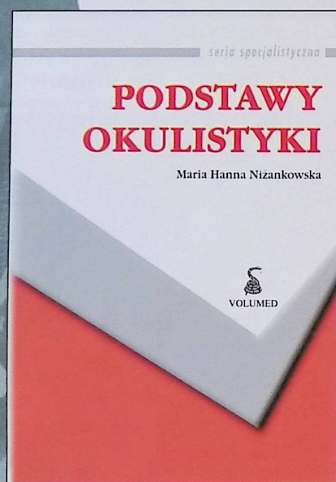


Wydajemy z myślą o Tobie!

**UWAGA! NOWOŚĆ!**

VOLUMED sp. z o.o.



Szanowni Państwo

VOLUMED ma przyjemność poinformować Państwa o II poprawionym i uzupełnionym wydaniu książki

autorstwa

prof. dr hab. Marii Hanny Nizankowskiej

pt.

## PODSTAWY OKULISTYKI

przewidywany termin ukazania się tytułu  
II półrocze 1999 roku

W podręczniku zostały przedstawione podstawy współczesnej wiedzy okulistycznej oraz najistotniejsze zagadnienia ważne dla specjalistów i lekarzy ogólnych. Dużym atutem książki są liczne kolorowe zdjęcia (ok. 550) oraz ryciny schematyczne. Książka jest skierowana przede wszystkim do lekarzy okulistów, lekarzy pierwszego kontaktu i studentów medycyny.

Podręcznik podzielony jest na 17 rozdziałów omawiających m.in. choroby: spojówek, siatkówki, rogówki, soczewki, jaskrę oraz farmakologiczne leczenie chorób oczu.

Format B5, ok. 400 stron, ok. 450 rycin, papier kredowy, oprawa twarda, foliowana

Dodatkowe informacje mogą Państwo uzyskać w biurze Wydawnictwa  
51-423 Wrocław, ul. Olsztyńska 3  
tel. (071) 325-35-61, tel./fax (071) 325-42-01



VOLUMED

Trzymaj reke na pulsie!

Prace pogładowe

Klinika Oczna 1999, 101 (2): 139-143  
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

### Znaczenie apoptozy w fizjologii i patologii siatkówki

The role of apoptosis in physiology and pathology of the retina

Iwona Obuchowska, Andrzej Stankiewicz

**Abstract:** Apoptosis is a genetically regulated form of cell death. Specific morphological and biochemical changes characterize apoptosis, including nuclear chromatin condensation, cytoplasmic condensation, membrane blebbing and, on the molecular level, internucleosomal fragmentation of nuclear DNA. Cell death by apoptosis is essential for normal development and tissue homeostasis, and it is involved also in a variety of pathologic processes. Apoptosis is the final common pathway of photoreceptor cell death in retinal dystrophies and degeneration, retinal detachment, vitreoretinal proliferation, retinoblastoma and retinal injury. The authors present a brief literature review concerning studies on the role of apoptosis in pathogenesis on retinal diseases.

**Słowa kluczowe:** apoptoza, zwyrodnienia i odwarstwienia siatkówki, proliferacje szkliskowo-siatkówkowe, siatkówczak, urazy siatkówki

**Key words:** apoptosis, retinal degenerations and detachments, vitreoretinal proliferations, retinoblastoma, retinal injuries

#### Pojęcie apoptozy

Termin *apoptosis*, użyty po raz pierwszy w 1972 r. (22), pochodzi z języka greckiego i oznacza opadanie płatków, do czego porównuje się proces obumierania komórek, odbywający się w sposób zorganizowany i zaplanowany. Apoptozę często określa się mianem zaprogramowanej śmierci komórki, która jest naturalnym procesem przebiegającym w czasie rozwoju i różnicowania się tkanek.

#### Morfologiczne znaczniki apoptozy

Istnieje wiele charakterystycznych zmian morfologicznych, jakim podlega komórka w czasie apoptozy, które pozwalają odróżnić ten rodzaj śmierci od nekrozy (martwicy). Proces nekrozy zachodzi pod wpływem róż-

norodnych czynników fizycznych, chemicznych i biologicznych, które prowadzą do natychmiastowego uszkodzenia błony komórkowej i organelli (35). Ulegają one szybko postępującej lizie, związanej z uwalnianiem enzymów proteolitycznych. Zawartość komórki nekrotycznej wydostaje się na zewnątrz, powodując reakcję obronną organizmu w postaci stanu zapalnego. Rzadko proces ten ogranicza się do pojedynczych komórek i na ogół dotyczy dużej części tkanki.

W odróżnieniu od nekrozy, w klasycznie przebiegającej apoptozie dochodzi w początkowej fazie do obkurczenia komórki, której cytoplazma ulega zagęszczeniu, a chromatyna jądrowa bardzo charakterystycznie marginalizacji, czyli skondensowaniu w obrębie błony jądrowej (9). Błona komórkowa i organella pozostają nieuszkodzone. Z czasem błona komórkowa tworzy uwypuklenia, które odrywają się od komórki, tworząc tzw. ciała apoptotyczne. Komórka wygląda jakby pączkowała (35). Powstałe ciała apoptotyczne są utworzone przez zamknięte w błonach komórkowych nieuszkodzone organella, zagęszczoną cytoplazmę i pofragmentowaną chromatynę. Apoptoza najczęściej dotyczy pojedynczych komórek i w przeciwieństwie do nekrozy nie wywołuje reakcji zapalnej. Ciała apoptotyczne zostają

Z Katedry i Kliniki Okulistyki AM w Białymstoku  
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Stankiewicz

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
Dr med. Iwona Obuchowska  
ul. Gruntowa 6c/19  
15-706 Białystok

bowiem szybko sfagocytowane przez makrofagi lub sąsiadujące komórki.

Zaprogramowana śmierć komórki w odróżnieniu od nekrozy jest procesem aktywnym, wymagającym syntezy białka i mRNA. Bardzo charakterystyczną cechą ciałek apoptotycznych jest też obecność w nich pofragmentowanego DNA. Fragmentacja DNA jest bardzo ważnym procesem biochemicznym, który obok cech morfologicznych stanowi istotny znacznik apoptozy. Za fragmentację DNA jest odpowiedzialna aktywacja endonukleaz, które katalizują rozrywanie wiązań internukleosomalnych i powstawanie fragmentów złożonych z 180-200 par nukleosomów (33). Obecność pofragmentowanego DNA stanowi podstawę większości metod stosowanych do identyfikacji komórek, w których przebiega apoptoza (15). Najczęstszą i najprostszą jest elektroforeza DNA na żelu agarozowym. Fragmenty DNA o wielokrotności nukleosomów dają charakterystyczny obraz „drabinki”. Inną często stosowaną metodą jest tzw. technika TUNEL, która opiera się na znakowaniu końców powstałych fragmentów DNA. Bezpośrednia obserwacja cech morfologicznych umierających komórek i powstających ciałek apoptotycznych jest możliwa dzięki mikroskopii elektronicznej i stanowi doskonałą, choć drogą, metodę badań apoptozy. W większości prac doświadczalnych nad apoptozą właśnie te trzy metody są podstawą oceny cech morfologicznych i biochemicznych obumierających komórek.

#### Mechanizmy regulacji apoptozy

Indukcja procesów apoptozy zachodzi pod wpływem różnych czynników środowiskowych i wewnętrznych. Zależy ona od typu czynnika, jego dawki i czasu działania oraz podatności komórki na apoptozę. Do czynników zewnętrznych należą różne typy promieniowania (17), zbyt wysoka lub zbyt niska temperatura, substancje toksyczne (3) oraz infekcje wirusowe (40) i bakteryjne. Czynniki wewnętrzne mogą być wolne rodniki tlenowe (31), jony wapnia (25), podtlenek azotu (32), cytostatyki (3), transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (10), czynnik martwicy nowotworów, glukokortykoidy, neurotransmitery (dopamina, glutaminian), etanol oraz specyficzne przeciwciała.

Jednocześnie, istnieje wiele czynników, które mogą hamować proces apoptozy. Są to estrogeny, androgeny, inhibitory niektórych proteaz, jony cynku, inhibitory syntezy białek i mRNA (np. aktynomycyna D i cycloheksimid), czynniki wzrostu (13, 16, 18) oraz białka macierzy zewnątrzkomórkowej.

Z apoptozą nierozzerwalnie związany jest proces aktywacji genów. W wielu komórkach stymulowanych do apoptozy dochodzi do indukcji protoonkogenów i onkogenów, takich jak: *c-fos*, *c-jun*, *c-myc*, *ced-3*, *ced-4*, *E1A*, *E1B* (34). Odgrywają one rolę czynników transkrypcyjnych. Bardzo istotny jest też udział genu supresora nowotworu – *p53*, którego podwyższona ekspresja wywołuje apoptozę w wielu komórkach, ale głównie w tkance nowotworowej (26). Jednocześnie, aktywacja niektórych genów, z których najważniejsze to *bcl-2*, *bcl-x* i *ced-9*, prowadzi do zahamowania apoptozy i wzrostu przeżywalności komórek (30). Produkty białkowe tych genów hamują apoptozę indukowaną przez wiele różnych czynników. Obecnie uważa się, że o zdol-

ności uruchamiania programu śmierci przez komórki decyduje wzajemne oddziaływanie genów z jednej strony indukujących apoptozę, a z drugiej hamujących ten proces.

#### Znaczenie apoptozy w rozwoju siatkówki

Zaprogramowana śmierć komórek jest zjawiskiem fizjologicznym w czasie embri- i morfogenezy. Na kolejnych etapach rozwoju zarodka dochodzi do zanikania narządów i tkanek embrjonalnych, aby w ich miejsce mogły powstać nowe (9). Apoptoza jest też drogą eliminacji uszkodzonych bądź nieprawidłowo rozwijających się komórek, w celu selekcjonowania tych populacji komórkowych, które zapewnią prawidłową budowę i funkcjonowanie dojrzałym organom. W największym stopniu dotyczy to rozwijającego się układu nerwowego. W wielu obszarach systemu nerwowego 50% neuronów ulega apoptozie w specyficznym czasie swego rozwoju i zbiega się to ze stadium tworzenia się pierwszych połączeń synaptycznych. W znacznym stopniu determinuje to ostateczną liczbę tych połączeń w centralnym układzie nerwowym (CUN) (27). Ponieważ siatkówka stanowi integralną część CUN i tworzy dzięki swym neuronom liczne połączenia synaptyczne, mechanizmy zaprogramowanej śmierci komórek w równym stopniu co CUN dotyczą też siatkówki. Apoptozę w prawidłowo rozwijającej się siatkówce opisał po raz pierwszy Young w 1984 r. (43), zapoczątkowując tym samym wiele badań nad znaczeniem tego procesu nie tylko w fizjologii, lecz także i patologii siatkówki. Apoptoza w rozwijającej się siatkówce, podobnie jak w innych tkankach, zależy od wzajemnego oddziaływania różnych czynników. Wymaga ekspresji określonych genów, syntezy białek tzw. *killer proteins* oraz modulacji przez zewnątrzkomórkowe neuromodulatory, neurotransmitery i czynniki neurotroficzne. Zaprogramowana śmierć komórki odgrywa szczególnie istotną rolę w neurogenezie komórek zwojowych siatkówki i jest regulowana przez miejscowo produkowany neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) (13). Na wzrost i różnicowanie się komórek fotoreceptorów i komórek nabłonka barwnikowego w rozwijającym się pęcherzyku ocznym wpływa natomiast rodzina czynników wzrostu fibroblastów (FGF), których receptory są licznie reprezentowane w komórkach rozwijającej się siatkówki (28).

#### Znaczenie apoptozy w patologii siatkówki

##### Wrodzone zwyrodnienia siatkówki

U podłoża wrodzonych zwyrodnień siatkówki leżą mutacje wielu genów, których białkowe produkty odgrywają istotną rolę w procesach fototransdukcji (36). W zwyrodnieniu barwnikowym siatkówki mutacji ulegają geny kodujące takie białka fotoreceptorów, jak: rodopsyna, peryferyna, podjednostki  $\alpha$ - i  $\beta$ -fosfodiesterazy cGMP oraz białko ROM-1 (21, 41). Znanych jest obecnie ponad 70 mutacji odpowiedzialnych za rozwój różnych form zwyrodnienia barwnikowego. Od lat wielu naukowców zastanawia fakt, dlaczego tak wiele różnych uszkodzeń genetycznych daje taką samą lub podobną manifestację objawów klinicznych. Uznano, że odpowiedzialny za to jest biologiczny mechanizm śmierci fo-

toceptorów, zwany apoptozą. Mutacje genowe leżą u podłoża także innych wrodzonych zwyrodnień siatkówki: choroby Stargarda, wrodzonej niepostępującej ślepoty nocnej, choroby Oguchi, wrodzonej ślepoty Lebera, dystrofii dna Sorsby'ego czy zwyrodnienia siatkówki w choroideremii. Uszkodzeniu ulegają tu geny kodujące różne białka fotoreceptorów, w tym transducyjną, arrestynę, cyklastę guanylową, białko RmP, *crx* czy kinazę rodopsyny (36). Zwyrodnienie siatkówki i śmierć fotoreceptorów może ponadto wystąpić na skutek mutacji genów kodujących białka specyficzne dla komórek nabłonka barwnikowego i genów szeroko rozpowszechnionych w przyrodzie, które kodują miozynę VIIA czy tkankowy inhibitor metaloproteinaz 3 (38). Uszkodzenie któregoś z wyżej wymienionych białek prowadzi do zaburzenia metabolicznych procesów zachodzących w fotoreceptorach i powstania różnych dróg aktywacji apoptozy (36). Mutacja fosfodiesterazy cGMP zaburza prawidłowe działanie błonowych kanałów jonowych i pompy  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-azależnej, co powoduje nagły napływ jonów do komórki i jej przeciążenie wolnymi kationami wapniowymi, które mają bezpośrednie działanie apoptotyczne (25). Jednocześnie, brak działania pompy znacznie obniża zużycie tlenu przez mitochondria wewnętrznych segmentów fotoreceptorów. Uszkodzenie peryferyny, budującej blaszki zewnętrznych segmentów czopków i pręcików, powoduje ich skrócenie i zbliżenie jąder fotoreceptorów do bogatej w tlen warstwy *choriocapillaris*. Te dwa efekty prowadzą do wzrostu ilości tlenu powyżej poziomu jego toksyczności i powstawania wolnych rodników tlenowych, które są uważane za silne induktory apoptozy (31). Wzrost wolnych jonów wapnia pobudza apoptozę także przez wzrost uwalniania podtlenku azotu (NO) z komórek zwojowych, komórek Müllera, komórek poziomych i samych fotoreceptorów. NO ma silne działanie proapoptotyczne (32).

Wymienione wyżej mechanizmy to tylko niektóre drogi prowadzące do aktywacji apoptozy na skutek mutacji genów i uszkodzenia ważnych czynnościowo białek we wrodzonych zwyrodnieniach siatkówki.

Choć zjawisko apoptozy dotyczy głównie wrodzonych zwyrodnień siatkówki, to niedawne badania wykazały, że ten typ śmierci fotoreceptorów występuje u ludzi także w zwyrodnieniach starczych plamki i wysokiej krótkowzroczności. Nie stwierdzono natomiast cech apoptozy w zwyrodnieniu kraciastym, zwyrodnieniu o typie kamieni brukowych i surowiczym odwarstwieniu plamki (42).

W prawidłowo rozwijającej się tkance istnieją mechanizmy hamujące proces apoptozy w wieku dojrzałym. Uważa się, że są to różne czynniki neurotroficzne wydzielane miejscowo. Siatkówka, a w szczególności przestrzeń zewnątrzfotoreceptorowa, jest bogatym źródłem czynników wzrostu, neurotrofin i cytokin zwiększających przeżycie komórek (19). Mogą one działać na różne typy komórek siatkówki dzięki obecności specyficznych receptorów tych czynników. Najlepiej znana jest rola czynnika wzrostu fibroblastów (FGF), który redukuje wiele zmian zwyrodnieniowych siatkówki u szczurów (11) oraz hamuje apoptozę w komórkach nabłonka barwnikowego (16). Biorąc to pod uwagę, zastosowanie czynników neurotroficznych w leczeniu wrodzonych zwyrodnień siatkówki wydaje się więc niedaleką przy-

szłością. Już teraz niektóre z nich, np. czynnik wzrostu nerwów (NGF), neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF), neurotrofina 3 (NT-3) i neurotrofina 4 (NT-4), wkraczają do leczenia takich chorób neurozwyrodnieniowych, jak: choroba Alzheimera, choroba Picka czy choroba Parkinsona (20). Istnieją jednak problemy, które znacznie ograniczają możliwości zastosowania tych neuromodulatorów w siatkówce. Czynniki wzrostu mogą bowiem, obok właściwego działania, stymulować proliferację komórek, angiogenezę i powodować inne niekorzystne efekty uboczne. Jednocześnie, ograniczeniem w ich zastosowaniu jest bariera krew-siatkówka. Doświadczenia z użyciem czynników troficznych w innych regionach CUN sugerują możliwość użycia pomp osmotycznych, wolno uwalnianych polimerów czy przeszczepiania komórek zdolnych do miejscowej produkcji czynników wzrostu (20). Wydaje się jednak, że leczenie zwyrodnień siatkówki tą metodą to jak na razie bardzo odległa przyszłość.

#### Odwarstwienie siatkówki

Stosując doświadczalne modele zwierzęce stwierdzono, że głównym mechanizmem śmierci fotoreceptorów w odwarstwieniu siatkówki jest proces apoptozy (4). Ogranicza się on wyłącznie do komórek warstwy jądrzastej zewnętrznej. Pierwsze oznaki apoptozy pojawiają się już w pierwszych 3 dniach trwania odwarstwienia, a po 4 tygodniach liczba fotoreceptorów spada do 10% wartości wyjściowej. Apoptotyczną śmierć czopków i pręcików tłumaczy się odseparowaniem ich, przez gromadzącą się płyn podsiatkówkowy, od nabłonka barwnikowego i macierzy zewnątrzfotoreceptorowej bogatej w czynniki troficzne i białka transportujące retinoidy. Są to czynniki niezbędne do przeżycia fotoreceptorów, stąd ich brak lub zaburzona dystrybucja prowadzi do uruchomienia mechanizmów apoptotycznej śmierci komórek (19). Badania pourazowych odwarstwień siatkówki u ludzi potwierdziły, że apoptoza jest głównym mechanizmem zwyrodnienia komórek fotoreceptorów we wczesnym stadium trwania odwarstwienia (8).

#### Prolifracje szkliskowo-siatkówkowe

Prolifracje szkliskowo-siatkówkowe bez względu na przyczynę (idiopatyczną, pourazową, związane z retinopatią cukrzycową) są zbudowane z wielu różnych elementów, ale dominującą rolę odgrywają w nich komórki nabłonka barwnikowego siatkówki. Powstawanie błon nasiatkówkowych w tych chorobach jest związane z naturalną utratą komórek, która zachodzi na drodze apoptozy (10). Cechy apoptotycznej śmierci komórek, stwierdzone we wszystkich wymienionych wyżej typach proliferacji, dotyczą przede wszystkim komórek nabłonka barwnikowego. Głównym czynnikiem, który indukuje apoptozę w tych komórkach, jest transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Występuje on zarówno w błonach nasiatkówkowych, jak i w otaczającym ciełe szklistym. Komórki glejowe, budujące błony, nie podlegają apoptozie, co pozwala zrozumieć, dlaczego błony proliferacyjne z czasem tracą komórki barwnikowe i stają się glejową bliźną.

Apoptoza w retinopatii cukrzycowej jest związana nie tylko z występującymi w jej przebiegu proliferacjami, ale odpowiada także za śmierć komórek zwojowych,

komórek Müllera oraz utratę perycytów i powstawanie okluzji drobnych naczyń (18). Zmianom tym można w przyszłości zapobiegać przez podawanie czynnika wzrostu nerwów (NGF), który hamuje proces apoptozy w eksperymentalnych modelach retinopatii cukrzycowej. Czynniki wzrostu mogą być także przyszłością w leczeniu retinopatii wieśniaków. Regresja kapilarów siatkówkowych u noworodków eksponowanych na wysokie dawki tlenu odbywa się bowiem przez selektywną apoptozę komórek śródbłonka (2). Jak wykazały badania, podanie czynnika wzrostu śródbłonków naczyń (VEGF) zapobiega procesom apoptozy i chroni unaczynienie siatkówki.

#### Zmiany urazowe i niedokrwienne

Istnieje wiele zewnętrznych czynników, takich jak promieniowanie, światło, toksyny, które w sposób nieodwracalny uszkadzają komórki fotoreceptorowe siatkówki. Apoptoza jest końcowym, wspólnym mechanizmem śmierci fotoreceptorów we wszystkich tego typu urazach. Występuje ona zarówno po ekspozycji na światło białe, jak i zielone; ciągle lub przerywane o określonej sile i czasie działania (1, 17). Światło uszkadza nie tylko fotoreceptory, ale powoduje też śmierć komórek nabłonka barwnikowego. Najbardziej wiarygodnym mechanizmem apoptozy indukowanej światłem wydaje się teoria stresu oksydacyjnego, bowiem działanie światła uruchamia pigmenty wzrokowe i reakcje fotochemiczne, których produktami są tlen „singletowy” i inne wolne rodniki (31). Światło uwalnia również wielonienasycone kwasy tłuszczowe i powoduje ich peroksydację, dostarczając w ten sposób różnych mediatorów apoptozy.

Ekspozycja siatkówki na ołów czy żelazo wywołuje w fotoreceptorach podobny efekt jak działanie światła (12, 37). Dochodzi do indukcji apoptotycznej śmierci komórek, która zazwyczaj ogranicza się do warstwy jądrzastej zewnętrznej. Znaczenie większy zasięg ma apoptoza w przypadku uszkodzenia siatkówki przez doświadczenie wywołane niedokrwieniem. Cechy zaprogramowanej śmierci komórek obejmują warstwę komórek zwojowych, warstwę jądrzastą wewnętrzną i jądrzastą zewnętrzną (5, 6). W tym wypadku jednak obok cech apoptozy obserwowano również sygnały odpowiadające nekrozie.

#### Siatkówczak

Siatkówczak, podobnie jak wszystkie nowotwory złośliwe, charakteryzuje się postępującym wzrostem. Zbudowany jest z populacji komórek, w których występują obok siebie procesy proliferacji i śmierci. Śmierć komórek jest nieodłączną cechą biologii guza. Jeszcze do niedawna wszystkie mechanizmy uszkodzenia i utraty komórek w obrębie nowotworu przypisywano nekrozie. Jest ona nadal uważana za dominującą, ale nie jedyną, typ śmierci komórek siatkówczaka, wiązany z nekrotycznymi obszarami guza. Stwierdzono, że drugim mechanizmem śmierci komórkowej jest apoptoza, która prawdopodobnie dotyczy obszarów guza z zaburzonym ukrwieniem (7). Zaobserwowano, że apoptoza komórek siatkówczaka wykazuje niemal identyczne cechy jak w siatkówce uszkodzonej z powodu niedokrwienia. Uważa się, że apoptotyczne mechanizmy śmierci mogą, po-

dobnie jak w tkankach rozwijających się, w których regulują wzrost i różnicowanie się komórek, odgrywać pewną rolę w ograniczeniu rozrostu guza.

Najnowsze badania nad biologią siatkówczaka dowodzą, że to apoptoza, a nie nekroza jest dominującym typem śmierci komórek guza (26). Indukcja apoptozy jest związana z podwyższoną ekspresją genu supresora nowotworu – p53, silnego aktywatora apoptozy także w innych typach nowotworów. Ekspresja tego genu, uruchamiając procesy zaprogramowanej śmierci komórek, może w naturalny sposób hamować rozrost guza, co potwierdza wcześniejsze teorie.

Procesy apoptozy zachodzące w siatkówce należą do najlepiej poznanych, ale nie jedynych, które dotyczą tkanek oka. Apoptoza jest bowiem wspólnym mechanizmem śmierci komórkowej w patogenezie chorób rogówki (39, 40), jaskry (14), zaćmy (23), czerniaka naczyń (24) oraz w uszkodzeniu aksonów nerwu wzrokowego, które prowadzi do apoptotycznej śmierci komórek zwojowych (29).

Poznanie mechanizmów apoptozy w tkankach oka nadal jest przedmiotem licznych badań. Uplynie zapewne wiele lat zanim dokładne zrozumienie tych procesów pozwoli na praktyczne zastosowanie rezultatów badań w profilaktyce i leczeniu chorób oka. Ponieważ jednak termin apoptoza będzie coraz częściej przewijał się w fachowej literaturze okulistyki uważamy, że celowe było przedstawienie powyższego krótkiego przeglądu piśmiennictwa na jego temat.

#### Piśmiennictwo

1. Abler A.S., Chang C.J., Ful J., Tso M.O., Lam T.T.: *Phototoxic injury triggers apoptosis of photoreceptor cells*. Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol., 1996, 92, 177-189.
2. Alon T., Hemo I., Itin A., Peer J., Stone J., Keshet E.: *Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity*. Nat. Med., 1995, 1, 1024-1028.
3. Barry M.A., Behnke C.A., Eastman A.: *Activation of programmed cell death (apoptosis) by cisplatin, other anti-cancer drugs, toxins and hyperthermia*. Biochem. Pharmacol., 1990, 40, 2353-2362.
4. Berglin L., Algvere P.V., Seregard S.: *Photoreceptor decay over time and apoptosis in experimental retinal detachment*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1997, 235, 306-312.
5. Buchi E.R.: *Cell death in the rat retina after a pressure-induced ischaemia-reperfusion insult: an electron microscopic study. I. Ganglion cell layer and inner nuclear layer*. Exp. Eye Res., 1992, 55, 605-613.
6. Buchi E.R.: *Cell death in the rat retina after a pressure-induced ischaemia-reperfusion insult: an electron microscopic study. II. Outer nuclear layer*. Jpn. J. Ophthalmol., 1992, 36, 62-68.
7. Buchi E.R., Bernauer W., Daicker B.: *Cell death and dispersal in retinoblastoma: an electron microscopic study*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1994, 232, 635-645.
8. Chang C.J., Lai W.W., Edward D.P., Tso M.O.: *Apoptotic photoreceptor cell death after traumatic retinal detachment in humans*. Arch. Ophthalmol., 1995, 113, 880-886.
9. Dąbrowska A.: *Apoptoza: przyczyna czy skutek procesów chorobowych*. Nowa Med., 1996, 19, 10-18.
10. Esser P., Heimann K., Bartz-Schmidt K.U., Fontana A., Sekraemeyer U., Thumann G., Weller M.: *Apoptosis in*

*proliferative vitreoretinal disorders: possible involvement of TGF- $\beta$ -induced RPE cell apoptosis*. Exp. Eye Res., 1997, 65, 365-378.

11. Faktorovich E.G., Steinberg R.H., Yasumura D., Matthes M.T., La Vail M.M.: *Photoreceptor degeneration in inherited retinal dystrophy delayed by basic fibroblast growth factor*. Nature, 1990, 347, 83-86.
12. Fox D.A., Campbell M.L., Blocker Y.S.: *Functional alterations and apoptotic cell death in the retina following developmental or adult lead exposure*. Neurotoxicology, 1997, 18, 645-664.
13. Frade J.M., Bovolenta P., Martínez-Morales J.R., Ambas A., Barbas J.A., Rodríguez-Tebar A.: *Control of early cell death by BDNF in the chick retina*. Development, 1997, 124, 3313-3320.
14. García-Valenzuela E., Shareef S., Walsh J., Sharma S.C.: *Programmed cell death of retinal ganglion cell during experimental glaucoma*. Exp. Eye Res., 1995, 61, 33-44.
15. Gavielli Y., Sherman Y., Ben-Sasson S.A.: *Identification of programmed cell death in situ via specific labelling of nuclear DNA fragmentation*. J. Cell Biol., 1992, 119, 493-501.
16. Guillon X., Regnier-Ricard F., Dupuis C., Courtois Y., Mascarelli F.: *FGF2-stimulated release of endogenous FGF1 is associated with reduced apoptosis in retinal pigment epithelial cells*. Exp. Cell Res., 1997, 233, 198-206.
17. Hafezi F., Marti A., Munz K., Reme C.E.: *Light-induced apoptosis: differential timing in the retina and pigment epithelium*. Exp. Eye Res., 1997, 64, 963-970.
18. Hammes H.P., Federoff H.J., Brownlee M.: *Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes*. Mol. Med., 1995, 1, 527-534.
19. Hewitt A.T., Lindsey J.D., Carbott D., Adler R.: *Photoreceptor survival-promoting activity in interphotoreceptor matrix preparations: characterization and partial purification*. Exp. Eye Res., 1990, 50, 79-88.
20. Holtzman D.M., Mobley W.C.: *Neurotrophic factors and neurologic disease*. West J. Med., 1994, 161, 246-254.
21. Kajiwara K., Berson E.L., Dryja T.P.: *Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci*. Science, 1994, 264, 1604-1608.
22. Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R.: *Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics*. Br. J. Cancer, 1972, 26, 239-257.
23. Li W.C., Spector A.: *Lens epithelial cell apoptosis in an early event in the development of UVB-induced cataract*. Free Radic. Biol. Med., 1996, 20, 301-311.
24. Mooy C.M., Luyten G.P.M., De Jong P.T.V.M., Luiders T.M., Stijnen T., De Ham F., Van Vroonhoven C.C.J., Bosman F.T.: *Immunohistochemical and prognostic analysis of apoptosis and proliferation in uveal melanoma*. Am. J. Pathol., 1995, 147, 1097-1104.
25. Nicotera P., Bellomo G., Orremis S.: *Calcium-mediated mechanism in chemically induced cell death*. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1992, 32, 449-470.
26. Nork T.M., Poulsen G.L., Millecchia L.L., Jantz R.G., Nickells R.W.: *p53 regulates apoptosis in human retinoblastoma*. Arch. Ophthalmol., 1997, 115, 213-219.
27. Oppenheim R.W.: *Cell death during development of the nervous system*. Annu. Rev. Neurosci., 1991, 14, 453-501.
28. Pittach C., Grunwald G.B., Reh T.A.: *Fibroblast growth factors are necessary for neural but not pigmented epithelium differentiation in chick embryos*. Development, 1997, 124, 805-816.
29. Rabacchi S.A., Bonfanti L., Liu X.H., Maffei L.: *Apoptotic cell death induced by optic nerve lesion in the neonatal rat*. J. Neurosci., 1994, 14, 5292-5301.
30. Reed J.C.: *Bcl-2 and the regulation of programmed cell death*. J. Cell Biol., 1994, 12, 1-6.
31. Reinboth J.J., Munz K., Hafezi F., Reme C.E.: *Oxidative stress may induce apoptosis in the rat retinae in vitro*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1996, 37, 4809-4810.
32. Roth S.: *Role of nitric oxide in retinal cell death*. Clin. Neurosci., 1997, 4, 216-223.
33. Rzepecki R., Szmidziński R., Szopa J.: *Rola endogennych endonukleaz w programowanym obumieraniu komórek*. Post. Biochem., 1991, 37, 18-23.
34. Sikora E.: *Nieśmiertelność, starzenie i śmierć komórek. Rola protoonkogenów, onkogenów i antyonkogenów*. Post. Biochem., 1993, 39, 212-220.
35. Sikora E.: *Mechanizmy śmierci programowanej komórkowej (apoptozy)*. Post. Biochem., 1994, 40, 150-160.
36. Travis G.H.: *Human genetics '98: apoptosis. Mechanisms of cell death in the inherited retinal degenerations*. Am. J. Hum. Genet., 1998, 62, 503-508.
37. Wang Z.J., Lam K.W., Lam T.T., Tso M.O.: *Iron-induced apoptosis in the photoreceptor cells of rats*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1998, 39, 631-633.
38. Weber B.H., Vogt G., Pruet R.C., Stohr H., Felber U.: *Mutations in the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3) in patients with Sorsby's fundus dystrophy*. Nat. Genet., 1994, 8, 352-356.
39. Wilson S.E., Kim W.J.: *Keratocyte apoptosis: implications on corneal wound healing, tissue organization and disease*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1998, 39, 220-226.
40. Wilson S.E., Pedroze L., Beuerman R., Hill J.M.: *Herpes simplex virus type-1 infection of corneal epithelial cells induces apoptosis of the underlying keratocytes*. Exp. Eye Res., 1997, 64, 775-779.
41. Wong P.: *Apoptosis, retinitis pigmentosa and degeneration*. Biochem. Cell Biol., 1994, 72, 489-498.
42. Xu G.Z., Li W.W., Tso M.O.: *Apoptosis in human retinal degenerations*. Trans. Am. Ophthalmol. Soc., 1996, 94, 411-431.
43. Young R.W.: *Cell death during differentiation of the retina in the mouse*. J. Comp. Neurol., 1984, 229, 362-373.

Praca wpłynęła do Redakcji 5 października 1998 r. (702)