

Apoptoz ve Kardiyovasküler Sistem

Dr. Hakan BAHADIR, Dr. Morteza Sharifi MEHR, Prof. Dr. Olcay SAĞKAN
On Dokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

ÖZET

Son yıllarda apoptoz kavramı biyoloji ve tıp alanında bir çok disiplinin olduğu kadar kardiyovasküler araştırmaların da hedefi haline gelmiştir. Apoptoz canlının bizzat kendi otonom saati tarafından ayarlanan istenmeyen, zararlı, yaşlanmış, otoreaktif, virüslerle enfekte hücrelerin öldürülmesidir. Apoptozun diğer nedenlerle oluşan hücre ölümleri ile arasındaki büyük fark DNA'nın 180-200 bp'lik segmentler halinde parçalanmasıdır. Canlıda apoptoz hormonlar, büyüme faktörleri, katyonlar gibi birtakım düzenleyici mekanizmaların kontrolü altındadır, ancak bu mekanizmaların en önemlisi genetik kontroldür. Bu yazıda apoptozun tanımı, keşfi, nekroz ile arasındaki farklar, genetik kontrolü, olası mekanizmalar ve kardiyolojide bu konuda yapılan son çalışmalarından söz edilecektir.

Anahtar kelimeler: Apoptoz, kardiyovasküler sistem, genetik

Apoptoz Tanımlama

Apoptoz kelimesi Yunanca'dan türetilmiştir. Bir çiçeğin yapraklarının dökülmesi anlamına gelir. 1972 yılında Kerr, Wyllie ve Currie o tarihe kadar fazlaca tanımlanmamış ve nekrozdan farklı morfolojik özellikler taşıyan bir hücre ölümü tariflemiş ve apoptoz kelimesini kullanmışlardır (1).

Apoptoz kelimesi 30 yıl önce kullanılmasına rağmen tipik apoptotik morfoloji 1880'lerin sonlarında kısmen tanımlanmıştır (2). Eski bilginler özellikle organların gelişimi sırasında, hücre proliferasyonuna karşı gelen bazı mekanizmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Örneğin bir ekstremitenin gelişimi sırasında parmaklar arası zonlardaki hücreler, parmakların şekillenmesi için masif apoptoza giderler. Bu hücreler ölmek için programlanmışlardır ve bu programlı ölüm normal fizyolojik olay olarak kabul edilir. Eğer bu örnekteki programlı ölüm olmasaydı şimdi ayaklarımız ve ellerimiz bir ördek gibi perdeli olabilirdi. Apoptoz sadece embriyojenik gelişimle sınırlı değildir. Son yıllarda apoptoz iyonize radyasyon, steroid tedavisi, kemoterapi ve iskemi reperfüzyon hasarı nedeniyle olan hücre ölümlerini kapsamına almıştır (3). Son zamanlarda apoptoz kardiyovasküler tıbbın da ilgisini çekmiştir. En son raporlarda kardiyak miyozitlerdeki apoptozun, iskemi ve reperfüzyon (4), iskemik duruma hazırlanma (ischemic preconditioning) (5), miyokard infarktüsü (6), kardiyak yaşlanma (7) ve ventriküler pacing (8) sonrası meydana gelebileceği gösterilmiştir.

Apoptozun başlangıçta tanımı ışık mikroskopuyla görülebilen morfolojik değişikliklere göre yapılmıştır. Şekil 1'de gösterildiği gibi bir hücre apoptotik bir ölüm sinyali aldığı zaman, bir seri morfolojik değişikliklere uğrar. Hücre membranı büzülmeğe başlar, nükleer kromatin sıkışır, hücreler parçalanır ve parçalanmış apoptotik cisimlerin komşu hücrelerce yutulmasıyla hücre ortadan kalkar.

Sonradan birçok biokimyasal ve immunohistokimyasal metodlar apoptoz tanımlanmasında önerilmiştir. Andrew Wyllie (9) 1980'de endojen endonükleoz aktivasyonunun bir sonucu olarak DNA'nın 180 bp'lik segmentler halinde parçalandığını yazmıştır. Parçalanmış DNA'lar bir agaroz jelde elektroforeze uğratıldığında karakteristik DNA paternlerine ayrılır. Gavrielli ve ark. (10) apoptotik hücrelerdeki DNA kırıklarını saptamada terminal deoksিনükleotidil transferaz enziminin kullanıldığı yeni bir metod tanımlamışlardır.

Ölümde birden fazla yol: Apoptoza karşılık nekroz

Apoptoz birçok bakımdan nekroza zıttır. Nekroz hücrelerin şişmesiyle, membran bariyerlerinin parçalanmasıyla ve nükleer DNA'ların rasgele parçalanmasıyla karakterizedir ve sıklıkla yoğun inflamatuvar yanıtla beraberdir. Nekrozun klasik örneği akut miyokard infarktüsündeki kardiyomiyositlerin iskemik nekrozudur. Buradaki nekroz hücre ölümünün fizyolojik olmayan bir formu olarak düşünülür. Bazı yazarlar nekrozu cinayete, apoptozu intihara benzetirler. Bu sav birçok durumda kullanılamaz, çünkü

Alındığı tarih: 23 Ocak 1998, revizyon 24 Nisan 1998
Yazışma adresi: Dr. Hakan Bahadır 100. Yıl Bulvarı, Fevzi Çakmak Mah. No: 208 Hut Apt. 11/4 Samsun
Tel: 0 (362) 233 12 82

hücreler hem sitotoksik T hücreleri, hem de diğer toksik maddeler tarafından şekil 1'deki gibi tipik apoptotik program yoluyla öldürülebilmektedir.

Apoptoz ve nekroz arasındaki ana farklılıklar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir, ancak yine de ayırmda net olmayan, arada kalan formlar vardır.

Apoptoz	Nekroz
Hücre büzülmesi vardır	Hücre şişmesi vardır
Mitokondride şişme çok az veya yoktur	Mitokondride şişme vardır
Hücre membran bütünlüğü korunur	Membran bütünlüğü kaybolur.
DNA ~180 bp'lik düzenli parçalanma	DNA'da rasgele parçalanma
İnflamatuvar yanıt az veya yoktur	Yoğun inflamatuvar yanıt vardır

Apoptozun genetiği

Apoptoz sıklıkla programlanmış hücre ölümüdür. Bu durum hücrenin geleceğine karar veren genetik program ile gerçekleşebilir. Genetiğin bu etkisi bir hermafrodit solucan olan "Caenorhabditis Elegans" ile canlandırılabilir (11). Gelişimi boyunca solucanın

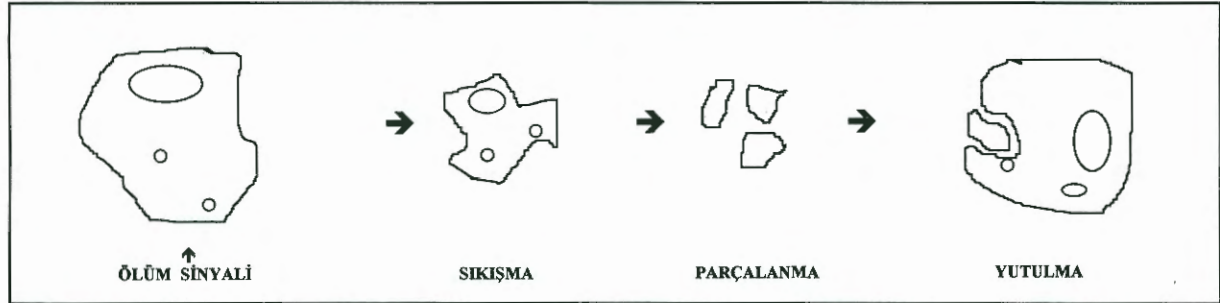
ürettiği 1090 hücrenin 131'i ölmeye adaydır. Organizmanın bu şekilde gelişimine neden olan genler tespit edilmiştir. Bu genler dört gruba ayrılırlar. Ölüm karar verenler, ölüm uygulayıcıları, ölen hücrelerin yutulmasıyla ilgili ve yutulmuş cisimlerin parçalanmasıyla ilgili olanlar.

Bu genlerden biri ced-3 olarak adlandırılır. Bu gen ölüm programını yerine getirir (12). Ced-3 geni hücre ölüm programının yerine getirilmesinde kritik rol oynayan çok sayıda sistin proteazlarını içeren interlökin-1 β dönüştürücü enzim (ICE) ailesini üretir. Diğer gen ced-9 ise programlanmış hücre ölümüne giden hücrenin korunmasında rolü vardır. Ced-9 geninin insanlardaki karşılığı Bcl-2'dir. Bunun memeli apoptozunda koruyucu rolü vardır (13).

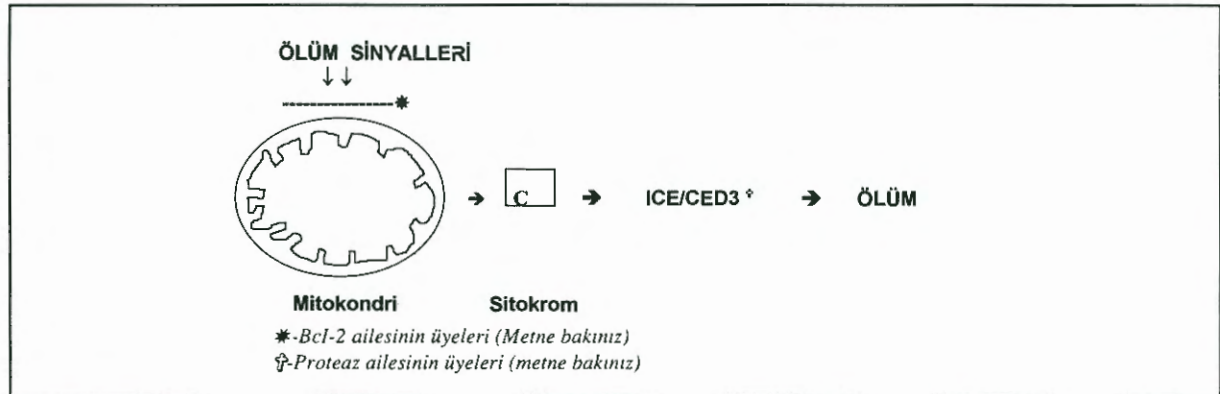
Son raporlara göre apoptozu neden olan otuzdan fazla belirleyici listelenmiştir. Bunlar tümör nekrozis faktörden (TNF) beta amiloid peptidlere kadar geniş bir yelpazeyi içerir (14).

Apoptozda FAS sinyali

FAS, apo-1 olarak da adlandırılan TNF reseptör ailesinin bir üyesidir ve hücre yüzeyinde eksprime edilir



Şekil 1. Ölüm sinyali alan apoptotik bir hücrede gelişen morfolojik değişiklikleri göstermektedir



Şekil 2. Metinde açıklanmıştır

(15). FAS (Apo-1)'in spesifik antikörlerle birleşmesi bu proteini eksprime eden hücrelerde apoptozu açar. FAS birçok normal ve malign hücrelerde eksprime edilir. Sitotoksik T lenfositlerinin bir subgrubunda FAS için bir bağ olduğu ve sitotoksik T lenfositlerinin aracılık ettiği bazı hücre ölümlerinde FAS'ın önemli olabileceği ileri sürülmüştür (16). Diğer iki molekül FABB ve FLICE'de TNF'nin neden olduğu apoptozda önemli rol oynarlar (17).

ICE ailesi: Koruyucu sistem

En az 9 homolog sistein proteazı ICE ailesine aittir (17). Bu aile kendi arasında 3 alt aileye ayrılır.

1- Ced-3 benzeri alt aile: CPP32 β , FLICE, Mch2 ve Mch4'ten oluşur 2- ICE, ICE rel-I ve ICE rel-III'i içeren diğer bir ICE alt ailesi: 3-NEDD-2 alt ailesi: ICH-I ve Nedd-2'den oluşur.

Yukarıda sıralanan sistein proteazları için çok sayıda hücre hedefler belirlenmiştir. Bunlar arasında actin, nükleer laminin, protein kinaz c, polipolimeraz ve U1 ribonükleer protein vardır (18). Ancak substrat spesifitesi ve morfolojik değişiklikler arasındaki bağlantı henüz gösterilememiştir. Fakat şurası açıktır ki ICE ailesinin üyeleri proteoliziste esas rol oynarlar, bu da sonunda hücre ölümüne gidecektir.

Bazı ICE aile fertleri pıhtılaşmanın proteaz proenzimleri gibi veya kompleman kaskadına benzer anlamda kendi kendilerini veya birbirlerini aktive ederler. Yalnız bunların sırası ve kombinasyonları henüz tam aydınlatılmamıştır. Hücrelerdeki ICE ailesinin bireylerinin birçoğu nükleusta tipik apoptotik değişikliklere neden olur (19). ICE ailesi aktivasyonunun önlenmesi yaşam için gereklidir. ICE aile fertlerinin düzenlenmesiyle ilgili ilaç araştırmaları son zamanlarda yoğun olarak sürmektedir.

BcI-2 Ailesi: Koruyucu sistem

BcI-2 onkojeni ilk kez kromozom 14 ve 18 arasında oluşan translokasyonda kırık bölgelerden ayırt edilmiştir (14; 18) ve insanlarda en sık görülen lenfoma olan folliküler B hücre lenfomalarının çoğunda saptanmıştır (%80) (20) ICE ailesinde olduğu gibi BcI-2'de geniş bir aileye sahiptir. Genel olarak bu aile de ikiye ayrılır. Yaşam yanlısı olanlar: BcI-2, BcI-x, McI-1 ve Ölüm yanlısı olanlar: Bax ve Bad genleri (17).

BcI-2 ailesinin etki mekanizması henüz net olarak anlaşılamamıştır. BcI-2, BcI-x ve McI-1 gibi aile fertleri c terminallerinde endoplazmik retikulum ve ya mitokondri membranlarının hedeflenmesinde önemli olan lipidlerin tutunduğu alanlar içerirler (lipid bağlayıcı alanlar). Bu da, çekirdek, endoplazmik retikulum ve mitokondri membranına BcI-2'nin immunolokalizasyonu uyumludur. Böylece BcI-2 ailesinin membran bütünlüğünü koruma özelliği olabileceği anlaşılmıştır (21).

BcI-2 ve BcI-x'in normal fizyolojisinin önemi en iyi şekilde bu proteinleri eksik farelerde görülebilir. BcI-2 eksik farelerde fulminan lenfoid apoptoz, hipopigmente saçlar ve polikistik böbrek gelişmiş. BcI-x eksik fareler ise embriyojenik olarak 13. gün civarında ölmüşler. Olgunlaşmamış hematopoetik hücrelerin ve nöronların masif ölümü BcI-x eksik farelerde görülmüştür (17).

Perlman ve ark. (22) sıçan karotid ve tavşan eksternal iliak arterlerinde balon hasarından hemen sonra medial düz kas hücrelerinde apoptoz kanıtlarını saptamışlardır. Ayrıca medial düz kas hücrelerinin özellikle luminal tabakalarında BcI-x protein seviyelerinin dramatik olarak düştüğünü göstermişlerdir. Bu protein seviyelerindeki azalma, hasara apoptotik yanıtın bir özelliği olduğunu desteklemektedir. BcI-x, Bax proteinine bağlanarak ve böylece Bax homodimerlerinin oluşumunu önleyerek bu yolla apoptozu engel olduğu varsayılır. Böylece hasarlı arterlerde BcI-x azalması Bax proteininin homodimer oluşmasına olanak verir. Sonuçta apoptotik olay meydana gelir.

Perlman ve ark.'nın (22) bu bulgularının önemi, gelecekte damar duvarına genlerin taşınması stratejilerinin geliştirilmesiyle restenozis ve diğer vasküler hastalıkların tedavi edilebilmesine olanak sağlayacaktır.

Bu konuyla ilgili olarak Olivetti ve ark. (23) gerek iskemik, gerek iskemik olmayıp kalp yetersizliğinin gelişiminde miyozitlerin kaybının önemli olduğunu vurgulayarak son dönem kalp yetersizliğinde miyozitlerdeki apoptoz üzerinde çalışmalar ve BcI-2 ile Bax proto onkojenlerinin apoptozdaki etkilerini göstermişlerdir. Çalışmanın sonuçlarında BcI-2 proteininin normal kalplere göre 1.8 kat arttığını, Bax protein seviyelerinin sabit kaldığını bulmuşlardır. Bu

durumun yetersizlik içindeki kalpte hücre yaşamının korunmasında kompensatuvar bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür. Bcl-2 ekspresyonundaki artmaya rağmen son dönem kalp yetersizliğinde miyozitlerdeki programlı ölüm kalbin fonksiyon bozukluğunun ilerlemesine katkıda bulunabilir.

Mitokondrilerin rolü

Mitokondri, apoptotik uyarıma karışıkları düşünülen reaktif oksijen türlerinin kaynağıdır. Bu düşünüş hücre ölümüne neden olan TNF'de manganous süperoksid dismutazın koruyucu etkisine dayanır. Bcl-2'nin koruyucu etkisinin antioksidan fonksiyonuna bağlı olabileceği düşünülüyor. Son bilgilere göre mitokondrilerin reaktif oksijen türlerinin salınımıyla değil ama, ısıya duyarlı protein salınımı yoluyla apoptoza katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. Aynı bir çalışmada mitokondri tarafından salınan sitokrom c'nin serbest hücre sisteminde apoptozu uyardığı gösterilmiştir (24). Sitokrom c belki de bir ICE ailesi ferdi olan CPP32'nin aktivasyonunu sağlamaktadır (24). Şimdilerde mitokondrial geçirgenlik deliklerini açan sinyal veya sinyaller hala tam bilinmemektedir.

Dimmeler ve ark. (25) yaptıkları çalışmalarında okside LDL'nin insan umbilikal ven endotel hücrelerinde, CPP32 benzeri bir proteazı aktive ederek apoptozu gerçekleştirdiğini göstermişlerdir. CPP32'nin aktif subünitleri olan p12 ve p17'ye proteolitik parçalanmasının önlenmesi okside LDL'nin neden olduğu apoptozu tamamen ortadan kaldırır. Bu bulgular aterojeniziste hasara yanıt hipotezi için değerli uçları olabilir. Belki de aterosklerotik lezyon gelişimini başlatan henüz tanımlanmamış tetikleyici endotel hasarının esas mekanizması olarak düşünülebilir. Bu çalışmada antioksidan verilmesiyle CPP32 aktivasyonu ile birlikte apoptozun da önlendiği gösterilmiştir. Burada reaktif oksijen türlerinin gelişimi okside LD'nin apoptozu tetiklemesine katkıda bulunur.

Mallat ve ark. (26). yaptıkları bir çalışmada, Aritmjenik Sağ Ventriküler Displazisi (ASVD) vakalarında apoptotik kanıtlar buldular. ASVD patolojik olarak sağ ventrikül serbest duvarında miyokard hücre kaybıyla birlikte, fibroz ve yağ dokusunun yerleştiği ventriküler taşikardi ile karakterize bir sendromdur. Genel olarak juvenil ve genç adultlarda görülür (27-29). Otozomal dominant geçişlidir. Bu çalışmada

apoptoz ile birlikte yüksek konsantrasyonlarda CPP32 ekspresyonları saptanmıştır.

Apoptoz sinyallerinin biokimyası oldukça kompleksdir. Önemli rol oynayanlar yukarıda özetle sunulmuştur. Apoptoz sinyali için önerilen daha kompleks bir model Şekil 2'de gösterilmiştir. Burada ölüm sinyalleri mitokondriye taşınır. Ölümcül sinyaller öncelikle Bcl-2 ailesinin iyi fertleri tarafından korunur. Eğer ölüm sinyalleri çok güçlüyse mitokondrial hasarla sonuçlanacaktır ve sitokrom c salınabilecektir. Sitokrom c'ye eklenen sitozolik faktörler sistein proteaz kaskadını başlatırlar ve bu da apoptozla sonuçlanır.

Apoptoz en sık hücre siklusu yoluyla progresyon gösteren hücrelerle alakalıdır (30). Bu anlamda genel olarak apoptozun miyozit ve nöronlar gibi terminal olarak farklılaşmış adult hücrelerde görülmeyeceğine inanılırdı. Halbuki Mallat ve ark.'nın (26) ASVD'li hastalarda, Narula ve ark.'nın (31) son dönem kalp yetersizlikli hastalarda gösterdikleri gibi insan kalbinde apoptozun görülebileceğine dair güçlü kanıtlar sağlanmıştır. Bu çalışmalardaki hasta sayısının azlığına ve teknik birtakım yetersizliklere rağmen birçok in vitro sistemler ve hayvan modellerinde çok çeşitli nedenlere bağlı olarak miyokardiyal apoptoza ait kanıtlar bulunmuştur. Apoptoz kanıtları; iskemi reperfüzyon (4), iskemik duruma hazırlanma (5), miyokard infarktüsü (6), hızlı ventriküler uyarı (8), mekanik stres ve aortik daralmaya bağlı basınç yüklenmelerinde (32) olduğu kadar spontan hipertansif köbaylarda da gösterilmiştir (33). Ayrıca son olarak akut miyokard infarktüsünden ölen sekiz hastanın miyokard örneklerinin incelenmesinde (bunlardan altısına başlangıçta başarılı trombolizis uygulanmıştı) apoptotik kanıtlar saptanmıştır (34). Burada iskemi - reperfüzyon hasarı sırasında miyositlerin apoptoza uğradıkları kanıtlanmıştır.

Kalpte apoptoz için uyarılar nelerdir? Apoptoz lokal miyokardiyal faktör veya faktörlere yanıt olarak görülebilir. Yetersizlikteki miyokardiyumda var olduğu bilinen veya şüphe edilen faktörlerin (inflamatuvar, sitokinler, reaktif oksijen türleri, NO, hipoksi, reperfüzyon, büyüme faktörleri ve mekanik sıkışma gibi) değişik hücrelerde ve bu arada kardiyak miyozitlerde de apoptozu uyardığı gösterilmiştir (30). Narula ve ark. (31) nin yaptığı çalışmada, aktif bir inflamatuvar olay olmamasına rağmen dilate kardiyomiyopati de

göruken kardiak fonksiyondaki önemli bozulmalar kısmen apoptoz ile açıklanabilir.

Geçici miyokardial basınç yüklenmesi protoonkojenlerin ekspresyonunu indükler bu da miyozitlerin kompensatuvar hipertrofiyle sonuçlanırken büyüme faktörlerinin devamlılığı apoptozu oluşturabilir (31). Ayrıca sarkoplazmik kalsiyum konsantrasyonlarındaki yükselmeler dilate kardiomyopatilerin bir özelliğidir. Bu da apoptotik kaskadı başlatan endonükleazların aktivasyonuna yol açabilir. İntrasellüler kalsiyum yüklenmesi ve protoonkojenlerin sabit ekspresyonlarına ek olarak sol ventrikül dilatasyon ve hipertrofiyle miyozitlerin kısmi hipoksisi apoptozu devam ettirebilir. Apoptozun indüklenmesinde inotropik ajanların olası rolü dışlanmamalıdır (Katekolamin aracılı apoptozis gibi). Alternatif olarak belki de apoptoz primer bir herediter anormalliği veya predispozisyonu en azından bazı hasta grubunda yansıtabilir. Bazı hastalarda normal olarak regüle durumdaki apoptozun stimulatör ve inhibitör mekanizmaları arasında dengesizlikler olabilir (31).

Apoptoz konusunda birçok kardiyovasküler raporlar yayınlanmaktadır. Eğer apoptoz kardiyovasküler hastalıkların bir kısmının (örneğin yukarıda bahsedilen dilate kardiomyopati, ARVD ve akut miyokard infarktüsü, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi) patofizyolojisine katkıda bulunuyorsa önemli yeni klinik olanaklar gündeme gelecektir. Apoptoz bulguları veya onun bir markeri prognostik öneme sahip olabilir. Apoptozu uyaran sinyallerin veya bu sinyalleri hücre ölümüne taşıyan yolların kesilmesinin tedavide önemli olabilir. Miyokardiyumda apoptozu düzenleyen mekanizmaların daha iyi anlaşılması miyokardiyal hastalıklı kişilerin tanısı ve tedavisi için önemli olanaklar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-257
2. Majno G, Joris I: Apoptosis, oncosis, and necrosis: genetic controls on cell death. *Am J Pathol* 1995; 146: 3-15
3. Thompson CB: Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456-1461
4. Gottlieb RA, Burlison KO, Kloner RA: Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1994; 94: 1621-8

5. Piot C, Padmanadan D, Ursell PC, Sievers ER, Wolfe LC: Ischemic preconditioning decreases apoptosis in rat hearts in vivo. *Circulation* 1997; 96: 1598-1604
6. Kajstura J, Cheng W, Reiss K, et al: Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats. *Lab Invest* 1996; 74: 86-107
7. Kajstura J, Cheng W, Sarangarajan R, et al: Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rats. *Am J Physiol* 1996; 271: 1215-1228.
8. Lin Y, Cigola E, Cheng W, et al: Myocyte nuclear mitotic division and programmed myocyte cell death characterize the cardiac myopathy induced by rapid ventricular pacing in dogs. *Lab Invest* 1995; 73: 771-87
9. WyllieAH: Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis associated with endogenous endonuclease activation. *Nature*, 1980; 284: 555-6
10. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA: Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol*. 1992; 119: 493-501
11. Ellis RE, Yuan Jy, Horvitz Hr: Mechanisms and functions of cell death. *Annu Rev Cell Biol* 1991; 7: 663-698
12. Yuan J, Shaham S, Ledoux S, et al: The *C. elegans* cell death gene *ced-3* encodes a protein similar to mammalian interleukin 1 β -converting enzyme *Cell* 1993; 75: 541-652
13. Hengartner MO, Horvitz HR: *C. elegans* cell survival gene *ced-9* encodes a functional homolog of the mammalian proto-oncogene *Bcl-2*. *Cell* 1994; 76: 665-676
14. Thompson CB: Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456-1461
15. Smith CA, Farrah T, Goodwin RG: The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death. *Cell* 1994; 76: 959-962
16. Erdem N: Apoptozis ve tümör tedavisindeki yeri. *Akademi* 1996; 2: 71-79
17. Edward TH, YeH. Life and death in the cardiovascular system. *Circulation* 1997; 95: 782-786
18. Martin SJ, Green DR: Protease activation during apoptosis: death by a thousand cuts? *Cell* 1995; 82: 349-352
19. Fraser A, Evan G: A license to kill. *Cell* 1996; 85: 781-784
20. Oltvai ZN, Korsmayer SJ: Checkpoints of dueling dimers foil death wishes. *Cell* 1994; 79: 189-192
21. Zamzami N, Susin S, Marchetti P, et al: Mitochondrial control of nuclear apoptosis. *J Exp Med* 1996; 183: 1533-1544
22. Perlman H, Maillard L, Krasinski K: Evidence for the rapid onset of apoptosis in medial smooth muscle cells after balloon injury. *Circulation* 1997; 95: 981-987

23. Olivetti G, Abbi R, Quaini F et al: Apoptozis in the failing human heart. *The N Engl J Med* 1997; 336; 16: 1131-1141
24. Jaconson MD, Burne CF, King MP et al: Bcl-2 blocks apoptosis in cells lacking mitochondrial DNA. *Nature* 1993; 361: 365-369
25. Dimmeler S, Haendeler J, Galle J, Zeier AM: Oxidized low-density lipoprotein induces apoptosis of human endothelial cells by activation of CPP32-like proteases. *Circulation* 1997; 95: 1760-1763
26. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, et al: Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1190-1195
27. Mc Kenna WJ, Thiene G, Nava A et al: Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 71: 215-218
28. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al: Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982; 65: 384-398
29. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al: Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318- 129-133
30. Colucci WS: Apoptosis in the heart. *N Engl J Med* 1997; 335 1224-1226
31. Narula J, Haider N, Virmani R, et al: Apoptosis in myocytes in endstage heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335 (16): 1182-1189
32. Chang W, Li B, Kajstura J, et al: Stretch induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest* 1995; 96: 2247-2259
33. Terger F, Than VD, Richard L, et al: Apoptosis in pressure-overload induced heart hypertrophy in the rat. *J Clin Invest* 1996; 97: 2891-2897
34. Saraste A, Pulkki K, Kallajoki M, et al: Apoptosis in human acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 320-323