

Apoptoza – programowana śmierć komórek w zakażeniach wirusowych

JAN RUŁKA, JANUSZ KOCKI

Pracownia Patologii Komórkowej Państwowego Instytutu Weterynaryjnego, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Rułka J., Kocki J.

Apoptosis: programmed death of cells in viral infections

Summary

The aim of this study was a modern presentation of programmed cell death in a variety of physiological processes, in the induction of cancer diseases, as well as in many viral infection diseases. The molecular machinery responsible for apoptosis reveal and elucidate the role of oncogenes (bcl-2, c-fos, c-jun, c-myc, tax, bax) which are directly or indirectly responsible for the morphological, biochemical and pathological changes that characterize the phenomenon of apoptosis. The inability to repair DNA damage typically induces apoptotic cell death. The defective regulation of programmed cell death may play a part in the etiology of cancer, AIDS and viral infections. The genetic manipulation of apoptosis offers new possibilities for the prevention and treatment of many human and animal diseases.

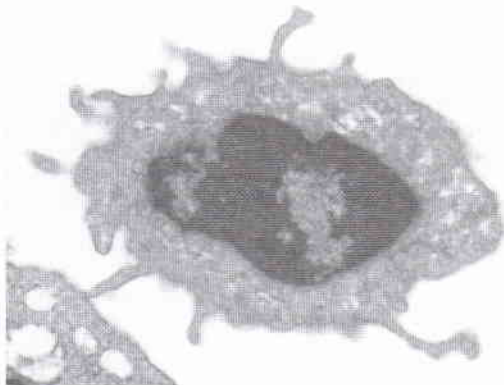
Keywords: apoptosis, viral infections

Już na początku XX wieku embriolodzy spostrzegli, że w procesie rozwojowym zarodka obumiera wiele komórek dla powstania ostatecznej formy organizmu. W 1972 r. Kerr i wsp. (18) opisali zjawisko, w którym dokonuje się samozniszczenie komórki pod wpływem odpowiedniego czynnika i nazwali go apoptozą. Odróżniono tym samym proces śmierci programowanej od innego rodzaju śmierci komórki – martwicy. Programowana śmierć komórki – apoptoza zachodzi zarówno w procesie embriogenezy, morfogenezy, jak i podczas wymiany komórek w tkankach proliferujących. Niezbędna jest ona do utrzymania prawidłowej homeostazy całego organizmu. W procesie apoptozy obserwuje się specyficzny rozpad cytoplazmy i organeli komórkowych na ciała apoptotyczne, destrukcję cytoszkieletu i struktur mikrotubularnych, kondensację

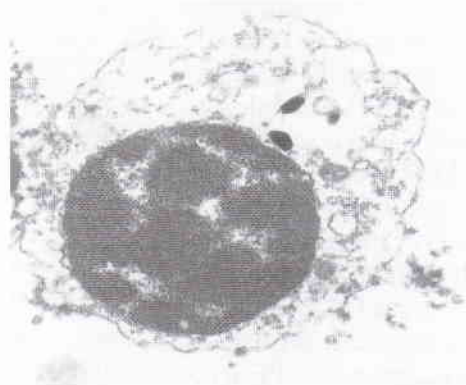
chromatyny i fragmentację jądra, jak również obkurczanie się i zmiany biochemiczne komórki połączone z fragmentacją DNA (33). Apoptoza uważana jest za fizjologiczny proces, będący wyrazem wymiany komórek w zdrowej tkance, w procesie starzenia się (atrofii), hiperplazji na tle hormonalnym czy też w fazie regresji tkanki nowotworowej. To, że apoptoza jest procesem aktywnym świadczy zahamowanie jej przez inhibitory syntezy RNA i białka komórkowe. Różnice morfologiczne pomiędzy apoptozą a martwicą ilustrują ryc. 1 i 2.

Wszystkie poznane drogi sygnałowe prowadzące do apoptozy kończą się aktywacją enzymów, których funkcja zależy od Ca^{++} . Jedną z dróg wydaje się cykl sfinngomielinowy, który, aktywując szereg enzymów i genów, prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy (8). Udo-

wodnioną drogą sygnałową jest udział kinazy A (21), wolnych rodników, stresu, jak również protoonkogenów, onkogenów (11, 22, 31). Skutkiem upośledzenia procesów apoptozy dojść może do rozrostu nowotworowego nie tylko na skutek wzmożonej proliferacji komórek nieprawidłowych, lecz także w wyniku wydłużenia czasu ich przeżycia.



Ryc. 1. Morfologia limfocyta krwi w obrazie mikroskopii elektronowej w stadium apoptozy (pow. 20 000×)



Ryc. 2. Morfologia limfocyta krwi w obrazie mikroskopii elektronowej w stadium nekrozy (pow. 20 000×)

Protoonkogeny i onkogeny w procesie apoptozy

Ogólnie znany jest fakt, że komórki ludzi i zwierząt w procesie długotrwałego rozwoju filogenetycznego, w odpowiedzi na otaczające ich środowisko, zostały implantowane bardzo specyficznym materiałem DNA, tzw. onkogenami. Odblokowanie ich może być dokonane pod wpływem m.in. promieniowania, skażenia środowiska związkami toksycznymi, jak również zakażenia wirusami onkogennymi. Aktywacja DNA onkogenów prowadzi w efekcie do transformacji komórki, ekspresji zmienionych białek i do rozwoju nowotworu. Punktem zwrotnym w hamowaniu procesu nowotworowego może być indukcja naturalnej, programowanej śmierci komórki – apoptozy. Wiele genów biorących udział w procesie apoptozy wykazuje zaburzenia ekspresji w czynnych procesach nowotworowych (19). W obu umierających komórkach zidentyfikowano tzw. geny śmierci – ced-3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 i 11, całą grupę genów z rodziny bcl-2 (bcl-2, bcl-x, bax, mcl-1, bak, bak-2), jak również c-fos, c-jun i c-myc. Większość z wymienionych protoonkogenów koduje białka jądrowe wiążące DNA, pełniąc rolę regulatorów transkrypcji. Białka Fos i Jun tworzą dimery czynnika transkrypcyjnego AP-1 ze specyficzną sekwencją DNA.

Translokacja onkogeny c-myc powoduje istotne zmiany jego ekspresji. Saglio i wsp. (28) wykazali zmianę lokalizacji genu c-myc w białaczkowej linii T-komórkowej Hu778. Przypuszcza się, że nieprawidłowa ekspresja genu c-myc może być związana z udziałem egzogennych sekwencji np. prowirusów. Niektóre linie komórkowe (HL-60) wykazują dużą ekspresję genu c-myc i są jednocześnie podatne na indukcję apoptozy. Obserwowane zmniejszenie podatności komórki na samozniszczenie pod wpływem estrów forbolu może być spowodowane zmniejszeniem ekspresji genu c-myc. Badania Fandi i wsp. (10) wykazały, że protoonkogen bcl-2 działa synergistycznie z onkogenem c-myc na proliferację komórek. Autorzy stwierdzili, że bcl-2 hamuje apoptozę indukowaną ekspresją genu c-myc, natomiast nie wpływa na jego funkcję mitogenną. W komórkach chłoniaka powoduje on translokację t[14;18][q32;21], w wyniku czego dochodzi do znacznego zwiększenia jego ekspresji (19). Wyniki badań wykazały, że duża ekspresja genu bcl-2 chroni komórkę przed apoptozą, a limfocyty T *in vitro* wykazujące zwiększoną ekspresję bcl-2 żyją dłużej i wykazują większą oporność na działanie glikokortykosteroidów i promieniowania jonizującego w porównaniu z limfocytami grupy kontrolnej. Finke i wsp. (11) wykazali, że wirus Epstein-Barr, odgrywający ważną rolę w patogenezie endemicznego chłoniaka Burkitta oraz chłoniaków o dużej złośliwości u chorych z upośledzoną odpornością, powoduje zwiększenie ekspresji genu bcl-2. U transgenicznym myszy, wykazujących zwiększoną ekspresję tego genu, często rozwijają się chłoniaki limfoblastyczne.

Znacznie zwiększoną aktywność genu bcl-2 obserwuje się w wielu procesach rozrostowych. Niedojrzałe limfocyty T z kory grasicy, wykazujące małą jego ekspresję, są bardzo podatne na bodźce wywołujące apoptozę,

m.in. steroidy, zaś tymocyty warstwy rdzeniowej z dużą ekspresją bcl-2, są odporne na czynniki programowanej śmierci komórki. Miyashita i Reed (23) oraz Alnemri i wsp. (2) wykazali, że B-komórkowa linia białaczkowa 697 zakażona permanentnie rekombinantem bcl-2 rotawirusa, wykazuje wzrost oporności na wiele leków przeciwnowotworowych. Mimo że protoonkogen bcl-2 chronił komórki białaczkowe przed cytotoksycznym działaniem antymetabolitów (cytarabina, metotroksat), winkrystyny, etopozyny i glikokortykosteroidów, to nie znosił zahamowania proliferacji komórek. Gen bcl-2 hamuje również apoptozę wywołaną protoonkogenem c-myc. Komórki chomika wykazujące ekspresję jednego i drugiego genu cechowały się zwiększoną przeżywalnością w porównaniu z tymi, które indukowano tylko c-myc (4). Wykazano również, że białko Bcl-2 współdziała w regulacji apoptozy z tzw. białkiem Bax. Przy nadmiarze w komórce białka Bcl-2 łączy ono całą pulę białka Bax, zaś pozostała część tworzy homodimery, co pozwala komórce na przeżycie. W odwrotnej sytuacji, przy nadmiarze białka Bax, dominujące ilościowo homodimery doprowadzają w efekcie do niechybnej śmierci komórki (25).

Genem biorącym udział w procesie apoptozy jest również onkogen ras. Podobnie jak w przypadku bcl-2 zwiększenie jego ekspresji powoduje zahamowanie apoptozy. Moore i wsp. (24) stwierdzili, że nadekspresja genu ras hamuje proces apoptozy w komórkach mieloidalnych linii białaczkowej, zaś Roy i wsp. (27) wykazali, że produkt genu M11 (MHVBcl-2) mysiego gamma wirusa cechuje się hamowaniem programowanej śmierci komórek epitelialnych C127 indukowanej TNF- α (27).

Zwiększenie podatności komórek na bodźce wywołujące apoptozę powoduje zwiększoną ekspresję onkogeny p53. Podwyższona jego ekspresja wywołuje apoptozę w wielu komórkach, a zwiększony poziom białka p53 prowadzi do zatrzymania podziałów komórkowych (30). Kodowana przez ten gen proteina uważana jest za białko supresorowe dla procesów nowotworowych. Rola genu p53 w indukcji apoptozy nie jest do końca jasna. Być może, wzrost ekspresji białka p53 wpływa specyficznym z jednej strony na aktywację genów indukowanych w czasie apoptozy, a z drugiej – bierze ono udział w supresji nowotworu i mechanizmie reperacyjnym komórki. Jeśli uszkodzenia nie są zbyt rozległe, to po dokonaniu napraw komórka podejmuje normalną proliferację, zaś w przeciwnym przypadku – w ucieczce przed transformacją nowotworową popełnia ona „rozmyślne” samobójstwo.

Indukcja procesu apoptozy w zakażeniach wirusowych

Wpływ zakażeń wirusowych na indukcję procesu apoptozy poznano na przykładzie zakażeń wirusami onkogennymi. W toku zakażenia niektóre wirusy kodują białka zdolne do wiązania się z białkami komórkowymi ograniczającymi proliferację zmienionych komórek. Właściwości inhibicji apoptozy wykazuje wie-

le wirusów i przez zahamowanie przedwczesnej śmierci komórki stwarza sobie optymalne warunki do reprodukcji zakaźnych wirionów. Działanie takie wykazują antygeny m.in. wirusa ospy i bakulowirusa zawierające antyapoptotyczne czynniki hamujące aktywność proteaz – kaspazy (5). Inne wirusy, jak wirus Epstein-Barr, herpeswirus saimiri czy wirus afrykańskiego pomoru świń, kodują homologiczne białka dla komórkowej antyapoptotycznej proteiny Bcl-2 (1, 7, 14). Afonso i wsp. (1) wykazali, że gen 5-HL wirusa afrykańskiego pomoru świń jest wysoce konserwatywnym genem, zawierającym wszystkie znane domeny białkowe związane z aktywnością bcl-2: dimertyzacją, uczestnictwem w śmierci komórek oraz funkcją przyłączania białek. Okazało się, że kodowane przez gen 5-HL białko p21 wykazuje supresję śmierci apoptotycznej ludzkich komórek limfoidalnych linii FL5.12. W efekcie białko to posiada funkcjonalne cechy białka rodziny genu bcl-2. Podobne cechy antyapoptotycznej aktywności, jako homologów białka Bcl-2, wykazano dla białek wirusa herpes saimiri i innych limfotropowych wirusów herpes. Hamowanie apoptozy przez HSV-Bcl-2 jest wg Derfusa i wsp. (7) wynikiem zaburzeń homeostazy, uszkodzeniem DNA i znacznym wzrostem wolnych rodników tlenu. Stwierdzono też proces apoptozy komórek limfocytarnych wywołany wirusem herpes simplex typ 1 (3, 36), bydłęcym herpeswirusem – BHV-1 (12), wirusem białaczki kotów (26) czy choroby Newcastle (20). Informacje dotyczące mechanizmów indukcji apoptozy przez wirus FIV i jej roli w rozwoju deficytu immunologicznego u zakażonych kotów mogą pomóc w poznaniu istoty chorobotwórczego działania wirusa HIV. Zakażenie obwodowych limfocytów krwi wirusem choroby Newcastle indukowało również ciążka apoptotyczne, marginalizację chromatyny jądrowej i wyraźną fragmentację DNA. Badania Auberta i wsp. (3) dotyczące komórek BHK i HeLa oraz Zachosa i wsp. (36) epitelialnych komórek ludzkich wykazały, że zakażenie ich terenowym lub defektywnym wirusem HSV-1 blokuje proces apoptozy. Nasilenie tego zjawiska było jednak bardziej zaznaczone po zakażeniu wirusem terenowym (wild-type), podczas gdy wariant ICP-27 nie hamował komórek przed naturalną ich śmiercią. Villa i wsp (34) wskazują, że aktywacja tzw. „czynników śmierci” (m.in. kaspazy 3, 6 i 7), uruchamia wiele czynników cytoplazmy i jądra komórkowego biorących udział w procesie apoptozy. Wśród nich wyróżnić można m.in. DNA naprawczy enzym poly (ADP-rybose) polimeraza (PARP), czynnik fragmentacji DNA (DFF) oraz białka strukturalne (laminy i aktyny). Zakażone komórki wykazywały typowe cechy komórek apoptotycznych: wyraźne obkurczenie, kondensację jądra oraz fragmentację DNA. Interesujące jest, że po zakażeniu terenowym wirusem HSV-1 apoptoza zablokowana została po dodaniu cykloheksamidu, staurosporiny lub sorbitolu. W odniesieniu do choroby Gumboro, powodującej u kurcząt immunosupresję w następstwie uszkodzenia niedojrzałych limfocytów B, Jungmann i wsp. (16) sugerują, że immunosupresja może być następ-

stwem nie tylko martwicy, ale również wynikiem aktywacji limfocytów T rdzennej części grasicy.

Ostatnie badania wykazały, że czynnikiem chroniącym komórki przed apoptozą jest też zakażenie herpeswirusem – HSV-1 (3, 15, 36), a programowana śmierć komórek Jurkat jest hamowana we wczesnym etapie procesu przez uaktywnienie genów Us5 i Us3. W efekcie sugeruje się, że wirusowe glikoproteiny gD i gJ, kodowane przez wymienione geny, włączone są w blokowanie apoptozy w okresie wirerii w komórkach SK-N-SH (37). Należy przyjąć, że istnieje kilka czynników, które mają antyapoptotyczne funkcje i odpowiadają za żywotność wirusa w cyklu rozwojowym komórki. Wykazano, że antygen T wirusa SV40, białka E1A adenowirusa i białko E7 ludzkiego wirusa brodawczaka przyłączają się do proteiny RB (*retinoblastoma*), powodując zablokowanie jej funkcji inhibitorowej i prowadząc do nieograniczonych podziałów komórkowych (9, 13). Komórki zakażone tymi wirusami nabywają cechy nieśmiertelności, skąd blisko już do rozwoju procesu nowotworowego.

Do grupy wirusów mających wpływ na cykl komórkowy należą również wirusy białaczek ludzi i zwierząt. Wiodącą rolę wśród nich pełni wirus białaczki T komórkowej – HTLV (17, 32, 35) u ludzi i wirus białaczki enzoptycznej u bydła – BLV (6, 27). Dequiedt i wsp. (6) wykazali, że wielojądrzaste limfocyty owiec zakażonych wirusem BLV są chronione *in vitro* przed spontaniczną apoptozą, zaś wirus w sposób specyficzny interferuje z jej procesem w zakażonych limfocytach B. Stwierdzono również, że supernatant z hodowli komórek zakażonych wirusem BLV, jak i jego mutantem, może chronić komórki nie zakażone przed następstwami śmierci programowanej. Obserwacje te wskazują, że ani gen R3, ani G4 nie są konieczne do pośredniego, jak i bezpośredniego zabezpieczenia komórki przed apoptozą. Dane te wskazują również, że rozwój programowanej śmierci komórki *in vitro* nie jest zależny od ilości prowirusa BLV w zakażonym organizmie. Jak się przypuszcza, w warunkach zakażenia naturalnego obecność wirusa jest odpowiedzialna za wybiórcze przeżywanie zakażonych limfocytów B i ich klonalną proliferację prowadzącą bezpośrednio do nowotworzenia. Trudno jest jednoznacznie określić rolę genu tax BLV, gdyż wszelkie mutacje znoszą jego funkcje transaktywujące, niezbędne do prawidłowej replikacji wirusa. W wyniku transformacji nowotworowej spowodowanej zakażeniem BLV limfocyty B tracą możliwość dojrzewania i różnicowania się w plazmocyty, ulegając poliklonalnej proliferacji. Utrata zdolności do transformacji blastycznej limfocytów B przejawia się w efekcie upośledzeniem syntezy immunoglobulin.

Yamada i wsp. (35) wykazali, że białko Tax ludzkiego wirusa HTLV-1 nie tylko indukuje proces apoptozy blokowany przez proteinę Bcl-2, ale i aktywuje transkrypcję komórkowych oraz wirusowych genów, doprowadzając w efekcie do immortalizacji niedojrzałych limfocytów T. Gen tax HTLV transaktywuje nie tylko własne enhansery genu LTR, lecz i inne geny biorące udział

w kontroli proliferacji komórki (np. gen IL-2, c-fos, c-jun, egr-1, GM-SF). Ekspresja tego genu może indukować ekspresję zarówno genu c-myc, jak i genu supresora apoptozy – A20. Ostateczny wpływ białka genu tax na proces apoptozy zależy od stanu funkcjonalnego komórki oraz od czasu jego działania. W efekcie można przyjąć, że wpływ wirusów białaczek jest przykładem ich adaptacji umożliwiającej uniknięcie mechanizmów obronnych zakażonego organizmu, co w konsekwencji doprowadza do jego śmierci.

Wykazano, że procesy apoptozy w szczególnym znaczeniu dotyczą zarówno komórek zakażonych wieloma wirusami, jak i komórek nowotworowych. Decyzja programowego obumierania komórek pochodzi często od nich samych w odpowiedzi na uaktywnienie się właściwych genów wirusowych, toksycznego uszkodzenia genomu komórki czy indukcji cytokin. Informacje o genach regulujących apoptozę mają szczególne znaczenie dla badań nad procesem metaplastacji (nowotworzenia). Być może, podstawowym mechanizmem blokującym nowotworowe działanie wirusów okaże się indukcja apoptozy. Badania tego zjawiska mają szczególne znaczenie dla chemioterapii nowotworów. Nieśmiertelność komórek nowotworowych może być w prosty sposób zamieniona na apoptozę, poprzez usunięcie odpowiednich genów lub enzymów blokujących ten proces. Czy takie mechanizmy śmierci apoptotycznej staną się realne – należy mieć nadzieję. Można się spodziewać, że uda się znaleźć stosowne metody, by w krótkim czasie uczynić komórki nowotworowe śmiertelnymi, a cały organizm w pełni fizjologicznie funkcjonalnym. Badania ostatnich lat nad wykorzystaniem takich preparatów, jak flawonoidy czy pochodne estru furanokumaryny, stanowią szansę na znalezienie nie tylko właściwych genów biorących udział w hamowaniu śmierci programowanej, ale przede wszystkim na opracowanie odpowiednich preparatów do indukcji procesu apoptozy i chemioterapii nowotworów.

Piśmiennictwo

- Afonso C., Neilan J., Kutish G., Rock D.: An African swine fever virus bcl-2 homolog, 5-HL suppresses apoptotic cell death. *J. Virol.* 1996, 70, 4858-4863.
- Alnemri E., Fernandes T., Halder S., Croce C., Litwack G.: Involvement of bcl-2 glucocorticoid-induced apoptosis of human pre-B-leukemias. *Cancer Res.* 1992, 52, 491-495.
- Aubert M., Toole O., Blaho J.: Induction and prevention of apoptosis in human HEP-2 cells by herpes simplex virus type-1. *J. Virol.* 1999, 73, 10359-10370.
- Bissonnette R., Echeverri F., Mahboubi A., Green D.: Apoptosis cell death induced by c-myc is inhibited by bcl-2. *Nature* 1992, 359, 552-554.
- Crook N., Clem R., Miller R.: An antiapoptosis-inhibiting baculovirus gene with a zinc finger motif. *J. Virol.* 1993, 67, 2168-2174.
- Dequiedt F., Hanon K., Kerkhofs P., Pastoret P., Portetelle D., Burny D., Ketman R., Willems L.: Both wild-type and strongly attenuated bovine leukemia virus protect peripheral blood mononuclear cells from apoptosis. *J. Virol.* 1997, 71, 630-639.
- Derfus T., Fickensher H., Kruff M., Henning G., Lengenfelder D., Flackenstein B., Mehl E.: Antiapoptotic activity of the herpesvirus saimiri-encoded bcl-2 homolog: stabilization of mitochondria and inhibition of caspase 3-like activity. *J. Virol.* 1998, 73, 5897-5904.
- Dobrovsky R. T., Honnum Y. A.: Ceramide stimulated a cytosolic protein phosphatase. *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 5048-5051.
- Dyson N., Howley P., Münger K., Harlow E.: The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989, 242, 934-937.
- Fandi A., Harrington E., Evan G.: Cooperative interaction between c-myc and bcl-2 protooncogenes. *Nature* 1992, 359, 554-556.
- Finke J., Fritzen R., Ternes P., Trivedi P., Bross K., Lange W., Martelsmann R., Dolken G.: Expression of bcl-2 in Burkitt's lymphoma cell lines: induction by latent Epstein-Barr virus genes. *Blood* 1992, 80, 459-469.
- Griebel P., Ohmann H., Lawman M., Babiuk L.: The interaction between herpesvirus type 1 and activated bovine T lymphocytes. *J. Gen. Virol.* 1990, 71, 369-371.
- Haas-Kogan D., Kogan S., Levi D., Dazin P., Aug A., Fung Y., Israel M.: Inhibition of apoptosis by the retinoblastoma gene product. *EMBO J.* 1995, 14, 461-472.
- Henderson S., Huen D., Rowe M., Dawson C., Johnson G., Rickinson A.: Epstein-Barr virus-coded BHRF1 protein, a viral homologue of Bcl-2 protein human B-cells from programmed cell death. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1993, 90, 8479-8483.
- Jerome K., Fox R., Chen Z., Sears A., Lee H., Corey L.: Herpes simplex virus inhibits apoptosis through the action of two genes Us5 and Us3. *J. Virol.* 1999, 73, 8950-8957.
- Jungmann A., Nieper H., Muller H.: Apoptosis is induced by infectious bursal diseases virus replication in productively infected cells as well as in antigen-negative cells in their vicinity. *J. Gen. Virol.* 2001, 82, 1107-1115.
- Kao S., Lemoine F., Mariott S.: HTLV-1 Tax protein sensitizes cell to apoptotic cell death induced by DNA damaging agents. *Oncogene* 2000, 19, 2240-2248.
- Kerr J., Wyllie A., Currie A.: Apoptosis a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetic. *Br. J. Cancer* 1972, 26, 239-257.
- Korsmeyer S. J.: Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulation of death. *Blood* 1992, 80, 879-886.
- Lam K., Vasconcelos A.: Newcastle disease virus-induced apoptosis in chicken peripheral blood lymphocytes. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1994, 44, 45-56.
- Lanotte M., Riviere J., Hermouet S., Honge G., Vintermyr O., Gjertsen B., Doskeland S.: Programmed cell death (apoptosis) is induced rapidly and with passive cooperativity by activation of cyclic adenosine monophosphate-kinase I in myeloid leukemia cell line. *J. Cell Physiol.* 1991, 146, 73-80.
- Los M., Khazaie K., Schulze-Osthoff K., Baeurele P., Schirmacher K., Chlichlia K.: Human T cell leukemia virus (HTLV-1) Tax-mediated apoptosis in activated T cells requires an enhanced intracellular prooxidant state. *J. Immunol.* 1998, 161, 3050-3055.
- Miyashita T., Reed J. C.: Bcl-2 oncoprotein blocks chemotherapy-induced apoptosis in a human leukemia cell line. *Blood* 1993, 81, 151-157.
- Moore J., Boswell S., Hoffman R., Burgess G., Hromas R.: Mutant H-ras over-expression inhibits a random apoptotic nuclease in myeloid leukemia cells. *Leuk. Res.* 1993, 17, 703-709.
- Olavi Z., Millman K., Korsmeyer S.: Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog: BAX that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993, 74, 609-619.
- Rojko J., Fulton R., Rezanka L., Williams L., Copelan E., Cheney C., Reichel G., Neil J., Mathes L., Cloyd H.: Lymphocytotoxic strains of feline leukemia virus induce apoptosis in feline T4-thymic lymphoma cells. *Lab. Invest.* 1992, 66, 418-426.
- Roy D., Ebrahimi B., Dutia B., Nash A., Stewart J.: Murine gammaherpes-virus M11 gene product inhibit apoptosis and is expressed during persistence. *Arch. Virol.* 2000, 145, 2411-2420.
- Saglio G., Emanuel B., Guerasio A., Ginbellino M., Serra A., Lusso P., Cambrin G., Mazza U., Foa R.: 3'c-myc rearrangement in human leukemia T-cell line. *Cancer Res.* 1989, 46, 1413-1417.
- Schwartz-Cornil I., Chevallier N., Belloc C., Le Rhun D., Laine V., Berthelémy M., Mateo A., Lavy D.: Bovine leukemia virus-induced lymphocytosis in sheep is associated with reduction of spontaneous B cell apoptosis. *J. Gen. Virol.* 1997, 78, 153-162.
- Show P., Bovey R., Tardy S., Sahli R., Sordat B., Costa J.: Induction of apoptosis by wild-type p53 in a human colon tumor-derived cell line. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1992, 89, 4495-4499.
- Slater A., Nobel C., Maellaro E., Bustmante J., Kimland M., Orrenius S.: Nitrospin traps and a nitroxide antioxidant inhibit a common pathway of thymocyte apoptosis. *Biochem. J.* 1995, 306, 771-778.
- Wakamatsu S., Makina M., Tei C., Baba M.: Monocyte-driven activation-induced apoptotic cell death of human T-lymphotropic virus type 1-infected T-cells. *J. Immunol.* 1999, 163, 3914-3919.
- Williams G., Smith C.: Molecular regulation of apoptosis: genetic controls on cell death. *Cell* 1993, 74, 777-779.
- Villa P., Kaufmann S., Earnshaw W.: Caspases and caspase inhibitors. *Trends Biochem. Sci.* 1997, 22, 388-393.
- Yamada T., Yamaoka S., Goto T., Nakai M., Tsujimoto Y., Hatonaka M.: The human T-cell leukemia virus type 1 tax protein induces apoptosis which is blocked by the bcl-2 protein. *J. Virol.* 1994, 68, 3374-3379.
- Zachos G., Koffa M., Preston C., Clements J., Conner J.: Herpes simplex virus type 1 blocks the apoptosis host cell defense mechanism that target bcl-2 and manipulates activation of p38 mitogen-activated protein kinase to improve viral replication. *J. Virol.* 2001, 72, 2710-2728.
- Zhou G., Galvan V., Campadelli D., Fuime G., Roizman B.: Glycoprotein D or J delivered in trans blocks apoptosis in SK-N-SH cells induced by a herpes simplex virus 1 mutant lacking intact genes expressing both glycol-glycoproteins. *J. Virol.* 2000, 74, 11782-11791.