

# INDEPENDÊNCIA OU MORTE: A APOPTOSE COMO MECANISMO DE DEFESA

Luciano Seraphim Gasques<sup>1</sup>  
Paulo Alexandre Galvanini<sup>2</sup>  
Fernando Favaretto<sup>3</sup>  
Tamara Francislaine Santana<sup>3</sup>  
João Alencar Pamphile<sup>4</sup>

GASQUES, L. S.; GALVANINI, P. A.; FAVARETTO, F.; SANTANA T. F.; PAMPHILE, J. A. Independência ou morte: a apoptose como mecanismo de defesa. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 17, n. 1, p. 49-53, jan./abr. 2013.

**RESUMO:** Nas relações desarmônicas, os hospedeiros tendem a selecionar mutações que conferem resistência aos patógenos, enquanto estes selecionam as que neutralizam a resistência. Dessa forma, o processo evolutivo desencadeia nos mais diversificados mecanismos de defesa, entre eles, um mecanismo pouco explorado, à apoptose. Esta revisão teve como objetivo verificar os principais sistemas biológicos que apresentam a apoptose como mecanismo de defesa. Entre os principais sistemas estudados neste trabalho, apresenta-se o papel da apoptose na infecção de vírus, bactérias, fungos e protozoários patogênicos em vegetais e animais. Também foram abordadas as falhas no sistema apoptótico que permitem a proliferação de células cancerígenas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Apoptose; Defesa; Autodefesa; Relações desarmônicas; Mecanismos de defesa.

## INDEPENDENCE OR DEATH: APOPTOSIS AS A DEFENSE MECHANISM

**ABSTRACT:** In disharmonious relations, hosts tend to select mutations that grant resistance to pathogens, while these select those that neutralize that resistance. Thus, the evolutionary process triggers the most diverse defense mechanisms, among them, apoptosis, a mechanism that has not been fully explored. This review aims to assess the main biological systems presenting apoptosis as a defense mechanism. Among the main systems studied in this paper, the role of apoptosis is presented in virus, bacterial, fungus and pathogenic protozoa infections, in both plants and animals. It also addresses the failures in the apoptotic system that allow the proliferation of cancer cells.

**KEYWORDS:** Apoptosis; Defense; Self-defense; Disharmonious relations; Defense mechanisms.

### Introdução

Durante o processo evolutivo, os organismos que constituem a biosfera formam sistemas interativos, que podem se relacionar em diferentes níveis, desde superficialmente até a interação ao nível genômico. Nesta interação as raras mutações, que ocorrem ao acaso nos indivíduos, podem acabar trazendo vantagens em alguns casos e pelo processo de seleção, serem incorporadas à população. A seleção destas características depende do meio e das relações inter e intra-específicas. Nos casos das relações desarmônicas, os hospedeiros tendem a selecionar mutações que conferem resistência aos patógenos, enquanto estes, selecionam as mutações que neutralizam a ação da resistência (FORATTINI, 2001).

A saga evolutiva da interação entre espécies que convivem por meio das relações desarmônicas levaram ao desenvolvimento de mecanismos de defesa contra patógenos uma vez que estas características conferem vantagens adaptativas ao hospedeiro. Em plantas os principais mecanismos de defesa são divididos em dois grupos principais: a resistência pré-formada, recebida pelos ancestrais e que está presente na planta antes do contato com o agente agressor e a resistência pós-formada, que é produzida após o contato com o agente (HAMMERSCHMIDT, 1999). Em animais, os principais processos estão associados ao sistema imune, que incluem a produção de anticorpos e macrófagos.

Outro mecanismo utilizado é a morte celular programada. A princípio pode parecer estranho um organismo destruir células da sua própria estrutura, entretanto este pro-

cesso é fundamental para controlar seu desenvolvimento e homeostase, para reparar tecidos envelhecidos e para atuar como mecanismo de defesa em alguns processos infecciosos (VAUX; STRASSER, 1996). O desenvolvimento e a manutenção dos organismos animais multicelulares também dependem de uma interação entre as células que o constituem. No desenvolvimento embrionário, muitas células produzidas em excesso são levadas à morte, contribuindo para a formação dos órgãos e tecidos (MEIER; FINCH; EVAN, 2000).

Durante muito tempo, a morte celular foi considerada um processo passivo de caráter degenerativo, que ocorre em situações de lesão celular, infecção e ausência de fatores de crescimento. Como consequência, a célula altera a integridade da membrana plasmática, aumenta o seu volume e perde as suas funções metabólicas (YU; CHOI, 2000), entretanto, nem todos os eventos de morte celular são processos passivos. Organismos multicelulares são capazes de induzir a morte celular programada como resposta a estímulos intracelulares ou extracelulares (HENGARTNER, 2000).

Os processos de morte celular podem ser classificados de acordo com suas características morfológicas e bioquímicas principalmente em: apoptose e necrose, dentre outras (CASTEDO et al., 2004; OKADA; MAK, 2004).

A necrose é um tipo de morte onde as células sofrem uma injúria que resulta no aumento do volume celular, agregação da cromatina, desorganização do citoplasma, perda da integridade da membrana plasmática e consequente ruptura celular. Durante a necrose, o conteúdo celular é liberado, causando dano às células vizinhas e uma reação inflamatória.

<sup>1</sup>Professor do curso de Ciências Biológicas da Universidade Paranaense – UNIPAR. Praça Mascarenhas de Moraes s/n Umuarama – PR. (44) 3621 2871. Lsgasques@unipar.br .

<sup>2</sup>Professor do curso de Medicina da UniCesumar.

<sup>3</sup>Pós graduando do curso do Curso de Biologia Comparada – UEM.

<sup>4</sup>Professor do curso de Doutorado em Biologia Comparada – UEM/ Maringá.

ria no local (ZIEGLER; GROSCURT, 2004). É considerada uma resposta passiva à injúria celular, entretanto estudos recentes sugerem que a necrose também pode ser regulada geneticamente (ZONG; THOMPSON, 2006).

O processo da morte organizada e programada das células segue uma sequência de eventos, recebe o nome de apoptose, fenômeno também conhecido como morte programada da célula (PAVIANI, 2010). Kerr; Wyllie e Currie (1972) sugerem o termo apoptose para indicar esse tipo de morte celular, que foi primeiramente observado por meio da queda de folhas e pétalas das plantas. Este fenômeno ocorre nas mais diversas situações, como por exemplo, na organogênese e hematopoiese normal e patológica, na reposição fisiológica de certos tecidos maduros, na atrofia dos órgãos, na resposta inflamatória e na eliminação de células após dano celular por agentes genotóxicos (RANGANATH; NAGASHREE, 2001).

A apoptose pode ser reconhecida por características morfológicas marcantes e coordenadas. De modo geral, a apoptose é um fenômeno rápido: ocorre uma retração da célula que causa perda da aderência com a matriz extracelular e células vizinhas. As organelas celulares mantêm a sua morfologia, com exceção, em alguns casos, das mitocôndrias, que podem apresentar ruptura da membrana externa. A cromatina sofre condensação e se concentra junto à membrana nuclear, que se mantém intacta (ZIEGLER; GROSCURT, 2004). Outra característica marcante da apoptose é a fragmentação do DNA, a qual possui um padrão característico. Uma endonuclease é ativada e produz fragmentos de DNA de tamanhos múltiplo de 200 pares de base (SARASTE; PULKKI, 2000).

Apesar do termo apoptose possuir origem botânica, a compreensão dos mecanismos envolvidos na morte celular programada em plantas, está muito distante se comparada ao grau de evolução observado nos estudos em animais (SOUZA, 2009).

Segundo Souza (2009) alguns mecanismos envolvendo proteases de vegetais se assemelham às caspases de animais no processo de apoptose, entretanto pesquisas genômicas com o sequenciamento de genes de animais e vegetais descartam quaisquer possibilidades de haver homologia evolutiva em reguladores da morte celular, embora os sistemas animais possuam considerável conservação (VAUX; STRASSER, 1996; RUEDA et al., 2011).

Buscando evidenciar a apoptose como mecanismo de defesa em diferentes sistemas biológicos, esta revisão bibliográfica propõe-se verificar sistemas biológicos que a apresentam para este fim.

## Desenvolvimento

### Apoptose como mecanismo de defesa em vegetais

A resistência das plantas à infecções contra patógenos está na capacidade de desenvolverem estratégias que impeçam ou retardem a penetração destes organismos. A resistência induzida é um tipo de resposta que ocorre depois que o patógeno infectou a planta produzindo mecanismos pós-formados (PASCHOLATI; LEITE, 1995). Após ser infectada por um patógeno a planta disponibiliza várias defesas contra os microorganismos (TAIZ; ZEIGER, 2003). Uma destas defesas é a apoptose que tem como consequências a

destruição do núcleo, condensação da cromatina seguida de perda do material genético, degradação de cloroplastos e vacúolos. Após os vacúolos serem destruídos, acabam liberando enzimas as quais causam acidificação do pH, fundamental para a destruição nuclear (PAVIANI, 2010).

O controle da apoptose em resposta a penetração do patógeno pode ser controlada direta ou indiretamente pelas interações dos produtos dos genes da planta e genes de virulência. O processo muitas vezes é reconhecido através de pontos marrons ou células mortas no local de contato do patógeno. Como estratégias de defesa das plantas, a morte celular rápida é classificada dentro do grupo das respostas a hipersensibilidade, este mecanismo de defesa permite que a planta destrua células proximais ao local de penetração do patógeno evitando sua proliferação (PAVIANI, 2010).

Relatando infecções virais, Almeida (2006), descreve que a proteína Sw-5 de tomateiro confere resistência a um amplo espectro a tospovírus. Essa proteína reconhece direta e indiretamente o elicitor produzido pelo vírus e desencadeia sinais de transdução que leva a morte das células inicialmente infectadas.

Em infecções bacterianas, a apoptose tem seu início e execução controlado pela própria célula. É um evento importante, pois restringe o desenvolvimento do patógeno. Adicionalmente segundo os autores Kerr; Wullie; Currie (1972), Lam, (2004) este mecanismo possui a função de remover células infectadas e também danificadas do organismo afetado.

Células de soja em cultura respondem a infecção da bactéria *Pseudomonas syringae* com uma reação de hipersensibilidade e a expressão do gene de avirulência AvrA, desencadeando uma morte celular rápida (LUDWIG; TENHAKEN, 2000). Levine et al. (2004) demonstraram o mecanismo de ativação da apoptose em células de soja induzida por *Pseudomonas syringae* pv. *Glycinea*. O peróxido de hidrogênio estimula o rápido influxo de cálcio em células de soja que ativa este mecanismo, resultando na produção de fragmentos de DNA (50kb) e fragmentos de corpúsculos celulares.

Em se tratando de infecções por fungos, a osmatina (PR5), uma proteína da planta do tabaco tem atividade antifúngica e esta implicada no mecanismo de defesa planta-hospedeiro produzindo apoptose em *Saccharomyces cerevisiae* (NARASIMHAN et al., 2001).

### Apoptose como mecanismo de defesa em animais

Em animais, os mecanismos de defesa mais conhecidos atualmente são os envolvidos no controle de infecções virais e bacterianas, no entanto, também é possível reconhecer o “drible” deste mecanismo por protozoários e por células que perdem seu controle genético tornando-se cancerígenas.

Um importante modelo para os estudos de mecanismos de defesa em animais são os vírus, pois suas infecções geralmente desencadeiam a apoptose como um mecanismo de defesa nas células do hospedeiro (KOYAMA, 1996).

A pesquisa de Batista et al. (2007) verificou a inoculação do vírus da doença infecciosa da bursa de Fabrício em pintos. Os resultados indicam que a apoptose é um evento que ocorre precocemente na infecção e que visa à supressão da atrofia bursal na doença. A queda na carga viral nas células linfóides da bursa paralelamente ao aumento da apoptose

após a inoculação do vírus sugere o papel protetor da apoptose na redução da replicação viral.

Em pesquisas com vírus, bezerros com pneumonia induzidos pela inoculação de adenovírus bovino tipo 3 (BAV3), a duração da infecção mostrou-se extremamente relacionada a apoptose em células do septo alveolar, indicando a utilização da morte celular como mecanismo de defesa para esta infecção (YAMADA et al., 2003).

Matskevich e Moelling (2007) encontraram em mamíferos relação positiva entre enzima Dicer, envolvida com a transcrição dos RNAs de interferência produzida em infecções virais, com a apoptose das células infectadas com o vírus *influenza A*.

Alguns vírus desenvolveram através do processo evolutivo mecanismos anti-apoptóticos interessantes, onde sua principal estratégia é a presença de genes que expressam proteínas anti-apoptóticas ou ainda proteínas que modulam a expressão de reguladores da apoptose (MEINL et al., 1998).

O modelo de infecção com o bacilo *Mycobacterium bovis* - BCG desencadeia, mesmo no meio extracelular, a ativação das células NK (Natural Killer) em humanos, sugerindo que a ativação destas células possa fazer parte da linha de defesa contra a micobactéria (ESIN et al., 2004).

A infecção de macrófagos pela bactéria *Listeria monocytogenes* é capaz de estimular a expressão da caspase 1 em murinos estimulando a apoptose (CERVANTES et al., 2008).

Em humanos, a apoptose de macrófagos e monócitos nos casos de infecção com *Mycobacterium tuberculosis* contribui, para a sua defesa (BOCCHINO et al., 2005). A virulência de *M. tuberculosis* inibe a apoptose dos macrófagos (BEHAR; DIVANGAHI; REMOLD, 2010).

As infecções pelo citomegalovírus também possui métodos de interferência na resposta imune do hospedeiro, no entanto, em infecções bacterianas também é possível identificar o processo de inativação da apoptose pelo patógeno. Um exemplo bem elucidado é o da bactéria *Helicobacter pylori* que induz a formação de óxido nítrico levando a inativação do processo apoptótico pela nitrosilação de proteínas apoptóticas (LADEIRA; SALVADOR; RODRIGUES, 2003).

Em infecções ocasionadas por protozoários que atuam como parasitas intracelulares, o sistema imune do hospedeiro geralmente não é eficiente, contudo, em alguns casos o organismo pode contra-atacar por meio da morte programada das células infectadas. Como este mecanismo exerce uma pressão seletiva muito forte sobre estes parasitas, alguns desenvolveram mecanismos de interação com as vias apoptóticas para garantir sua sobrevivência.

Entre os mais conhecidos protozoários que desenvolveram mecanismos para inibir as vias apoptóticas encontram-se o *Toxoplasma gondii*, *Tripanossoma cruzi*, *Leishmania* sp., *Theileria* sp., *Cryptosporidium parvum* e *Nosema algaerae*. Dois principais grupos de genes são encontrados nos parasitas que estão envolvidos com a inibição da morte celular, os genes choque térmico, que interferem diretamente nesta maquinaria e o segundo atua indiretamente codificando fatores de transcrição capazes de regular a síntese de moléculas anti-apoptóticas (HEUSSLER; KÜENZI; ROTTENBERG, 2001). Muitos estudos tem sido realizado com o objetivo de se verificar a efetividade dos mecanismos apoptóticos em vários tipos de infecções (SANTOS; ANDRADE

JUNIOR; ANDRADE, 2011; SANCHES et al., 2012; LIMA; SANTOS; ANDRADE JUNIOR, 2013).

## Apoptose e câncer

Em alguns tipos de câncer a apoptose é um dos mecanismos envolvidos com a eliminação controlada das células, levando a sua regressão como observado no tumor venéreo transmissível canino (TVTC) (SANTOS et al., 2001). Embora o câncer exiba características muito heterogêneas, todos os tumores malignos adquiriram a propriedade de crescer além dos limites impostos às células normais. A expansão clonal de uma célula transformada depende de um descontrole da sua capacidade proliferativa e de uma crescente incapacidade de morrer por apoptose. Deste modo a falta de controle no mecanismo que desencadeia a apoptose nestas células é co-responsável pela formação de células cancerígenas.

Portanto, apesar da enorme variabilidade do câncer, evidências demonstram que a resistência à apoptose é uma das características mais marcantes da maioria dos tumores malignos (OKADA; MAK, 2004). De fato, a análise do processo de tumorigênese revela que a capacidade de resistir à morte pode ser adquirida por diferentes mecanismos e acontecer em vários momentos do desenvolvimento tumoral, entre estes, a resistência à morte por apoptose em células que escaparam do controle do crescimento e da diferenciação normais exercidos por fatores solúveis ou por contatos célula-célula ou célula-matriz extracelular até aquela induzida por lesões no DNA, por hipóxia ou por espécies reativas do oxigênio (ZORNIG et al., 2001).

A apoptose, na prática clínica, é alvo para um potencial uso terapêutico ou ainda para a compreensão dos mecanismos de resistência à radioterapia e à quimioterapia (NICHOLSON, 2000; DEBATIN, 2004). A elucidação de alguns dos mecanismos moleculares abriu perspectivas de modulação desses processos. As estratégias se baseiam em induzir a morte nas células tumorais através do bloqueio de genes com oligonucleotídeos *antisense*, drogas convencionais, ou ainda a substituição de função desses genes com o uso de moléculas recombinantes (NICHOLSON, 2000, VIDIGAL; SILVA; VIDIGAL, 2011).

Diversos estudos clínicos e pré-clínicos com drogas que têm por alvo membros da família Bcl-2 estão em andamento (OLTERSDOLF et al., 2005). A família Bcl-2 é uma família de proteínas indutoras e repressoras de morte por apoptose que participam ativamente da regulação da apoptose (BORNER, 2003).

Os membros da família Bcl-2, como Bcl-2 e Bcl-XL inibem a apoptose, pois previnem a liberação de Citocromo C e são chamados de reguladores antiapoptóticos. A redução na atividade do Bcl-2 e Bcl-XL é suficiente para induzir a célula a entrar em apoptose. O *Oblimersen* (G3139, *Genasense*, *Genta*, *Berkeley Heights*, NJ) é um oligonucleotídeo *antisense* anti Bcl-2 que está sendo testado em estudos clínicos de fase III, tendo demonstrado alguns resultados positivos (KIM et al., 2006; PAPADOPOULOS, 2006).

Outro agente promissor é o ABT737, uma pequena molécula que inibe as proteínas Bcl-2, Bcl-XL Bcl-w. Em estudo pré-clínico, utilizando um modelo xenográfico, o ABT737 levou à completa regressão de tumor de pulmão de pequenas células (OLTERSDOLF et al., 2005). Resulta-

dos de diferentes estudos indicam que a survivina é um fator celular envolvido na quimiorresistência e radiorresistência em tumores humanos, sugerindo que a inibição dessa proteína pode levar a uma sensibilização aos tratamentos contra o câncer (ZAFFARONI; PENNATI; DAIDONE, 2005).

Neste sentido, foi demonstrado, em estudos *in vitro* e *in vivo*, que a inibição da expressão da survivina induziu a apoptose, reduziu o crescimento do tumor e sensibilizou o tumor à quimioterapia (ZAFFARONI; DAIDONE; SURVIVIN, 2002).

## Conclusão

No processo de interação do patógeno e hospedeiro, a seleção direcionou a apoptose para atuar como mecanismos de defesa contra a invasão, entretanto, a pressão seletiva destes mecanismos redundam na seleção de mecanismos anti-apoptóticos por parte do patógeno nos diferentes sistemas estudados.

Também é possível reconhecer a atuação de moléculas de estimulação apoptóticas do hospedeiro levando a morte dos patógenos.

Falhas neste mecanismo de combate, causadas por mutações, interferem nas respostas de defesa dos organismos, levando a danos que podem ser irreversíveis, e consequentemente torná-lo mais vulnerável ao desenvolvimento de patologias.

## Referências

ALMEIDA, L. A. **Identificação de uma ferredoxina que interage com a proteína sw-5 que confere resistência a tospovírus**, 2006. 52 f. Dissertação (Mestrado em Genética e Melhoramento) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2006.

BATISTA, J. J. et al. Apoptose e expressão de VP2 e GAPDH na infecção precoce pelo vírus da doença infecciosa da bursa de Fabricius em pintos SPF. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v. 59, n. 2, p. 313-320, 2007.

BEHAR, S. M.; DIVANGAHI, M.; REMOLD, H. G. Evasion of innate immunity by *Mycobacterium tuberculosis*: is death an exist strategy. **Nat. Rev. Microbiol.** v. 8, n. 9, p. 668-674, 2010.

BORNER, C. The Bcl-2 protein family: sensors and checkpoints for life-or-death decisions. **Mol. Immunol.** v. 39, p. 615-647, 2003.

CASTEDO, M. et al. Cell death by mitotic catastrophe: a molecular definition. **Oncogene**, v. 23, p. 2825-2837, 2004.

CERVANTES, J. et al. Intracytosolic *Listeria monocitogenes* induces cell death through caspase-1 activation in murine macrophages. **Cell. Microbiol.** v. 10, n. 1 p. 40-52, 2007.

DEBATIN K. M. Apoptosis pathways in cancer and cancer therapy. **Canc. Immunol. Immunot.** v. 53, p. 153-159, 2004.

ESIN, S. et al. Funtional characterization of human natural killer cells responding to *Micobacterium bovis* bacille Callmett-Guerin. **Immunol.** v. 112, n. 1, p. 143-152, 2004.

FORANTTINI, O. P. Evolutionary epidemiological thought on infections. **Rev. S. Publ.** v. 36, n. 3, p. 257-262, 2001.

HENGARTNER, M. O. The biochemistry of apoptosis. **Nat.** v. 407, p. 770-776, 2000.

HEUSSLER, V.T.; KÜENZI, T.; ROTTENBERG, S. Inhibition of apoptosis by intracellular protozoan parasites. **Int. J. Parasitol.** v. 31, n.11, p. 1166-1176, 2001.

KERR, J. F. R.; WYLLIE, A. H.; CURRIE, A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenos with wide-ranging implications in tissue kinetics. **Brit. Jour. Can.** v. 26, p. 239-257, 1972.

KIM, R.; EMI, M.; MATSUURA, K.; TANABE, K. Antisense and nonantisense effects of antisense Bcl-2 on multiple roles of Bcl-2 as a chemosensitizer in cancer therapy. **Can. Gen. Ther.** v. 14, p. 1-11, 2006.

KOYAMA, A. H. Virus induced apoptosis as a host defence mechanism. **Tanpak. Kak. Koso.** v. 41, n. 9, p. 1363-1371, 1996.

LADEIRA, M. S. P.; SALVADOR, D. M. F.; RODRIGUES, M. A. M. Biopatologia de *Hilicobacter Pylori*. **Jor. Bras. Patol. Med. Lab.** v. 39, n. 4, p. 335-342, 2003.

LAM, E. Controlled cell death, plant survival and development. **Mol. cell boil.** v. 5, p. 305-315, 2004.

LIMA, C. B. C.; SANTOS, S. A.; ANDRADE JUNIOR, D. R. Hypoxic stress, hepatocytes abd Caco-2 vaibility to *Shigella flexneri* invasion. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, v. 55, n. 5, p. 341-346, 2013.

LEVINE, A. et al. Calcium-mediated apoptosis in a plant hypersensitive disease resistance response. **Cur. Boil.** v. 6, p. 427-437, 1996.

LUDWIG, A.; TENHAKEN, R. Defence gene expression in soybean is linked to the status of the cell death program. **Plant. Mal. Biol.** v. 44, n. 2, p. 209-218, 2000.

MATSKEVICH, A. A.; MOELLING, K. Dicer is involved in protection against influenza A virus infection. **J. Gen. Virol.** v. 88, p. 2627-2635, 2007.

MEIER, P.; FINCH, A.; EVAN, G. Apoptosis in development. **Nat.** v. 407, p. 796-801, 2000.

MEINL, E. et al. Anti-apoptotic strategies of lymphotropic viruses. **Imun. Today**, v. 19, n. 10, p. 474-479, 1998.

NARASIMHAN, M. L. et al. A plant defense response effector induces microbial apoptosis. **Mol. Cell.** v. 8, p. 921-930, 2001.

- NICHOLSON, D. W. From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents. **Nat.** v. 407, p. 810-816, 2000.
- OKADA, H.; MAK, T. W. Pathways of apoptotic and nonapoptotic death in tumour cells. **Nat. Rev. Cancer.** v. 4, p. 592-603, 2004.
- OLTERSDORF, T. et al. An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours. **Nat.** v. 435, p. 677-681, 2005.
- PAPADOPOULOS, K. Targeting the Bcl-2 family in cancer therapy. **Semin Oncol.** v. 33, p. 449-456, 2006.
- PASCHOLATI, S. F.; LEITE, B. **Hospedeiro: Mecanismos de resistência.** In: BERGAMIN FILHO, A.; KIMATI, H.; AMORIM, L. Manual de fitopatologia: princípios e conceitos. 3 ed. São Paulo: Agronomia Ceres, 1995. p. 417-452.
- PAVIANI, V. **Efeito do extrato de *Azadirachta indica* (nim) sobre resposta de hipersensibilidade mediada por ácido salicílico em células de *Rubus fruticosus*.** 2101. 121 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêutica de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2010.
- RANGANATH, R. M.; NAGASHREE, N. R. Role of programmed cell death in development. **Int. Ver. Cytol.** v. 202, p. 159-242, 2001.
- SANCHEZ, I. X. B. et al. Apoptose na infecção experimental de cães domésticos com *Ehrlichia canis*. **Ciênc. Rur.** v. 42, n. 80, p. 1457-1463, 2012.
- SANTOS, F. G. A. et al. Apoptose no tumor venéreo transmissível canino: características morfológicas e evidência bioquímica. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v. 53, n. 5 p. 557-562, 2001.
- SANTOS, S. A.; ANDRADE JUNIOR, D. R.; ANDRADE, D. R. Tnf- $\alpha$  production and apoptosis in hepatocytes after listeria monocytogenes and salmonella typhimurium invasion. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo,** v. 53, n. 2, p. 107-112, 2011.
- SARASTE, A.; PULKKI, K. Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. **Cardiovasc. Res.** v. 45, p. 528-537, 2000.
- SOUZA, W. R. **Expressão e caracterização de metacaspases e estudos mitocondriais em plantas superiores.** 2009. 172 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêutica de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2009.
- RUEDA, A. et al. Analysis of tomato seedling cell death in response to copper and paraquat induction. **Trop. plant pathol.** v. 36, n. 3, p. 169-177, 2011.
- RUEDA, A. et al. Stress responses of tomato protoplasts to copper and paraquat. **Trop. plant pathol.** v. 36, n. 2, p. 81-88, 2011.
- TAIZ, L.; ZEIGER, E. Metabólitos secundários e defesa vegetal. In: \_\_\_\_\_. **Fisiologia vegetal.** 3. ed. Porto Alegre: Artmed. 2003. p. 309-333.
- VAUX, D. L.; STRASSER, A. The molecular biology of apoptosis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** v. 93, p. 2239-2244, 1996.
- VIDIGAL, D. J. A.; SILVA, A. L.; VIDIGAL, F. E. C. O impacto na expressão agnors e apoptose na próstata do hamster-mesocricetus auratus (HMA) submetido à aplicação de finasterida. **Rev. Col. Bras. Cir.** v. 38, n. 5, p. 334-337, 2011.
- YAMADA, M. et al. Apoptosis in calf pneumonia induced by endobronchial inoculation with bovine adenovirus type 3 (BAV 3). **J. Comp. Patol.** v. 128, n. 2, p.140-145, 2003.
- YU, S. P.; CHOI, D.W. Ions, cell volume, and apoptosis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** v. 97, p. 9360-9362, 2000.
- ZAFFARONI, N.; DAIDONE, M. G.; SURVIVIN, A. expression and resistance to anticancer treatments: perspectives for a new therapeutic intervention. **Drug. Resist. Updat.** v. 5, p. 65-72, 2002.
- ZAFFARONI, N.; PENNATI, M.; DAIDONE, M. G. Survivin as a target for new anticancer interventions. **J. Cell. Mol. Med.** v. 9, p. 360-372, 2005.
- ZIEGLER, U.; GROSCURTH, P. Morphological features of cell death. **News Physiol. Sci.** v. 19, p. 124-128, 2004.
- ZONG, W. X.; THOMPSON, C. B. Necrotic death as a cell fate. **Genes Dev.** v. 20, p. 1-15, 2006.
- ZORNIG, M. et al. Apoptosis regulators and their role in tumorigenesis. **Biochim. Biophys. Acta.** n.1551, p.1-37, 2001.