

PROGRAMMERAD CELLDÖD EN FÖRUTSÄTTNING FÖR LIV

När balansen störs uppkommer sjukdom

Programmerad celldöd, apoptos, är en viktig ingrediens i livet, lika viktig som cellernas förmåga att specialisera sig, mogna och dela sig. Utebliven apoptos gör att celler med förlo-rad tillväxkontroll inte elimine-ras, utan fortsätter att växa och dela sig, som t ex vid cancer och malignt melanom. En alltför omfattande celldöd tycks å and-ra sidan förekomma vid ische-miskt hjärtfel, slaganfall och ryggmärgsskador. Studier av hur celler signalerar till var-andra är idag ett aktivt forsk-ningsområde.

En dag finns trollsmöret där på björkstubben. Först gult och klubbigt, efter ett par dagar intorkat till ett ljus-brunt pulver. Vad är det vi ser? Är det fråga om en biologisk eller en kemisk process?

Utän att ha djurens rörelseförmåga eller växternas fasta struktur är detta ändå en levande organism med en genetiskt fastlagd livscykel. Trollsmöret hör till slemsvamparna, myxomyceterna, och där till en grupp som bildar en mångkärnig cellmassa utan åtskiljande cellväggar, ett s k plasmodium. Slem-svamparna livnär sig av bakterier i jord och ruttnande växtde-lar.

Andra arter i denna mångformiga grupp lever under vissa stadier som amöbaliknande enskilda celler men vid svält, dvs proteinbrist, sluter de sig sam-man till klumpar av hundratuse-tals celler [1]. Hos de cellulära slem-svamparna antar denna bildning en snigellik-nande form av några millimeters längd och med viss rörlighet, så att den kan uppsöka ett lämpligt underlag. Där ut-vecklar cellmassan en gemensam frukt-

kropp med en stjälk av celler som får stadga av nybildade cellulosa-väggar och därefter dör. Genom ett ständigt till-flöde av nya dödsömda celler höjer sig stjälken från underlaget. Under den pro-cessen dör hälften eller mer av snigel-klumpens celler, men de övriga, fortfa-rande amöbalika cellerna klättrar på ut-sidan av stjälken och bildar där inkaps-lade sporer som kan frigöras och spridas med vind och vatten. En och annan av dessa sporer landar på platser där de kan starta en ny livscykel.

Vilka celler skall offras?

Fruktkropps-bildningen hos slem-svamparna kan vara en förebild till or-gan-bildningen hos flercelliga organis-mer, där cellernas samverkan också leder till att vissa av dem är dömda att offras för att organismen skall funge-ra.

Trots svamparnas enkla livsform finns där fenomen av intresse för den som vill studera ursprunget till den mångcellighet som utmärker alla högre växter och djur [2]. Hur bestäms vilka celler som skall offras vid bildningen av frukt-kroppens stjälk och vilka som skall fortplanta sig som sporer? Vilka signa-ler får dem att uppoffra sig för att rädda de andras överlevnad och fortplant-ning?

En viktig fråga är om de amöbalika celler som svarar på signalen är avkom-lingar från en enda ursprungsspor eller om de är en population av celler med olika ursprung. Hur det förhåller sig vet man inte, men en population med gene-tisk variation som samverkar i harmoni för gruppens överlevnad är mindre tro-lig än ett samarbete mellan genetiskt identiska celler.

En sådan bildning kan ses som en pa-rallell till en flercellig organism med ar-betsfördelning och specialisering. Vis-sa celler står för strukturen, andra för fortplantningen.

Programmerad celldöd ett normalt fenomen

Hos alla flercelliga organismer dör celler då de inte längre behövs. Fenomenet kallas programmerad celldöd, el-ler apoptos, och är ett normalt och nöd-

vändigt inslag i individens utveckling. De till »självmord» förutbestämda cel-lerna dör genom att en cellförstörande mekanism aktiveras [3]. I mikroskop kan man se att denna process skiljer sig från nekrosen, den celldöd som induce-ras av akuta sjukdomar och skador. Vid apoptos krymper cellkärna och cyto-plasma och resterna sönderdelas i frag-ment som hastigt förtärs av intilliggan-de celler eller av de rörliga makrofager-na.

Förintelsen sker utan inflammation och komplikationer tack vare att cellin-nehållet inte läcker ut i vävnaderna.

Programmerad celldöd förekommer hos övertaliga nervceller under hjär-nans och nervsystemets utveckling, t ex då grodyngel gör sig av med svansen och övergår till ett landbaserat liv, och då våra kroppar utformas och komplet-teras med fingrar och tår. Apoptos in-träder också för att eliminera celler med DNA-skador som uppkommit vid be-strålning eller på annat sätt.

Aktivering av gener

Beroende på cellens tillstånd och ut-ifrån kommande signaler kan en kroppscell dela sig, specialiseras eller dö. Förloppen styrs genom att olika ge-ner aktiveras. Mest exakt har den nor-mala celldöden studerats hos nemato-den *Caenorhabditis elegans*, en milli-meterstor rundmask [4]. Till hjälp har man tagit muterade stammar med gene-tiska förändringar som stör den norma-la tillväxten. Normalt bildas 1 090 kroppsceller under utvecklingen till en köns-mogen individ. Av dessa dör 131 genom vad som tolkats som naturlig celldöd. Man känner till 14 gener som har inflytande över denna process, men i synnerhet har intresset koncentrerats på två gener, *ced-3* och *ced-4*, som är nödvändiga vid apoptosprocessen, och en gen, *ced-9*, som fungerar som en broms för dessa självmordsgeners akti-vitet. Om *ced-9* inte fungerar utlöses celldöd hos många fler celler än nor-malt. Det krävs ständiga signaler från omkringliggande celler för att förhindra övertaliga självmord, eftersom tenden-sen att dö tycks vara inbyggd i alla cel-ler.

Den apoptoskyddande genen *ced-9*

Författare

MARIANNE RASMUSON

professor i genetik (emeritus), gene-tiska institutionen, Umeå universi-tet.

har stor likhet med en gen, bcl-2, som är aktiv under tillväxten hos däggdjur, inklusive människan. Generna har stor överensstämmelse i fråga om DNA-kod och är funktionellt så lika att de kan ersätta varandra. I genutbytesexperiment har bcl-2-genen införts hos nematod-embryon som saknar ced-9 och då förhindrat övertalig celldöd.

Också för genprodukten från ced-3-genen har man funnit en motsvarighet hos däggdjur bland de interleukinkonverterande enzymerna (ICE-lik proteaser), men man letar ännu efter ced-4-gens mänskliga motsvarighet.

Även virus har apoptoshämmande gener

Den nära överensstämmelsen mellan generna hos nematoder och däggdjur talar för att spontan celldöd är nödvändig hos alla flercelliga organismer, och tycks fungera på liknande sätt inom hela djurriket. Gener som reglerar apoptos är faktiskt också hos ännu enklare organismer.

Även virus har visat sig innehålla gener som påverkar självmordsprocessen, nämligen den hos virusets värdorganism. Inducerad celldöd är troligen en försvarsmekanism vid virusinfektioner, eftersom förstörelse av en virusinfekterad cell kan förhindra att virus sprids i organismen.

Det är däremot fördelaktigt för viruset att hålla den infekterade cellen vid liv så att nya viruskopior kan bildas och spridas i kroppen. Mycket riktigt visar det sig att många virus innehåller apoptoshämmande gener av vilka somliga till sin struktur liknar ced-9 och bcl-2. Kanske har de helt enkelt övertagits från värdorganismen.

När balansen störs

Hos däggdjur kräver den tidiga embryonalutvecklingen ett mycket strikt program för vilka celler som skall leva och vilka som skall dö. Vid regleringen av immunsystemet kasseras normalt mer än 90 procent av cellerna, eftersom de saknar den rätta specificiteten.

Om balansen störs senare i livet finns risk för olika slags sjukdomar [5]. Apoptosprocessen tycks vara involverad i de flesta av kroppens funktioner. Både en hämning av celldöden och en alltför stor celldödlighet kan leda till skador.

Cancer beror ju ytterst på att celler med förlorad tillväxtkontroll inte elimineras utan kan fortsätta att växa och dela sig. Normalt ser s k tumörsuppressorer, eller anti-onkgener, till att aktivera apoptos i skadade celler. Om tumörsuppressorerna inte fungerar har de defekta cellerna stor chans att leva vidare.

En av dessa kontrollgener, p53, har

genom att inducera apoptos i celler med kromosomskador visat sig ha stor betydelse för att förhindra att tumörer uppkommer. I mer än hälften av undersökta solida cancertumörer i lungor, kolon och bröst har man kunnat konstatera att cellerna innehåller en skadad, och därför inaktiv, p53-gen.

Utebliven apoptos kan också förklara varför vissa former av hudcancer bildar så aggressiva tumörer. Eftersom melanocyter är nödvändiga för att producera melanin, som skyddar hudens övriga celler mot skadlig solstrålning, har de en ovanligt hög produktion av bcl-2-genens protein som hämmar apoptos. Om melanocyterna själva skadas är de därför mindre benägna att begå självmord; därav den snabba och svårhämmande metastaseringen vid malignt melanom. Även vid lymfom av olika slag förekommer celler med en överproduktion av Bcl-2-proteinet, med apoptosinhibering som följd.

En alltför omfattande celldöd tycks å andra sidan förekomma såväl vid ischemiskt hjärtfel och slaganfall som vid ryggmärgsskador. Den akuta skadan är en nekros orsakad av syre- och glukosbrist, men i ett senare skede sker apoptos i kringliggande vävnader och förvärrar tillståndet.

Även vid flera andra sjukdomar har man börjat misstänka att apoptos spelar en roll. Det gäller autoimmuna sjukdomar, som t ex reumatoid artrit, där lymfocyterna själva lyckas undgå en apoptos som de i stället kan inducera hos normala celler.

Även neurodegenerativa sjukdomar som innebär en fortskridande förlust av hjärnceller, som ALS (amyotrofisk lateralskleros), Alzheimers, Huntingtons och Parkinsons sjukdomar, misstänks bero på en felaktig kontroll av apoptosprocessen.

Hur fungerar signalerna?

En inneboende tendens till självmord tycks således vara en viktig ingrediens i livet, lika viktig som cellernas förmåga att mogna, specialisera sig och dela sig. De enklare förhållandena hos slemsvampar och rundmaskar kan kanske vara till hjälp när det gäller att förstå apoptosmekanismens ursprung och evolution.

Men ännu återstår många olösta problem rörande programmeringen av apoptos, både på cellnivå och molekylär nivå. De gener som effektuerar själva celldöden visar stor överensstämmelse hos vitt skilda organismer, men så tycks inte vara fallet med signalöverföringen. Hur signalerar celler till varandra och var tas signalerna emot? Hur kontrolleras signalens styrka? Förmodligen följer de cellspecifika signalerna

många olika vägar, av vilka de flesta ännu är okända.

Programmerad celldöd var för tio år sedan ett nästan okänt begrepp. Idag har det blivit ett aktivt forskningsområde som redan givit nya aspekter på cellernas samverkan för organismens överlevnad.

Referenser

1. Kaiser D. Control of multicellular development: Dictyostelium and Myxococcus. *Annu Rev Genet* 1986; 20: 539-66.
2. Ameisen JC. The origin of programmed cell death. *Science* 1996; 272: 1278-9.
3. Raff MC. Social control on cell survival and cell death. *Nature* 1992; 356: 397-400.
4. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 1995; 267: 1445-9.
5. Duke RC, Ojcius DM, Young JD. Cell suicide in health and disease. *Scientific American* 1996; December: 48-55.