

مروزی بر آپوپتوزو

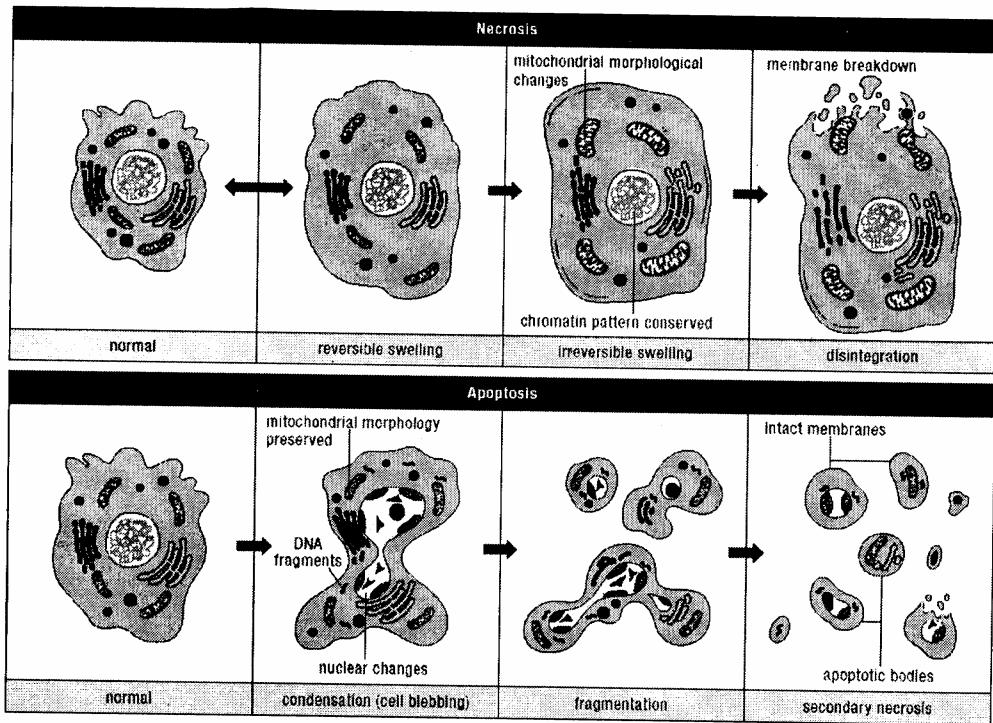
نقش آن در سلامتی و بیماری

دکتر زهرا پورپاک، کامبیز باقری؛ کروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

أنواع مرگ سلولی

برای هر سلول یک دوره حیات و یک لحظه مرگ وجود دارد. مرگ سلولی به دو صورت مختلف انجام می‌شود. در یک حالت سلول‌ها در اثر عوامل آسیب‌رسان مثل مواد شیمیایی سمی و یا آسیب‌های مکانیکی کشته می‌شوند اما در موارد بسیاری نیز سلول دست به انتحار می‌زنند. در مورد اول که نکروزانم دارد، ابتدا میتوکندری و سیتوپلاسم متورم می‌شود. سپس غشاء پلاسمایی از هم گسیخته شده و محتوای سلولی

پدیده آپوپتوز برای اولین بار در سال ۱۹۷۲ کشف و توصیف شد. با این وجود تقریباً ۲۰ سال طول کشید تا آپوپتوز در راس تحقیقات قرار بگیرد (۱). حدود ۳۰ مولکول جدید کشف شده‌اند که منحصراً در آغاز یا تنظیم آپوپتوز دخالت دارند. علاوه بر این، ۲۰ مولکول دیگر نیز که در اعمالی همچون انتقال پیام، همانند سازی DNA، نسخه برداری و ترمیم آسیب‌ها شرکت دارند، در تنظیم این روند برنامه‌ریزی شده موثر هستند (۲).



شکل ۱- در این تصویر دو نوع مرگ سلولی با هم مقایسه شده‌اند که نکروز را در بالا و آپوپتوز را در پایین مشاهده می‌کنید (۲)

وزیکول‌هایی به نام اجسام آپوپتوزی با غشایی نسبتاً متفاوت ظاهر می‌شوند. چنین وزیکول‌هایی به علت تغییرات ایجاد شده در ساختار غشاء مثل به هم خوردن توزیع فسفولیپید فسفاتیدیل سرین، توسط سلول‌های مجاور تشخیص داده شده و از طریق دگرخواری (Heterophagy) حذف می‌شوند (۴). پدیده آپوپتوز به عنوان مرگی که تحت کنترل ژنتیکی مستقیم می‌باشد، با تغییر در بیان برخی ژن‌ها مرتبط است که از جمله می‌توان تغییراتی در بیان یک ژن به نام bcl-2 (B cell bcl-2 lymphoma-2) را نام برد (۳ و ۱). در واقع می‌توان آپوپتوز را نوعی تغییرات مورفولوژیکی

به بیرون نشست می‌کند که می‌تواند التهاب بافت‌های اطراف را به دنبال داشته باشد. در واقع می‌توان نکروز را نوعی مرگ سلولی تصادفی و غیرطبیعی دانست که سبب ایجاد ضایعات التهابی در سلول‌های مجاور می‌گردد (۳).

در حالی که در آپوپتوز حاشیه نشینی و متراکم شدن کروماتین رخ می‌دهد. هسته قطعه قطعه شده و نهایتاً متلاشی می‌شود. سلول نیز چروکیده و از بین می‌رود. در جریان آپوپتوز، سلول‌ها پرزهای کوچک و اتصالات سلولی خود را از دست می‌دهند. در این هنگام شبکه اندوپلاسمی نیز با غشاء پلاسمایی آمیزش یافته و غشاء شروع به تاول زدن می‌کند. در پایان

برای شکل‌گیری انگشتان و پنجه پا در جنین، بافت بین آن‌ها از طریق آپوپتوz برداشته می‌شود.

برای تشکیل اتصالات مناسب (سیناپس) بین نورون‌ها در مغز، باید سلول‌های اضافی به‌وسیله آپوپتوz حذف شوند (۶).

ریزش آستر داخلی رحم (اندووتر) در آغاز قاعده‌کی از طریق آپوپتوz انجام می‌شود.

۲- مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، برای انهدام سلول‌هایی که سلامت ارگانیسم را به خطر می‌اندازد، ضروری است. همچون سلول‌هایی که با ویروس آلوه شده‌اند و یا سلول‌های سرطانی و نیز سلول‌هایی که قادر به ترمیم آسیب وارد به DNA خود نیستند (۳).

نقش آپوپتوz در سیستم ایمنی بسیار مهم است. به عنوان مثال اختتام پاسخ‌های ایمنی، حذف سلول‌های خود واکنش‌گر (Autoreactive) و در مجموع ایجاد هموستاز و تحمل در سیستم ایمنی، مدیون پدیده آپوپتوz می‌باشد (۷).

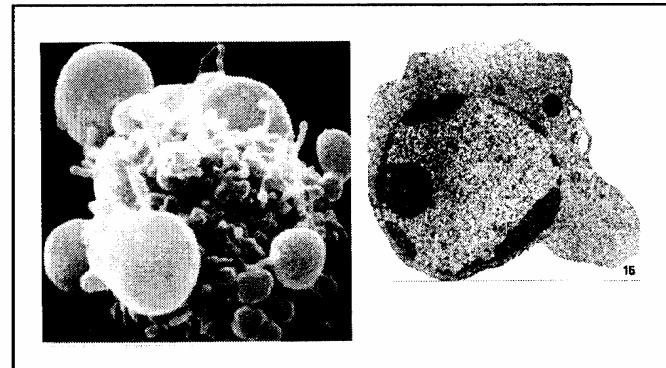
سلول‌های در حال مرگ در نظر گرفت که در برابر نکروز قرار دارد. در حالی که مرگ برنامه ریزی شده سلول (Progam Cell Death, PCD) عموماً برای توصیف سلول‌هایی به کار می‌رود که در یک محل و زمان قابل پیش‌بینی طی روندهای تکاملی می‌میرند. از آن جا که تقریباً همه موارد مرگ برنامه ریزی شده سلول (PCD) آپوپتوزی هستند، لذا در برخی مقالات این نام را به جای هم به کار می‌رond (۵).

اهمیت آپوپتوز

دو دلیل عمدۀ برای لزوم پدیده خودکشی سلولی وجود دارد.

۱- همان طور که تقسیم می‌توز برای پیشبرد روندهای تکاملی مورد نیاز می‌باشد، مرگ سلولی برنامه ریزی شده نیز یک جزء ضروری این روندها محسوب می‌شود که به عنوان مثال به موارد زیر می‌توان اشاره نمود.

تحلیل رفتن دم بچه قورباغه در هنگام دگردیسی به قورباغه بالغ، از طریق آپوپتوz صورت می‌گیرد.



شکل ۲- ویژگی‌های مورفولوژیکی آپوپتوz (۵)

چه عواملی وقوع آپوپتوز را در یک سلول تعیین می‌کنند؟

در حقیقت تعادل بین پیام‌های مثبت و منفی است که سرنوشت یک سلول را مشخص می‌کند. پیام‌های مثبت، پیام‌هایی هستند که برای ادامه بقا اکثر سلول‌ها ضروری می‌باشند. به عنوان مثال اکثر سلول‌ها نیازمند دریافت تحریکات پیوسته از طرف بقیه سلول‌ها هستند. علاوه بر این تداوم اتصال به سطح محل رشد، برای بسیاری از سلول‌ها حیاتی است. برای نورون‌ها، فاکتورهای رشد و برای لنفوسيت‌ها، سیتوکینی همچون IL-2 به عنوان نمونه‌هایی از پیام‌های مثبت محسوب می‌شوند.

در مقابل افزایش میزان اکسیدکننده‌ها در سلول و یا عوامل دیگری همچون نور ماوراءبینش، اشعه X و نیز داروهای شیمی درمانی می‌توانند به عنوان پیام منفی القاکننده آپوپتوز عمل کنند (۳).

مولکول‌هایی نیز وجود دارند که می‌توانند با اتصال به پذیرنده اختصاصی خود در سطح سلول هدف، روند آپوپتوز را در آن‌ها القاکنند. چند نمونه از این مولکول‌های فعالکننده مرگ عبارتند از TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α)، Fas (انفوتوكسین یا TNF- β) و لیگاند Fas (Fas L or Fas Ligand).

mekanisem آپوپتوز

آپوپتوز القاء شده توسط Fas یکی از معروف‌ترین و شناخته شده‌ترین مسیرهای آپوپتوزی می‌باشد. لذا با توجه به اهمیت بسیار این مسیر و نیز نقش‌های فیزیولوژیک مهم آن، به بررسی پیام‌های آپوپتوزی در این سیستم پرداخته می‌شود.

مولکول Fas در بسیاری از سلول‌ها و به طور وسیع در سراسر بدن بیان می‌شود. در حالی که بیان لیگاند آن محدودتر می‌باشد. سلول‌های مختلفی در سیستم ایمنی، بعد از فعال شدن، FasL را بارز می‌کنند، که از جمله می‌توان به لنفوسيت‌های T و B اشاره نمود (۷).

احتمالاً مولکولهای FasL مجموعه‌های سه زیر واحدی را تشکیل می‌دهند که بعد از اتصال، سبب تریمریزه شده Fas می‌شوند.

بعد از اشغال Fas به وسیله FasL، چندین پروتئین به سوی Fas فراخوانی شده و سبب استقرار یک مجموعه مولکولی تحت عنوان (Death Inducing Signaling Complex) DISC یا (Death-Inducing Signaling Complex) دی‌اس‌سی می‌شوند.

کمپلکس پیام‌آور القاء‌کننده مرگ می‌شوند. راه اندازی Fas مستقیماً منجر به فعال شدن یک آبشار پرتوولیتیک، مشهور به آبشار کاسپیزی (Cascade of Caspases)، در داخل سلول می‌شود. کاسپیزها انواعی از پروتئازها، مشهور به جلاهای سلولی می‌باشند که خود و بسیاری از پروتئین‌های سلولی دیگر را مورد حمله قرار می‌دهند. تاکنون در حدود ۱۴ کاسپیز و ۴۰ سوبوسترا یا بیشتر برای آنها معرفی شده است. پرتوولیز اهداف پروتئینی اختصاصی توسط این آنزیم‌ها، برای اجرای کامل آپوپتوز، ضروری می‌باشد. به همین دلیل مهارکنندگان کاسپیزی می‌توانند سبب مهار مرگ برنامه ریزی شده در سلول شوند (۵).

تنظیم آپوپتوز

پاسخ سلول به تحریک Fas در نقاط مختلفی از مسیر انتقال پیام آن در داخل سلول کنترل می‌شود. بخشی از تنظیم، به وسیله اعضاء

که به هم خوردن تعادل بین این دو سبب بد شکلی، ناهنجاری‌های مختلف و یا بیماری می‌شود (۱).

آپوپتوز با بیماری‌هایی همچون سرطان، ایدن، آزادیر، خود اینمی، عفونت‌های میوکارد، دیابت، بیماری‌های نورودئنراتیو، ناباروری، هپاتیت، عفونت خون، عفونت‌های ویروسی و حتی سکته قلبی ارتباط دارد (۶).

آپوپتوز و سرطان

۶ تا ۸ نوع ژن جهش یافته در سلول‌های سرطانی دیده می‌شوند که یکی از انواع جهش‌ها می‌تواند مربوط به ژن‌هایی باشد که آپوپتوز را تنظیم می‌کند (۳).

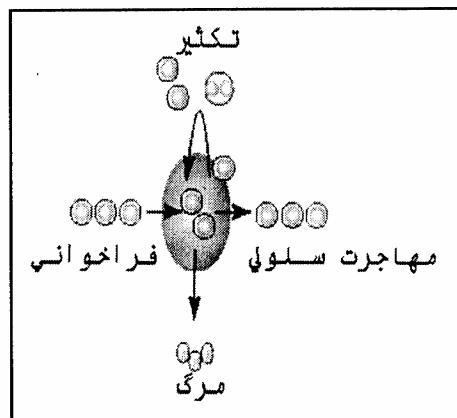
از طرفی چنین به نظر می‌رسد که فعال شدن ژن‌های ویژه‌ای (مثلًاً ژن‌های *ced* در نوعی نماتود و ژن‌های سرکوب‌کننده تومور یا *Tumor suppressor genes* در مهره‌داران) برای وقوع آپوپتوز لازم است (۲).

برخی ویروس‌های سرطان‌زا می‌توانند از خودکشی سلول‌های سرطانی جلوگیری کنند به عنوان مثال ویروس (Human Papilloma Virus) (HPV) که در سرطان دهانه رحم دخیل است، با تولید پروتئینی به نام E6 که قادر به غیر فعال‌سازی P53 است می‌تواند سبب مهار آپوپتوز در سلول‌های سرطانی شود.

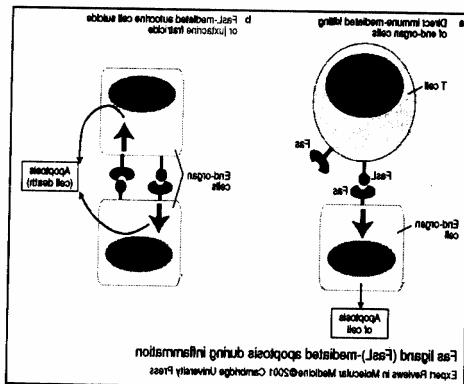
ویروس EBV (Epstein-Barr Virus) نیز با تولید پروتئین‌های مشابه Bcl-2 و یا افزایش تولید Bcl-2 توسط خود سلول در افزایش مقاومت به آپوپتوز و ایجاد سرطانی همچون لنفوم بورکیت دخالت دارد. سلول‌های سرطانی که بدون دخالت ویروس‌ها ایجاد شده‌اند نیز

خانواده که مشتمل بر چندین پروتئین تنظیمی می‌باشد، هم به عنوان مهار کننده و هم به عنوان القاء کننده آپوپتوز عمل می‌کنند و از طریق جفت شدن و بر هم کنش با هم سبب تنظیم آپوپتوز می‌شوند. در واقع تعادل بین این مولکول‌ها به عنوان یک رئوستای مولکولی کنترل کننده حساسیت سلول به آپوپتوز محاسب می‌شود. کنترل آپوپتوز در سطح مولکول Fas نیز اعمال می‌شود. معمولاً آپوپتوز در مراحل اول برگشت‌پذیر است، در حالی که آزاد شدن فاکتورهایی همچون سیتوکروم C از میتوکندری به عنوان نقاط بدون برگشت در روند آپوپتوز به نظر می‌رسند (۷).

بنابراین همانطور که گفته شد آپوپتوز برای حفظ هموستانز بافتی در بدنه که روزانه تقریباً ۱۰ بیلیون سلول در آن ساخته می‌شود نقش مهمی را ایفا می‌کند. در واقع آپوپتوز به عنوان موازنگاهی برای تکثیر سلولی می‌باشد



شکل ۳ - وضعیت انباستگی سلولی در هو بخش بافت به تعادل پویای بین مرگ، تکثیر، فراخوانی و مهاجرت سلولی در آن ناحیه بستگی دارد (۸).



شکل ۴ - دو مکانیسم عمدۀ مرگ آپوپتوزی سلول‌های اندام هدف در جریان التهاب (۷)

ممکن است از آپوپتوز فرار کنند. به عنوان مثال در لوسمی سلول B و لنفوم، میزان بیان $Bcl-2$ بالاست، در حالی که در خطرناکترین نوع سرطان پوست یعنی ملانوم، بیان TNF - α (فاكتوری که برای وقوع آپوپتوز لازم است) مهار می‌شود. در برخی از سرطانها میزان زیادی مولکول محلول ترشح می‌کنند که با اتصال به مولکول $FasL$ واقع بر لنفوسيت‌های T سیتولیتیک سبب مهار آپوپتوز القاء شده توسط آنها می‌شود (۳).

آپوپتوز و ایدز

تعداد سلول‌های $T CD4^+$ در بیماران مبتلا به ایدز از حدود ۱۰۰۰ سلول در هر میکرولیتر به کمتر از ۲۰۰ سلول می‌رسد. در حالی که از بین ۱۰۰۰۰ سلول $T CD4^+$ موجود در خون افراد مبتلا به HIV تنها ۱ سلول و حتی کمتر از این نسبت، واقعاً توسعه خود ویروس آلوده شده است. امروزه تصور بر این است که عامل مرگ سلول‌های $T CD4^+$ آلوده نشده همین روند آپوپتوز است. بدین صورت که بیان یکی از ژن‌های HIV به نام Nef در سلول‌های آلوده سبب افزایش بروز $FasL$ در سطح آن سلول‌ها می‌شود. اتصال مولکول $FasL$ به Fas سبب ارسال پیام مرگ می‌شود ولی در این سلول‌ها از میان کنش بین این دو جلوگیری می‌شود اما وقتی که سلول‌های T آلوده با انواع غیرآلوده روبرو می‌شوند (مثلًا در گره لنفی) میان کنش بین $FasL$ آن‌ها با مولکول Fas در سلول‌های T آلوده نشده سبب مرگ بسیاری از لنفوسيت‌های سالم می‌گردد (۳).

آپوپتوز و التهاب
بیماری‌های التهابی مختلف اندام‌ها یا بافت‌های متنوعی را در بدن تحت تاثیر قرار می‌دهند. به اندامی که پاسخ التهابی مربوطه به آنجا هدایت می‌شود، اندام هدف (end-organ) گویند. علیرغم محل‌های آناتومیکی متفاوت، روندهای التهابی در حال وقوع در اندام‌های هدف دارای برخی ویژگی‌های مشترک و متداول هستند. مثلًا مرگ سلول‌های اندام هدف، در پاتوژن‌بیماری از شرایط التهابی، یک اتفاق مهم می‌باشد.

پدیده آپوپتوز القا شده توسعه التهاب یکی از فرضیه‌هایی است که اخیراً در حال بررسی می‌باشد. چراکه آپوپتوز در بسیاری از شرایط و بیماری‌های التهابی دیده می‌شود، که از جمله می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:
مرگ هپاتوسیت‌ها (سلول‌های کبدی) طی شرایط التهابی مختلف اعم از سیروز الكلی، هپاتیت ویروسی، اختلالات حاد کبد و حتی ایسکمی کبدی.

سیستم ایمنی خاموش نمی‌باشد بلکه پرچمی برای فراخوانی سلول‌های التهابی است. علاوه بر این، ترشح سیتوکین‌های پیش التهابی در کنار پیشرفت آپوپتوز، سبب تسهیل فراخوانی فاگوسیت‌های التهابی برای فرو بردن و پاکسازی اجسام آپوپتوزی واقع در نواحی آپوپتوز شدید می‌شود. بنابراین می‌توان ادعا کرد که آپوپتوز و التهاب نه تنها جدا نیستند بلکه واقعاً با هم مرتبط (link) می‌باشند.

آپوپتوز و حالت ممتاز ایمونولوژیکی (Immune privilege, IP)

مولکول FasL به صورت ذاتی و پایه در سلول‌های معینی از نواحی ممتاز ایمونولوژیک

مرگ سلول‌های اپیتلیالی در بیماری‌های التهابی روده مثل کولیت همراه با زخم.

مرگ آپوپتوزی در سندروم شوگرن (Sjogren's syndrome).

مرگ آپوپتوزی سلول‌های اپیتلیال معده در گاستریت ایجاد شده توسط باکتری *Helicobacter pylori*

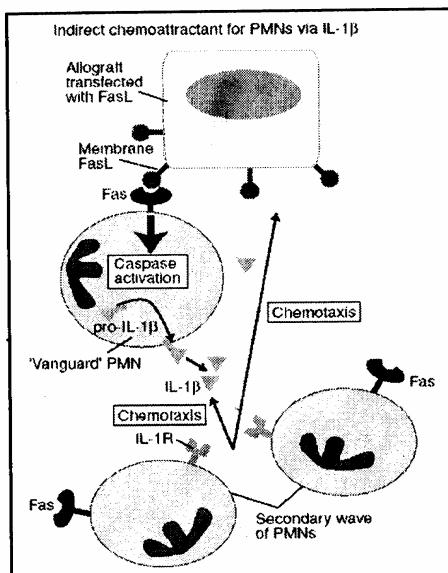
آپوپتوز تیروئیدی در جریان اختلال تیروئیدی (Hashimoto's Thyroiditis).

مرگ آپوپتوزی در کندرویتی‌ها یا سلول‌های غضروفی و سلول‌های سینوویالی در بیماری آرتربیت روماتوئید.

بنابراین تکامل فناوری‌های جدید برای جلوگیری از آپوپتوز سلول‌های اندام هدف در جریان التهاب می‌تواند دریچه‌ای به سوی درمان این بیماری‌های التهابی باشد. یکی از موانع اصلی در این روش‌های درمانی این واقعیت است که عوامل ضدآپوپتوزی می‌توانند پاکسازی طبیعی لنفویتی‌ها و دیگر سلول‌های التهابی را نیز مختل کنند و بدین طریق منجر به طولانی و مزمن شدن پاسخ التهابی و در نتیجه ختنه شدن مزایای محافظت اندام هدف گردند. به همین دلیل گروه‌های زیادی به دنبال شناسایی عواملی هستند که دارای آثار انتخابی بر روی مسیرهای آپوپتوزی و در نتیجه مهار پاسخ التهابی باشند، بدون این که منجر به سرکوب ایمونولوژیکی عمومی شوند (۷).

ارتباطات غیرمنتظره بین آپوپتوز و التهاب

تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که آپوپتوز موضعی شدید با واسطه Fas نه تنها از نظر



شکل ۵- فراخوانی و جذب شیمیایی نوتروفیل‌ها و سلول‌های PMN با واسطه FasL و دخالت IL-1 β (۷)

منتظر وارد کردن ژن به کل اندام، اخیراً پیوندهای آلوژنی موفقی از جمله پیوند کلیه، کبد و جزایر پانکراس آلوود شده با لیگاند Fas انجام شده است. با این حال انتقال مستقیم cDNA مربوط به لیگاند Fas به سلول‌های بافت پیوندی نتایج ناخوشایندی را نیز در برداشته است. چرا که در بسیاری از موارد بروز این مولکول نه تنها به بقا پیوند کمکی نکرد بلکه حتی دفع پیوند را نیز تسريع بخشید. با توجه به ارتضاح نتوتروفیل‌ها به چنین بافت‌های پیوندی محققین معتقدند که بر خلاف نقش تنظیمی لیگاند Fas، این مولکول می‌تواند در برخی موارد دارای آثار پیش التهابی باشد (۷).

تشخیص آپوپتوز

پارامترهایی که برای تشخیص آپوپتوز استفاده می‌شوند عبارتند از:

۱- ویژگی‌های مورفو‌لوجیکی سلول آپوپتوز یافته مثل تاول زدن غشا، چروک شدن سیتوپلاسم، متراکم شدن هسته و یا تشکیل اجسام آپوپتوزی.

۲- قطعه قطعه شدن DNA به قطعات حدود ۱۸۰ جفت بازکه منجر آزاد شدن نوکلئوزوم‌ها و قطعات چند نوکلئوزومی می‌گردد و نهایتاً به صورت باندهای مجزا بر روی ژل آگارز ظاهر می‌شود. در واقع الگوی نرdbanی (DNA Ladder) DNA مشاهده شده در تجزیه و تحلیل الکتروفورزی منعکس کننده قطعه قطعه شدن DNA است.

۳- یکی دیگر از پارامترهای آپوپتوز، فعال شدن پروتئازهای ویژه‌ای به نام کاسپیزها می‌باشد. قطعه قطعه شدن DNA در مراحل آخر روند

(IP) بارز می‌شود. با توجه به این که این نواحی حساس از جمله چشم و اندام‌های تولید مثل، قادر به تحمل آسیب بافتی ناشی از پاسخ‌های التهابی نمی‌باشند بنابراین استراتژی‌هایی جهت سرکوب التهاب موضعی در آن‌ها به وجود آمده که به نظر می‌رسد بیان FasL یکی از آن‌ها باشد به عنوان مثال بیان اندوژن FasL در شبکیه و قرنیه، به حذف سلول‌های پیش التهابی ارتضاح یافته به چشم کمک می‌کند و بدین وسیله التهاب‌های مضری که سبب آسیب دیدن بافت‌های ضروری بینایی می‌شوند، مهار می‌گردد. در برخی سرطان‌ها نیز بیان نابهجهای FasL توسط تومور سبب معیوب سازی پاسخ‌های ضدتوموری می‌شود که نهایتاً به حفظ سرطان در یک حالت ممتاز ایمونولوژیک کمک می‌کند (۷).

آپوپتوز و پیوند

باتوجه به توانایی FasL در سرکوب پاسخ‌های اینمی، استفاده از این مولکول می‌تواند به عنوان یک استراتژی جالب برای افزایش بقا پیوند مطرح شود.

گزارشاتی مبنی بر موفقیت پیوند هزمان سلول‌های جزایر پانکراس و سلول‌های سرتولی بیضه وجود دارد. لازم به ذکر است که سلول‌های سرتولی به صورت ذاتی مولکول FasL را بیان می‌کنند. علاوه بر این هنگامی که سلول‌های جزایر پانکراس به همراه میوبلاست‌هایی که جهت بیان FasL نوترکیب مهندسی شده‌اند پیوند شوند، پیوند مذکور رد نخواهد شد.

با پیدایش پروتوكل‌های جدید انتقال ژن به

روش (TdT-mediated dUTP Nick End Labeling technique) TUNEL استقاده می‌شود.

در حالی که مطالعات اخیر نشان می‌دهند که مثبت بودن TUNEL فقط حاکی از آپوپتوز نیست بلکه طیف گسترده‌ای از شرایط سلولی از جمله سلول‌های زنده در حال ترمیم DNA و نیز نکروز سلولی را منعکس می‌کند. امروزه محققین با بهره‌گیری از تقاضت پایانه‌های قطعات شکسته شده DNA، توالی‌های مکملی را معرفی کرده‌اند که در تفاوت بین مرگ آپوپتوزی و غیرآپوپتوزی مفید می‌باشد (۴).

آپوپتوز رخ می‌دهد در حالی که فعال شدن آبشارهای کاسپیزی از حوادث اولیه این روند محسوب می‌شود.

۴- تغییرات میتوکندریابی از جمله تغییر در نفوذپذیری، آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری (۲).

نکته بسیار مهمی که در تحقیقات مربوط به آپوپتوز مطرح است، روش ارزیابی آپوپتوز در شرایط و بیماری‌های مختلف است. چون اعتبار هر تحقیق به ابزار آن بستگی دارد. به عنوان مثال برای ارزیابی آپوپتوز در کاردیومیوسیت‌ها از

منابع

1. Kerr, J.F.R., Wyllie, A.H. and Currie, A.R., Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implication in tissue kinetics. British journal of cancer 1972; 26, 239-257.
2. Wyllie A. Donahue N. Fischer B. et al. Apoptosis and cell proliferation 2nd edition 1998; 2, 14-17.
3. Internet: www.ultranet.com/jkimball/BiologyPages/A/Apoptosis.html
4. Yaoita H. Ogawa K. Maehara K. Maruyama Y. Apoptosis in relevant clinical situations: contribution of apoptosis in myocardial infarction. Cardiovascular Research 2000; 45, 630-641
5. Internet: www.medicine.uiowa.edu/pathology/path-foldre/faculty/knudson/knudson.com.
6. Internet: www.geocities.com/CollegePark/Kab/1580/apoptosis.html.
7. Joe O'Connell. Role of Fas-Fasl in inflammatory diseases. Expert reviews in molecular medicine 2001; 1462-3994 www.ermm.cbcu.cam.ac.uk.
8. Christopher D. Buckley Pilling D. et al. Fibroblasts regulate the switch from acute resolving to chronic persistent inflammation. Trends in Immunology 2001; 22, 4-5.

