (morphological) و بیوشیمیائی مشخص و ویژه‌ای تعریف می‌شود. مرگ برنامه‌ریزی شده به مرگ سلولی‌ای گفته می‌شود که در واقع تقدیری از پیش تعیین شده و برنامه‌ریزی شده توسط ژن‌هاست به عبارتی فعالیت سلولی طوری تنظیم می‌شود که منجر به نابودی آن در مرحله‌ای خاص از فعالیت می‌گردد. مثال این مورد برنامه‌ای است که در ریخت‌گیری‌های دنبال هم دوران جنینی اتفاق می‌افتد.(مثلاً حذف شدن پره‌های بین انگشتان در مرحله‌ای خاص از دوران جنینی) سه نوع متفاوت مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده از نظر ریخت‌شناسی (مرفولوژیک) داریم: ۱ - آپوپتوزیس ۲ - مرگ سلولی اتوگرافیک (خودترسیمی) که با واکوئل‌های سلولی مشخص می‌شود. ۳ - مرگ سلولی با چندپارگی (Fragmentation) بدون تغییرات آپوپتوتیک هسته‌ای و یا واکوئلی. البته به نظر می‌آید که آپوپتوزیس شایع‌ترین شکل مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی باشد.

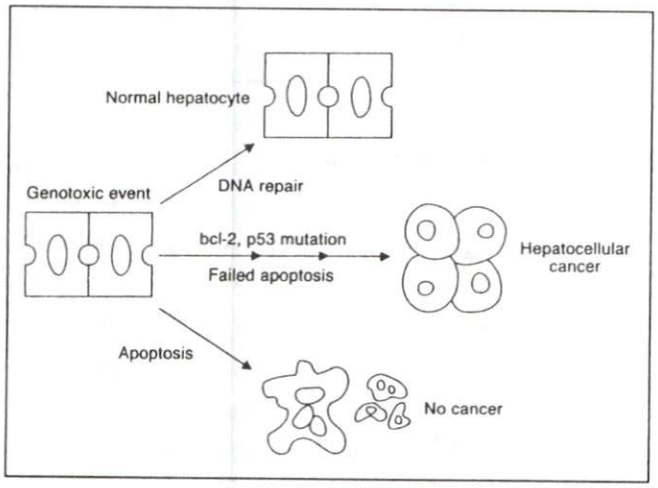
در هنگام آپوپتوزیس، سلول‌ها چروکیده می‌شوند، میکروویلوس‌ها (اگر وجود داشته باشند) از بین می‌روند، و سلول از سلول‌های مجاورش مجزا می‌گردد و چسبندگی و اتصال خود را با آنها از دست می‌دهد. در این حال، تراکم کروماتینی و چندپارگی هسته دیده می‌شود. در پی آن سلول به صورت بخش‌های جدا شده از همدیگر و سپس به صورت اجسامی که غشایی آنها را می‌پوشاند و از همدیگر مجزا می‌کند[I] (اجسام آپوپتوتیک) درمی‌آید (شکل ۱). این اجسام به سرعت توسط سلول‌های مجاورشان فاگوسیته می‌شوند. (عمل فاگوسیته شدن به صورت فراگرفته شدن اجسام آپوپتوتیک توسط حفره فاگوسیتی و سپس وارد سلول شدن آنها انجام می‌شود) البته سلول‌های تک‌هسته‌ای (منونوکلوئر) نیز گاهی این اجسام را فاگوسیته می‌کنند. چون اجزاء و محتویات داخل سلولی در این حال به فضای خارج سلولی ریخته نمی‌شوند واکنش التهابی در مقابل این سلول‌ها بروز نمی‌کند. باید دانست که آپوپتوزیس اغلب چهره‌ای ناآشکار دارد و مشکل می‌توان آنرا در حالت عادی در بررسی‌های In vivo نشان داد و بیشتر در وضعیت‌های بیماری و غیرطبیعی قابل ردیابی است زیرا: ۱ - اجسام آپوپتوتیک کوچک هستند و به راحتی قابل رؤیت با میکروسکوپ نوری نیستند، ۲ - از آغاز تراکم کروماتینی تا فاگوسیته شدن اجسام آپوپتوتیک چند ساعتی بیشتر طول نمی‌کشد و به عبارتی این فرایند خیلی سریع صورت می‌گیرد ۳ - به خاطر در تماس قرار نگرفتن محتویات سلولی با فضای خارج سلولی، واکنشی التهابی بروز نمی‌کند و دیده نمی‌شود.

از خصوصیات بیوشیمیائی آپوپتوزیس، چندپاره شدن[II] DNA است. چند پارگیِ نخست DNA به صورت جفت‌های ۳۰۰ و یا ۵۰ کیلو بازی صورت می‌گیرد، که در فواصل آنها ۱۸۰ تا ۲۰۰ جفت باز قرار می‌گیرند. در واقع نمایان شدن نردبامی در اندازه‌های قطعات نوکلئوزومی بر روی ژل آگار در الکتروفورز و نشاندار کردن انتهاهای OH - 3 رشته‌های DNA با نوکلئوتیدهای نشاندار توسط آنزیم‌ها در آزمایشگاه می‌تواند نشانه‌های وجود (Hallmark) آپوپتوزیس از نظر آزمایشگاهی باشد. البته باید اشاره شود که شکاف برداشتن DNA در آپوپتوزیس یافته‌ای ثابت و همیشگی نیست و در ضمن این شکاف‌برداری می‌تواند در موارد دیگری از مرگ سلولی از قبیل نکروز (مرگ سلولی همراه با نبود یکپارچگی

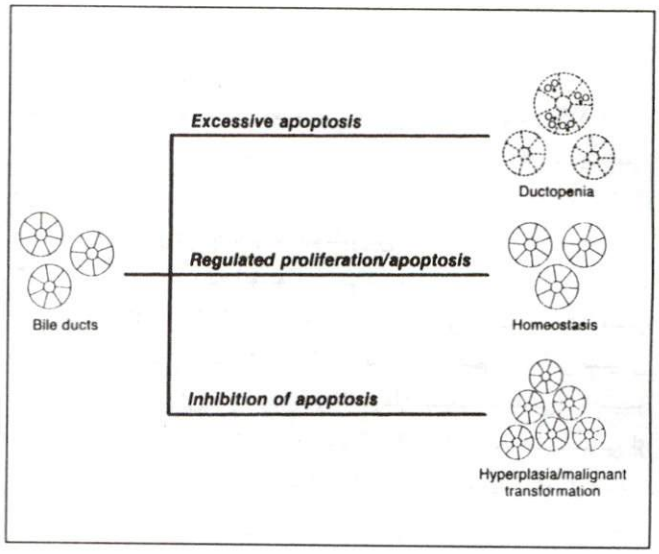
[I] - membrance-bound bodies

[II] - Fragmentation = چند پاره شدن، چند بخشی شدن : در این ترجمه برحسب جا و عمل گاهی به جای این واژه لاتین (چندپارگی - چندپاره شدن) و گاهی (چند بخشی شدن) آورده‌ایم.

شکل ۱ - اسکن الکترونی فتومیکروگرافی یک سلول آپوپتوتیک:
یک سلول مجرای صفراوی موش (کلانژیوسیت) بعد از تجویز (Cation ionophore beauvericin) به سمت آپوپتوزیس می‌رود. توجه کنید به چند بخشی شدن و تبدیل شدن آن به قطعات مجزا و مشخص از همدیگر به نام اجسام آپوپتوتیک.



شکل ۳ - آپوپتوزیس و سرطانزائی:
نقش آپوپتوزیس در سرطانزائی در شکل نشان داده شده است. سلول کبدی را به عنوان نمونه در شکل شماتیک آورده‌ایم. با اثر گذاردن مواد سمی و یا دیگر گزندها بر روی آن DNA آسیب می‌بیند که می‌تواند ترمیم شود و اگر این ترمیم‌پذیری نتوانست صورت گیرد، به وسیله آپوپتوزیس از میدان خارج می‌گردد. این مکانیسم به عنوان مکانیسم محافظتی در مقابل استحاله بدخیمی، دانسته می‌شود. اما، اگر بروز Bcl-2 و یا موتاسیون p53 وجود داشته باشد ممکن است بعد از آسیب‌پذیری DNA و ترمیم نشدن آن، عمل آپوپتوزیس به علت ممانعت نتواند صورت بگیرد. در واقع ممانعت از آپوپتوزیس عمر سلول آسیب‌دیده (موتاسیون یافته) را زیاد می‌کند. این سلول در پی این وضعیت ممکن است موتاسیون بیشتری پیدا کند و به سمت استحاله بدخیمی (Malignant Transformation) در روندی چند مرحله‌ای برود.



شکل ۲ - آپوپتوزیس در سلامت و در بیماری:
نقش آپوپتوزیس در سلامت و در بیماری به طور شماتیک در مورد مجاری صفراوی (به عنوان نمونه) نشان داده شده است. همان طور که در خط وسط دیده می‌شود در حالات طبیعی و یا حالاتی که تراز ماند (Homeostasis) طبیعی و برقرار است، تعادلی بین آپوپتوزیس و سلول‌های مسن، آسیب‌دیده و غیرلازم و سلول‌های تازه به وجود آمده (در اینجا کلانژیوسیت‌ها یا سلول‌های مجاری صفراوی) وجود دارد. هنگامی که آپوپتوزیس افزونی یابد که می‌تواند ناشی از پاسخ سلول‌های مجاری صفراوی (کلانژیوسیت‌ها) به روندهای ایمنولوژیک سموم، و یا عفونت‌ها باشد منجر به داکتوپنی (کاهش مجاری صفراوی) می‌شود (خط بالائی شکل) برعکس، هیپرپلازی مجاری صفراوی یا استحاله بدخیمی در این سلول‌ها ممکن است پی‌آمد ممانعت از روندهای آپوپتوتیکی باشد.

غشای سلولی) نیز دیده شود.[۱] مضافاً این که آپوپتوزیس در سلول‌های بدون هسته (سیتوپلاست‌ها) نیز رخ می‌دهد که مؤید این نکته است که شکاف‌برداری DNA ی داخل هسته‌ای، الزامی برای آپوپتوزیس نیست.[۲] پژوهش‌هائی که بر روی سیتوپلاست‌ها شده ارتباط بین آپوپتوزیس و هسته را مورد شک قرار داده است، البته پژوهش‌های اخیر، مؤید این نکته‌اند که آپوپتوزیس اگر همراه با تغییرات هسته‌ای نباشد، برگشت‌پذیر است.

آپوپتوزیس در سلامت و در بیماری

آپوپتوزیس مبین مرگ فیزیولوژیک سلول است، این پدیده در ارگانیسم‌های چندسلولی وجود دارد. آپوپتوزیس در مدل‌گیری مجدد بافتی (Tissue Remodeling)، در جریان رشد جنینی، در تراز ماند بافتی یا Tissue Homeostasis (با اثرگذاری بر میتور و تنظیم اندازه بافتی) ، در از صحنه خارج کردن سلول‌های پیر و سلول‌هایی که نقص ژنتیکی دارند، دخالت می‌کند.[۶] به نظر می‌رسد که تمامی سلول‌های پستانداران توان دریافت پیام‌هائی (سیگنال‌هائی) را که برای آغاز آپوپتوزیس لازم است دارند و می‌توانند روندی را که به آپوپتوزیس منجر

می‌شود طی کنند. اضافه بر اینها به نظر می‌رسد که آپوپتوزیس نیز مانند بسیاری از روندهای بیولوژیک در برآیند دو نیروی متضاد یعنی نیروهائی که آن را (آپوپتوزیس را) به سمت پیش می‌رانند (Proapoptitic Forces) و عواملی که در مقابل آن می‌ایستند (Antiapoptotic Forces) عمل می‌کند. در این مسیر عمل که شکل آن آبشاری است چندین نقطه کلیدی (Switch Points) وجود دارد. با شناخت این مسیر و نقاط کلیدی آن می‌توان درک صحیحی از آپوپتوزیس، نقاط کلیدی آن و اهمیت آنها در وضعیت‌های سلامت و بیماری داشت. موارد زیر روشن‌کننده مطلبند: ۱ - در آتروفی یک ارکان که در طی آن سلول‌های یک ارگان کاهش می‌یابد، نیروهای افزاینده آپوپتوزیس عمل می‌کنند در حالی که، در پرولیفراسیون بافتی، یعنی وضعیت عکس آن نیروهای ممانعتی یعنی بازدارنده‌های ملکولی آپوپتوزیس (molecular inhibition Apoptosis) به کار می‌افتند.(شکل ۲)

۲ - در وضعیت‌های بیماری ممکن است نیروهای افزاینده آپوپتوزیس تحریک شوند و در واقع موتور ماشین آپوپتوزیس را در درون سلول‌های خاص به کار اندازند و باعث مرگ و نابودی سلول‌ها شوند (شکل ۲).

۳ - تبدیل به بدخیمی (malignant transformation) ممکن است تا حدی از این امر ناشی شود که فعال شدن آپوپتوزیس در سلول‌هایی که آسیب ژنتیکی یافته‌اند دچار اشکال شده و در نتیجه این سلول‌ها از بین نرفته‌اند (موتاسیون انکوژنیک) (شکل ۳)

با دریافت و درک مفاهیمی که در بالا ارائه شده می‌توان به چندین راهبرد درمانی (Therapeutic strategies) وابسته به آپوپتوزیس دست یافت که عبارتند از :

۱) با ممانعت از آپوپتوزیس می‌توان روند ترمیم بافتی را توسط افزایش پرولیفراسیون سلولی و ترمیم سلولی (Regeneration) تسهیل کرد و باعث اصلاح و بهتر شدن وضعیت بیماری با جلوگیری از مرگ سلولی ناشی از آپوپتوزیس شد.

۲) با برانگیختن آپوپتوزیس ممکن است بتوان در درمان ضایعات نئوپلاستیکی بدخیم و بیماری‌های اتوایمون، با ایجاد مرگ به ترتیب در سلول‌های بدخیم و کلون‌های تی‌سل واکنش کننده همگن (Aloreactive T cells Clone) مؤثر واقع شد.

۳) به علت آنکه آپوپتوزیس با التهاب بافتی همراه نیست، (برخلاف واکنش‌های التهابی که در نتیجه نکروز سلولی به وجود می‌آیند و باعث آزارنسجی می‌شوند) ایجاد آزار نسجی نمی‌کند (آزار نسجی در حد ناچیز است) [I]

حال قبل از آن که در مورد آپوپتوزیس در دستگاه گوارش بحث کنیم، نگاهی به مکانیسم‌های شناخته شده مولکولی که در تنظیم آپوپتوزیس نقش دارند می‌اندازیم.

تنظیم مولکولی آپوپتوزیس

تنظیم مولکولی آپوپتوزیس را می‌توان به شرح زیر دسته‌بندی کرد.

۱ - مسیرهای پیامی (Signaling Pathway) که باعث آغاز آپوپتوزیس می‌شود.

۲ - ماشین به اجرادرآورنده روند آپوپتوزیس

۳ - مولکول‌هائی که مانع آپوپتوزیس می‌شوند.

مسیرهای پیامی گوناگونی وجود دارند که می‌توانند باعث آغاز آپوپتوزیس شوند، از جمله: قطع فاکتور رشد[II]، به هم ریختگی سیکل سلولی و متابولیکی آن (در اثر تظاهر ناهمزمان سیکل سلولی)[III]، تغییر در ماتریکس خارج سلولی[IV]، آسیب به DNA ، صدمات ناشی از پاتوژن‌ها، توکسین‌ها و مواد اکسیدان و نیتریک اکساید[V]، فعال شدن گیرنده‌های ویژه مرگ سلولی (گیرنده Fas و گیرنده TNF)[VI] و روندهای ایمنولوژیک.

روندهائی که بر روی راه‌های پیامی پروکزیمال داخل سلولی اثر می‌گذارند و به این وسیله در شروع و ایجاد آپوپتوزیس دخالت می‌کنند به خوبی شناخته نشده است. البته آزاد شدن سرامید در نتیجه فعال شدن اسفنگومیلیناز به نظر می‌رسد که در آپوپتوزیس دخالت داشته باشد، این دخالت از طریق فعال کردن گیرنده مرگ سلولی صورت می‌گیرد (خلاصه این که سرامید آزاد شده، گیرنده مرگ سلولی یا Cell death receptor را تحریک می‌کند و به این وسیله آپوپتوزیس را به کار می‌اندازد - م) ، همچنین P53 هنگامی که DNA گزند یافته است سبب‌ساز آپوپتوزیس می‌شود.[VII]

[I] - به علت آنکه نکروزی نیست، واکنش‌های ایمنی برانگیخته نمی‌شوند، لهذا آزار نسجی به وجود نمی‌آید. - مترجم

[II] - رابطه‌ای معکوس بین آپوپتوزیس و رشد وجود دارد. فاکتورهائی که باعث فعالیت پروتئین کینازهای داخل سلولی و رشد سلول می‌شوند در سوی دیگر خطی قرار دارند که آپوپتوزیس قرار دارد، پیام‌های فاکتور رشد یا به عبارتی نرسیدن محرکها به گیرنده‌های فاکتور رشد در معادله مابین رشد و آپوپتوزیس (در رابطه دیالکتیکی مابین آنها) باعث آپوپتوزیس می‌شود.

[III] - *C-myc* : ژنی است که بر روی کروموزوم ۸ قرار دارد. هنگامی که این ژن در جایگاه طبیعی قرار دارد و به صورت نرمال عمل می‌کند بی‌ضرر است اما در آپوپتوزیس تظاهر (Expression) غیر نرمال *C-myc* در شکل سلولی به‌هم ریختگی بوجود می‌آورد و باعث آپوپتوزیس می‌شود(شکل سلولی را دسته‌ای از پروتئین‌ها به نام سکلین‌ها تنظیم می‌کند.)

[IV] - ماتریکس خارج سلولی نقش اساسی در حفظ حیات و تداوم بقای سلولی دارد تمام موادی که می‌خواهند بر گیرنده‌های سلولی اثر بگذارند باید از ماتریکس خارج سلولی بگذرند.

[V] - این مواد با از کار انداختن آنزیم‌ها می‌توانند ایفای نقش کنند (به خاطر داشتن خاصیت اکسیدانی)

[VI] - (Tumoral Necrosis Factor Receptor): این رسپتور که گیرنده فاکتور نکروز کننده تومور است، دارای (۴۶۱) اسید آمینه است این گیرنده یک دومن (زائده‌ای حساس و عمل‌کننده) خارج سلولی دارد که حاوی مقادیر زیادی سیستئین است.

[VII] - ژن P53 ژنی است که در تنظیم سیکل سلولی دخالت می‌کند. P53 ژنی است که به طور معمول فعال کننده آپوپتوزیس است. هنگامی که این ژن موجود نباشد یا موتاسیون پیدا کرده باشد، وضعیت مناسبی برای عمر بیشتر سلول فراهم می‌شود (چنان‌که در کانسرها می‌توان این وضع را دید). هنگامی

برعکس راه‌های پیام‌رسان پروکریمال که در آغاز آپوپتوزیس نقش دارند و شناخت زیادی در مورد آنها نداریم، دانسته‌های بیشتری درباره آنزیم‌هایی که سبب‌ساز اجرای آپوپتوزیس می‌شوند و به اصطلاح در به انجام رسیدن آپوپتوزیس ایفای نقش می‌کنند وجود دارد. درواقع دخالت پروتئازها، آندونوکلئازها و ترانس‌گلوتامینازها در آپوپتوزیس مشخص شده است. شواهدی که حکایت از دخالت پروتئازها در آپوپتوزیس دارند حاصل چندین پژوهش است.

۱ - در ابتدا شکاف‌برداری پروتئین‌های سلولی تشخیص داده شده که شامل شکاف‌برداری پروتئولیتیک Poly (ADP-ribose) Polymerase است.

۲ - در مرحله بعد پروتئازهائی که اثری مهارکننده در آپوپتوزیس دارند شناخته شدند. املاح صفراوی با اثر بر روی این آنزیم‌ها در هپاتوسیت‌ها، باعث آپوپتوزیس می‌شوند.

۳ - با ناک اوت کردن و از کار انداختن ژنی، به نقش اساسی پروتئازهای ویژه در آپوپتوزیس یعنی CED_3[I] یا خانواده پروتئازهای ICE (ICE=Interleukin 1β Converting Enzyme) پی برده شد.

۴ - و بالاخره پروتئین‌های ویروسی که جلوی آپوپتوزیس را می‌گیرند (یعنی آنزیم‌های پروتئینی جلوگیری کننده از آپوپتوزیس) تا به این وسیله ویروس بتواند در سلول زیست کند، شناخته شدند.

هشت پروتئاز آی سی ای گونه (ICE=Like) در پستانداران شناخته شده‌اند[II] (اسامی در زیرنویس آمده است).

جهت شناسائی نقش ICE و همانندهای ICE میدانگاهی گشوده شده است که پژوهش‌های بسیاری در آن صورت می‌گیرد. البته با همه این پژوهش‌هاسوبستراهای مرگ (death Substrates) که این پروتئازها روی آنها اثر می‌گذارند شناخته نشده‌اند. مضافاً این که چگونگی انتشار و گسترش این پروتئازها در بافت‌های دستگاه گوارش در مجموع مورد بررسی قرار نگرفته است. با آنکه آندونوکلئازهای مسئول شکاف دادن DNA در آپوپتوزیس مورد اختلاف نظر است تصور می‌شود دو نوع فعالیت آندونوکلئازی در آپوپتوزیس وجود داشته باشد. در وهله اول، آندونوکلئازدومنی (Domain endonucleases)، DNA را به قطعات ۲۰۰ - ۳۰۰ و ۳۰ تا ۵۰ جفت کیلوبازی (kb) پاره می‌کند، سپس و در مرحله دوم، آندونوکلئاز پاره‌ساز[III] باعث شکاف دادن و پاره پاره‌تر کردن قطعات به اندازه‌های کوچکتر (۲۰۰bp - ۱۵۰) یعنی ۱۵۰ تا ۲۰۰ جفت باز می‌شود. که شکل نردبامی پاره‌های DNA که در اکثر سلول‌های آپوپتوتیک وجود دارد، ناشی از آن است. از دیگر خصوصیات بیوشیمیائی آپوپتوزیس فعالیت ترانس گلوتامیناز است. این آنزیم باعث ایجاد اتصال‌های متقاطع (ضربدری شکل) گلوتامیل - لیزینی[IV] بین زنجیره‌های پلی‌پپتیدی می‌شود. با این اتصال‌ها زنجیره‌های پلی‌پپتیدی در مقابل عوامل و روندهای فیزیکی - شیمیائی، مکانیکی و آنزیمی مقاومت نشان می‌دهند و در واقع این امر توضیحی برای این مطلب می‌تواند باشد که : اجسام آپوپتوتیک می‌توانند علیرغم چند تکه شدن سلول دست‌نخورده و سالم باقی بمانند.

در غشاءهای داخل سلولی، پروتئینی یافت می‌شود به نام Bcl-2[V] که در جلوگیری از آپوپتوزیس بسیار پرقدرت است. Bcl-2 در ابتدا در لمفومای از نوع سلول B دیده شد و این تفکر را ایجاد کرد که این پروتئین می‌تواند با جلوگیری از آپوپتوزیس باعث استحاله بدخیمی (Malignant Transformation) بشود.[۱۴ تا ۱۸] مکانیسم دقیقی که این پروتئین از آپوپتوزیس جلوگیری می‌کند، مشخص نشده است اما ممکن است به صورت یک آنتی‌اکسیدان، یک ممانعت کننده پروتئاز، و یا یک مدافع در مقابل ورود ماشین به کار افتادهٔ آپوپتوتیک به داخل ارگانل‌های هدف (Target Organelle)، عمل کند. در دستگاه گوارش بالغین Bcl-2 به صورت غالب بر روی کلانژیوسیت‌ها (اپی‌تلیوم مجاری صفراوی)، سلول‌های اپی‌تلیال کولون و اپی‌تلیوم پوششی مجاری غددی (Ductal Epithelium) پانکراس تظاهر می‌کند.

Bcl-2 به وسیله خانوادهٔ ژن‌های Bcl-2 شامل Bcl-x ، Bax ، Bak و Bad تنظیم می‌شود. البته Bcl-x ممانعت‌کننده از آپوپتوزیس است و همچنین Bad و bak و Bax می‌توانند به صورت دوتائی (Dimerize) در اثر Bcl-2 یا Bcl-x درآیند و از عمل آنها به این طریق ممانعت شود و با این ممانعت ممکن است عمل آپوپتوزیس تحریک گردد. با آنکه تظاهر بافتی Bad و Bak و Bcl-x تاحدی نامشخص باقی مانده است، Bax را در کبد، پانکراس، معده و روده بزرگ و کوچک یافته‌اند.

آپوپتوزیس و دستگاه گوارش

کبد و پانکراس:

آپوپتوزیس در پاتوژنز تعدادی از اختلالات کبدی دخالت دارد که از آن جمله‌اند: هپاتیت‌های ویروسی، بیماری‌های خودایمنی کبدی، گزندهای ناشی از الکل، کلستازی و سرطان هپاتوسلولر. آپوپتوزیس را می‌توان با اجسام آپوپتوزیس(یعنی با اجسام کانسیلمن) شناسائی کرد. اجسام

که DNA در پی پرتوتابی دچار گزند می‌شود p53 باعث آپوپتوزیس می‌شود، اما آپوپتوزیس ناشی از پیری یا مصرف گلوکوکورتیکوئیدها ربطی به p53 ندارد.

I - ژن ویژه آپوپتوزیس باعث تحریک آنزیمی CED می‌شود. با از کار انداختن این ژن، پژوهش صورت می‌گیرد.

II - این اسامی را که در زیرنویس آوردم اسم‌هائی ترساننده هستندکه بهتر است جایشان در زیرنویس باشد نه متن، تا خواننده را نترسانند. این‌ها عبارتند از: Nedd2 یا 1CH-1L ، CPP32 ، MCH2 ، TX و چندتای دیگر که خوشبختانه نویسنده رحم کرده و از ذکر اسامی آنها خودداری کرده است.

III - ناحیه‌ای از پروتئین به صورت چین‌دار یا کروی است و از ۴۰ تا ۴۰۰ اسید آمینه تشکیل شده است. دومن شکل ویژه‌ای می‌تواند داشته باشد و به خاطر این شکل ویژه رسپتورها و پروتئین‌های ویژه‌ای می‌توانند با آن باند شوند.

می‌توان آن را غلنبه ترجمه کرد که اگر چه عامیانه است ولی رساست معادل دیگر آن "گنبدی" است.

IV - e (γ glutamyl)Lysine Cross Links

V - Bcl-2 : هم به ژن تولیدکننده این پروتئین و هم به پروتئین موجود در غشاءهای داخل سلولی می‌گویند. در مطالب مربوط به آن این امر توجه شود.

کانسیلمن یکی از نمودهای چشمگیر هیستوپاتولژیک گزند[I] سلول‌ها در هپاتیت‌های ویروسی اند. درواقع آپوپتوزیس و بروز سرگردان (Aberrant Expression) رسپتور Fas[II] (که یک رسپتور مرگ یا death receptor است) در هپاتیت C شناسائی شده است. در هپاتیت C ، آپوپتوزیس سلول‌های کبدی (Hepatocelllular Apoptosis) به فراوانی دیده می‌شود، و این خود می‌تواند توضیحی برای مسألهٔ «عدم انطباق و ناهماهنگی مابین ترانس‌آمینازها و گزندهای بافتی در این هپاتیت» باشد.

تی لمفوسیت‌های سبب‌ساز آپوپتوزیس که اختصاص به Class 1 دارند و ویژه HBsAg هستند[III] در موش‌هائی ترانسژنیک که ژن HBsAg را ظاهر می‌سازند[IV] باعث آپوپتوزیس می‌شوند، این امر می‌تواند مطرح کننده این موضوع باشد که آپوپتوزیس ممکن است در بیماری‌های مزمن کبدی ناشی از ویروس B مؤثر باشد.(۱۱) در موش‌ها با تحریک رسپتور Fas ، که بر روی هپاتوسیت‌ها قرار دارند، توسط آنتی‌بادی‌های Fas ، نارسائی برق‌آسا (فولمینانت) کبدی بروز می‌کند. این مطرح کننده این موضوع است که: آزاد شدن لیگاندهای Fas[V] در جریان گردش خون سیستمیک از لنفوسیت‌های تیِ سیتوتوکسیک می‌تواند در ایجاد آسیب کبدی مؤثر باشد و حتی سبب‌ساز نارسائی حاد کبدی (در مواردی که اتیولژی ویروسی‌ای را نتوان عامل دانست) بشود.

دریافتی که از پژوهش‌های جاری به دست آمده این است که هپاتیت اتوایمون، سیروز اولیه صفراوی، و کلانژیت اسکلروزان اولیه وابسته به روندهای اتوایمون هستند. سلول‌های مجری (افکتور) در بسیاری از بیماری‌های اتوایمون سلول‌های لنفوسیتیِ تی (T) سیتوتوکسیک‌اند. این سلول‌ها بر روی سلول‌های هدف (Target-cells) اثر می‌گذارند و منجر به آپوپتوزیس می‌شوند. این عمل از طریق پروتئازهای پرفورین و سرین (که آنها را گارانزیم B می‌نامند) و یا از طریق تحریک گیرنده Fas و یا هر دو، صورت می‌گیرد.

به راستی، آپوپتوزیس در بررسی‌های آسیب‌شناسی هپاتیت‌های اتوایمون و کلانژیوپاتی‌های سیروز اولیه صفراوی وجود دارد. همچنین آپوپتوزیس در هنگامی که کبد پس از پیوند دفع می‌شود، به عنوان مکانیسمی انهدامی شناخته شده است. البته همان طور که قبلاً اشاره شد، آپوپتوزیس در بررسی‌های آسیب‌شناسی بیماریهای انسانی کمتر از آن چیزی که هست مشخص می‌شود، به ویژه در مورد مجاری صفراوی این نکته دانستنی است که سلول‌های آپوپتوتیک احتمالاً به داخل مجاری صفراوی می‌ریزند و به این ترتیب سریعاً از کبد پالوده می‌شوند. مشاهده شده است که بعد از تحریک شیمیائی مجاری صفراوی و ایجاد هیپرپلازی در این مجاری، هنگامی که رگرسیون (واپس روی) در پی قطع تحریک پیدا می‌شود، ریزش سلول‌های آپوپتوتیک به داخل مجاری صورت می‌گیرد.(۷)

در بیماری‌های کبدی ناشی از توکسین همانند آسیب کبدی ناشی از الکل و یا آسیب کبدی در پی کلستاز حاد یا مزمن(۷)، آپوپتوزیس ممکن است در ایجاد آسیب نقش داشته باشد. موش‌های صحرائی (Rats) و موش‌های تغذیه شده با اتانول، افزایش در تعداد و نیز در نحوه توزیع اجسام آپوپتوتیک در کبد را نشان می‌دهند، و هنگامی که زمان تغذیه با اتانول افزایش یابد این اجسام بیشتر می‌شوند و برعکس زمانی که تغذیه با اتانول قطع می‌گردد این اجسام کاهش می‌یابند.

به نظر می‌آید که احتباس داخل سلولیِ املاح صفراوی توکسیک در خلال کلستاز، در آسیب‌های کبدی ایجاد شده در خلال کلانژیوپاتی‌ها، و یا دیگر علل کلستاز دخالت داشته باشد. به راستی ریزش سلولی[VI] و خصوصیات دیگر آپوپتوزیس در بسیاری از موارد اختلالات کلستاتیک دیده می‌شوند. اخیراً نشان داده شده است که املاح صفراوی توکسیک همانند گلیکوکنودئوکسی‌کلات (glycochenodeoxycholate) در اندازه‌های میکرومولار، در هپاتوسیت‌های کشت داده شده باعث آپوپتوزیس می‌شوند. بنابراین به نظر می‌رسد که آپوپتوزیس خصیصه بارز بسیاری از بیماری‌های کبدی باشد. ممانعت کردن از آپوپتوزیس ممکن است به عنوان راهبردی (استراتژی‌ای) بااهمیت در درمان روندهای این چنینی در کبد همانند : هپاتیت‌های ویروسی، آسیب‌های کبدی ناشی از الکل، کلستاز و نارسائی برق‌آسای (Fulminant) کبد به کار گرفته شود.

موتاسیون ژن سرکوب کننده تومر[VII] (P53) در موارد بسیاری از سرطان هپاتوسلولر کبدی به ویژه در مناطقی که خوردن آفلاتوکسین B_1 در حد بالائی است(۴) دیده می‌شود. اعتقاد بر این است که ژن P53 به عنوان ژنی نگهبان عمل می‌کند، و عوامل ژنوتوکسیک منجر به آپوپتوزیس وابسته به P53 می‌شوند.[VIII] (۴) از این رو هنگامی که ژن P53 موتاسیون می‌یابد باعث می‌شود که سلول در پی موتاسیون ژن‌های دیگر از سد آپوپتوزیس بگریزد و از این رو سلول زمان بیشتری عمر می‌کند و

I - Injury = گزند

II - گیرنده‌ای است پروتئینی در دیواره سلول که در چند سال اخیر مورد شناسائی قرار گرفته است و بر روی آن تحقیقات وسیعی صورت گرفته است.

III - Class-1 Specific Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) Restricted, Cytotoxic T lymphocyte induce Apoptosis.

IV - HBsAg-Expressing Transgenic Mice موش ترانس ژنیک به موشی می‌گویند که ژن خارجی را حمل می‌کند. یعنی در ژنوم او یک ژن اضافی وارد شده است. به ژن خارجی ترانس ژن می‌گویند. ژن خارجی در اینجا HBsAg است.

V - لیگاند= ملکول‌های باندشونده به رسپتور.

VI - drop out

VII - این ژن در جلوگیری از ایجاد تومور کارآئی دارد. هنگامی‌که این ژن نباشد و یا موتاسیون پیدا کرده باشد، سرطان‌ها میدان برای پیدایش بیشتر پیدا می‌کنند.

VIII - اینجا نویسنده مقاله شلوغ کرده است و می‌خواهد چند دست‌آورد را با هم در مقاله بگنجاند که خود ممکن است به درک ساده و صریح مطلب ضربه بزند. مراد این است که ژن P53 در عمل آپوپتوزیس نقش دارد. تحریک این ژن به وسیله توکسین‌ها می‌تواند باعث آپوپتوزیس شود و از کار افتادن آن نیز می‌تواند باعث فرار سلول از سد آپوپتوزیس بشود.

احتمال بیشتری برای استحاله بدخیمی پیدا می‌کند. نارسائی در مکانیسم‌های آپوپتوتیکی وابسته به ژن P53 جهت حذف سلول‌های موتاسیون یافته تومورزا، می‌تواند ارتباط شدید مابین موتاسیون ژن P53 و کارسینومای هپاتوسلولر کبدی را مطرح سازد. علاوه بر اینها، عملکرد و کار P53 ، در ایجاد آپوپتوزیس با شیمی درمانی مؤثر است.[۴] غیرحساس بودن بیشتر سرطان‌های هپاتوسلولر به شیمی درمانی سنتی و معمول ممکن است ناشی از موتاسیون ژن P53 باشد.

نقش آپوپتوزیس در بیماری‌های پانکراس، تنها به تازگی مورد نظر قرار گرفته است. اگر به این موضوع که آتروفی یک پدیده آپوپتوتیک است، توجه داشته باشیم آنوقت به آتروفی پانکراس به عنوان یک پدیده آپوپتوتیک می‌نگریم. آتروفی پانکراس از جمله در موارد زیر دیده می‌شود: انسداد مجرا، رژیم بدون مس، و آتروفی ناشی از رژیم اتیونین[I] (که در حیوانات بروز می‌کند) [۱۲ - ۱۴]

آپوپتوزیس در سلول‌های آسینی در جوندگانی که به آنها رژیم کم‌پروتئین به همراه الکل داده شده، دیده شده است.[۱۲] این دست‌آورد می‌تواند مطرح کننده این نکته باشد که آپوپتوزیس ممکن است در کاسته شدن از بافت آسینی پانکراس که در پانکراتیت مزمن دیده می‌شود، دخالت داشته باشد. در پژوهش‌هائی که بر روی پانکراتیت حاد تجربی صورت گرفته دیده شده است که می‌توان از شدت پانکراتیت، هنگامی که مرگ آپوپتوتیک جانشین نکروز سلولی می‌شود، کاست. اکنون گروه‌های پژوهشی بسیاری بر روی این موضوع که در پانکراتیت حاد می‌توان به جای نکروز سلولی، مرگ آپوپتوتیک را جانشین کرد، کار می‌کنند تا به این وسیله بتوانند از شدت بیماری بکاهند.

RNAی پیامبر Bcl-x در بافت‌های کانسروی پانکراسی با بروز بیشتری در قیاس با بافت‌های نرمال پانکراسی دیده می‌شود (همان طور که قبلاً شرح دادیم Bcl-x از آپوپتوزیس جلوگیری می‌کند) که می‌تواند مطرح کننده این موضوع باشد که در سرطان‌های پانکراس از آپوپتوزیس بیش از بافت‌های نرمال جلوگیری می‌شود. جلوگیری از آپوپتوزیس در سلول‌های آسینی توسط Bcl-x احتمالاً با طولانی‌تر کردن عمر سلول‌ها سبب می‌شود که کارسینوژن‌ها که در روندی چندمرحله‌ای عمل می‌کنند و احتیاج به زمان بیشتری از معمول، برای ایجاد سرطان دارند بتوانند نقش سرطان‌زائی خود را انجام دهند و باعث سرطان بشوند.

روده

نقش آپوپتوزیس در بازساخت (Turnover) سلول‌های پوششی روده‌ای بحث‌انگیز است. گروهی معتقدند که پایانه دزکسی نوکلئید ترانسفراز (TdT)که انگ و نشان 3'-OH بخش‌های انتهائی DNA را داشته باشد[II] نشانگر (مارکر) آپوپتوزیس است.نشان‌دار کردن هسته با این تکنیک با مرگ بیجا و نامتناسب سلولی همراه می‌شود. البته نشان‌دار کردن سلول‌های روده‌ای با تکنیک (TdT) کاری بسیار دشوار به نظر می‌رسد و تعداد سلول‌هائی که می‌توان با این تکنیک نشان‌دار کرد بستگی زیادی به روش کار و شیوه نشان‌دارکنندگی دارد. گزارش‌های نخست، مطرح کننده این باورند که آپوپتوزیس مسئول ریزش سلولی در نوک ویلوزیته‌های (پرزهای انگشتی شکل) روده کوچک است. با ذکر این که شرائط بسیار ناجور و سختی برای انجام تکنیک TdT و مشاهده مرفولژی (ریخت‌شناختی) ناحیه وجود دارد. مریت و همکارانش (Merritt et Al) تنها توانسته‌اند آپوپتوزیس را در کریپت‌های روده کوچک و بزرگ موش بررسی کنند. از این رو، نقش آپوپتوزیس در بازساخت سلول‌های روده بزرگ و کوچک ناشناخته باقی مانده است .

جالب توجه است که BcL-2 در سلول‌های پوششی (اپی‌تلیالی) روده کوچک بروز (Expression) نمی‌کند، در حالی که Bax (که یک پروتئین پروآپوپتوزیس است) در این سلول‌ها وجود دارد. وجود Bax و فقدان بروز BcL-2 در سلول‌های روده کوچک زمینه‌ساز آپوپتوزیس سلول‌های اپی‌تلیالی روده کوچک است و می‌تواند بروز اندک آدنوکارسینومای روده کوچک را علی‌رغم پرولیفراسیون (تکثیر) بسیار سریع سلول‌های اپی‌تلیالی، توجیه کند. برخلاف روده کوچک BcL-2 در سلول‌های پوششی روده بزرگ (در قاعده کریپت‌های کولون) بروز(Expression) پیدا می‌کند. این باور وجود دارد که بروزBcL-2 زمینه‌ساز ایجاد آدنوماهای کولون با افزایش طول عمر(Survival) سلول‌های بنیادی(Stem-Cells) که در معرض کارسینوژن‌ها قرار دارند، می‌شود. این فرضیه و باور با شواهدی چند پشتیبانی می‌شود. این شواهد حاکی از آنند که جلوگیری از آپوپتوزیس در نئوپلازی کولورکتال دارای نقش است. این شواهد مراتب مختلفی را در ایجاد آدنوماها مطرح می‌کنند که عبارتند از:

۱ - نخست: تغییر شکل اپی‌تلیوم کولورکتال به کارسینوما، وابسته به جلوگیری از آپوپتوزیس است.

۲ - دوم: بروز BcL-2 و موتاسیون P53 ، که هر دو جلوگیری‌کننده از آپوپتوزیس هستند، در آدنوکارسینومای روده بزرگ شایع و معمول است.

۳ - و سرانجام این که برانگیختن و برقرارساختن مجدد آپوپتوزیس توسط سولینداک (داروئی ازNSAIDها - م) واقعاً می‌تواند باعث پسرفت(Regression) پولیپ‌های آدنوماتوز در بیماران مبتلا به پولیپوزآدنوماتوز فامیلی شود، به عبارتی می‌شود نتیجه گرفت که نارسائی آپوپتوزیس می‌تواند منجر به ایجاد پولیپ شود.

در مورد نقش آپوپتوزیس در بیماری‌های التهابی روده (IBD) به اندازه کافی بررسی انجام نگرفته است. اما به علت آن که روندهای ایمنولژیک چه در بیماری کرون و چه در کولیت اولسراتیو دخالت دارند، باید انتظار داشت که در سلول‌های هدف (Target cell) در روند این بیماری‌ها آپوپتوزیس صورت بگیرد. در واقع سلول‌های آپوپتوتیک کولون در مبتلایان به IBD درمان نشده و بیمارانی که داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی مصرف می‌کنند افزونی نشان می‌دهد.

[I] - هومولوک اتیلی اسید آمینه متیونین است. متیونین که همریشه متیلی و هم گوگردی دارد و هر دوی این‌ها در رشد حیوانات مؤثرند به عنوان اسید آمینه ضروری در رشد به حساب می‌آید. در حیوانات با دادن غذاهای حاوی اتیونین، آتروفی پانکراس دیده شده است.

[II] - Labeling of 3'-OH ends of DNA

مری، معده، و دوازدهه:

در قیاس با اطلاعاتی که در مورد آپوپتوزیس درروندهای بیماری‌زای کبد، پانکراس، روده بزرگ و کوچک وجود دارد اطلاعات مربوط به دستگاه گوارش فوقانی (مری، معده،دوازدهه) در حد کمتری است. اجسام آپوپتوتیک در تمام مناطق معده، از آشیانه‌های پرولیفراتیو سلولی (واقع در ته کریپت‌ها-م) تا سطح مخاط قابل تشخیص هستند که می‌تواند نویددهنده این نکته باشد که آپوپتوزیس در بازساخت(Turnover) اپی‌تلیوم معده با اهمیت است. همان طوری‌که در مورد نئوپلازی‌های دیگر نشان داده شده است، سلول‌های دیسپلاتیک معدی و کارسینومای معدی غالباً BcL-2 را بروز می‌دهند که خود مؤید این نکته است که عمر سلولی به طور بارز و چشم‌گیری در مراحل[1] ایجاد سرطان معده (Gastic Carcinogenic Sequence) افزایش نشان می‌دهد.

نقش آپوپتوزیس در ایجاد زخم نامشخص است. با این وجود در مدل‌های تجربی جوندگان آندوتلین-۱(Endothelin-1) که در رابطه با آپوپتوزیس است منجر به زخم معده می‌شود. آپوپتوزیس تسریع شده (Acceleralid Apoptosis) احتمالا می‌تواند در انسان در ایجاد زخم توسط اسید، NSAIDها، الکل، و هلیکوباکتر دخالت داشته باشد. تا امروز که این مقاله نوشته می‌شود، مطلبی در باره نقش آپوپتوزیس در روندهای بیماری‌های مروی به رشته تحریر در نیامده است.

[1] - Sequences «توالی» ، «تسلسل» ترجمه شده است، چه در جامعه‌شناسی و فلسفه و چه در پزشکی، اینجا «مراحل» به نظر رساتر می‌آید.

خلاصه:

ما به روش مفهومی (Conceptual[II]) با در نظر گرفتن جزئیات ضروری و متناسب برای درک مطلب، نقش آپوپتوزیس را در بیماری‌های گوارشی شرح دادیم . این مطالب می‌تواند به پزشکان و پژوهش‌گران بالینی جهت درک بهتر بیماری‌های گوارشی و درمان آنها کمک کند. تحقیقات بعدی در آپوپتوزیس احتمالا می‌تواند بینش بهتری را در شناخت سیستم آبشاری دریافت‌کننده پیام‌های آپوپتوزی جهت تنظیم این روند فراهم آورد. همچنین شناخت بیشتری در مورد مکانیسم یا مکانیسم‌هائی که از طریق آن BcL-2 از آپوپتوزیس جلوگیری می‌کند و نقش دقیق آپوپتوزیس در شروع سرطان، برانگیختن و پیشرفت آن، حاصل خواهد شد. ما پیش‌بینی می‌کنیم که در آینده پزشکانی که بیماران گوارشی را می‌بینند و درمان می‌کنند به راهبردهای درمانی‌ای دست خواهند یافت که با آنها می‌توانند بیماری‌های گوناگون گوارشی را که در رابطه با مرگ سلولی هستند از طریق جلوگیری از آپوپتوزیس درمان کنند و همچنین می‌توانند با ایجاد آپوپتوزیس در درمان نئوپلازی‌های گوارشی مؤثر واقع بشوند.

اختصارها در این مقاله:

ICE = Interleukin 1B Converting Enzyme
TdT = Terminal deoxynucleotide Transferase

* - ویراستار مجله گوارش

[II] - روش مفهومی به روشی می‌گویند که با ارائهٔ مفاهیم (Concept) مطلب به مخاطب رسانده شود.

References:

1. Schulte-Hermann R, Bursch W, Grast-Kraupp B. Acive cell death (apoptosis) in liver biology and disease, In: Boyer JL, Ockner RK, eds. Progress in liver diseases. Volume 13. Philadelphia: Saunders, 1995:1-35.
2. Schulze-Osthoff K, Wakzcak H, Droge W, Krammer PH. Cell Nucleus and DNA frabmentation are not required for apoptosis. J Cell Biol 1994;127:15-20.
3. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science 1995;267:1456-1462.
4. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor suppressor gene. N Engl J Med 1993;329:1318-1327.
5. Patel TC, Gores GJ, Kaufmann SH. The role of proteases during apoptosis. FASEB J (in press).
6. Earnshaw WC. Nuclear changes in apoptosis. Curr Opin Cell Biol 1995;7:337-343.
7. Patel TC, Gores GJ. Apoptosis and hepatobiliary disease. Hepatology 1995;21:1725-1741
8. Reed JC. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death. Cell Biol 1994;124:1-6.
9. Krajewski S, Krajewska M, Shabaik A, Miyashita T, Wang HG,Reed JC. Immunohistochemical determination of in vivo distribution of Bax, a dominant inhibitor of Bcl-2. AM J pathol 1994;145:1323-1336.
10. Chittenden T, Harrington EA, O'Connor R, Flemington C, Lutz RJ, Evan GI, Guild BC. Induction of apoptosis by the Bcl-2 homologue Bac. Nature 1995;374:733-736.
11. Chisari FV. Hepatitis B virus transgenic mice: insights into the virus and the disease. Hepatology 1995;22:1316-1325.
12. Nishino H, Muroi T, Hoashi S, Tomita H, Sekimoto T, Yamada H, Ootsuka I, Niitsu A, Kouno M, Nohara A. The influence of the alcohol and the low protein diet on rat pancreas. J Gastroenterol 1994;91:1220-1227.
13. Walker NI, Winterford CM, Williamson RM, Kerr JF. Ethionineinduced atrophy of rat pancreas involves apoptosis of acinar cells. Pancreas 1993;8:443-449.
14. Walker NI, Winterford CM, Kerr JF. Ultrastructure of the rat pancreas after experimental duct ligation. II. Duct and stromal cell proliferation, differentiation, and deletion. Pancreas 1992;7:420-434.
15. Watson AJM. Manipulation of cell death-the development of novel strategies for the treatment of gastrointestinal disease. Aliment Pharmacol Ther 1995;9:215-226.
16. Merritt AJ, Potten CS, Watson AJM, Loh DY, Nakayama K,Hickman JA. Differential expression of bcl-2 in intestinal epithelia. J Cell Sci 1995;108:2261-2271.
17. Bedi A, Pasricha PJ, Akhtar AJ. Barber JP, Bedi GC, GiardielloFM, Zehnbauer BA, Hamilton SR, Jones RJ. Inhibition of apoptosis during development of colorectal cancer. Cancer Res 1995;55:1811-1816.
18. Piazza GA, Kulchak Rahm AL, Krutzsch M, Sperl G, Shipp Paranka N, Fross PH, Brendel K, Burt RW, Alberts DS, Pamukcu R, Ahnen DJ. Antineoplastic drugs sulindac sulfide and sulfone inhibit cell growth by inducing apoptosis. Cancer Res 1995;55:3110-3116
19. Lee FD. Importance of apoptosis in the histopathology of drug related lesions in the large intestine. J Clin Pathol 1993;46:118-122.
20. Hall PA, Coates PJ, Ansari B, Hopwood D. Regulation of cell number in the mammaliaan gastrointestinal tract: the importance of apoptosis. J Cell Sci 1994;107:3569-3577.
21. Spyridon L, Akira N, Hiromasa K, Katsutoshi G, Takao M, Yoshiki O, Hideo S, Hisayuki F. The development of the endothelin-1-induced gastric ulcer: time sequence analysis of morphologic changes. Int J Exp Pathol 1994;75:345-355.