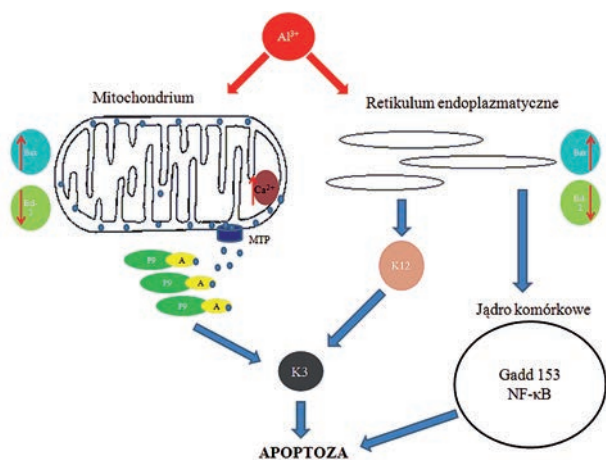




Ryc. 2. Glin indukuje apoptozę w komórkach nerwowych. Wpływa na mitochondria powodując zwiększenie stężenia jonów wapnia (Ca^{2+}) w ich wnętrzu. Powoduje to otwarcie porów w błonach tych organelli (MTP) i uwolnienie cytochromu c do cytoplazmy komórki (niebieskie kuleczki). Cytochrom c łączy się z białkiem adaptorowym Apaf-1 (A) oraz z prokaspazą 9 (P9) tworząc apoptosom. Uaktywnia tym samym kaspazę 9 oraz całą kaskadę kaspaz, które uczestniczą w procesie śmierci komórki, w tym efektorową kaspazę 3 (K3). Glin zmienia też na poziom białek regulujących apoptozę zarówno w mitochondriach, jak i w retikulum endoplazmatycznym (ER) – zwiększa ilość proapoptotycznego Bax a zmniejsza hamującego apoptozę Bcl-2. W retikulum endoplazmatycznym powoduje aktywację kaspazy 12 (K12), uruchamiającą kaskadę kaspaz efektorowych, niezależnie od mitochondriów. Stres i uszkodzenia ER wywołane przez glin aktywują czynniki transkrypcyjne – Gadd 153 i NF- κ B, które w jądrze komórkowym inicjują programowaną śmierć komórki. Rysunek wykonano w oparciu o J. Inorg. Biochem., 97 (2003), 151–154, J. Savory i wsp.

procesy naprawy uszkodzonego DNA poprzez zmniejszanie aktywności zaangażowanych w te procesy enzymów, jak np. ligaza DNA. Glin wiąże się do chromatyny i powoduje zmiany w trójwymiarowej strukturze materiału genetycznego. Łączy się z koniecznymi w procesach ekspresji genów białkami – czynnikami transkrypcyjnymi, uniemożliwiając im przyłączenie się do DNA i uruchomienie transkrypcji. Zaobserwowano niższy poziom ekspresji genów kodujących białka obniżające ilość wolnych rodników w komórce. W mózgach myszy z bardzo wysokim stężeniem Al^{3+} wykryto także podwyższony poziom ekspresji genów charakterystycznych dla mózgu ludzi chorujących na chorobę Alzheimera – amyloidu β oraz białka prekursorowego amyloidu.

Glin będąc tak szeroko wykorzystywanym w przemyśle pierwiastkiem może być jednocześnie bardzo niebezpieczny i przyczyniać się do rozwoju wielu schorzeń. Wpływa na komórki nerwowe poprzez indukowanie stresu oksydacyjnego, zmianę aktywności wielu enzymów, właściwości błony komórkowej czy wywołując uszkodzenia materiału genetycznego komórki. W wieloraki sposób uruchamia kaskadę kaspaz powodując śmierć neuronów oraz komórek glejowych. Ze względu na powszechne występowanie, a także na powodowane przez ten pierwiastek szkody został nazwany „nową toksyną środowiska”.

Ewelina Kijak jest doktorantką w Zakładzie Cytologii i Histologii Instytutu Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.
E-mail: ewelina.kijak@uj.edu.pl

KASPAZY – EGZEKUTORZY ŚMIERCI KOMÓRKI

Marta Filipiak (Kraków)

Śmierć kończy procesy życiowe wszystkich organizmów, ale śmierć pojedynczych komórek w organizmach wielokomórkowych jest niezbędna w ich rozwoju i – paradoksalnie – także w ich przeżyciu. Brak zdolności usuwania komórek zbędnych, starych, uszkodzonych i potencjalnie niebezpiecznych, prowadzi do zaburzenia równowagi całego organizmu, powstawania uszkodzeń, chorób, a co za tym idzie do szybkiej śmierci. Przed takim scenariuszem, zarówno rośliny jak i zwierzęta, są chronione przez procesy programowanej śmierci komórkowej, dla których instrukcja jest zapisana w genomie każdej komórki. Procesy te ulegają uruchomieniu wówczas, kiedy jej eliminacja jest korzystna dla organizmu jako całości. Obecnie znanych jest kilka rodzajów programowanej śmierci komórkowej, z których najlepiej poznanym jest proces apoptozy, często określany śmiercią samobójczą czy nawet altruistyczną degradacją komórki. Uszkodzone komórki ulegające

apoptozie same wytwarzają wszystkie białka odpowiedzialne za sprawne i szybkie przeprowadzenie tego procesu. Rozpoczynają tym sposobem kaskadę przemian, które w efekcie końcowym powodują ciche i nieszkodliwe dla organizmu unicestwienie jego pojedynczych elementów. Wszystkie składniki komórki apoptotycznej ulegają degradacji, a pozostałości DNA (kwas deoksyrybonukleinowy budujący chromosomy) – materiału genetycznego, białek, organelli i cytoplazmy zostają upakowane w struktury nazywane „ciałkami apoptotycznymi”. Struktury te pochłaniają na zasadzie fagocytozy sąsiednie komórki, nie pozwalając na rozwinięcie się odczynu zapalnego. Apoptoza jest więc procesem ściśle kontrolowanym, wymaga skomplikowanych mechanizmów regulujących, a także efektywnie działających białek wykonawczych. Egzekutorami apoptozy są enzymy zwane kaspazami, których aktywacja stanowi najczęściej „punkt bez odwrotu” dla życia komórki.

Kaspazy – krótka charakterystyka

Rodzinę kaspaz (ang. *cysteine-dependent aspartate-directed proteases*) stanowią wewnątrzkomórkowe enzymy z grupy proteaz cysteinowych, cechujące się wysoką specyficznością w wyborze swoich białkowych „ofiar” i olbrzymią wydajnością w ich fragmentowaniu. Kaspazy rozpoznają odpowiednie miejsca w białkach będących ich substratami i hydrolizują wiązania peptydowe białek prawie zawsze za aminokwasem Asp (kwasem asparaginowym) w ich łańcuchu polipeptydowym. Taka dokładność podczas hydrolizowania białka potwierdza, że proces apoptozy jest niezwykle uporządkowany, a działalność kaspaz nie jest chaotyczną degradacją wszystkich bez wyjątku białek w komórce. Proteoliza białek docelowych przez kaspazy może natomiast prowadzić do ich aktywacji bądź inhibicji, co precyzyjnie wpływa na szlaki przekazywania sygnału w komórce i pozwala decydować o jej przyszłych losach – przeżyciu lub śmierci. Podczas programowanej śmierci komórkowej kaspazy pełnią często podwójną rolę: wzmacniają sygnał prowadzący do apoptozy poprzez wzajemną kaskadową aktywację, bądź też, w wyniku proteolitycznego cięcia innych białek, indukują powstawanie czynników proapoptotycznych i hamowanie funkcji białek antyapoptotycznych.

Pierwszą poznaną w 1993 roku kaspazą był występujący u ssaków enzym konwertujący jedną z cytokin – interleukinę-1 β (IL-1 β). Wówczas nie wiązano jeszcze funkcji ani budowy tego białka z programowaną śmiercią komórek. Enzym ten, obecnie nazywany kaspazą-1, funkcjonuje w układzie odpornościowym. Przekształca on nieaktywny prekursor interleukiny IL-1 β , która bierze udział w procesach zapalnych, w jej aktywną formę. Odkrycie podobieństwa w budowie ssacej kaspazy-1 z białkiem enzymatycznym uczestniczącym w masowej degradacji komórek nicienia *Caenorhabditis elegans*, było punktem zwrotnym w poznawaniu funkcji tych enzymów. Obecnie znanych jest wiele proteaz należących do rodziny kaspaz. W ludzkich komórkach wykryto ich 14, podczas gdy u stosowanych w badaniach organizmach modelowych, takich jak muszka owocowa *Drosophila melanogaster* występuje 7 enzymów, a u wspomnianego już nicienia *C. elegans* – tylko jeden.

Obecność podobnych białek należących do kaspaz u różnych, ewolucyjnie odległych gatunków wskazuje, że kaspazy są białkami konserwatywnymi ewolucyjnie. Cechują się wzajemnym podobieństwem zarówno w budowie, preferowanych substratach białkowych oraz pełnionej funkcji biologicznej. Większość z nich uczestniczy tylko w procesach śmierci

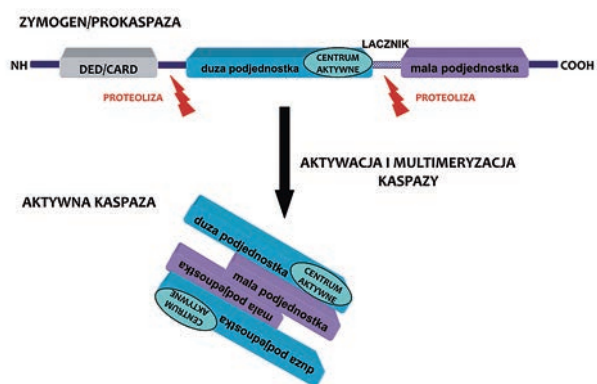
komórkowej, niektóre zaś zaangażowane są w funkcjonowanie układu odpornościowego jak wspomniana kaspaza-1 oraz kaspazy: -4, -5, -11, -12, -13 i -14.

Budowa a funkcja kaspaz

Jak to się dzieje, że obecne we wszystkich komórkach kaspazy nie wpływają na ich kondycję i unicestwiają komórki tylko wtedy, kiedy jest to niezbędne? Wynika to z domenowej budowy tych enzymów. W zdrowej komórce kaspazy są obecne w formie nieaktywnych prekursorów nazywanych zymogenami (prokaspazami). Składają się one z dwóch podjednostek, małej o masie cząsteczkowej około 9 – 12 kDa i dużej – 17–20 kDa. Pomiędzy podjednostkami znajduje się niewielki łącznik, który prawdopodobnie zabezpiecza kaspazę przed autoaktywacją. W dużej podjednostce znajduje się domena katalityczna kaspazy, odpowiedzialna za jej enzymatyczne funkcje, zawierająca resztę cysteinową zawartą pomiędzy sekwencją aminokwasów Gln-Ala-Cys-X-Gly w łańcuchu polipeptydowym. Dodatkowo na N-końcu (koniec aminowy łańcucha polipeptydowego każdego białka) cząsteczki enzymu, przed domeną katalityczną, występuje prodomena, której długość wpływa na funkcję kaspaz i jest podstawą ich podziału na dwie grupy. Kaspazy z długą prodomeną zawierającą regiony odpowiedzialne za interakcję białko-białko (kaspazy z innym białkiem), tak zwane domeny śmierci, jak CARD (ang. *Caspase Activation and Recruitment Domain*) czy DED (*Death Effector Domain*) nazywamy inicjatorowymi. Długie prodomeny wraz z ich „odcinkami śmierci” są niezbędne podczas aktywacji kaspaz, ponieważ służą do tworzenia kompleksów z białkami, które tę aktywację rozpoczynają. Natomiast kaspazy posiadające w swojej strukturze krótką prodomenę określa się mianem efektorowych. Aktywacja kaspaz efektorowych jest już zależna tylko od działania kaspaz inicjatorowych, ponieważ proteolitycznie tną one enzymy wykonawcze, kaskadowo uruchamiając ich funkcjonowanie w komórce. Kaspazy inicjatorowe uczestniczą w początkowych etapach apoptozy i mają na celu amplifikację sygnału śmierci i kaskadową aktywację kaspaz efektorowych. Te ostatnie natomiast, raz aktywowane, w szybkim tempie proteolitycznie degradują składniki komórki. W komórkach ssaków za kaspazy inicjujące i wzmacniające procesy apoptotyczne (z długą prodomeną) uznaje się kaspazę-2, -8, -9 i 10, a ostatecznymi wykonawcami śmierci komórek są kaspazy-3, -6 oraz -7 (z krótką prodomeną).

Po otrzymaniu przez komórkę sygnału do uruchomienia programowanej śmierci, zymogeny kaspaz

(prokaspazy) ulegają aktywacji, co skutkuje przecięciem łącznika pomiędzy podjednostką małą i dużą, a często także utratą prodomeny. Rozdzielone podjednostki pochodzące z dwóch zymogenów łączą się, tworząc aktywną formę kaspazy – tetramer zbudowany z dwóch małych i dwóch dużych podjednostek. Są one względem siebie ułożone w taki sposób, że dwa centra aktywne enzymu (zawarte w dużych podjednostkach) zwrócone są na zewnątrz cząsteczki i leżą po przeciwnych jej stronach, usytuowane w szczelinach utworzonych przez obie podjednostki (ryc. 1). Taka postać aktywnego enzymu, z dwoma centrami sprawującymi niezależnie od siebie funkcje katalityczne, umożliwia mu efektywną proteolizę białek komórkowych.



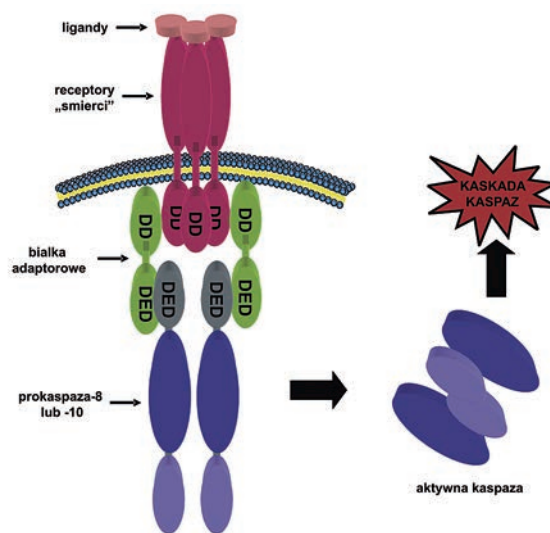
Ryc. 1. Budowa kaspaz oraz schemat powstawania aktywnego tetramery. W komórkach kaspazy występują w postaci nieaktywnych zymogenów (prokaspaz) zbudowanych z: podjednostki dużej zawierającej domenę katalityczną, podjednostki małej oraz prodomeny. Ich aktywacja przebiega poprzez autoproteolizę lub proteolizę przez inne kaspazy prowadzące do rozdzielenia dużej i małej podjednostki oraz usunięcia prodomeny. Tworzenie aktywnego heterotetramery enzymu przebiega poprzez łączenie się dwóch podjednostek dużych i dwóch małych niezależnych zymogenów.

Aktywacja kaskady programowanej śmierci komórkowej

Kaspazy działają kaskadowo i stanowią same dla siebie substraty, więc uruchomienie jednego enzymu powoduje w efekcie masową aktywację pozostałych kaspaz danego szlaku apoptotycznego. Forma aktywna kaspazy może powstać w wyniku autoaktywacji (autoproteolizy) lub proteolizy przez inną funkcjonalną kaspazę. Kaskada rozpoczyna się od autoproteolizy zymogenów kaspaz inicjatorowych i może przebiegać dwoma drogami w zależności od czynnika wywołującego śmierć komórki: szlakiem zewnętrznopochodnym lub wewnętrznopochodnym.

Zewnętrzne pochodna indukcja kaspaz jest reakcją komórki na sygnały indukujące apoptozę pochodzące ze środowiska zewnątrzkomórkowego. Zapoczątkowywana jest przez przyłączenie odpowiednich cząstek

(ligandów) do „receptorów śmierci” obecnych w błonie komórkowej. Należą do nich receptory z nadrodziny czynnika martwicy nowotworów TNF (ang. *Tumour-Necrosis Factor*) jak: CD-95, TRAIL-R1, TRAIL-R2, TNF-R1, TNF-R2. Receptory te są wbudowanymi w błonę komórkową specyficznymi białkami, których zewnątrzkomórkowe regiony odpowiedzialne są za rozpoznanie właściwego dla nich liganda. W części cytoplazmatycznej tego białka umieszczonej wewnątrz komórki, występuje zbudowana z 80–90 aminokwasów, domena śmierci DD (ang. *Death Domain*). Związanie liganda z receptorem jest sygnałem do trimeryzacji, czyli łączenia trzech sąsiadujących ze sobą receptorów, po której następuje przyłączenie do domen śmierci białek adaptorowych takich jak: FADD, TRADD czy RIP. Białka te także zawierają domenę DD, którą niczym pasujące puzzle wiążą się z domenami śmierci receptorów, oraz domenę DED, przez którą łączą się z homologicznym regionem występującym w prodome nie niektórych nieaktywnych kaspaz (np. kaspazy-8 czy -10). Utworzony w ten sposób kompleks białkowy złożony z trzech receptorów, białek adaptorowych i cząsteczek prokaspazy-8 lub -10 określa się jako DISC (ang. *Death-inducing Signaling Complex*). W kompleksie tym, na skutek autoproteolizy związanej z lokalnym wzrostem stężenia enzymów dochodzi do przekształcenia zymogenu w aktywną formę inicjującą kaspazy-8 lub -10, której celem jest uruchomienie enzymów wykonawczych takich jak kaspaza-3, -6 i -7 (ryc.2).



Ryc. 2. Schemat zewnątrzpochodnego szlaku aktywacji kaspaz. Receptory śmierci obecne w błonie komórkowej, po związaniu liganda, ulegają trimeryzacji i wiążą białka adaptorowe. Prokaspaza-8 lub -10 łączy się z białkami adaptorowymi tworząc podbłonowy kompleks DISC. Wewnątrz kompleksu cząsteczki prokaspaz ulegają autoaktywacji i uruchamiają kaskadę apoptotycznej proteolizy.

Drugą poznana drogą aktywacji kaskady enzymów degradujących komórkę w trakcie apoptozy jest

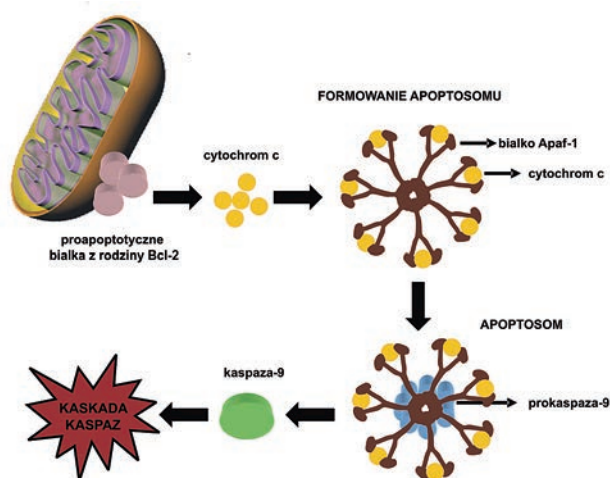
szlak nazywany wewnątrzpochodnym, ponieważ jest reakcją na uszkodzenia we wnętrzu samej komórki. Nieodwracalne zniszczenia DNA, wzrost poziomu wolnych rodników czy wolnych jonów wapnia w cytoplazmie jest pierwszym sygnałem alarmowym dla komórki mówiącym, że jej obecność stanowi zagrożenie dla całego organizmu. Wówczas, pod wpływem białek z rodziny Bcl-2, wszechstronnych, hamujących bądź stymulujących regulatorów śmierci komórkowej, dochodzi do uwolnienia cytochromu c z wnętrza mitochondriów – centrów energetycznych komórek. Białka z rodziny Bcl-2 gromadzą się przy błonach mitochondrialnych, tworząc agregaty i kanały zwane porami zmiany przepuszczalności, które powodują utratę szczelności błon mitochondrialnych i wypływ wielu białek i jonów z mitochondriów. Wśród tych białek, oprócz wspomnianego cytochromu c, znajdują się również inne cząsteczki wspomagające proces apoptotyczny, jak: AIF (*Apoptosis Inducing Factor*), Smac/Diablo, OmiHtrA2 oraz zlokalizowane w mitochondriach prokaspazy-2, -3, -9. Wpływ cytochromu c umożliwia jego wiązanie się z obecnym w cytoplazmie białkiem Apaf-1 (*Apoptotic Protease Activating Factor-1*), które następnie przyłącza cząsteczki stanowiące źródło energii - ATP lub dATP. Tak złożony kompleks białek tworzy strukturę nazywaną apoptosomem. Jego funkcją jest rekrutowanie zymogenów kaspazy-9, zawierającej w swojej prodomeinie regiony umożliwiające wiązanie CARD (ryc. 3). Zebrane razem nieaktywne formy enzymu ulegają

w apoptosomie autoproteolizie, tracą prodomenę i dzielą na dwie podjednostki. Następnie dwie podjednostki duże i dwie małe z różnych zymogenów łączą się w pary, tworząc aktywny czterodomenowy enzym. Bezpośrednim substratem aktywowanej kaspazy-9 jest główny enzym wykonawczy apoptozy kaspaza-3.

Oba szlaki aktywacji kaspaz mogą indukować degradację komórek działając osobno lub równolegle. Szlak receptorowy często jest ostatecznie wspomagany przez drogę mitochondrialną i odwrotnie. Tworzenie apoptosomu w szlaku wewnętrznym prawdopodobnie uwrażliwia komórki na działanie ligandów niosących sygnał do apoptozy. Wiadomo, że proces śmierci komórek pozbawiony etapu tworzenia apoptosomu przebiega z dużo mniejszą wydajnością w aktywacji kaspaz.

Kaspazy pod kontrolą

Zdrowe komórki i takie, które nie powinny być eliminowane wykształciły mechanizmy mające na celu zablokowanie nieuzasadnionej aktywacji bądź działania kaspaz. Te apoptotyczne proteazy cysteinowe są kontrolowane za pomocą trzech sposobów: ścisłej regulacji aktywacji, różnej lokalizacji w stosunku do substratów oraz inhibicji przez wiążące się z nimi białka. Utrzymywanie w komórce kompletnie zsyntetyzowanych enzymów w postaci nieaktywnych zymogenów, choć z jednej strony może wydawać się niebezpieczne, to jednak z drugiej, umożliwia ich szybkie uruchomienie wtedy, kiedy jest to konieczne. Jak już wcześniej wspomniano, aktywacja prekursorów kaspaz inicjatorowych jest procesem skomplikowanym i wymaga współdziałania wielu białek regulatorowych i proapoptotycznych. Złożoność procesów w tym przypadku jest bardzo korzystna, ponieważ zapobiega zgubnym efektom wynikającym z przypadkowego błędu w jednym ze szlaków przekazywania sygnału śmierci. Regulacja kaspaz odbywa się również poprzez zlokalizowanie ich w cytoplazmie komórki z dala od substratów. Jako że substratami kaspaz są również inne kaspazy, które na zasadzie proteolizy ulegają aktywacji, różne ich usytuowanie chroni komórkę przed rozpoczęciem tej kaskady enzymatycznej. W apoptotycznej komórce kaspazy przemieszczają się do miejsc występowania swoich białek docelowych. Ostatnią formą kontroli nad kaspazami jest obecność w cytoplazmie białek hamujących ich aktywację i funkcje należących do grupy IAP (ang. *Inhibitory Apoptosis Proteins*). Białka te w swej budowie zawierają, od jednej do trzech (każda złożona z 65–80 reszt aminokwasowych), specjalnych domen BIR (ang. *Baculoviral IAP-like Repeats*). Poprzez te domeny IAP mogą wiązać się



Ryc. 3. Schemat wewnątrzpochodnej drogi aktywacji kaspaz inicjatorowych. Otrzymanie sygnału do apoptozy powoduje tworzenie kanałów w błonach mitochondrialnych i uwolnienie z wnętrza mitochondriów czynników proapoptotycznych, prokaspaz oraz cytochromu c. W cytoplazmie rozpoczyna się proces formowania apoptosomu. Cytochrom c łączy się z cytoplazmatycznym białkiem Apaf-1 po czym następuje oligomeryzacja takiego kompleksu. Powstaje heptameryczna struktura, do której wiążą się cząsteczki prokaspazy-9. W apoptosomie cząsteczki prokaspazy-9 ulegają aktywacji na skutek autoproteolizy, zostają uwolnione i rozpoczynają kaskadę aktywacji enzymów wykonawczych apoptozy.

do proteaz cysteinowych, uniemożliwiając im wiązanie się do substratu i jego proteolizę. Oznacza to, że inhibitory IAP stale współzawodniczą z substratami o miejsce wiązania z centrum aktywnym kaspaz. Jeśli komórka jest prawidłowa, wówczas poziom inhibitorów IAP jest na tyle wysoki, że wygrywają one to współzawodnictwo i kaspazy pozostają nieaktywne. Dotychczas dowiedziono, że białka IAP mogą blokować aktywność kaspaz wykonawczych-3 i -7 oraz inicjatorową kaspazę-9. Inhibicja ta zostaje zniesiona po indukcji programowanej śmierci pod wpływem czynników proapoptotycznych, takich jak uwalniany z mitochondriów Smac/Diablo, który łącząc się z przedstawicielami rodziny IAP zapobiega ich interakcjom z proteazami cysteinowymi.

„Ofiary” proteaz cysteinowych

Zidentyfikowano już dziesiątki białek, względem których skierowana jest aktywność proteolityczna kaspaz apoptotycznych, a ich lista ciągle rośnie. Ze względu na kaskadowy charakter aktywacji tych enzymów, jedne – jeszcze nieaktywne – stanowią substraty dla innych już uruchomionych. Pierwszym opisanym poza prokaspazami substratem tych enzymów była polimeraza PARP (ang. *Poly-(ADP-ribose) Polymerase*) związana z naprawą uszkodzonego DNA w komórkach. Obecnie do cząsteczek procesowanych przez enzymy wykonawcze apoptozy zalicza się białka regulujące cykl komórkowy: cykliny oraz kinazy zależne od cyklina, a także liczne białka cytoszkieletu, w tym: aktynę, fodrynę, keratynę, gelsolinę oraz białka utrzymujące strukturę jądra komórkowego jak: laminy czy histony. Do wielkiej grupy substratów kaspaz zalicza się także białka związane z metabolizmem DNA i RNA: DNAzy, DNA-PK, endonukleazę CAD razem z jej inhibitorem ICAD oraz czynniki transkrypcyjne i inne białka zaangażowane w szlaki sygnalizacji komórkowej. W celu amplifikacji sygnału śmierci komórkowej kaspazy proteolizują także czynniki pro- i antyapoptotyczne: należące do rodziny Bcl-2 czy IAP.

Kaspazy a choroby

Kaspazy odpowiedzialne za przeprowadzenie programowanej śmierci komórki, zarówno apoptozy, jak również w niektórych przypadkach autofagii (samostrawienia komórki) oraz zaangażowane w funkcjonowanie układu odpornościowego odpowiedzialne są za patogenezę wielu chorób. Zalicza się do nich choroby

neurodegeneracyjne, zaburzenia funkcji układu immunologicznego, posocznice, nowotworzenie, zawały serca czy udary. Schorzenia te mogą być powodowane zarówno przez zbyt wysoką aktywność proteaz cysteinowych jak również ich niedobór. Przykładem szkodliwej nadaktywności jest udział kaspazy-1 w udarach. Próby zahamowania funkcji wszystkich enzymów z tej rodziny doprowadziły do znaczącego ograniczenia podudarowego uszkodzenia komórek nerwowych, a badania na zwierzętach pozbawionych funkcjonalnej kaspazy-1 lub -11 dowiodły, że zmniejsza się u nich ryzyko wystąpienia udarów. Zbyt wysoka aktywność kaspaz-1, -8 i -9 obserwowana jest również w chronicznych chorobach neurodegeneracyjnych, jak choroba Parkinsona, choroba Alzheimera czy płasawica Huntingtona. Przyczyny dysfunkcji proteaz cysteinowych w tych jednostkach chorobowych nie są jeszcze poznane i obecnie stanowią jeden z obiektów zainteresowania neurobiologów, ponieważ mogą stanowić potencjalny cel terapii tych schorzeń. Z kolei procesy nowotworowe, w przeciwieństwie do neurodegeneracji i udarów, są związane z obniżeniem bądź utratą aktywności poszczególnych kaspaz. Komórki uszkodzone, które potencjalnie mogą ulec transformacji nowotworowej, w normalnych warunkach otrzymują sygnał do rozpoczęcia programowanej śmierci. Jednak w wielu przypadkach proces ten nie zachodzi, prowadząc do powstania nowotworów, które są obecnie jedną z najczęściej diagnozowanych jednostek chorobowych u ludzi. Wiąże się to z wykształceniem przez transformowane komórki mechanizmów zabezpieczających je przed apoptozą, w tym także ograniczenia działania kaspaz. Wiele typów nowotworów wykazuje brak aktywności kaspazy-8, która rozpoczyna receptorowy szlak apoptotyczny i przekazuje sygnał indukujący śmierć, pochodzący od otaczających go komórek. Co więcej, komórki nowotworowe posiadają w swojej cytoplazmie wysoki poziom białkowych inhibitorów kaspaz - IAP, których nadmiar powodować może całkowitą blokadę funkcji proteaz apoptotycznych. Zjawisko to potwierdza się na tyle często, że poziom określonych białek należących do rodziny IAP może stanowić podstawę rokowania w danym przypadku choroby nowotworowej. Poznanie zarówno udziału kaspaz jak i przyczyn zaburzeń ich aktywności w tak trudnych do leczenia schorzeniach pozwoli na zastosowanie leków uruchamiających lub blokujących szlaki apoptotyczne z ominięciem uszkodzonych elementów. Modułacja aktywności proteaz cysteinowych może stanowić klucz do zrozumienia mechanizmów powstawania wspomnianych chorób, a także opracowania innowacyjnych terapii.