
Vil kunnskapsrevolusjonen om apoptose få medisinsk betydning?

TEMA

ELSE MARIT LØBERG

Patologisk anatomisk avdeling
Ullevål sykehus
0407 Oslo

JON LØMO

Avdeling for patologi
Rikshospitalet
0027 Oslo

JAN MÆHLEN

Email: jan.mahlen@ioks.uio.no
Patologisk anatomisk avdeling
Ullevål sykehus
0407 Oslo

Apoptose (regulert, ikke-nekrotisk celledød) er, i likhet med mitose, et fenomen med fundamental betydning både for fosterutvikling og for homøostase i modne vev. Interessen for mekanismen gjenspeiles i at bare for 1999 får man opp mer enn 7 000 publiserte artikler ved å søke på apoptose på Medline.

Artikkelen gjennomgår det moderne synet på apoptosefenomenet og holdepunktene for at apoptose har patogenetisk betydning ved ulike sykdomstilstander, som kreft, iskemiske sykdommer, hjertesvikt og nevrodegenerative sykdommer.

Det er nå en mannsalder siden Kerr, Wyllie & Currie (1) introduserte apoptose som betegnelse på *regulert, ikke-nekrotisk celledød*. Interessen for fenomenet kan illustreres med et enkelt Medline-søk med "apoptose" som søkeord. Mens det frem til 1989 bare kom frem ca. 250 artikler, er antallet for 1999 alene over

7 000. Det er for tiden knapt mulig å åpne et nummer av tidsskriftene *Nature* og *Science* uten å finne en eller flere artikler om de molekylære mekanismene for apoptose.

Apoptose er, i likhet med mitose (celledeling), et fenomen med fundamental betydning både for fosterutvikling og for homøostase i modne vev (2, 3).

Apoptose er antatt å ha en viktig fylogenetisk betydning. Ved brå endringer i det ytre miljø kan variasjoner i reguleringen av apoptose i fosterlivet sammen med darwinistisk seleksjon gi arten mulighet for rask morfologisk tilpasning. Et eksempel: Apoptotisk celledød fjerner interdigitalt vev ved anleggelse av tær hos de fleste pattedyrarter. Pattedyrarter som oppholder seg mye i vann, har imidlertid ofte bevart hudforbindelse mellom tærne (svømmehud). Trolig skyldes denne tilpasningen hemmet apoptose i interdigitalt vev i fosterlivet.

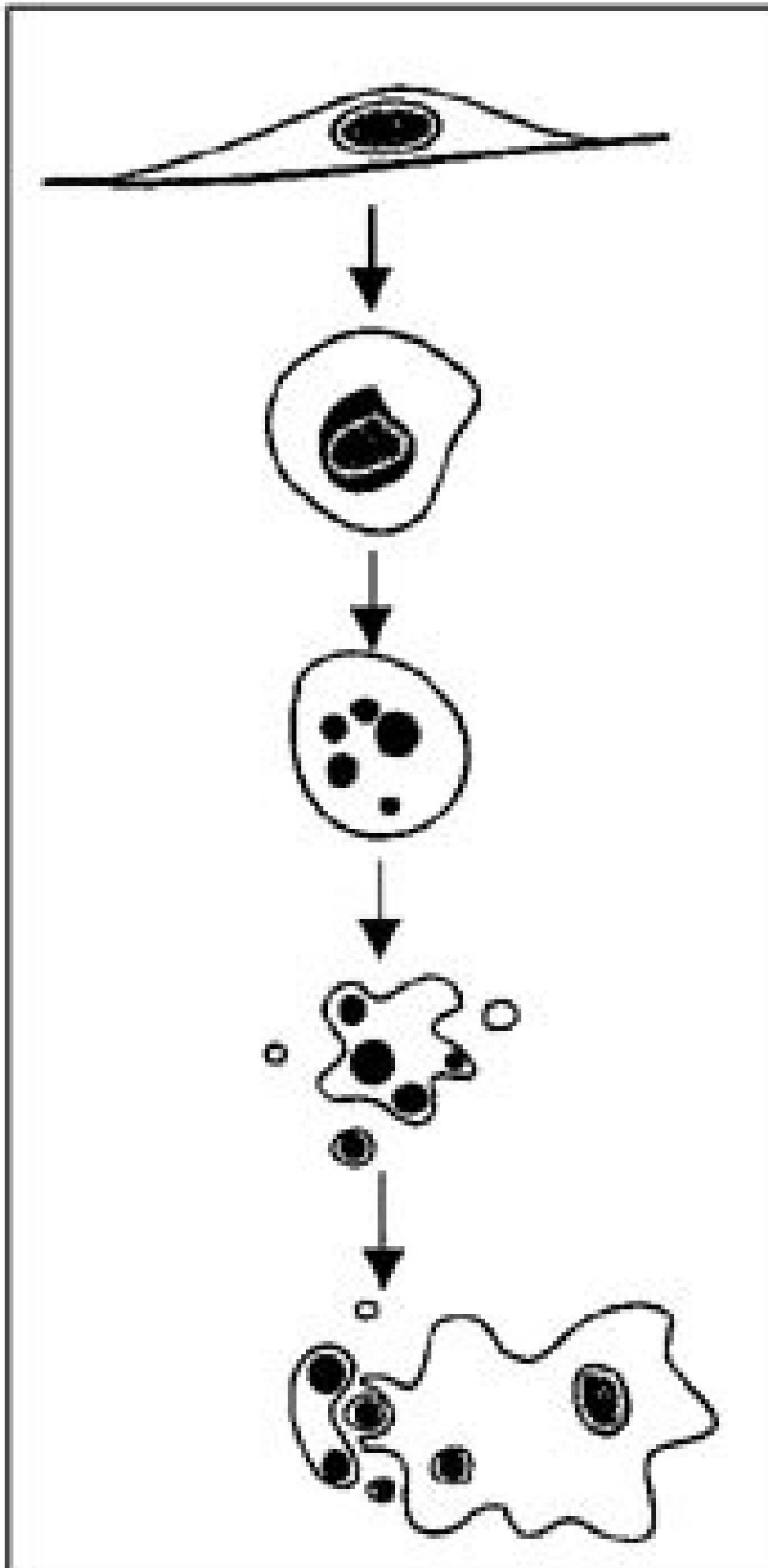
Under fosterutviklingen er celledød ved apoptose med på å forme de fleste organer. For eksempel fjernes halvparten av nervecellene ved apoptotisk celledød under anleggelsen av hjernen. Dette kan synes som en unødig sløsing, men trolig dør nerveceller både fordi det er for mange av dem og fordi noen har feil forgreningsmønster eller aktivitetsmønster (4). I immunsystemet er apoptose helt nødvendig for utvikling av immunologisk toleranse, ved at T- og B-lymfocytter som gjenkjenner kroppens egne antigener (autoreaktive lymfocytter) elimineres (2).

I den modne organismen er apoptose viktig for normal homøostase (2, 3). I vev som kontinuerlig fornyes (f.eks. hud og tarmslimhinne), inntreffer apoptose automatisk få dager etter at cellene er dannet. I immunsystemet er apoptose viktig for negativ kontroll av immunresponser, ved at aktiverte lymfocytter og andre celler i immunsystemet fjernes etter gjennomført "jobb". Dette er lokalt regulert helt ned på enkeltcellenivå og krever presise signaler mellom cellene. Cytokiner er en viktig gruppe molekyler som formidler slike signaler. Apoptose kan også utløses hvis cellen mottar ytre signaler som dominerer over de lokale cytokinsignalene, for eksempel ved endringer av hormonnivået i blodet. To eksempler: Massiv apoptotisk celledød oppstår i endometriet ved fall i kjønnsormonnivået ved starten av menstruasjon. Apoptose øker i lymfoide organer ved forhøyede nivåer av glukokortikoider. Indre signaler som utløser apoptose kan være for eksempel aktivering av tumorsuppressorproteinet p53 som følge av DNA-skade, virusreplikasjon eller oksidativt stress. Trolig kan cellens indre biologiske klokke også utløse apoptose.

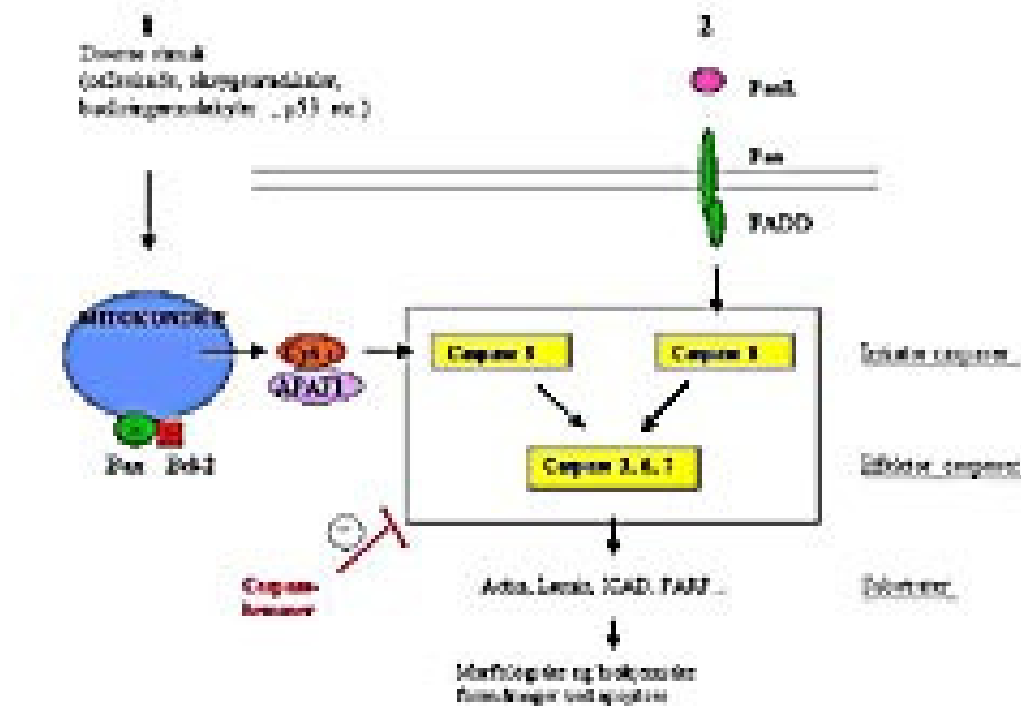
Morfologi og mekanismer

Apoptose er definert ut fra sin karakteristiske morfologi (1 – 3), med trinnvise forandringer hvor cellen skrumper, kromatinet i kjernen kondenseres og fragmenteres og det dannes membrankledde pakker med celleinnhold (apoptotiske legemer) som fagocytteres av naboceller eller makrofager (fig 1). Det er en renslig form for celledød, som ikke etterlater spor. I motsetning til apoptose står nekrose, hvor cellen er utsatt for så alvorlig skade at den sveller, sprekker og tømmer sitt innhold i interstitiet, hvor betennelse fremkalles. Mens nekrose er en passiv prosess der cellens metabolisme bryter sammen, er

apoptose aktiv, med opprettholdelse av energiproduksjonen. Den gjennomføres på en kontrollert måte av et eget sett med proteiner, som et "selvmord" (de intracellulære mekanismer ved apoptose er omtalt i figur 2) (5 – 7).



Figur 1 Skjematisk fremstilling av apoptoseprosessen. Cellen mister kontakt med andre celler og med basalmembranen, skrumper og antar rund form. Samtidig kondenserer kromatinet og lokaliseres først langs innsiden av kjernemembranen. Deretter fragmenteres kjerne og cytoplasma, og det dannes små membrankledde pakker med celleinnhold (apoptotiske legemer) som fagocyteres av naboceller eller makrofager



Figur 2 Intracellulære mekanismer ved apoptose. Sentrale aktører er caspasene, som er en familie av cystein-aspartat-avhengige proteaser, foreløpig bestående av 13 medlemmer i det humane system (5). Disse er ordnet i et hierarki, hvor initiatorcaspasene aktiveres først. Disse aktiverer så effektorcaspasene, som spalter de endelige substratene. Substratene er viktige cellulære proteiner, blant annet i cytoskjelettet, og spalting fører til de karakteristiske morfologiske og biokjemiske endringer ved apoptose. Caspasene kan aktiveres enten via mitokondriene eller via celledødreseptorer i cellemembranen (f.eks. Fas eller tumornekrosefaktor) (5, 6). Av stimuli som enten direkte eller indirekte påvirker mitokondriene, finner vi en rekke typer, blant annet ulike celledødreseptorer (5). Dette fører til frisetting av cytokrom c (i tillegg til enkelte proteaser) fra mitokondrienes indre, som aktiverer caspasekaskaden. Denne aktiveringen reguleres av mitokondriemembranproteinet Bcl-2 og de andre medlemmene av Bcl-2-familien (til sammen 15 medlemmer) (5). Bcl-2 kan hemme caspasene både ved å regulere frisettingen av cytokrom c og ved binding til initiatorcaspasen caspase 9 via proteinet APAF1. Bcl-2-familien består både av proteiner som hemmer caspaseaktivering (f.eks. Bcl-2 og Bcl-x) og de som aktiverer (f.eks. Bax), og balansen mellom disse er derfor viktig (en slags "rheostat" i apoptosereguleringen). Tumorsuppressorproteinet p53 må også nevnes. Dette er et sentralt protein i karsinogenesen, og er defekt i minst 50 % av alle krefttilfeller (7). Det styrer ulike prosesser som celleproliferasjon, DNA-reparasjon – og apoptose. DNA-skade er en viktig årsak til p53-aktivering. Normalt før

Apoptose kan skilles fra nekrose ved hjelp av en rekke metoder. Foruten morfologi er den viktigste metoden påvisning av den karakteristiske internukleosomale DNA-fragmentering ved apoptose (2, 3). Dette gjøres vanligst ved DNA-gel-elektroforese eller in situ-merking av bruddpunktene i

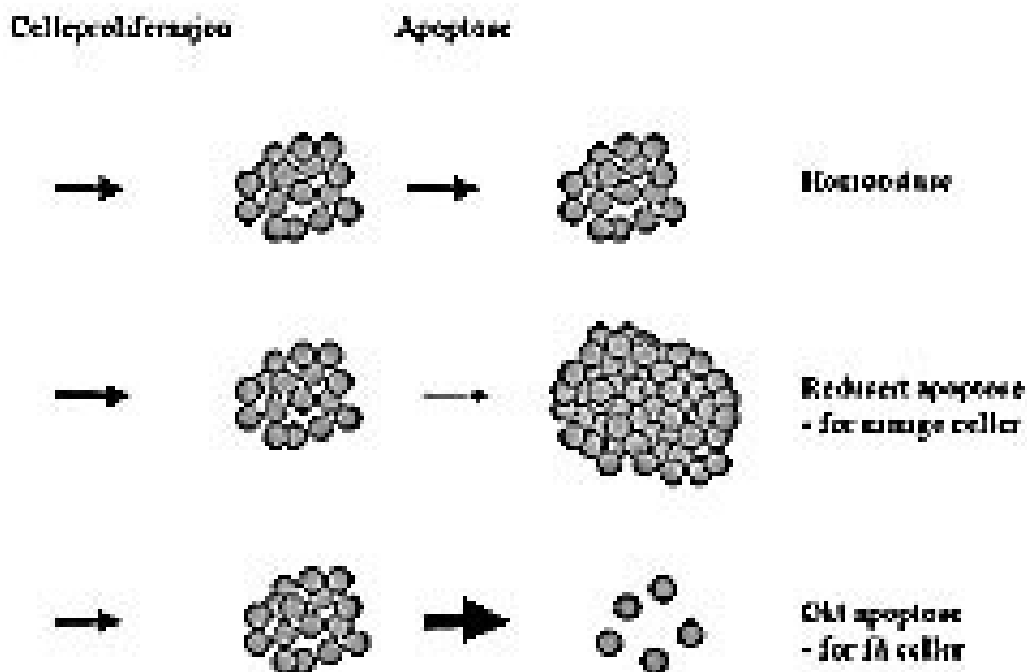
DNA (TUNEL-farging). Skillet mellom apoptose og nekrose er ikke alltid så skarpt. Apoptose *uten* internukleosomal DNA-fragmentering og nekrose *med* slik fragmentering forekommer. Det er også beskrevet apoptose uten aktivisering av caspaser (8). En god regel er derfor å støtte seg på flere metoder ved påvisning av apoptose.

På bakgrunn av apoptosens nøkkelrolle i organismen er det åpenbart at en forstyrret regulering kan få konsekvenser i form av sykdom. Sykdom kan oppstå som følge av både hemmet og akselerert celledød (fig 3). Flere slike tilstander er blitt identifisert i de seneste årene, ikke minst tror man at apoptose er involvert i patogenesen til en del av de store, viktige sykdomsgrupper som kreft, sykdommer i immunsystemet, iskemi og nevrodegenerative lidelser (tab 1). Med utgangspunkt i dagens forståelse av apoptosemekanismen forsøker vi å diskutere betydningen ved ulike patologiske tilstander. Avslutningsvis diskuterer vi hvordan denne innsikten kan tenkes å få konsekvenser for fremtidig behandling av sykdom.

Tabell 1

Sykdommer hvor apoptose er/kan være involvert i patogenesen

Sykdommer med redusert apoptose
<i>Cancer</i>
Follikulært B-cellelymfom
Alle tumorer med mutasjoner i p53
<i>Autoimmune sykdommer</i>
Autoimmunt lymfoproliferativt syndrom
Systemisk lupus erythematosus
Myastenia gravis
Sykdommer med økt apoptose
<i>Iskemisykdommer</i>
Cerebral iskemi
Iskemisk hjertesykdom
<i>Hjertesvikt</i>
<i>Nevrodegenerative sykdommer</i>
Huntingtons sykdom
Alzheimers sykdom
Parkinsons sykdom
Amyotrofisk lateralsklerose



Figur 3 Sammenhengen mellom apoptose og sykdomsutvikling. Normalt er det en balanse mellom celleproliferasjon og celledød ved apoptose. Sykdom kan oppstå både ved patologisk redusert og patologisk økt apoptose

Apoptose og sykdom

Kreft

Mangelfull regulering av apoptose kan gi kreft (relasjonen mellom apoptose og kreft er omtalt i Tidsskriftet) (9). Når den normale vevshomøostasen forrykkes ved at den naturlige forekommende apoptotiske celledød reduseres, vil celler akkumuleres i vevet. Det finnes mange holdepunkter for at neoplasia kan oppstå på dette grunnlag. Når ekspresjonen av gener som styrer apoptose endres i transgene mus eller knockoutmus, oppstår i mange tilfeller kreft. Hos mennesker er det godt underbygd at aktivering av Bcl-2 i B-lymfocytter bidrar til utvikling av follikulært lymfom, mens inaktivering av p53 (ved for eksempel mutasjon) fører til progrediering av en rekke tumorformer. Økt apoptoserate inngår trolig i virkningen til mye konvensjonell kreftbehandling, inklusive stråleterapi og kjemoterapi. Det er derfor ikke uventet at resistensutvikling mot stråle- og kjemoterapi er assosiert med aktivering av antiapoptotiske gener eller inaktivering av proapoptotiske gener. En mulig terapeutisk strategi retter seg derfor inn mot å korrigere slike defekter. Dette har vært prøvd ut med effekt både i dyreforsøk og i enkelte små studier på pasienter. Eksempler er antisenseoligonukleotider mot Bcl-2 i lymfomer og genterapi med "friskt" p53 i svulster der p53 er defekt. Foreløpig er det uklart hvilken rolle dette vil spille i fremtidens behandling av kreftpasienter.

Immunologiske sykdommer

Apoptose er, som tidligere nevnt, viktig for utvikling av immunologisk toleranse og for en effektiv negativ kontroll av immunresponser. Sistnevnte prosess foregår ved induksjon av apoptose av T- og B-lymfocytter som er blitt aktivert

og forhindrer at disse fortsetter å utføre sine funksjoner. Fenomenet kalles aktiveringsindusert celledød, og skyldes at aktiverte/prolifererende lymfocytter etter hvert uttrykker celledødreseptoren Fas og dens ligand FasL (10). Ved en autokrin/parakrin mekanisme fører dette til celledød. Defekter i Fas- og FasL-genene i mus fører til generalisert lymfoproliferasjon og en autoimmun tilstand som minner om systemisk lupus erythematosus (6). I menneske er det identifisert en tilsvarende Fas-gendefekt (autoimmunt lymfoproliferativt syndrom, ALPS) (11). Lymfoproliferative tilstander kan også skyldes defekter lokalisert nedstrøms for celledødreseptoren. Nylig er det påvist et ALPS-liknende syndrom som skyldes en defekt i caspase 10-genet (12).

Fas er en svært viktig celledødreseptor i flere sammenhenger, blant annet representerer den en av mekanismene involvert i celledrap induert av cytotoksiske T-celler. Det knytter seg flere interessante terapeutiske muligheter til Fas/FasL-systemet, blant annet kan man ved å manipulere dette systemet påvirke tilstander som involverer T-cellemediert drap (3). For eksempel kan man overføre genet for FasL til det angrepne vevet. Den økte ekspresjonen av FasL vil da resultere i aktiveringsindusert død i de cytotoksiske T-cellene (via deres Fas-reseptor), og det immunologiske angrepet oppheves. Dette kan benyttes både ved autoimmunitet og ved transplantatforkasting.

Iskemisykdommer

Det er holdepunkter for at apoptotisk celledød bidrar til den totale vevsskade ved redusert/opphevet oksygentilførsel. Hjerte og hjerne er de organer hvor slik skade oftest har alvorlige konsekvenser for pasienten. Vi vil her omtale apoptose ved cerebral iskemi.

Hypoksi/iskemi er en viktig årsak til hjerneskade både hos nyfødte og voksne. Dette kan enten skyldes generell oksygenmangel til hjernen, som gir selektiv nervecelledød i spesielt utsatte områder, eller okklusjon av et blodkar, som gir et lokalisert infarkt, hjerneslag.

Inntil for få år siden var det en generell oppfatning at hjerneskade pga. oksygenmangel skyldtes nekrose. Mange mener nå at apoptose bidrar til skaden (13). Dette har vært undersøkt i ulike dyremodeller.

En forutsetning for å vurdere betydningen av apoptose ved hypoksi/iskemi er å kunne skille apoptotiske celler fra nekrotiske. Selv om det i teorien, og i noen typer forsøk, er distinkte forskjeller mellom nekrotiske og apoptotiske celler både med hensyn på morfologi og biokjemi, er dette ikke alltid tilfellet i dyreforsøk, hvor man har begge former for celledød til stede samtidig. Dette gjelder enten man benytter morfologiske kriterier, gel-elektroforese eller TUNEL-farging. Dette gjør resultatet av enkelte undersøkelser usikkert (13).

Når blodtilførselen til et område av hjernen opphører, som ved slag, vil den sentrale delen dø umiddelbart ved nekrose, mens cellene omkring dør mer gradvis. Mange har antatt at dette delvis skyldes apoptose. Et holdepunkt for dette er at caspasehemmere reduserer skaden i dyreforsøk med opptil 40 – 50 %. En alternativ forklaring er at noen caspaser kan fremkalle betennelse i tillegg til å indusere apoptose. Effekten kunne dermed skyldes redusert

betennelse, siden betennelse i seg selv kan forårsake celledød. Imidlertid er det også vist at caspase-3, som ikke har noen direkte rolle i betennelsesprosessen, viser økt aktivitet både i modeller for slag og global iskemi (5).

Et problem er imidlertid at disse nervecellene ikke har klassisk apoptotisk morfologi (5). I menneskehjerne fra voksne ser man ikke apoptotiske nerveceller, verken ved slag eller hypoksi. Dette kan bety at skillet mellom apoptose og nekrose ikke er så skarp som antatt. Muligens kan deler av apoptoseprogrammet aktiveres i en skadet celle selv om den senere utvikler nekrotisk morfologi. I nyfødte rotter påvises derimot klassisk apoptotiske celler. Også hos nyfødte barn som har vært utsatt for oksygenmangel, sees nervecelleskade med apoptotisk morfologi. Muligens aktiveres apoptoseprogrammet lettere ved skade i denne perioden, hvor det normalt foregår en betydelig apoptose som ledd i utviklingen av nervesystemet (4).

Bruk av caspasehemmere synes ut fra dette å være en mulig fremtidig behandling ved hypoksisk/iskemisk hjerneskade, kanskje først og fremst hos nyfødte, men også hos voksne.

Hjertesvikt

Hjertesvikt er et komplekst syndrom med mange underliggende årsaker, deriblant iskemi. Karakteristisk for tilstanden er en progredierende reduksjon av ventrikkelfunksjonen over måneder og år, selv uten at det inntreffer akutte forverringer. Mekanismene bak denne utviklingen er ikke klarlagt, men antas å skyldes dels et kontinuerlig tap av hjertemuskelceller og dels en gradvis økende kontraktile dysfunksjon av de gjenværende muskelcellene. Det er påvist apoptose ved alvorlig hjertesvikt både hos mennesker og i dyreforsøk, og man antar at denne har betydning for progredieringen av svikten (3, 14).

Ulike patofysiologiske mekanismer som er aktivert ved hjertesvikt, kan medvirke til apoptose, blant annet mekanisk strekking av myocyttene, ulike cytokiner, aktivering av det nevrohormonale system (renin-angiotensin-systemet, det sympatiske nervesystem og endotelinsystemet) og oksygenradikaler. Hos pasienter med alvorlig hjertesvikt er det også påvist forhøyet nivå av tumornekrosefaktor. Denne kan både indusere apoptose, og, via økt nivå av nitrogenoksid, føre til nedsatt kontraktile evne av muskelcellene.

Betydningen av oksygenradikaler og oksidativt stress har fått økende oppmerksomhet i den senere tid. Karvedilol, en alfa- og betablokker som har vist seg å ha god effekt hos pasienter med hjertesvikt, er i tillegg en potent antioksidant. Muligens er dette en viktig virkningsmekanisme ved medikamentet, som fører til redusert apoptotisk celledød (14).

Nevrodegenerative sykdommer

Denne sykdomsgruppen inkluderer Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom og amyotrofisk lateralsklerose. Alle sykdommene er karakterisert ved at bestemte grupper nerveceller dør. For alle sykdommene er det foreslått at dødsmekanismen har likhetstrekk med apoptose (3 – 5). De viktigste holdepunktene er at det i autopsimateriale er påvist caspaseaktivering og at det kan påvises tegn på fragmentering av DNA ved TUNEL-farging i de aktuelle hjerneavsnitt.

Ved Alzheimers sykdom dør nervecellene i hjernebarken etter å ha gjennomgått neurofibrillær degenerasjon. I hjernen sees også tallrike senile plakker, som består av et amyloid materiale oppbygd av fibriller av β -peptid. Årsaken til nervecelledød ved Alzheimers sykdom er ikke klarlagt. Mye av forskningen omkring Alzheimers sykdom tyder imidlertid på at amyloid avleiring kan bidra til nervecelledød og demensutvikling. Denne hypotesen er nylig omtalt i Tidsskriftet (15). β -peptid er dannet ved proteolytisk kløyving av et større forløperprotein. β -peptid er nevrotoksisk, tilsetning av peptidet utløser apoptose i nerveceller i kultur. Punktmutasjoner i genene for både β -peptid-forløperprotein og såkalte preseniliner kan gi dominant arvelig Alzheimers sykdom. Preseniliner er proteiner som blant annet er involvert i danningen av β -peptid. Det er nå holdepunkter for at caspase er direkte involvert både i kløyvingen av β -peptid-forløperprotein og i omsetningen av presenilin (16, 17). Selv om nerveceller som undergår neurofibrillær degenerasjon ikke har apoptotisk morfologi, reiser disse resultatene spørsmålet om apoptose er viktig i utviklingen av Alzheimers sykdom, og om sykdommen kan bremses med caspasehemmere.

Ved den dominant arvelige Huntingtons sykdom dør nervecellene i striatum, og det er økt caspaseaktivitet i dette hjerneområdet. Mus som har fått overført det dominante sykdomsgenet, utvikler Huntingtons sykdom ved ni ukers alder. Man har nå krysset disse musene med mus som har defekt caspaseaktivitet i hjernen. Avkommet (som er dobbelt transgene) har markant forsinket sykdomsutvikling (17).

Vil innsikten i apoptosemekanismene få medisinsk betydning?

Store forventninger er knyttet til bruk av genterapi og såkalt molekylærmedisin i behandling av kreft og andre sykdommer (18). Trolig vil direkte stimulering av det molekylære maskineri som styrer apoptose, bli forsøkt ved visse kreftsykdommer. Her er det mange kandidater blant proteinene i maskineriet. Forsøk så langt med blant annet korreksjon av p53-defekter og endret ekspresjon av bcl-2 viser at prinsippet virker, og at dette kan bli et tilbud ved noen kreftsykdommer. Ny viten vil trolig også bli nyttig i diagnostikk og vurdering av prognose, og kan dermed bli viktig ved valg av behandling. Behandlingsstrategier basert på apoptoseprinsippet vil sannsynligvis inngå i et større armamentarium basert på ny viten innen tumorbiologi, for eksempel mekanismer knyttet til celledødsyklus, angiogenese, invasivitet, metastasering osv.

For mange sykdommer kan det ha en gunstig effekt å hemme apoptotisk aktivitet. Det er derfor sannsynlig at antiapoptotiske medikamenter vil bli utprøvd i årene som kommer. Slik terapi kan for eksempel være medikamentell caspaseinhibisjon, eller være basert på modifisering av ekspresjon av apoptoserelaterte gener. I en avveining mellom effekt og eventuelle bivirkninger av slik behandling er det kanskje særlig akutte sykdommer, som for eksempel føtal asfyksi, som vil ligge best til rette for utprøving. Vi vil heller

ikke utelukke at apoptosehemming kan bli forsøkt ved nevrodegenerative sykdommer med relativ rask progrediering, som for eksempel den dominant arvelige Huntingtons sykdom. Slik behandling må trolig startes tidlig.

Det er høyst usikkert om slike behandlingsprinsipper vil ha noen plass når det gjelder aldersrelaterte sykdommer med langsom progrediering, som for eksempel hjertesvikt og Alzheimers sykdom. For slike sykdommer er det trolig at celletap ved apoptose er sluttresultatet av en langvarig og multifaktoriell prosess. Således har nervecellene ved Alzheimers sykdom antakelig eksistert lenge i et dysfunksjonelt stadium (nevrofibrillær degenerasjon) når de dør. Selv om en slik celle hindres i å dø, er det svært lite sannsynlig at den vil ha evne til å gjenoppta sin opprinnelige funksjon. Ved sykdomsforebygging og behandling er det derfor mer naturlig å forsøke å påvirke faktorer som virker tidligere i tid og "oppstrøms" i rekken av begivenheter som avsluttes med apoptose.

LITTERATUR

1. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239 – 57.
2. Duke RC, Ojcius DM, Young JD. Cell suicide in health and disease. *Sci Am* 1996; 275: 80 – 7.
3. Hetts SW. To die or not to die. An overview of apoptosis and its role in disease. *JAMA* 1998; 279: 300 – 7.
4. Pettmann B, Henderson CE. Neuronal cell death. *Neuron* 1998; 20: 633 – 47.
5. Miller LJ, Marx J, red. Special section on apoptosis. *Science* 1998; 281: 1301 – 26.
6. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell* 1997; 88: 355 – 65.
7. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997; 88: 323 – 31.
8. Borner C, Monney L. Apoptosis without caspases: an inefficient molecular guillotine? *Cell Death Differ* 1999; 6: 497 – 507.
9. Lømo J. Apoptose – nye muligheter i behandlingen av kreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 3436 – 41.
10. Lynch DH, Ramsdell F, Alderson MR. Fas and FasL in the homeostatic regulation of immune responses. *Immunol Today* 1995; 16: 569 – 74.
11. Rieux-Laucat F, Le Deist F, Hivroz C, Roberts IA, Debatin KM, Fischer A et al. Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science* 1995; 268: 1347 – 9.
12. Wang J, Zheng L, Lobito A, Chan FK, Dale J, Sneller M et al. Inherited human caspase 10 mutations underlie defective lymphocyte and dendritic cell

- apoptosis in autoimmune lymphoproliferative syndrome type II. *Cell* 1999; 98: 47 – 58.
13. Lee JM, Zipfel GJ, Choi DW. The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms. *Nature* 1999; 399 (suppl A): 7 – 14.
14. Feuerstein G, Yue TL, Ma X, Ruffolo RR. Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41 (suppl 1): 17 – 24.
15. Fladby T, Mæhlen J. Amyloid- og tau-hypotesene for degenerativ demens. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 976 – 9.
16. Tanzi RE. Caspases land on APP: one small step for apoptosis, one giant leap for amyloidosis? *Nat Neurosci* 1999; 2: 585 – 6.
17. Haass C. Apoptosis. Dead end for neurodegeneration? *Nature* 1999; 399: 204 – 5.
18. van Ommen GJB, Bakker E, den Dunnen JT. The human genome project and the future of diagnostics, treatment, and prevention. *Lancet* 1999; 354 (suppl 1): 5 – 10.
-

Publisert: 20. januar 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. mars 2026.