

Medicinski fakultet, Beograd
Institut za patološku fiziologiju¹
Klinički centar Srbije, Beograd, Institut za digestivne bolesti²
Medicinski fakultet, Beograd, Institut za anatomiju³

Pregledni članak
Review article
UDK 616.441-002-091.8
DOI: 10.2298/MPNS0902049S

ULOGA APOPTOZE U PATOGENEZI TIROIDITISA

ROLE OF APOPTOSIS IN PATHOGENESIS OF THYROIDITIS

Jasna STOJANOVIĆ¹, Dejan SREFANOVIĆ², Divna VULOVIĆ¹, Laslo PUŠKAŠ³ i Ljiljana MARKOVIĆ¹

Sažetak - Apoptoza, oblik programirane ćelijske smrti, visoko je organizovan i genetički kontrolisan proces koji dovodi do ćelijskog samonestajanja. Tokom apoptoze, ćelijska membrana ostaje cela, što omogućava fagocitima da progutaju umiruću ćeliju bez upalnog odgovora. Apoptoza je izuzetno bitna za embriogenezu, kao i homeostazu. Nekomobilisana i preterana ili nedovoljna apoptoza može da dovede do pojave različitih bolesti. Apoptoza je aktivan ćelijski proces za koji je potrebna energija, kao i receptori smrti, adaptivni molekuli, kaspaze, mitohondrije i apoptotski proteini. Apoptoza se viđa sporadično u štitastoj žlezdi zdravih, dok je apoptoza tirocita uobičajen nalaz u aktivnoj fazi Hašimotovog tiroiditisa. Imunohistohemijske studije na tkivu štitaste žlezde su pokazale povećan broj apoptotskih folikularnih ćelija, uglavnom na periferiji limfocitnih infiltrata. Procenat apoptoze je izgleda veći za limfocite nego tirocite. Međutim, limfociti koji umiru stalno se zamenjuju novim, tako da limfociti u štitastoj žlezdi verovatno imaju ulogu u pojačanju imunološkog odgovora preko stvaranja citokina, koji određuju sudbinu tirocita.

Ključne reči: Apoptoza; Štitna žlezda; Hašimotov tiroiditis; Imunohistohemija; Limfociti

Uvod

Apoptoza je stara grčka reč koja se koristila da opiše opadanje lišća u jesen. Apoptozu kao oblik programirane ćelijske smrti prvi je otkrio Carl Vogt 1842. godine, da bi je ponovo "otkrili" Kerr, Wyllie i Currie 1972. i njom opisali posebne morfološke promene prirodne ćelijske smrti [1].

Apoptoza je fenomen od izuzetnog značaja za razumevanje brojnih fizioloških procesa i patoloških stanja. To je visoko organizovan i genetički kontrolisan proces koji dovodi do ćelijskog samonestajanja. Apoptoza je osnovna komponenta ćelijskog razvoja. Izuzetno je bitna za embriogenezu tokom stvaranja organa, zamene jednog tkiva drugim, kao i nestajanje privremenih organa. Ona ima ulogu u nestajanju interdigitalnih nabora, fenotipskoj polnoj determinaciji, uspostavljanju broja preganglijskih i posleganglijskih završetaka u mozgu i perifernom nervnom sistemu, razvoju intestinalne mukoze i retine. Bitna je za homeostazu, kao i za nastanak mnogih bolesti jer podrazumeva uklanjanje ćelija bilo da su u višku, bilo da su inficirane ili oštećene putem spoljašnje ili unutrašnje aktivacije programa [1-4].

Tokom apoptoze, ćelijska membrana ostaje cela, što omogućava susednim ćelijama, kao što su fagociti, da progutaju umiruću ćeliju bez upalnog odgovora. Ćelije koje podležu apoptozi se brzo smanjuju, hromatin se kondenzuje, jedro fragmentuje. Na membrani ćelije se pojavljuju ispupčenja u obliku mehurića, a u citoplazmi apoptotska telašca, koja sadrže oligonukleozomalne DNA fragmente. Fosfatidilserin se premešta na spoljašnju stranu membrane i to omogućava da makrofagi fagocitiraju telašca bez izazivanja upale. S druge strane, nekroza, drugi, mnogo češći oblik ćelijske smrti, predstavlja nekontrolisan proces koji se javlja kao posledica povreda izazvanih radijacijom, ishemijom i upalom. Ne-

krotičke ćelije povećavaju svoj volumen i onda prskaju oslobađajući svoj sadržaj koji izaziva upalu. Te nekrotičke promene se dešavaju vrlo brzo i zbog toga je ovaj način ćelijske smrti teško lečiti ili sprečiti [1,2,5,6].

Bolesti i apoptoza

Programirana ćelijska smrt je prisutna u svim tkivima i organima. Međutim, ima mnogo bolesti kod kojih je apoptoza nekontrolisana i preterana ili pak nedovoljna.

Ona je posebno značajna za stanje imunološke nereaktivnosti na sopstvene antigene, jer neregulirana, pojačana apoptoza može biti uzrok nastanka raznih autoimunih bolesti, kao što su Hašimotov (Hashimoto) tiroiditis, multipla skleroza, dijabetes melitus tip 1, Sjögrenov sindrom, sistemski lupus itd. Smatra se da apoptoza ima ulogu i u odbacivanju transplatanata, a da maligni tumori sa nekontrolisanim ćelijskim rastom mogu da budu posledica nedovoljne ili sprečene apoptoze [1,7].

Apoptoza ima značajnu ulogu u Alzheimerovoj, Parkinsonovoj, Huntingtonovoj bolesti i amiotrofičkoj lateralnoj sklerozi.

Apoptoza je izuzetno bitna za stvaranje srca i njegovih pregrada, jer poremećaji u apoptozi mogu da dovedu do kongenitalnih malformacija. Smatra se da ima ulogu i kod virusnih i autoimunih miokarditisa, kardiomiopatija, aneurizmi i drugo [1].

Mehanizam programirane ćelijske smrti

Apoptoza je jedan aktivan ćelijski proces za koji je potrebna energija. Ćelijski mehanizam koji je potreban za apoptozu uključuje receptore smrti (DR - *death receptor*), adaptivne molekule, kaskadu kaspaza (proteolitički enzimi koji progresivno uništa-

Skraćenice

Bcl-2, Bcl-xl, cFLIP	- proteini koji sprečavaju apoptozu
Bax, Bak	- proteini koji omogućavaju apoptozu
DR	- <i>death receptor</i> - receptor smrti
TNFRs	- receptori faktora tumorske nekroze: TNFR1, Fas, DR 3-6
TNF α	- faktor tumorske nekroze α
FasL	- <i>Fas ligand</i>
TSH	- tiroidni stimulirajući hormon - tiotropin
T _H	- <i>T-helper</i> - pomažući limfociti
IFN- γ	- interferon γ
IL	- interleukin
TRAIL/TRAIL-R	- ligand koji izaziva apoptozu iz porodice TNF receptor liganda koji izaziva apoptozu iz porodice TNF
CTL	- citotoksični T-limfociti
BID	- proapoptotski faktor - medijator mitohondrijalne aktivacije

vaju ćeliju i njen genetički materijal), mitohondrije i Bcl proteine [8].

Različiti faktori mogu da izazivu apoptozu, kao što su smanjenje faktora rasta, odsustvo ili prisustvo hormona, toksična dejstva zračenja i hemoterapijskih lekova. Iako ti faktori podstiču različite signalne kaskade, na kraju svi vode do zajedničkog apoptotskog puta, koji izaziva smrt ćelije [7,9].

Postoje dva glavna puta za odvijanje apoptoze: spoljašnji (tip I) i unutrašnji (tip II). Kod spoljašnjeg puta, (DR *pathway*), apoptoza započinje angažovanjem receptora porodice faktora tumorske nekroze (TNFRs): TNFR1, Fas, DR 3-6. Unutarćelijski deo receptora smrti se vezuje za jedan adaptivni protein koji aktivira apikalnu kaspazu. Taj proteinski kompleks je poznat pod nazivom signalni kompleks koji izaziva smrt. On aktivira kaspaze, koje onda cepaju svoje proteine, tj. svoje supstrate, što vodi u apoptozu [6,7,9,10].

Kod unutrašnjeg ili mitohondrijalnog puta apoptoza izazivaju različiti stresogeni faktori koji smanjuju unutrašnji mitohondrijalni membranski potencijal što prouzrokuje oslobađanje citohroma c [1,5,11]. Glavni regulatorni proteini unutrašnjeg, mitohondrijalnog puta su proteini Bcl porodice, mitohondrijalni membranski proteini koji regulišu membranski potencijal i oslobađanje citohroma c, odnosno sprečavaju oslobađanje citohroma c u citoplazmatski prostor. Oni mogu biti antiapoptotski, tj. štite ćelije sprečavanjem mitohondrijalne apoptoze, kao što su Bcl-2 i Bcl-xl, ili proapoptotski, koji prouzrokuju mitohondrijalnu apoptozu, kao što su Bax, Bak, Bcl-xs i Bad. Smatra se da Bcl-2 i Bcl-xl direktno ili indirektno čuvaju celovitost spoljašnje mitohondrijalne membrane i tako sprečavaju oslobađanje citohroma c, dok Bax i Bak omogućavaju izlazak citohroma c, što dovodi do ćelijske smrti. S druge strane, proapoptotski protein Bax omogućava oslobađanje citohroma c i može da stvara heterodimere sa Bcl-2 i tako poništi njegovo antiapoptotsko dejstvo [5]. Opšte prihvaćeno mišljenje je da odnos proapoptotskih i antiapoptotskih proteina određuje

da li će u ćeliji doći ili ne do programirane ćelijske smrti.

Mehanizam apoptoze u Hašimotovom tiroiditisu (HT)

Tiroiditisi obuhvataju infektivne i druge zapaljenske bolesti štitaste žlezde. Tiroiditisi se dele na akutni (supurativni), subakutni, bolni (granulomatozni), subakutni, bezbolni (limfocitni), hronični limfocitni (Hashimoto) i hronični fibrozni (Riedel-ova struma) tiroiditis. Postpartalni tiroiditis se ubraja u subakutni, bezbolni limfocitni tiroiditis.

Apoptoza se viđa samo sporadično u štitastoj žlezdi zdravih *in vivo*, dok, s druge strane, apoptoza tirocita je uobičajen nalaz u aktivnoj fazi Hašimotovog tiroiditisa [12]. Imunohistohemijske studije na tkivu štitaste žlezde u Hašimotovom tiroiditisu pokazale su povećan broj apoptotskih folikularnih ćelija, uglavnom na periferiji limfocitnih infiltrata [8]. Kod subakutnog tiroiditisa apoptotska jedra su nađena u granulomima, posebno u makrofagima/histiocitima i limfocitima, a veoma retko u predelu fibroze. U folikularnim ćelijama apoptoza je nađena u značajno većem procentu nego kod kontrolne grupe [13]. Sličan je nalaz kod osoba obolelih od Gravesove bolesti, gde su apoptotska jedra nađena u tirocitima i u germinativnim centrima limfoidnih folikula [14].

Tirociti u Gravesovoj bolesti, kao i Hašimotovom tiroiditisu ekspresiraju Fas i *Fas ligand* (FasL), ali sa različitim efektima: ili hiper ili hipotiroze. To bi moglo da bude posledica stvaranja citokina koji posredno pomažu eksprimovanje pro- ili antiapoptotskih gena u tirocitima [15,16]. Mitsiades i saradnici [17] nalaze da su Fas i FasL jače izraženi, dok je Bcl-2 slabije izražen u tirocitima obolelih od Hašimotovog tiroiditisa, što upućuje na zaključak da Fas/FasL interakcija ima ulogu u uništavanju tirocita u Hašimotovom tiroiditisu.

Istraživanja *in vitro* pokazuju da tiroidni stimulirajući hormon (TSH) može da spreči Fas-posredovanu apoptozu na dozno zavisnan način, dok smanjenje koncentracije TSH podstiče apoptozu [5]. Izgleda da tirociti imaju sve delove apoptotskog procesa, ali su oni neaktivni u odsustvu povoljnih uslova sredine.

Citokini T-limfocita su ključni regulatori autoimunog procesa. Oni pružaju osnovnu podršku za ćelijski posredovani odgovor, kao i za humoralni odgovor i određuju sudbinu tirocita. T-helper limfociti (T_H) 1 sekretuju interferon- γ (IFN- γ) i druge citokine značajne za upalu i ćelijski-posredovani imunološki odgovor, dok T_H2 limfociti pomažu humoralni imunološki odgovor i sprečavaju Th1 odgovor oslobađanjem interleukina - IL-4, IL-5 i IL-10. Pojačana osetljivost tirocita u Hašimotovom tiroiditisu je izgleda zavisna od IFN- γ koji podstiče proapoptotske gene. IFN- γ povećava eksprimovanje kaspaze-3 i kaspaze-8. S druge strane, IL-4 i IL-10 podstiču BCL-X_L i cFLIP, dva ključna anti-

apoptotska proteina koji mogu da spreče Fas-izazvanu apoptozu u tirocitima kod Gravesove bolesti. Drugim rečima, preovlađivanje T_H1 ili T_H2 citokina u autoimunom mikrokruženju tiroidne žlezde određuje kakav će ishod biti [12,16]. Studija Wang i saradnika [18] takođe potvrđuje da IFN- γ i faktor tumorske nekroze (TNF- α) olakšavaju uništavanje štitaste žlezde u tiroiditisu.

Destrukcija tirocita kod Hašimotovog tiroiditisa je izgleda posledica neodgovarajuće ekspresije Fas ili liganda koji izaziva apoptozu iz porodice TNF (TRAIL-R) i smanjenja Bcl-2, što može biti indukovano citokinima oslobođenim iz infiltriranih limfocita [8]. Mogući modeli za ulogu Fas i TRAIL receptor posredovanu apoptozu u autoimunoj tiroidnoj bolesti su sledeći:

A) Citokini limfocita u infiltratima izazivaju eksprimiranje receptora smrti (Fas ili TRAIL-R) u tirocitima koji reaguju sa ligandima smrti (FasL ili TRAIL) na limfocitima što vodi apoptozi tirocita.

B) Citokini limfocita u infiltratima izazivaju eksprimiranje Fas na tirocitima koji podležu bratoubilačkoj apoptozi zbog simultanog eksprimiranja Fas i FasL.

C) Citokini limfocita u infiltratima izazivaju eksprimiranje FasL ili TRAIL na tirocitima koji onda postaju sposobni da ubiju infiltrirane limfocite [5, 19].

Bretz i Baker JR [7] smatraju da je pre TRAIL nego FasL odgovoran za uništenje štitaste žlezde. Po njima, mogući načini učestvovanja TRAIL u autoimunoj destruktiji štitaste žlezde su:

A) Kombinacija TNF α i IL-1 β , aktiviranih produkata imunih ćelija, čini tirocite osetljive na TRAIL, tako da imunociti sa ekspresijom TRAIL mogu da ubiju tirocite.

B) Kombinacija IFN γ i TNF α , aktiviranih produkata imunih ćelija, dovodi do ekspresije TRAIL na tirocitima, tako da tirociti mogu da ubiju tiroidne autoantigen-specifične imunocite.

C) Citokini podstiču i tiroidnu ekspresiju TRAIL (kombinacija IFN γ i TNF α), kao i tiroidnu osetljivost na TRAIL (kombinacija TNF α i IL-1 β) što može da dovede do ubijanja samoubijanja tirocita.

Batteux i saradnici [20] su našli da eksprimovanje FasL na tirocitima kod eksperimentalnog autoimunog tiroiditisa miševa dovodi do apoptoze T-limfocita u štitastoj žlezdi. Ekspresija FasL na tirocitima, prema drugoj studiji Batteux i saradnika [21], omogućava tkivno specifičnu perifernu toleranciju u štitastoj žlezdi kroz nestajanje autoreaktivnih limfoidnih klonova. Procenat apoptoze u Hašimotovom tiroiditisu je izgleda veći za limfocite

nego za tirocite, i u *in vitro* i u *in vivo* uslovima [12]. Međutim, limfociti koji umiru stalno se zamenjuju novim, tako da limfociti u štitastoj žlezdi verovatno imaju važnu ulogu u pojačanju imunog odgovora preko stvaranja citokina.

Weetman [22] smatra da uništavanje tirocita u autoimunoj hipotirozi zavisi od T ćelijske-posredovane citotoksičnosti uz dodatno dejstvo apoptoze posredovane receptorima smrti. Prema Stassi i De Maria [12] Hašimotov tiroiditis nastaje tako što autoreaktivni T_H limfociti privlače B- i T-citotoksične limfocite u štitastu žlezdu, a onda autoantitela i za štitnu žlezdu specifični citotoksični T-limfociti (CTL) dovode do autoimunog smanjenja broja tirocita. Smatra se da autoantitela stvaraju imune komplekse na bazalnoj membrani tirocita što dovodi do aktivacije komplementa, a samim tim i nekroze tirocita, dok CTL mogu da dovedu do apoptoze tirocita oslobađanjem granula sa perforinom i granzimom. Perforin stvara pore na ciljnoj ćelijskoj membrani, dok granzim B aktivira efektornu kaspazu i proapoptotski faktor - medijator mitohondrijalne aktivacije (BID) po ulasku u ćeliju. BID je proapoptotski faktor koji omogućava stvaranje kompleksa u čiji sastav ulazi citohrom c, apoptotski protearni aktivirajući faktor - APAF-1 i kaspaza-9. Taj kompleks aktivira naredne kaspaze (mitohondrijalni apoptotički put). Treći mogući mehanizam koji objašnjava smanjenje broja tirocita jeste da autokrina ili parakrina interakcija između receptora smrti i njihovih liganada dovodi do apoptoze tirocita. Vezivanje liganada za receptore smrti izaziva privlačenje adaptornog molekula FADD/MORT-1 i prokaspaze-8, koji stvaraju određeni kompleks, što dovodi do aktivacije kaspaze-8. Aktivirana kaspaza-8 odlazi do citoplazme gde cepa kaspazu-3 i BID i pojačava apoptotsku kaskadu.

Povećana ekspresija Bax-a posle primene joda upućuje na učešće apoptoze u patogenezi limfocitnog tiroiditisa kod Wistar pacova [23].

Pored Bax, Bcl-2, kao i Fas/FasL sistema, i jod verovatno ima ulogu u smrti tirocita i kontroli veličine mase štitaste žlezde. Ishrana bogata jodom kod pacova dovodi do smanjenja štitaste žlezde. Niske koncentracije joda su sposobne da spreče apoptozu, a visoke dovode do povećanja Fas-indukovane apoptoze [8]. Citotoksično dejstvo izazvano jodom na tirocitima pacova ima karakteristike nekroze i apoptoze. Novija istraživanja pokazuju da višak joda u molekulskom obliku, nastao oksidacijom jodida pomoću endogene peroksidaze, izaziva apoptozu u tirocitima, kroz stvaranje slobodnih radikala, oštećenja mitohondrija i oslobađanja citohroma c [5].

Literatura

1. Sopotyk A, Rogowski F. Apoptosis: its pathophysiology and monitoring. The role of apoptosis in the radioiodine therapy of hyperthyroidism. Nucl Med Rev Cent East Eur 2004;7(1): 53-8.
2. Umansky SR. Apoptosis: molecular and cellular mechanisms: a review. Mol Biol 1996;30(3):285-95.

3. Sarlis NJ, Gourgiotis L. Molecular elements of apoptosis-regulating pathways in follicular thyroid cells: mining for novel therapeutic targets in the treatment of thyroid carcinoma. Curr Drug Targets Immune Endocr Metab Disord 2004;4:157-66.

4. Martimbeau S, Tilly JL. Physiological cell death in endocrine-dependent tissues: an ovarian perspective. *Clin Endocrinol* 1997;46:241-54.
5. Tsatsoulis A. The role of apoptosis in thyroid disease. *Minerva Med* 2002;93(3):169-80.
6. Marković Lj. Programirana ćelijska smrt, apoptoza i nastanak autoimunosti. U: Gordana Đorđević-Denić, ur. Specijalna patološka fiziologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2003. str. 546-8.
7. Bretz JD, Baker JR Jr. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a TRAIL to thyroid destruction? *Clin Endocrinol* 2001;55:1-11.
8. Andriokula M, Tsatsoulis A. The role of Fas-mediated apoptosis in thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 2001;144:561-8.
9. Arscott PL, Baker JR Jr. Short analytical review: apoptosis and thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1998;87(3):207-17.
10. Mezosi E, Yamazaki H, Bretz JD, Wang SH, Arscott PL, Utsugi S. et al. Aberrant apoptosis in thyroid epithelial cells from goiter nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4264-72.
11. Kadenbach B, Arnold S, Lee I, Hüttemann M. The possible role of cytochrome c oxidase in stress-induced apoptosis and degenerative diseases. *Biochim Biophys Acta* 2004;1655:400-8.
12. Stassi G, De Maria R. Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nature Rev Immunol* 2002;2:195-204.
13. Koga A, Hiromatsu Y, Jimi A, Toda S, Koike N, Nonaka K. Immunohistochemical analysis of Bcl-2, Bax, and Bak expression in thyroid glands from patients with subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):2221-5.
14. Hiromatsu Y, Kaku H, Mukai T, Miyake I, Fukutani T, Koga M et al. Immunohistochemical analysis of Bcl-2, Bax, and Bak expression in thyroid glands from patients with Grave's disease. *Endocr J* 2004;51(4):399-405.
15. Pinkoski MJ, Green DR. Murder by proxy. *Nature Immunol* 2000;1(6):461-2.
16. Stassi G, Di Libero D, Todaro M, Zeuner A, Ricci-Vitiani L, Stoppacciaro A. et al. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nature Immunol* 2000;1(6):483-8.
17. Mitsiades N, Poulaki V, Kotoula V, Mastarakos G, Tseleni-Balafouta S, Koutras DA. et al. Fas/FasL ligand up-regulation and Bcl-2 down-regulation may be significant in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(6):2199-203.
18. Wang SH, Bretz JD, Phelps E, Mezosi E, Arscott PL, Utsugi S. et al. A unique combination of inflammatory cytokines enhances apoptosis of thyroid follicular cells and transforms nondestructive to destructive thyroiditis in experimental autoimmune thyroiditis. *J Immunol* 2002;168:2470-4.
19. Phelps E, Wu P, Bretz J, Baker JR Jr. Thyroid cell apoptosis: a new understanding of thyroid autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29(2):375-88.
20. Batteux F, Tourneur L, Trebeden H, Charreire J, Chiocchia G. Gene therapy of experimental autoimmune thyroiditis by in vivo administration of plasmid DNA coding for Fas ligand. *J Immunol* 1999;162:603-8.
21. Batteux F, Lores P, Bucchini D, Chiocchia G. Transgenic expression of Fas ligand on thyroid follicular cells prevents autoimmune thyroiditis. *J Immunol* 2000;164:1681-8.
22. Weetman AP. Cellular immune response in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2004;61:405-13.
23. Marković Lj, Nenadović M, Atanacković M, Sopta J, Stefanović D, Govedarović V. Bcl-proteins on thyrocytes in lymphocytic thyroiditis as a consequence of administration of iodine in potassium iodide. In: Soares F, Vassallo J, Bleggi Torres LF, eds. *Medimond international proceedings of the second intercontinental congress of pathology*; 2004 June 9-13: Iguassu Falls (Brazil). Bologna: Monduzzi Editore; 2004. p. 39-42.

Summary

Introduction

Apoptosis is a highly regulated mechanism of cell death that differs from necrosis and plays an important role in normal tissue development, homeostasis and immune regulation.

Diseases and apoptosis

Apoptosis is involved in many diseases. Defective apoptosis can cause systemic autoimmunity by allowing the survival of autoreactive lymphocytes. It may also be involved in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases such as Hashimoto's thyroiditis and in the pathogenesis of tumors.

Mechanism programmed death cell

Apoptosis is regulated at multiple levels, including death receptor and ligand expression, adapter protein, cascades of caspases, mitochondria and the expression of anti apoptotic and pro apoptotic proteins. Apoptotic cell death can occur by two different pathways. Type I is initiated by the activation of death

receptors (Fas, TNF-receptor-family) on the plasma membrane followed by activation of caspase 8. Type II involves changes in mitochondrial integrity initiated by various effectors, leading to the release of cytochrome c and activation of caspase 9.

Mechanism of apoptosis in Hashimoto thyroiditis

The thyroid cell destruction characteristic of autoimmune thyroiditis can be seen as the consequence of inappropriate expression of Fas or TRAIL death pathway molecules and down-regulation of the apoptosis controlling protein Bcl-2, which may be induced by cytokines released locally by infiltrating lymphocytes. Thyroid cell destruction in autoimmune hypothyroidism is dependent on T cell-mediated cytotoxicity with the likely additional effect of death receptor-mediated apoptosis. Modulation of apoptosis-related proteins by T helper 1 and T helper 2 cytokines controls thyrocyte survival in thyroid autoimmunity.

Key words: Apoptosis; Thyroid Gland; Hashimoto Disease; Immunohistochemistry; Lymphocytes

Rad je primljen 13. IV 2006.

Prihvaćen za štampu 9. V 2006.

BIBLID.0025-8105:(2009):LXII:1-2:49-52.