

APOPTÓZA A BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY (BPH)

doc. MUDr. Bohuslav Chwajol, CSc.

Urologické oddělení NsP v Novém Jičíně

Normální funkce každého organismu je odvislá od regulace počtu buněk a to jak v období jeho růstu, tak i v období jeho „běžné“ funkčnosti, stejně jako ve stadiu involuce – stárnutí. Zásadní význam má zde mechanismus, který přirozeným způsobem zajišťuje rovnováhu mezi proliferačními procesy cestou mitózy a procesem, který eliminuje buňky nežádoucí, nebo patologicky změněné. Tomuto jevu říkáme apoptóza (z řeckého apoptosis – padání – přirovnání k opadávání listů na podzim).

Embryologové již na začátku XX. století zjistili, že v době vývoje jedince je celá řada buněk „obětována“ proto, aby došlo ke vzniku definitivní a kvalitní formy konkrétního organismu. Teprve v roce 1972 Kerr, Wyllie a Curie tento efekt důkladně prozkoumali a popsali přirozený efekt buněčné smrti, nastupující ve vhodném čase. Tím odlišili jednoznačně apoptózu od jiného typu buněčné smrti a to od nekrózy. Ve chvíli, kdy buněčné změny dosáhnou jistého bodu, neexistuje cesta zpátky a buňka přestane existovat.

Rozdíl mezi apoptózou a nekrózou je ten, že u apoptózy pozorujeme aktivní účast buňky ve vlastní smrti, nekróza je procesem pasivním, katabolickým, degeneračním. G. Majno proto přirovnává apoptózu k samovraždě buňky, nekrózu k vraždě, neboť se jedná o smrt náhodnou, vyvolanou třeba i velkou dávkou cytotoxických substancí (tabulka 1).

Buňky, které se nedostanou do S fáze, nemohou v cyklu pokračovat, což indikuje jejich proces apoptózy. Aktuální teorie apoptózy shodně konstatují, že buňky „odumírají“, nejsou-li stimulovány k proliferaci signály z okolních buněk. Signály zprostředkovávají cytokiny a téměř všechny růstové faktory. Nejnovější výzkumy dokazují, že zásadní etapy regulace apoptózy probíhají na bázi genové. Tak při „poruše apoptózy“ dochází k nádorovému bujení nejen díky větší proliferaci patologických buněk, ale též v důsledku prodloužení doby jejich životnosti (obrázek 1).

Zásadní význam v procesu apoptózy má protoonkogen bcl-2 identifikovaný v roce 1985. Veliká exprese tohoto genu chrání buňku před procesem apoptózy. Proto většina hormonálně independentních nádorů prostaty jeví zvýšenou expresi protoonkogenu bcl-2 a nárůst nádorů se zvyšuje souběžně s jeho hormonální nezávislostí. Opačně působí supresorový gen p53. Zvýšená exprese tohoto onkogenu způsobuje větší a rychlejší apoptózu. Bílkovina p53 je inhibítozem mitózy a faktorem, který indukuje apoptózu – působí tedy proti nádorovému růstu. Eliminace genu p53 jeho delecí či inaktivací pomocí mutace znemožňuje apoptózu.

Nedostatek či chybění p53 dramaticky zvyšuje odolnost nádorových buněk vůči celé plejadě léků, záření a proto protinádorová léčba může být ve svém důsledku neúspěšná. Apoptózou můžeme nazývat geneticky naprogramovanou smrt buňky (programmed cell death) – aktivní, fyziologickou, jejíž „spouštěcí mechanismus“ může zahájit celá řada zevních i vnitřních faktorů (tabulka 2, 3).

Silným induktorem apoptózy jsou také některé hormony (glukokortikoidy), dále TNF alfa (Tumor Necrosis Factor alfa), neurotransmitery (dopamin), vápník, ztráta buňky z mimobuněčné substance a TGF betal (Transforming

ZOXON

Growth Factor beta1), který brzdí růst epiteliálních buněk. Dále zde řadíme bakteriální toxiny, volné radikály, ionizující záření, extrémně nízké teploty, protinádorové léky, UV a gama záření.

K inhibitorům apoptózy patří růstové faktory, mimobuněčná substance, neutrální aminokyseliny, zinek, estrogény a androgeny. Dále jsou to virové geny (adenovirus, virus Epstein-Baarové a jiné), řadíme zde také promotory nádorového růstu, jako například fenobarbital, inhibitory kalpainu a cysteinové proteázy.

Program odumírání buněk v dospělém organismu udržuje homeostázu buněčnou, předchází hyperplastickým a neoplastickým procesům, provádí selekci buněk tak, aby zůstaly jen ty, které pro organismus mají nejvhodnější receptory (tabulka 4).

Apoptóza a BPH

Etiopatogeneze BPH (benigní prostatické hyperplázie) je multifaktoriální. I u prostaty, stejně jako u každého jiného orgánu, platí, že jeho struktura, velikost a funkce jsou pravidelné jen tehdy, je-li buněčná mitóza v rovnováze s apoptózou. Tak dochází k BPH buďto zvýšením proliferativních pochodů nebo inhibicí apoptózy. Růstové faktory řadíme mezi regulátory apoptózy, neboť jejich vlivem vzniká relativní převaha proliferativních pochodů a prostata zbytněje. Je však také známo, že působení růstových faktorů na prostatu je odvislé od hormonálních změn.

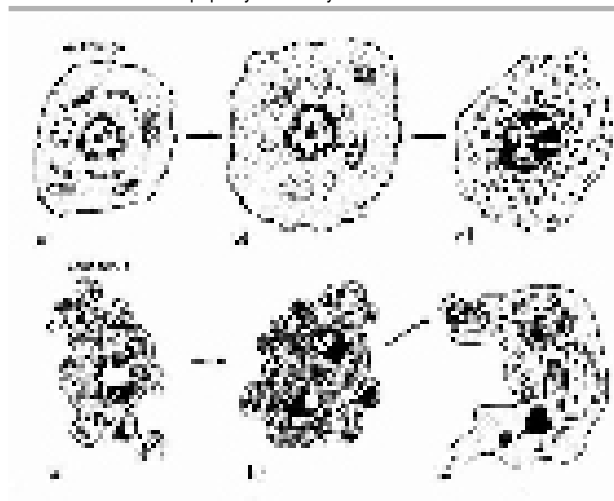
Tabulka 1. Srovnání apoptózy a nekrózy

Apoptóza	Nekróza
Tvarové změny	
– zachována integrita buněčné membrány	– ztráta integrity buněčné membrány
– kondenzace chromatinu na obvodu jádra	– nejednotné plochy chromatinu
– zmenšování buňky	– otok buňky
– vznik apoptotických tělísek	– buněčná lýza
– buněčná organela beze změn	– desintegrace buněčných organel
Biochemické změny	
– proces je přísně regulován	– iontové změny
– proces je aktivní, záleží na energii ATP	– proces je pasivní, bez energetické zátěže
– kontrolována fragmentace DNA	– náhodná fragmentace DNA
– fragmentace DNA v časném období buněčné smrti	– fragmentace DNA v pozdním období buněčné smrti
Fyziologický význam	
– smrt jedné buňky	– smrt skupiny buněk
– indukce smrti vlivem fyziologických pochodů	– buněčná smrt vlivem patologických procesů
– bez známek zánětu	– se známkami zánětu
– fagocytóza okolními buňkami a makrofágy	– fagocytóza makrofágy

Tabulka 2. Vývojový cyklus buňky

Fáze	
G 0 – stav klidový	
G 1 – přestávka 1	– buňka se rozhoduje před dělením a připravuje na replikaci DNA
S – syntéza DNA	– vlastní replikace DNA
G 2 – přestávka 2	– buňka se připravuje na mitotické dělení
M – mitóza	

Obrázek 1. Srovnání apoptózy a nekrózy



DHT (dihydrotestosteron) stimuluje růst epiteliálních buněk v prostatě právě v přítomnosti růstových faktorů. Opačně pozorujeme atrofii prostaty po kastraci, kdy byla potlačena hormonální aktivita a dochází k masivní apoptóze. Vidíme zde vzájemnou závislost, která ovlivňuje proces apoptózy.

Zkoumáním proliferativních pochodů a apoptózy v normální prostatické žláze a při BPH ukázalo procentuálně významně vyšší výskyt apoptózy v prostatě nepostižené hyperplazií. Současně byly registrovány daleko markantnější

Tabulka 3. Stimulace jednotlivých fází některými růstovými faktory

bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor)
TGF – alfa (Transforming Growth Factor – alfa)
umožňují přechod buňky z fáze G 0 do G 1
IGF – 1 (Inzulín – like Growth Factor 1)
je nutný k přechodu buňky z fáze G 1 do S
ale
TGF beta (Transforming Growth Factor beta)
brzdí buňku ve fázi G1 a brání přechodu do fáze S

Tabulka 4. Induktory a inhibitory apoptózy

Induktory (navození apoptózy)	Inhibitory (potlačení apoptózy)
Fyziologické faktory	
– TNF (tumor necrosis factor)	– růstové faktory
– TGF – beta	– hormony (estrogény a androgeny)
– neurotransmitery (dopamin)	– mimobuněčná hmota
– glukokortikoidy	– zinek
– kalcium	– neutrální aminokyseliny
– nádorové supresory – p53	
Patologické faktory	
– bakteriální toxiny	– virové geny
– chybění růstových faktorů	– adenovirus E1B
– volné radikály	– baculovirus IAP
– toxiny (beta-amyloid, etanol)	– herpes virus gama1 34,5
– termický šok	– onkogeny
– ionizující záření	
Farmakologické faktory	
– protinádorové léky	– nádorové promotory
– UV záření	– fenobarbital,
– záření gama	– alfa-hexachlorcyklohexan
	– inhibitory kalpainu
	– inhibitory cysteinové proteázy

proliferální změny v buňkách prostaty při BPH. Apoptóza buněk stromatu nebyla zjištěna.

Z analýzy induktora apoptózy TGF beta a bcl-2 supresora apoptózy dostáváme následující výstupy. Aktivita TGF beta narůstá jedině v epiteliálních buňkách a více u prostat nepostížených BPH. Nárůst bcl-2 v epitelu žlázek se týká jen bazální vrstvy v normálně utvářené prostatě, u BPH byl prokázán nárůst jak v bazální, tak i žlázkaté části tkáně. Hormonální dysbalance způsobuje expresi řa-

dy genů, z nichž nejvíce se to týká TRPM-2 (Testosterone Repressed Prostate Message-2 a TGF-1).

V poslední době se pozornost koncentruje na bcl-2 onkoprotein, kterého exprese potlačuje apoptózu a vznikají jak benigní, tak maligní změny v prostatě.

Apoptóza je v posledních letech v centru zájmu všech medicínských vědních disciplín, neboť na ní záleží správný vývoj organismu, orgánů, vznik vrozených vad, zbytnění, vznik nádorů a možnost ovlivnění jejich léčby.

Literatura

1. Carson D. A. et al.: Apoptosis and disease., Lancet, 1993, 341: 1251-1254.
2. Coffey D. S. et al.: Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia., Urol. Clin. N. Am., 1990, 17: 461.
3. Harris D. R., Savill J.: Apoptosis and the prostate., Br. J. Urol., 1995, 75, Suppl.1, 27-33.
4. Kerr J. F. R. et al.: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics., Br. J. Cancer, 1972, 26: 239-257.
5. Kyprianou N. et al.: Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia., Hum. Pathol., 1995, 27 (7): 668-675.
6. Majno G., Joris I.: Apoptosis, oncosis and necrosis. An overview of cell death., Am. J. Pathol., 1995, 146: 3-16.
7. Rożynkova D.: Genetyczne regulacje apoptozy, programowanej śmierci komórek., Post. Biol. Kom., 1994, 21: 303-318.
8. Steiner M. S.: Role of peptide growth factors in the prostate: a review., Urology, 1995, 42: 99.
9. Tenniswood M. et al.: Epithelial/stromal interactions in cell death in the prostate. w: The prostate as an endocrine gland. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1990, 187-207.
10. Wyllie A. H.: Apoptosis., Br. J. Cancer, 1993, 67: 205-208.

PENESTER