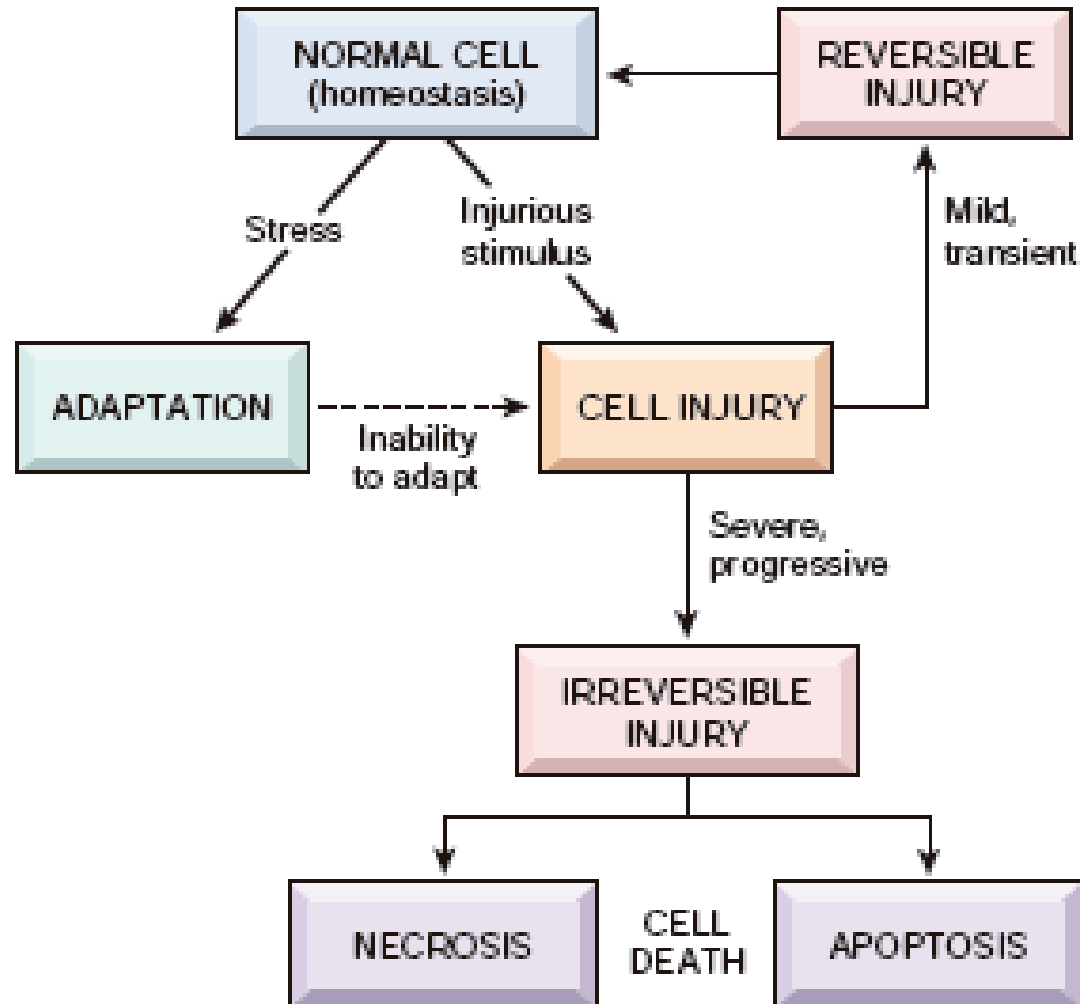


Mecanismos de Lesão e Morte celular - necrose e apoptose

IMT2000 - Princípios Essenciais de Bioquímica, Biologia Celular e Molecular, Patologia e Imunologia

Resposta celular ao estímulo / agressão



Exemplos de resposta celular

Adaptação

- Hipertensão Arterial
- Doença de Alzheimer

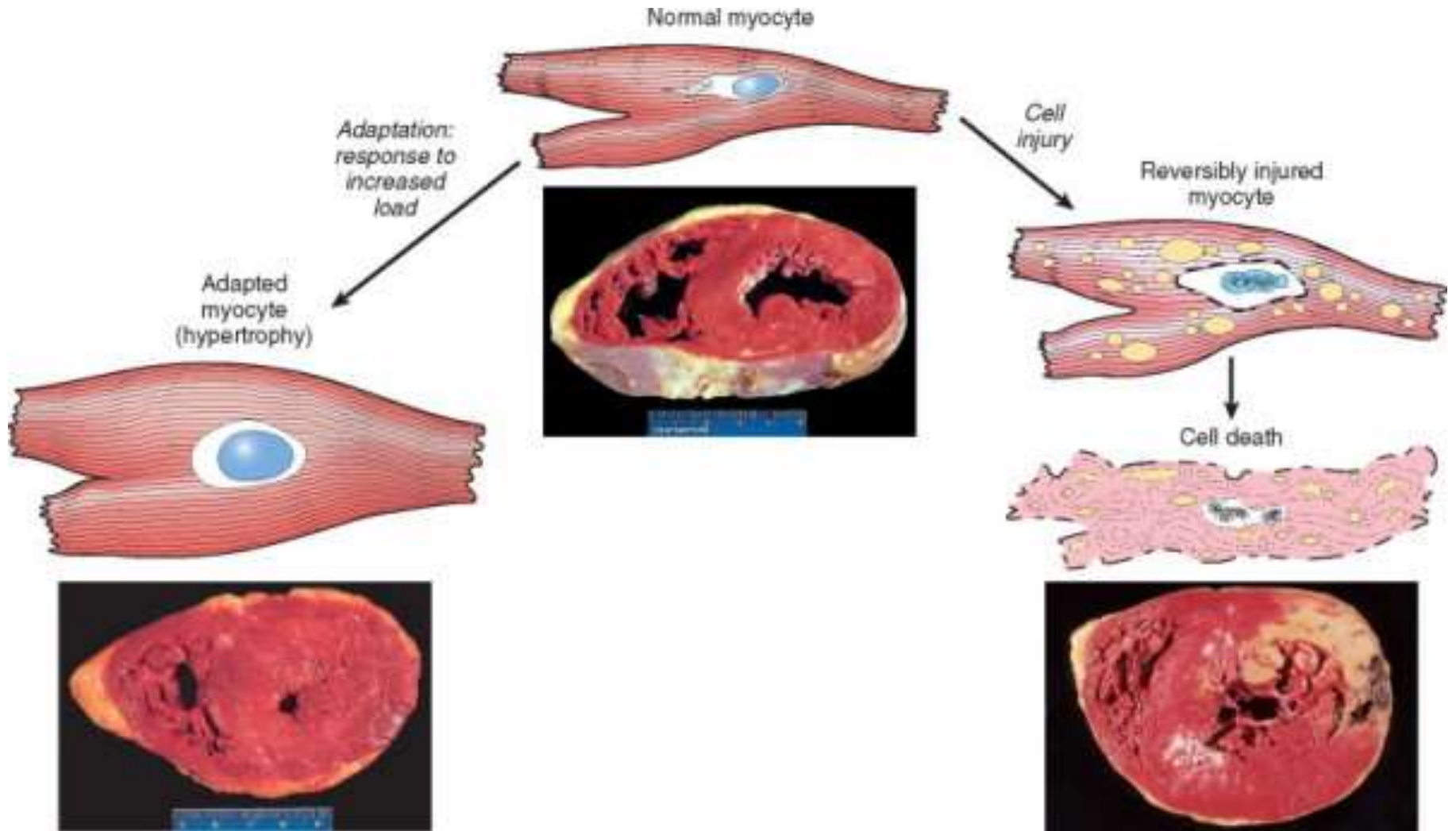
Lesão Reversível

- Hipóxia
- Acidente Isquêmico Transitório

Lesão Irreversível

- Hepatite Aguda
- Infarto agudo do miocárdio

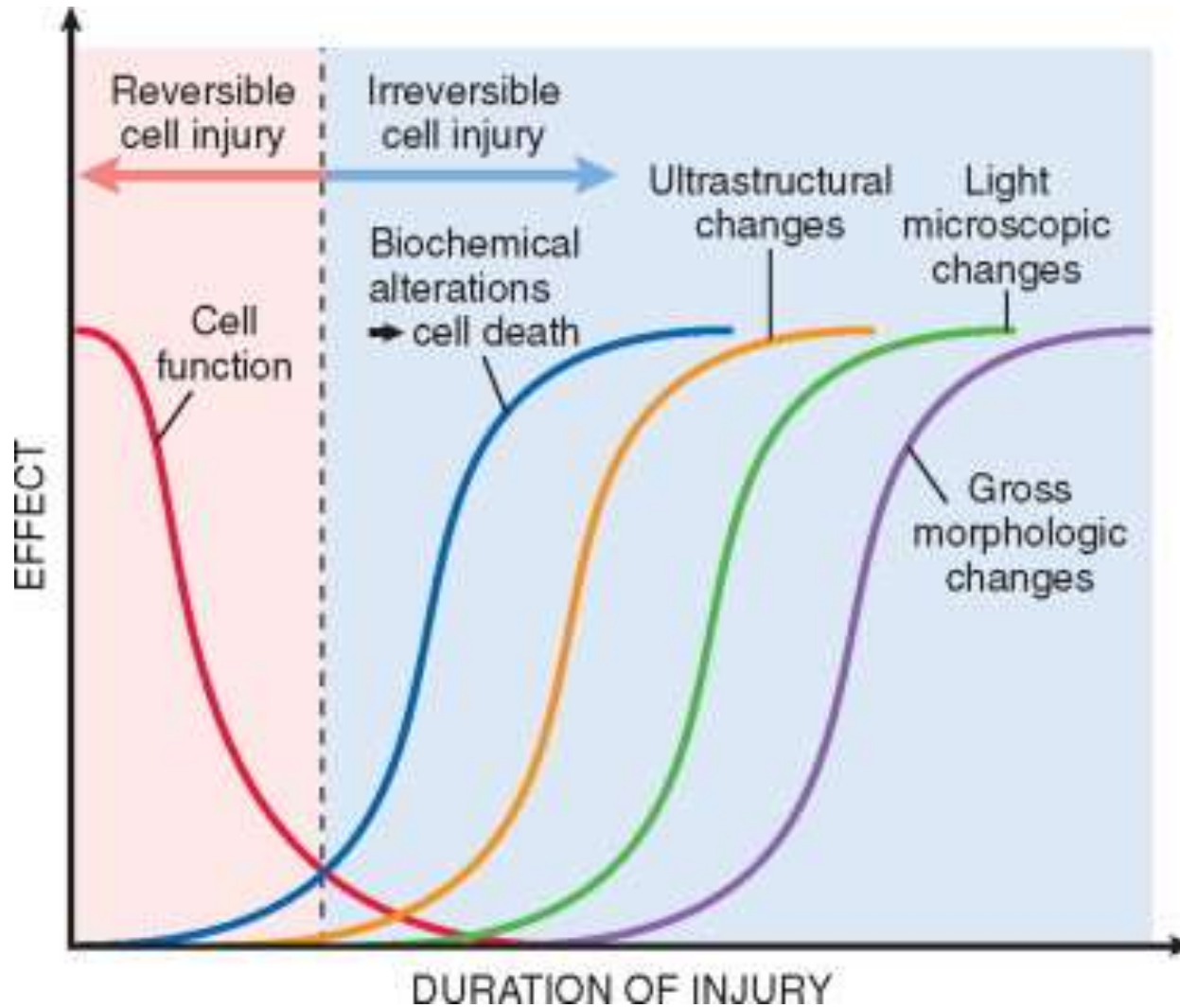
Resposta celular ao estímulo/agressão



Causas de lesão celular

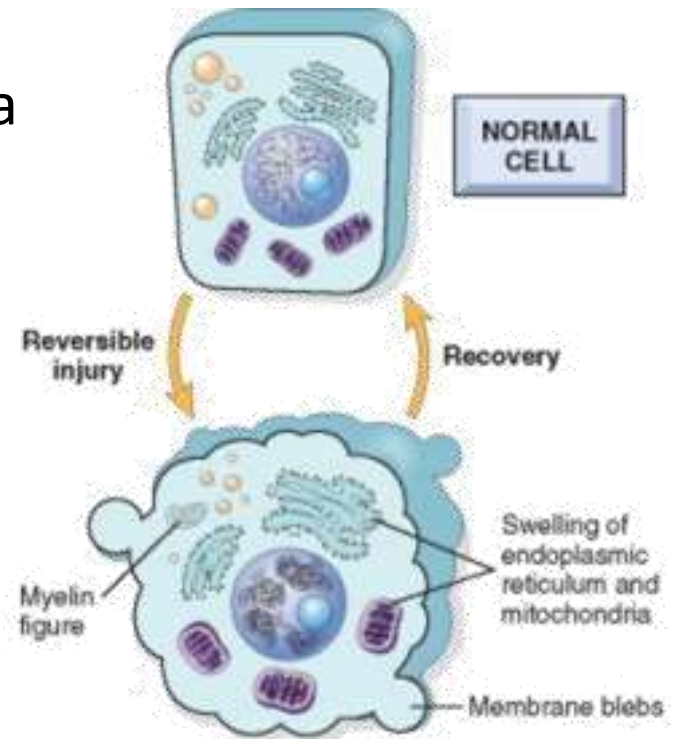
- Privação de Oxigênio
- Agentes físicos
- Agentes químicos e drogas
- Agentes Infeciosos
- Reações imunológicas
- Desarranjos genéticos
- Desbalanço nutricional

Lesão celular

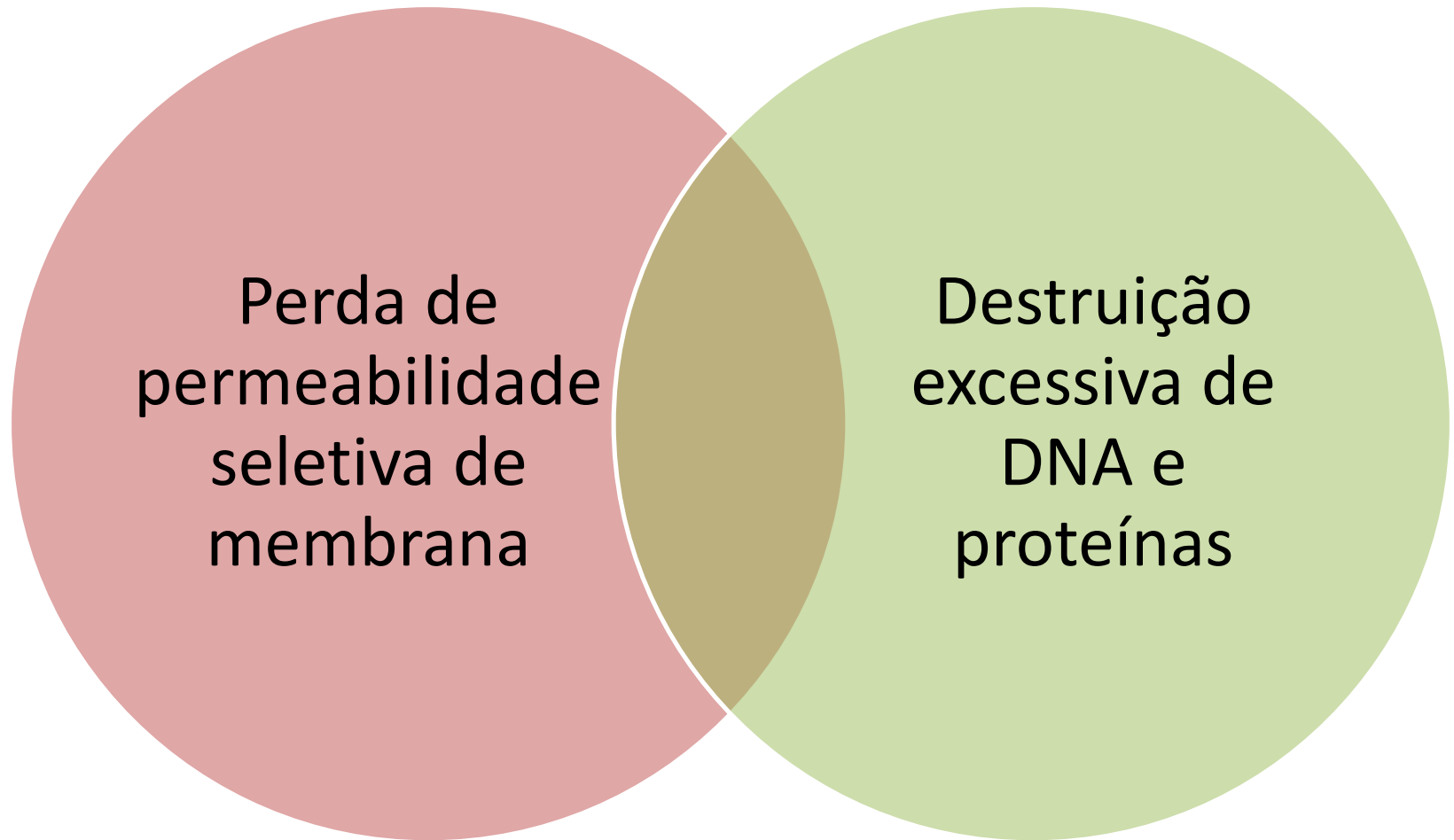


Lesão celular reversível

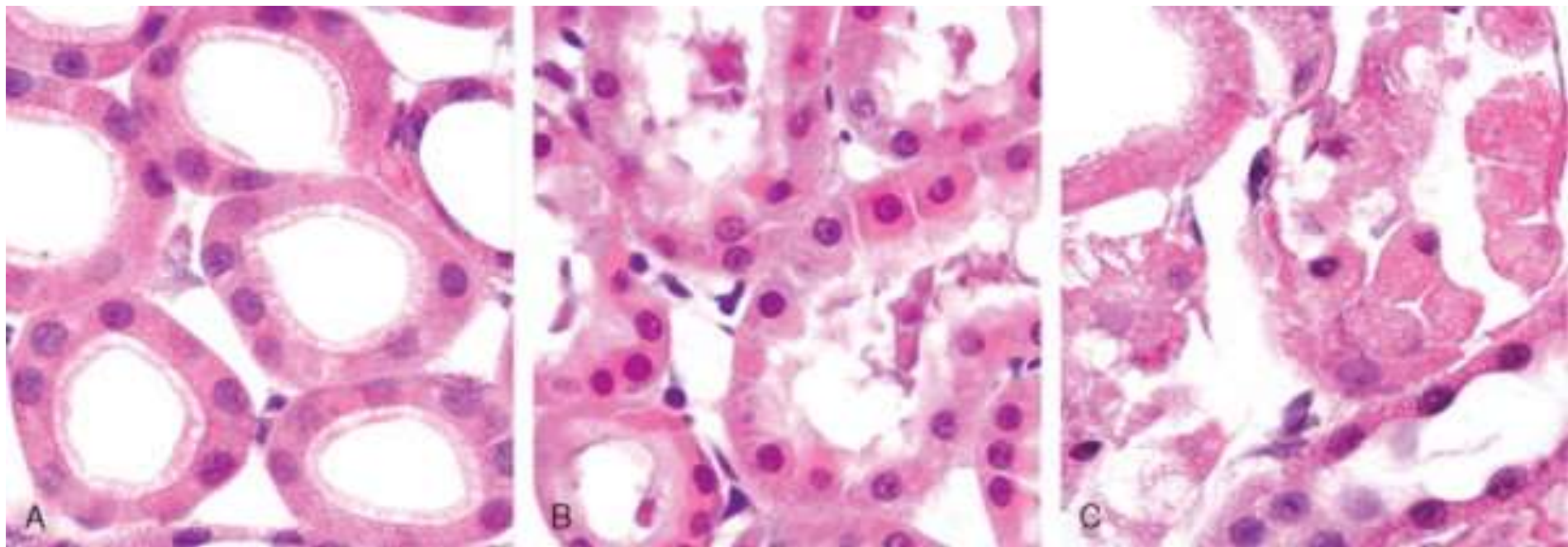
- Microscópico
 - Edema celular e alteração gordurosa
- Ultraestrutural
 - Alterações de membrana plasmática
 - “blebs, perda de microvilosidade, etc
 - Alterações mitocondriais
 - Edema e corpos amorfos
 - Dilatação do Retículo Endoplasmático
 - Desligamento dos polissomos
 - Alterações nucleares
 - Desagregação de elementos fibrilares e granulares



Lesão celular – critérios de irreversibilidade

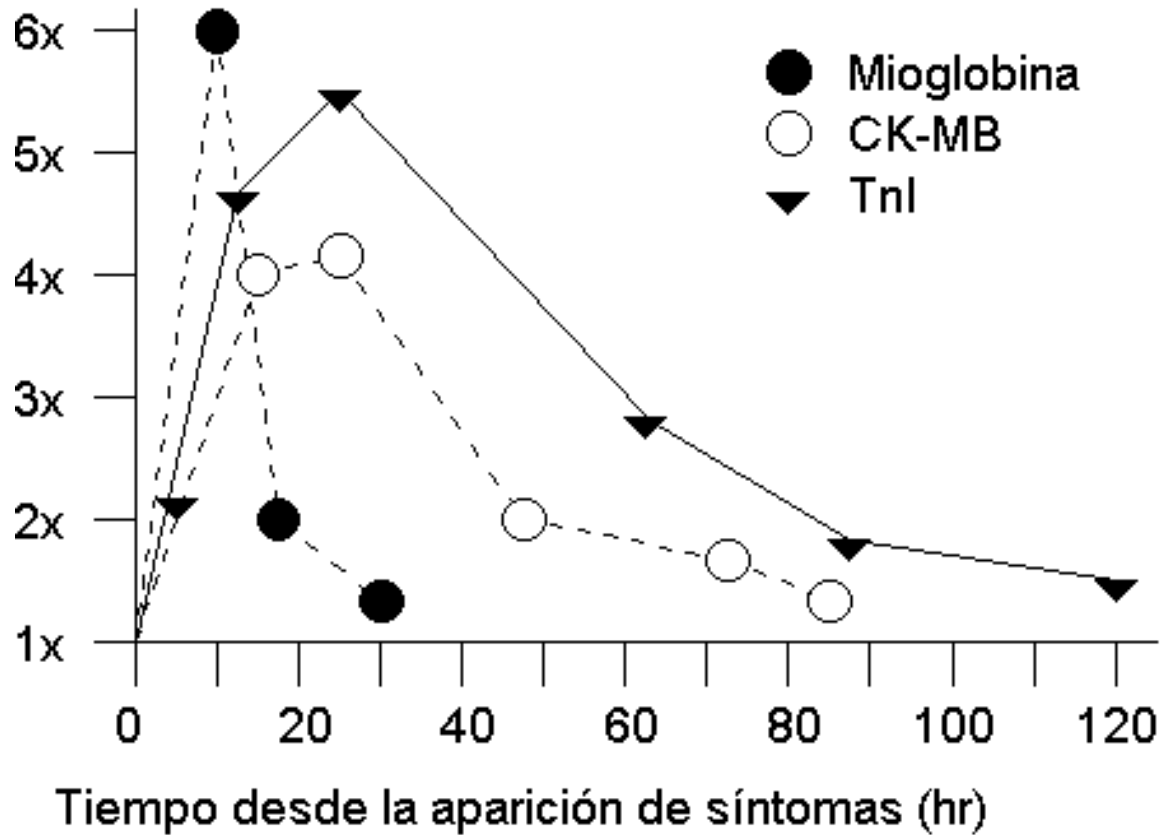


Lesão Celular

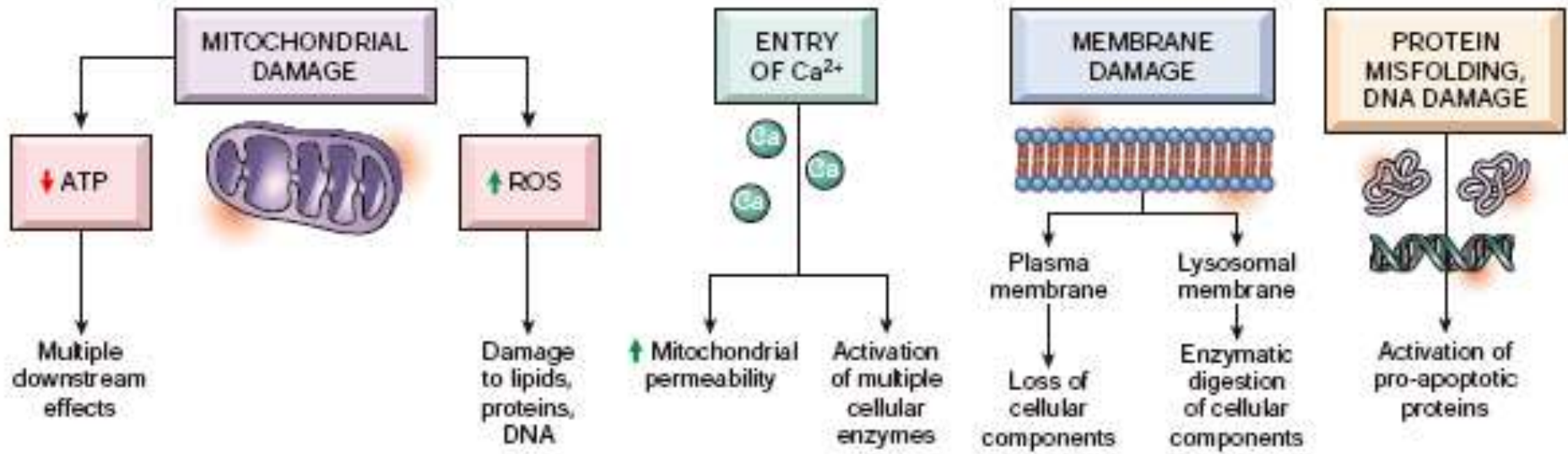


Robbins, Pathologic basis of disease, 9th edition

Lesão Celular – Aplicação clínica



Lesão Celular – Mecanismos



Lesão Celular – Mecanismos



↓ Oxidative phosphorylation

↓ ATP

↓ Na^+ pump

↑ Influx of Ca^{2+} , H_2O , and Na^+
↑ Efflux of K^+

ER swelling
Cellular swelling
Loss of microvilli
Blebs

↑ Anaerobic glycolysis

↓ Glycogen ↑ Lactic acid → ↓ pH

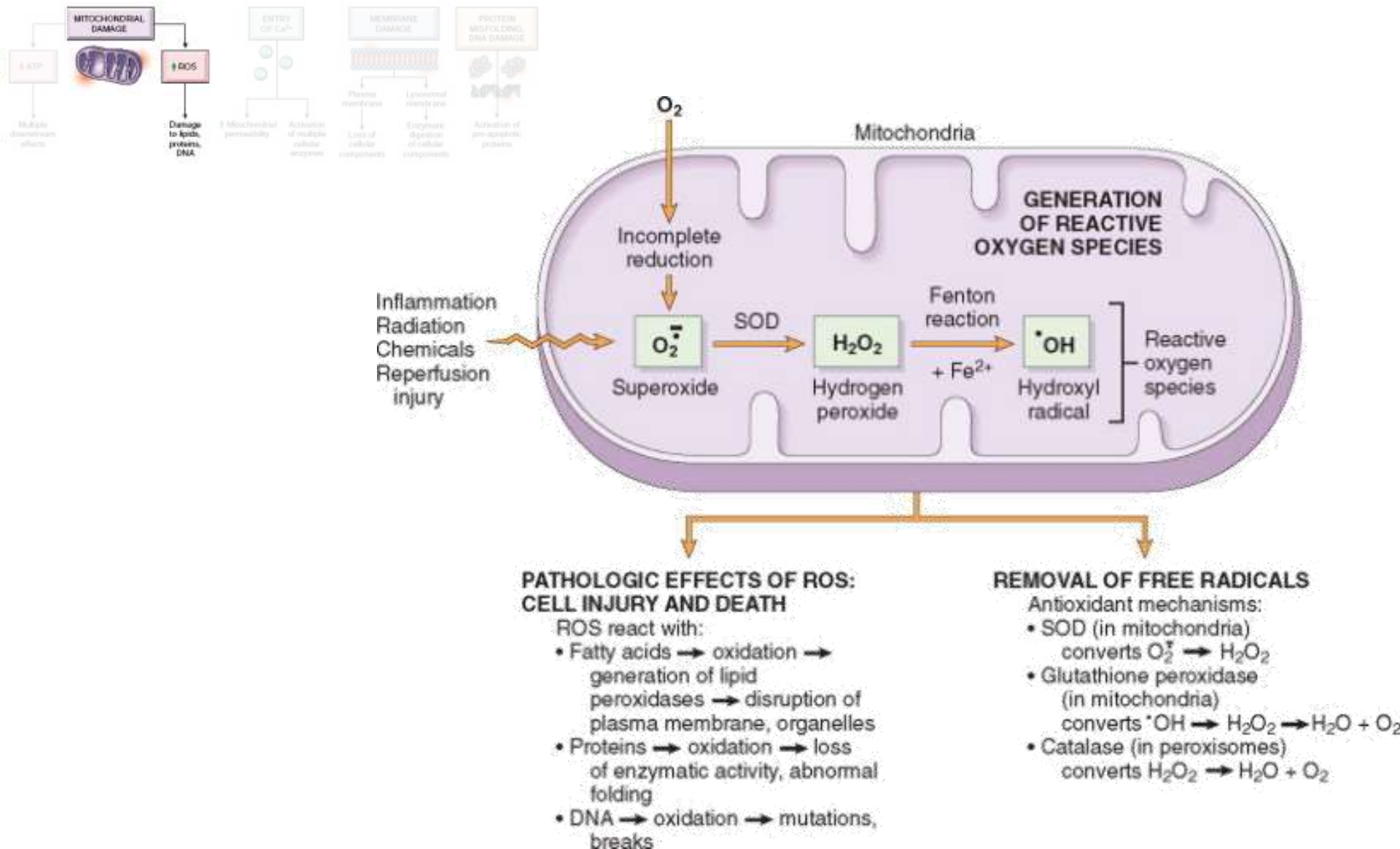


Clumping of nuclear chromatin

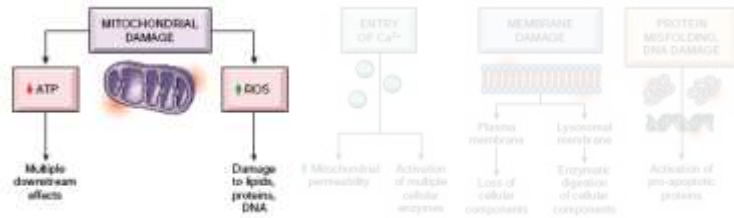
Detachment of ribosomes

↓ Protein synthesis

Lesão Celular – Mecanismos

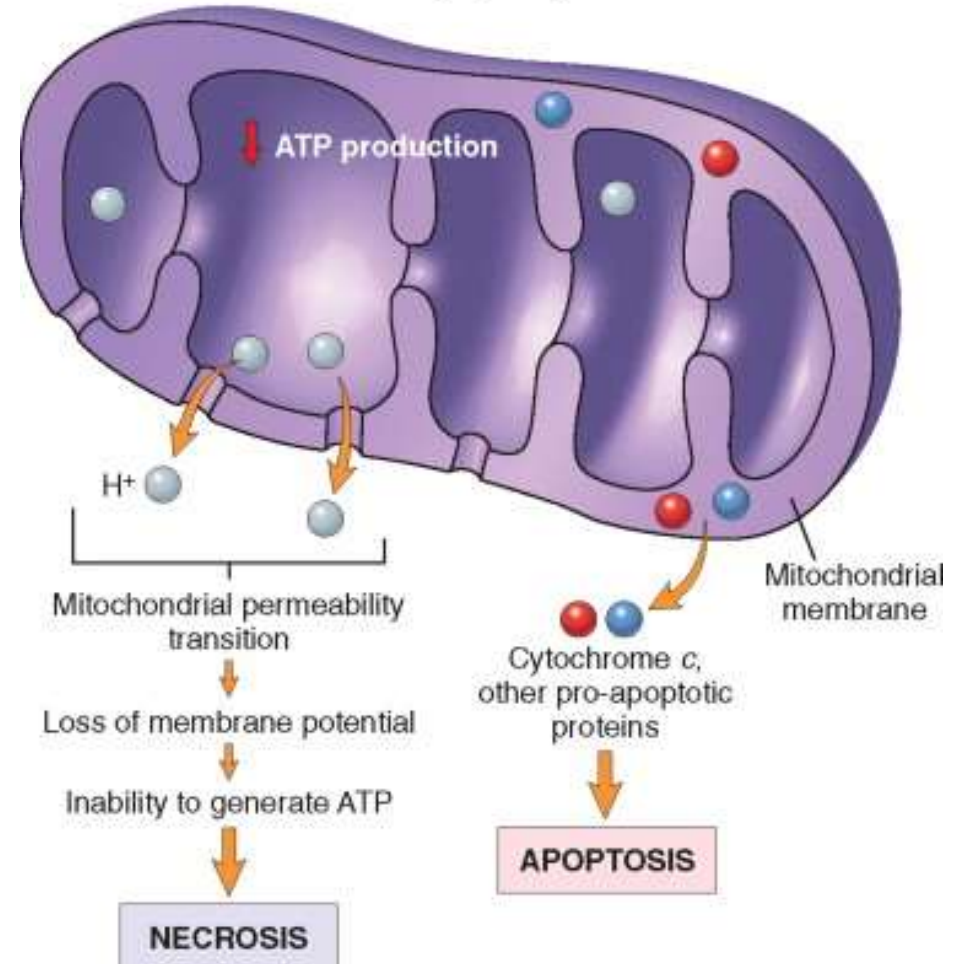


Lesão Celular – Mecanismos

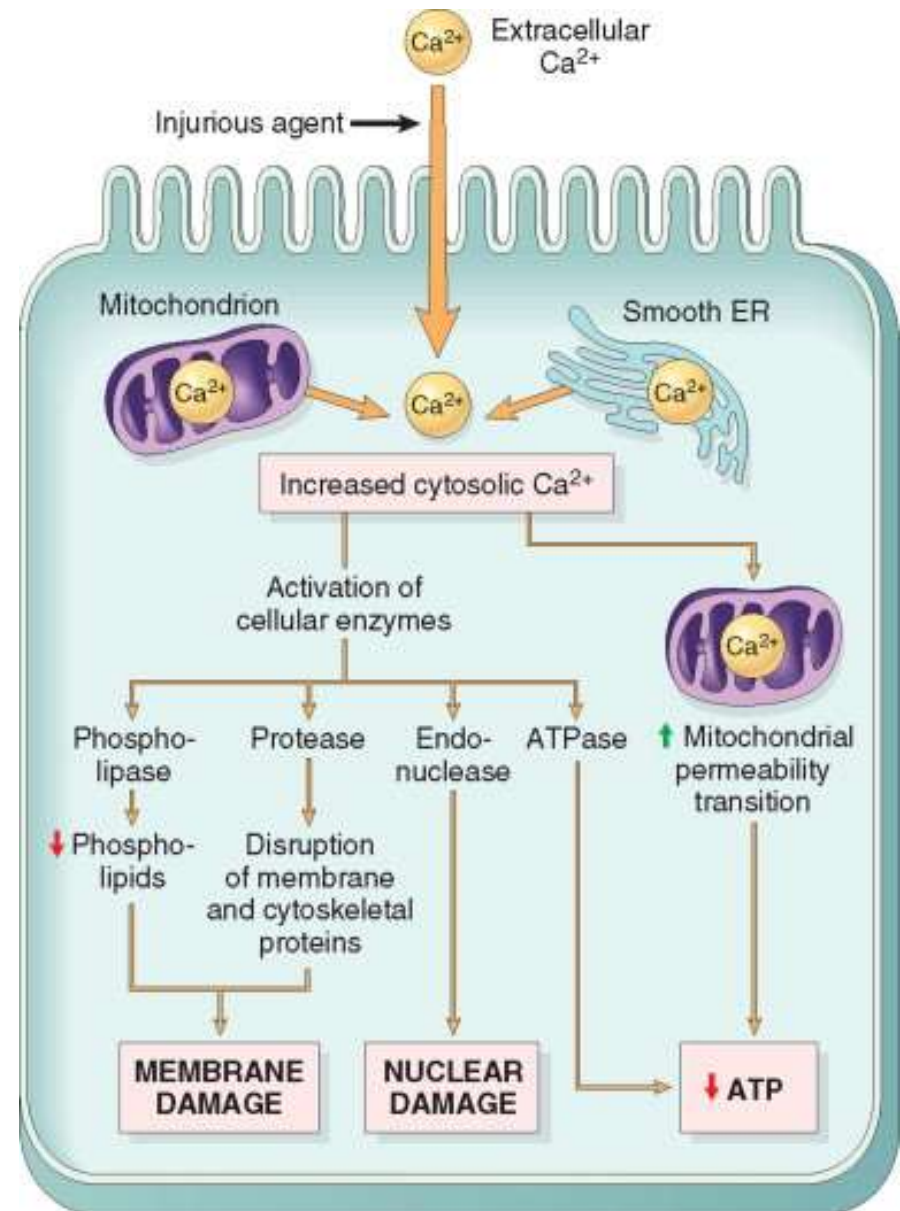
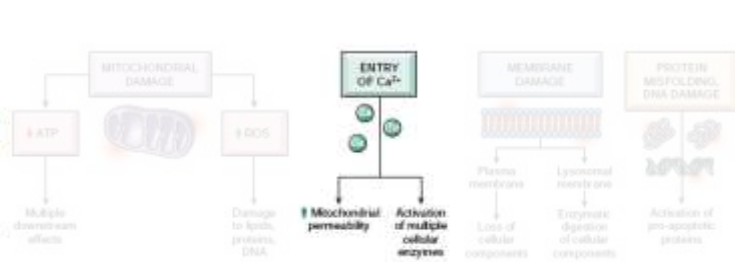


- Poro de Permeabilidade
 - Ciclofilina D
 - Ação da Ciclosporina

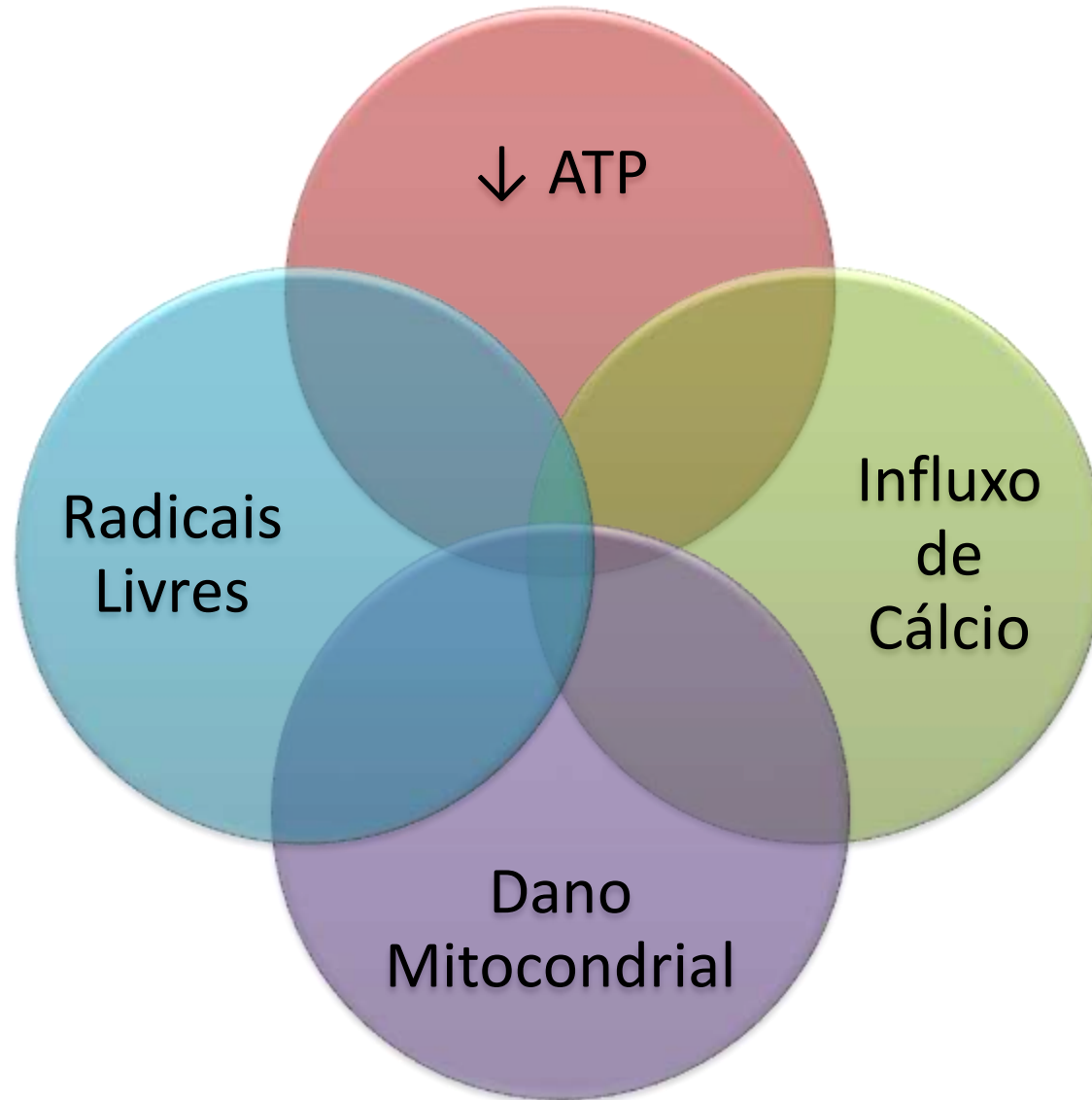
Increased cytosolic Ca^{2+} ,
reactive oxygen species (oxidative stress),
lipid peroxidation
↓
Mitochondrial injury or dysfunction



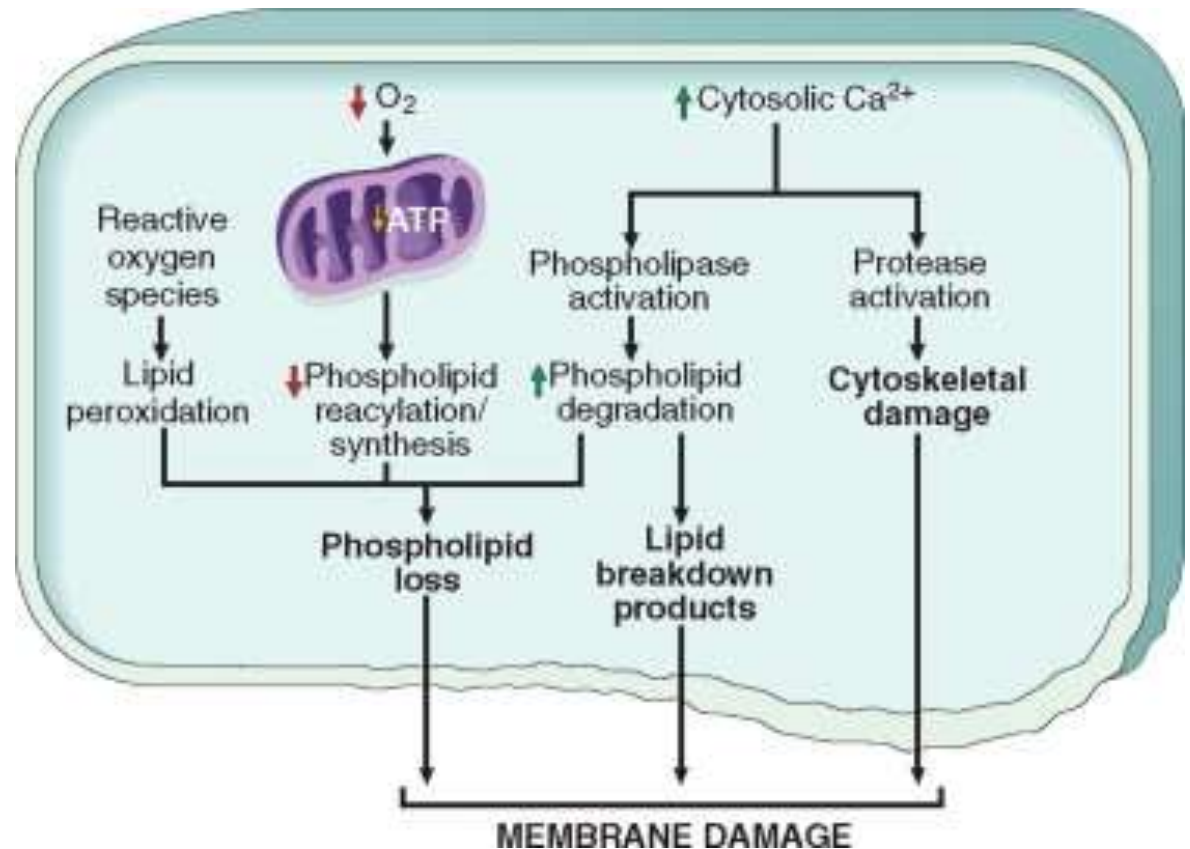
Lesão Celular – Mecanismos



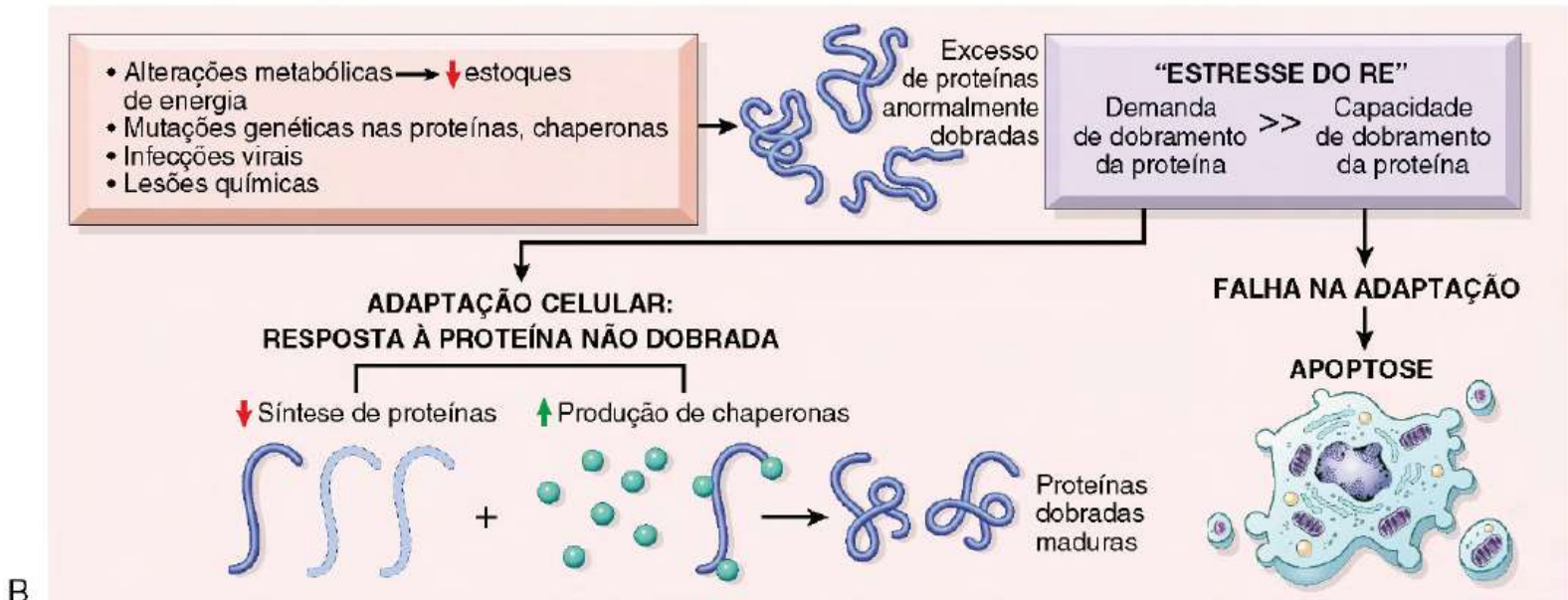
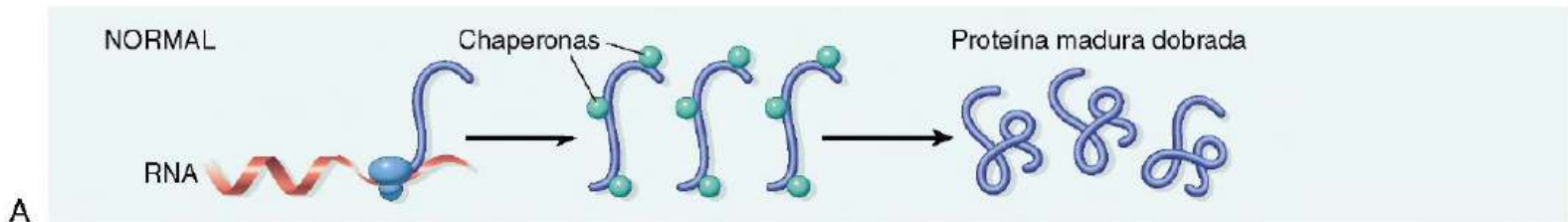
Lesão Celular – Mecanismos



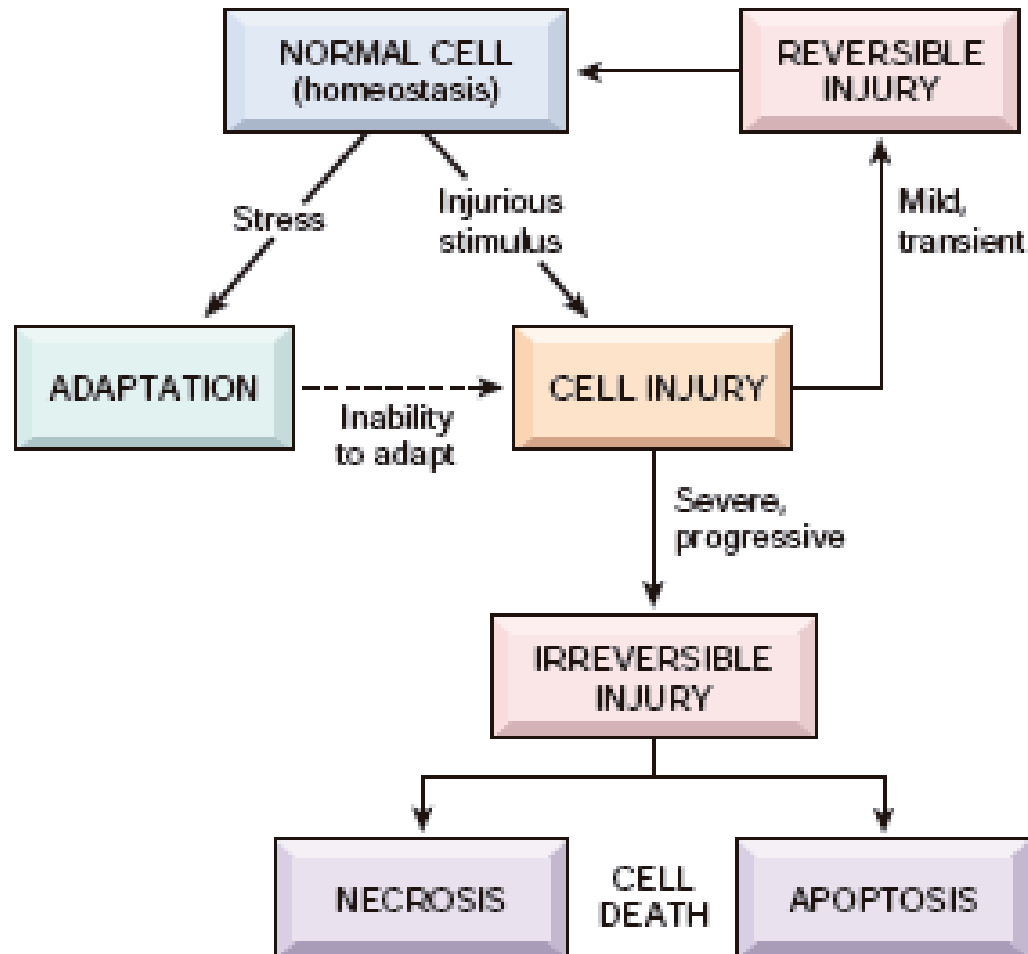
Lesão Celular – Mecanismos



Lesão Celular – Mecanismos



Lesão celular

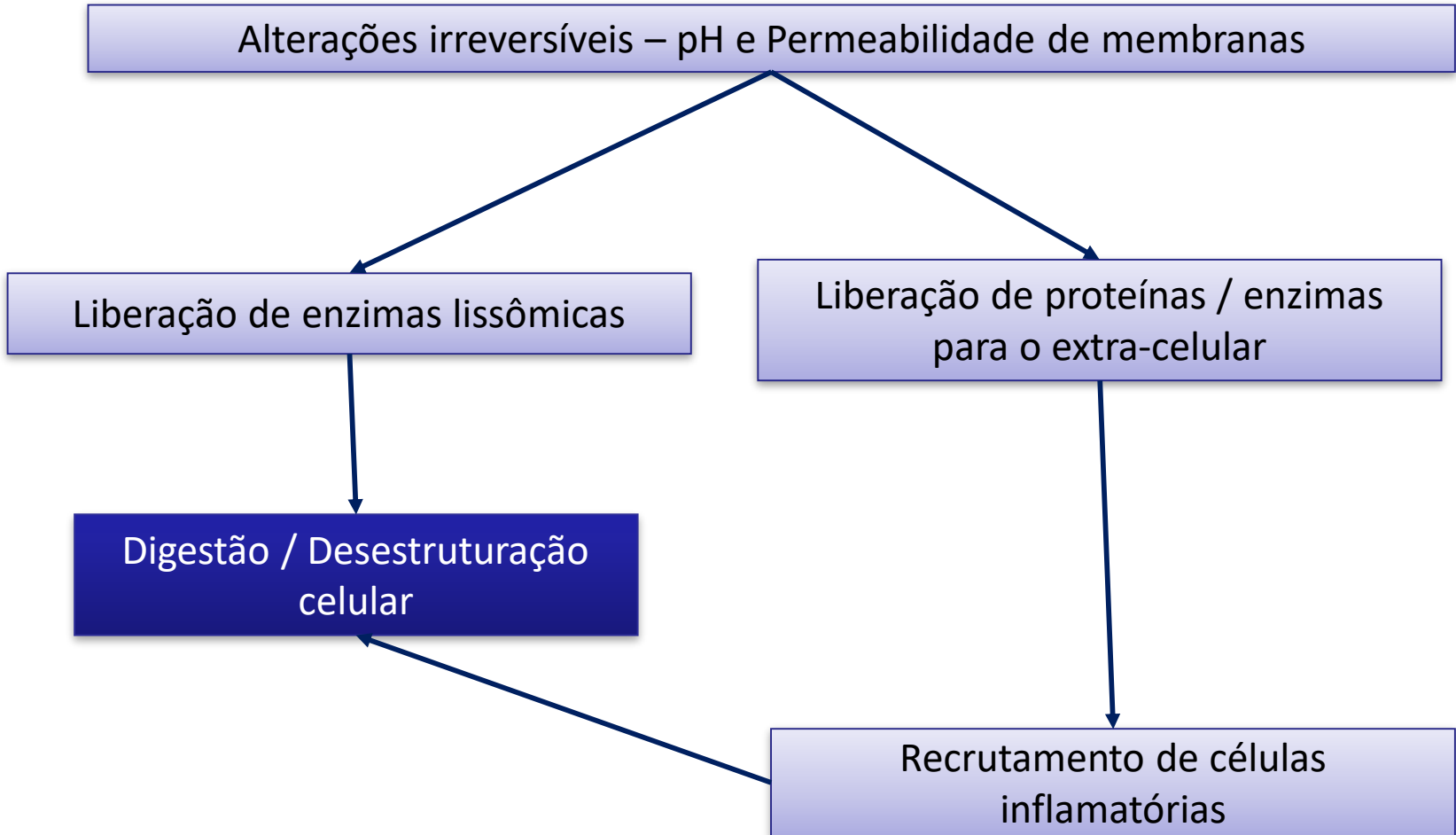


Necrose x Apoptose

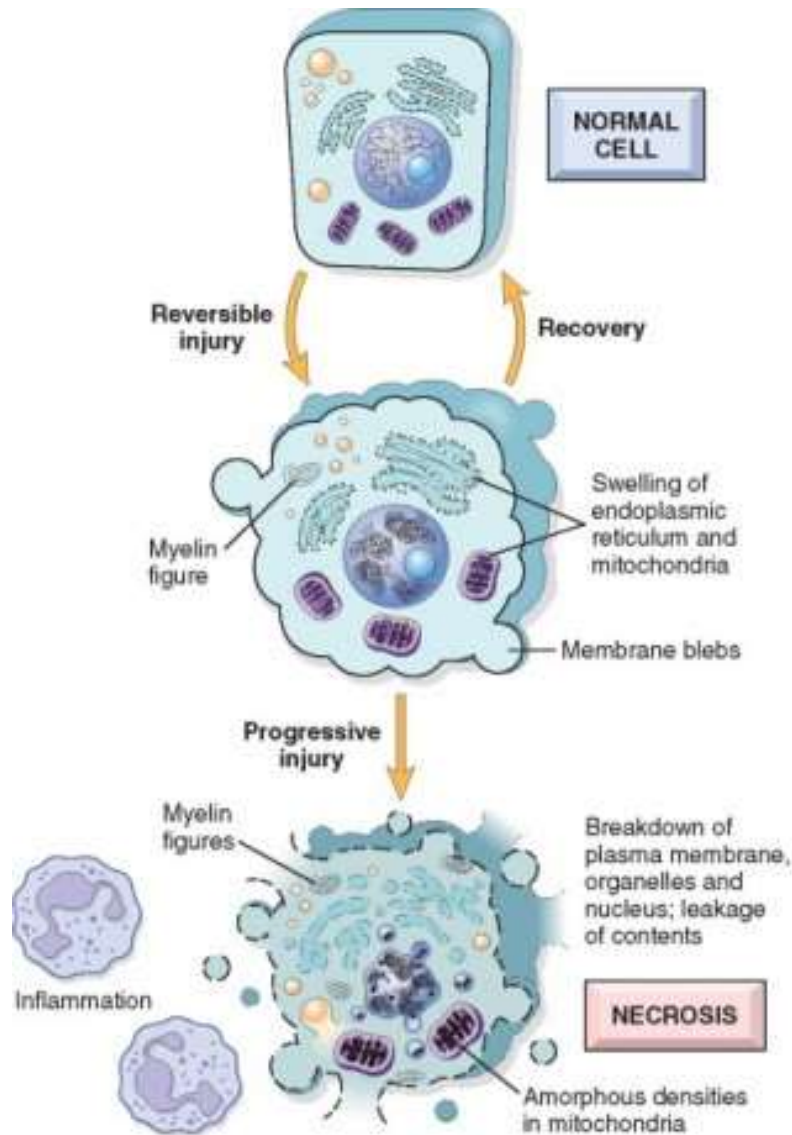
- **NECROSE:**
 - Processo de desestruturação de proteínas intracelulares e digestão enzimática de células que já apresentam dano letal!

- **APOPTOSE:**
 - Morte celular programada através da ativação enzimática que desencadeia mecanismos que culminam com um dano letal!

Necrose

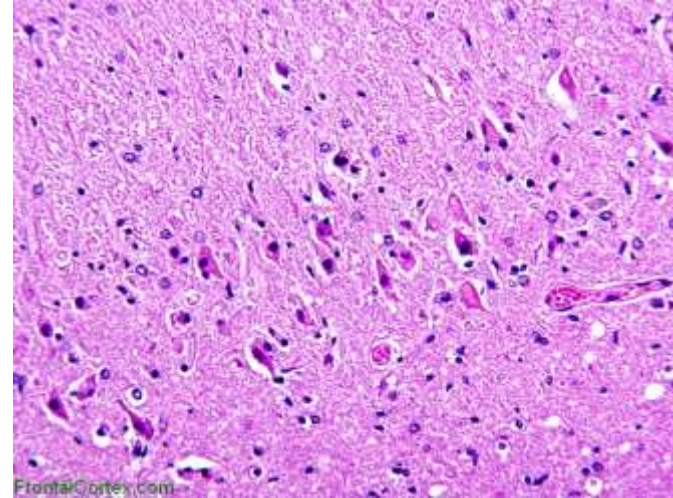
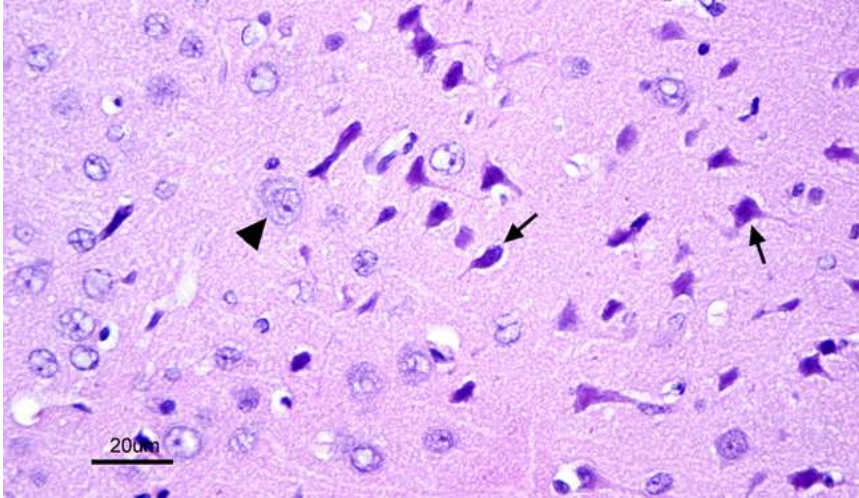


Necrose

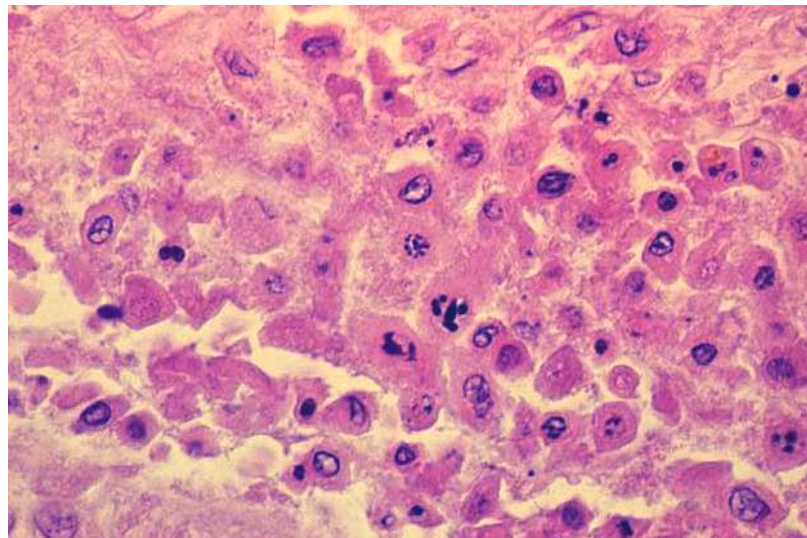


Necrose - Morfologia

- Eosinofilia – perda RNA / desnaturação protéica

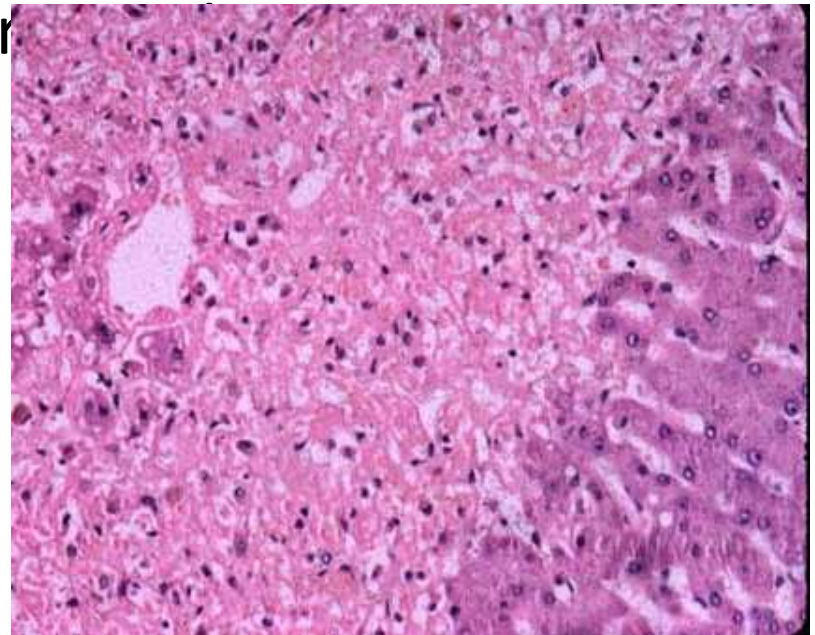
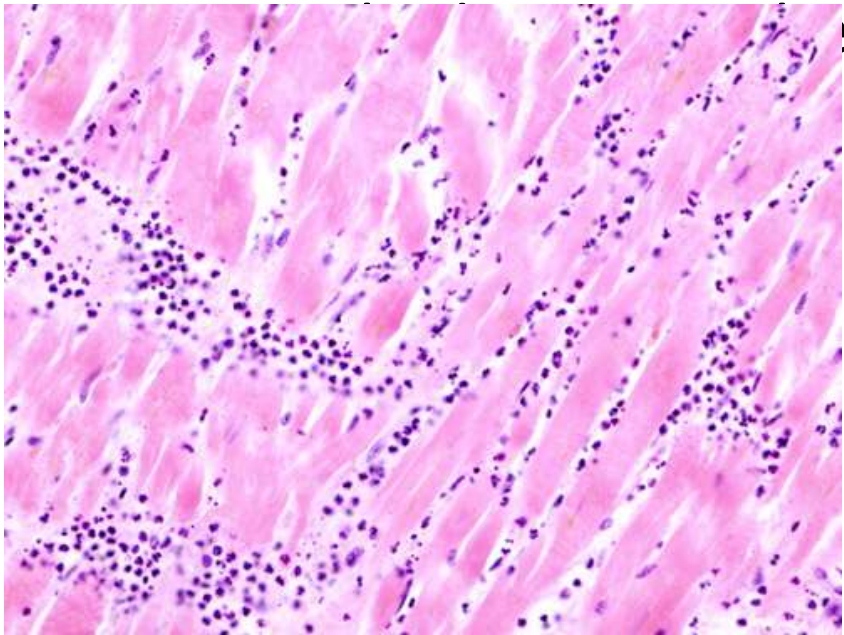


- Picnose e Cariorexis



Necrose – Tipos

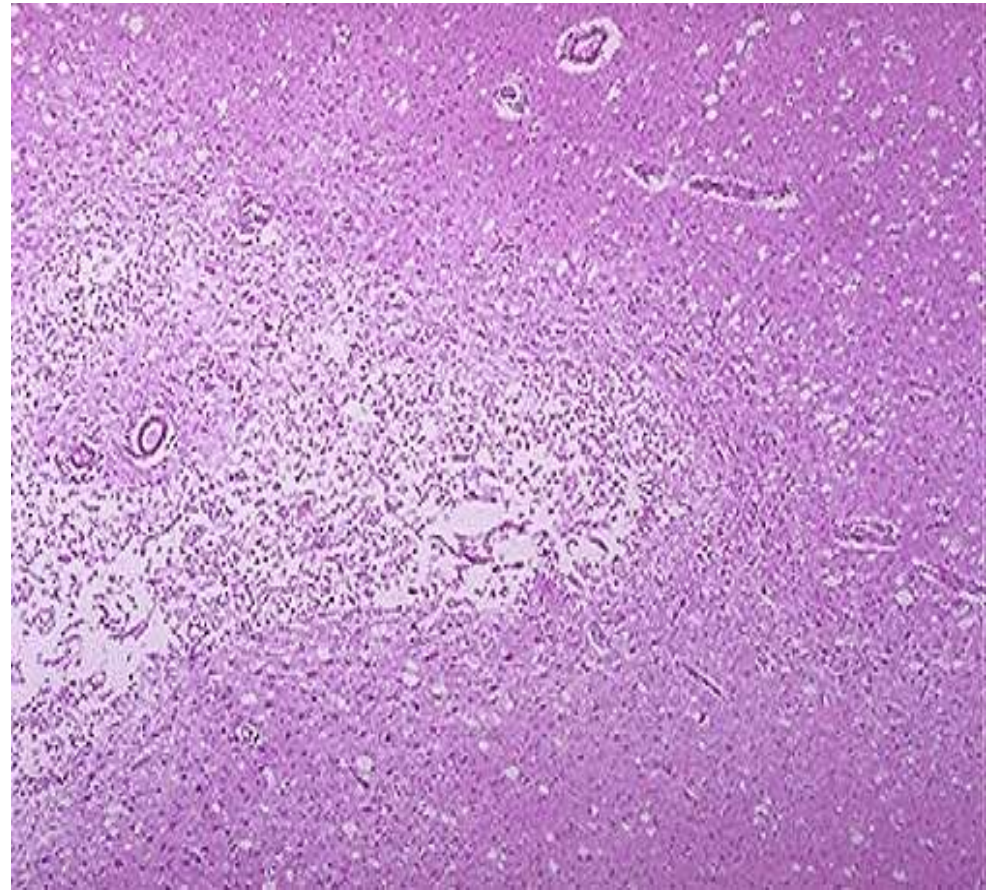
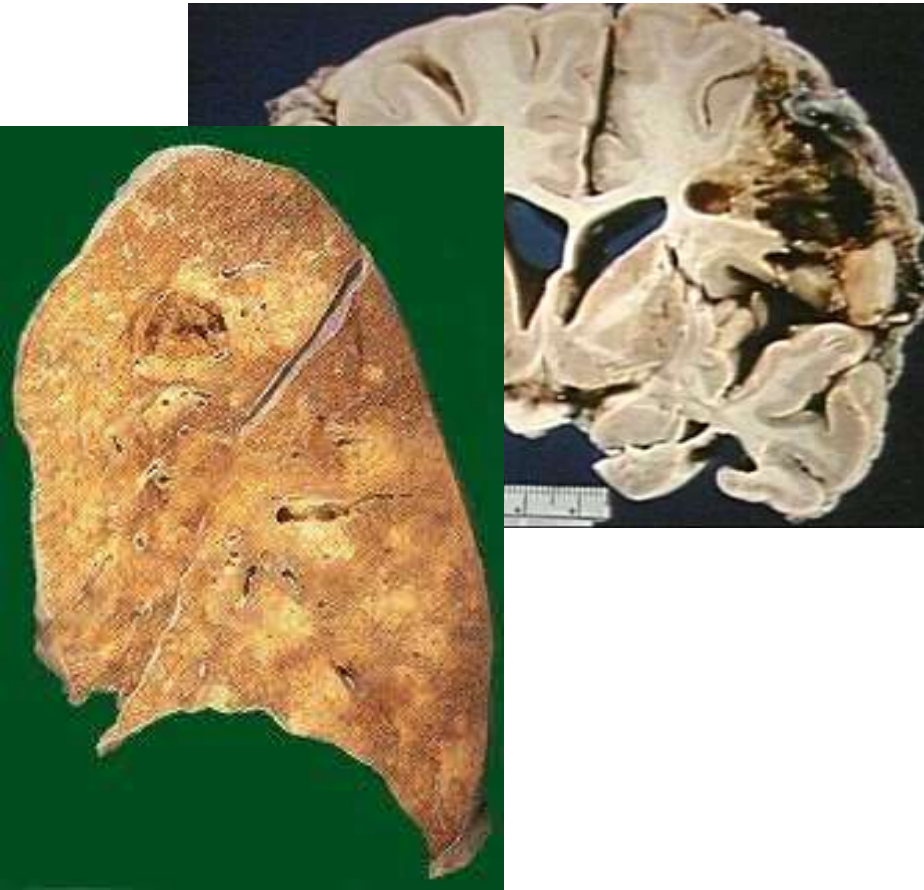
- COAGULATIVA (DE COAGULAÇÃO)
 - Tecidos de circulação terminal – baço, coração
 - Desnaturação celular com arcabouço mantido
 - Fantasmas de células / perda de núcleos



Necrose – Tipos

- LIQUEFATIVA

- Tecidos sem arcabouço (cérebro) ou quando o mesmo é destruído (abscessos) – digestão das células mortas

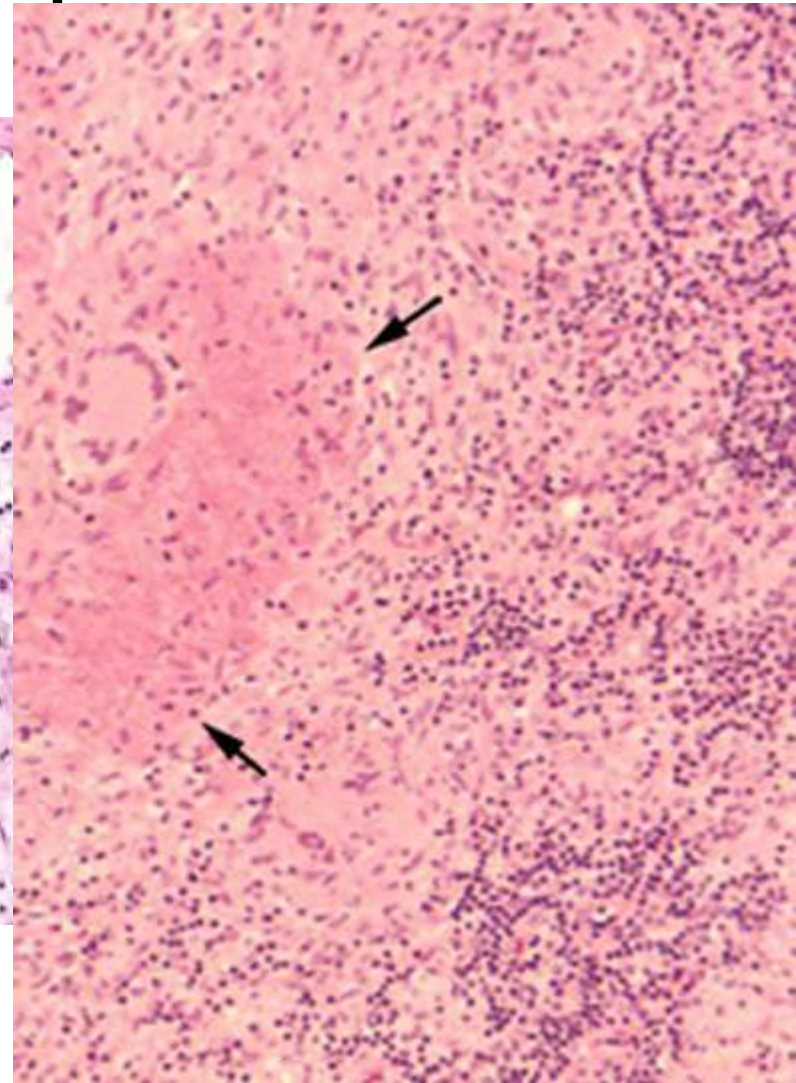
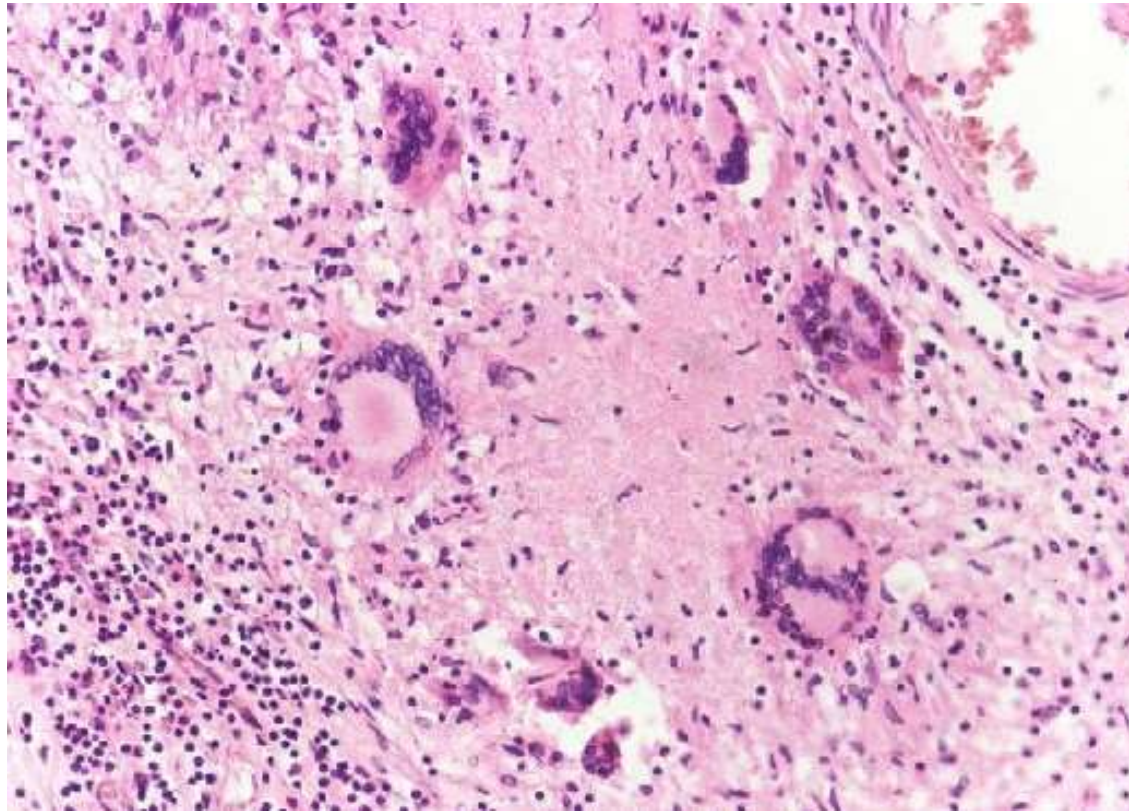


Necrose – Tipos

- CASEOSA
 - Geralmente associada ao granuloma da tuberculose – coleções de células fragmentadas em meio a debris amorfos com halo de células inflamatórias



Necrose – Tipos

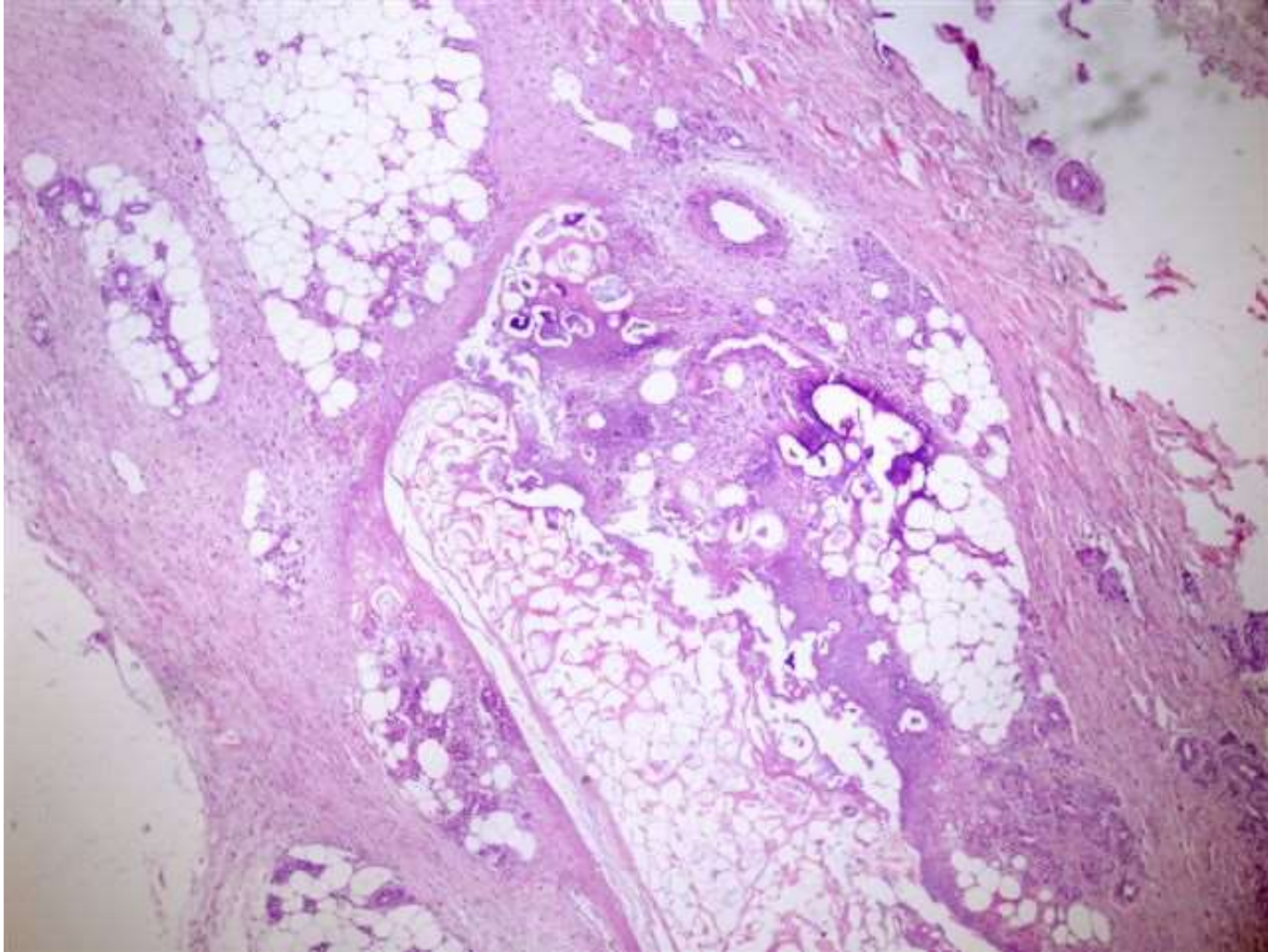


Necrose – Tipos

- GORDUROSA
 - Áreas focais de destruição gordurosa, especialmente ligadas à liberação de lipase



Necrose – Tipos



Necrose – Tipos

- **GANGRENOSA**

- Comprometimento de múltiplos tecidos – especialmente membros



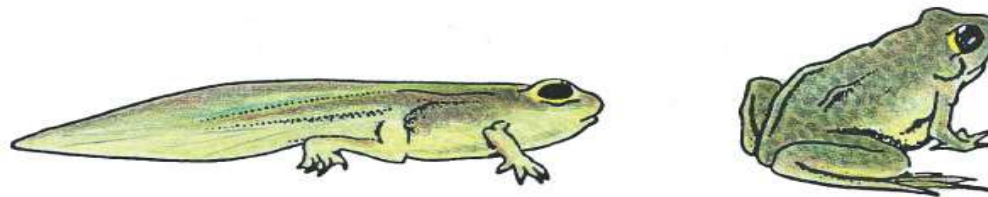
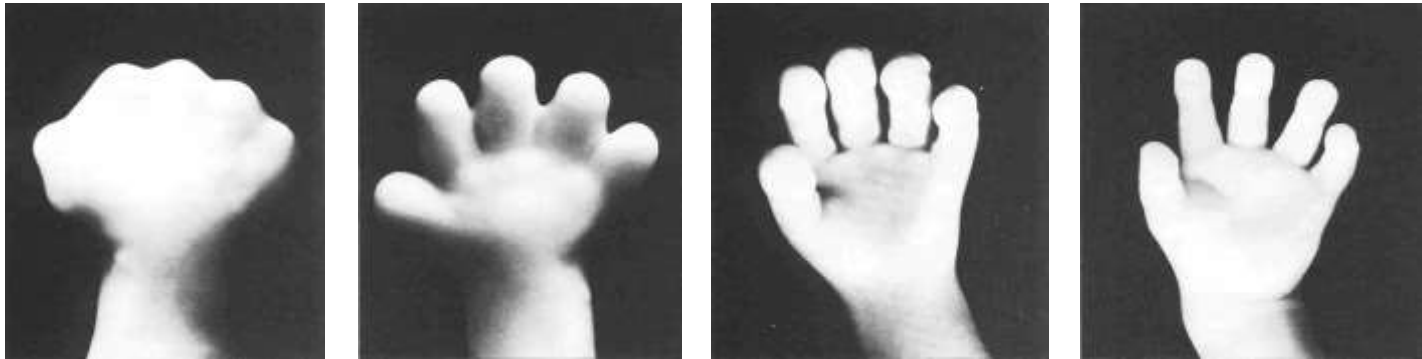
Apoptose

Apoptose - Causas

- SITUAÇÕES FISIOLÓGICAS
 - Embriogênese
 - Involução hormônio dependente
 - Tolerância imunológica
 - Morte de células inflamatórias residentes
- SITUAÇÕES PATOLÓGICAS
 - Dano ao DNA
 - Acúmulo de proteínas deformadas
 - Infecções (especialmente organismos intra-celulares)
 - Atrofia patológica

Apoptose é funcional para os seres vivos multinucleados

Na EMBRIOGÊNESE (separação de dedos dos membros, ...)



Funções da apoptose

- Para promover a morte de células infectadas por virus
 - Os virus atrapalham a inibição da apoptose
- Para renovação essencial para manter o funcionamento e o tamanho dos tecidos e órgãos.
 - Remoção de células velhas ou mutantes.
 - Desmontar órgãos hipertróficos
 - Parada da lactação e regressão da mama
- Para remover soldados indesejáveis
 - Após uma infecção, temos que remover os linfócitos em excesso
 - Na seleção, temos que eliminar os linfócitos pouco eficientes

Nas DOENÇAS

- NEOPLÁSICAS** (↓ apoptose)
- INFECÇÃO VIRAL** (eliminação de células T – HIV)

Na DOENÇA NEURODEGENERATIVA

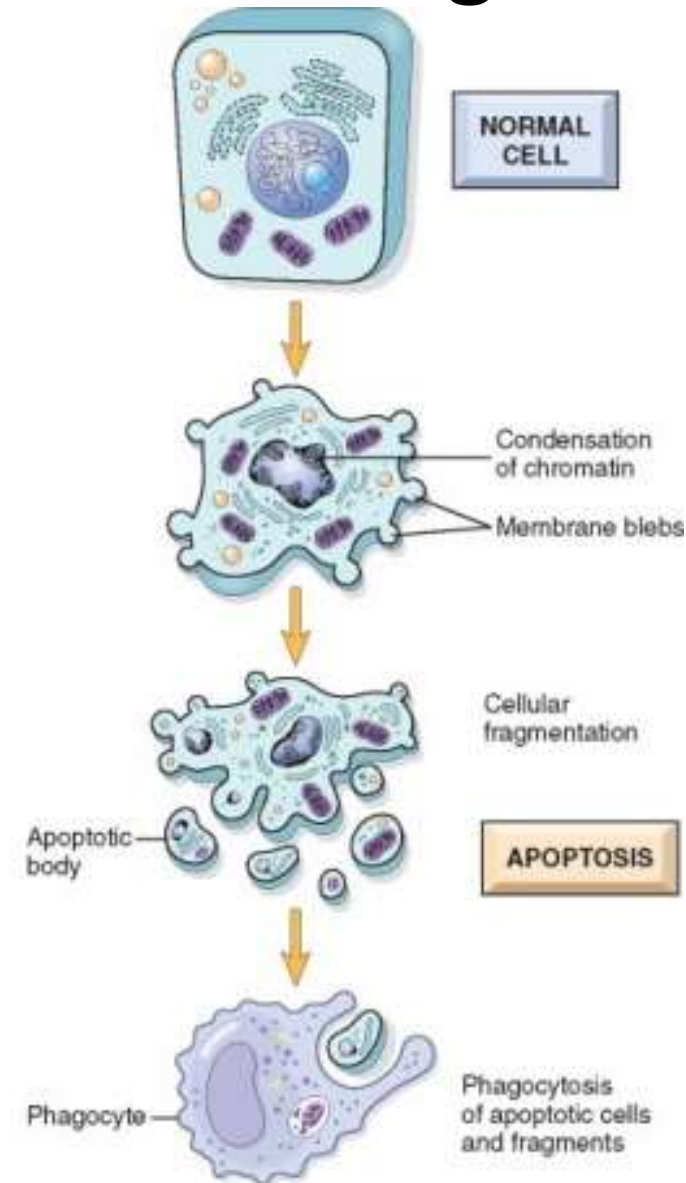
Morte dos neurônios

Apoptose - Mecanismos

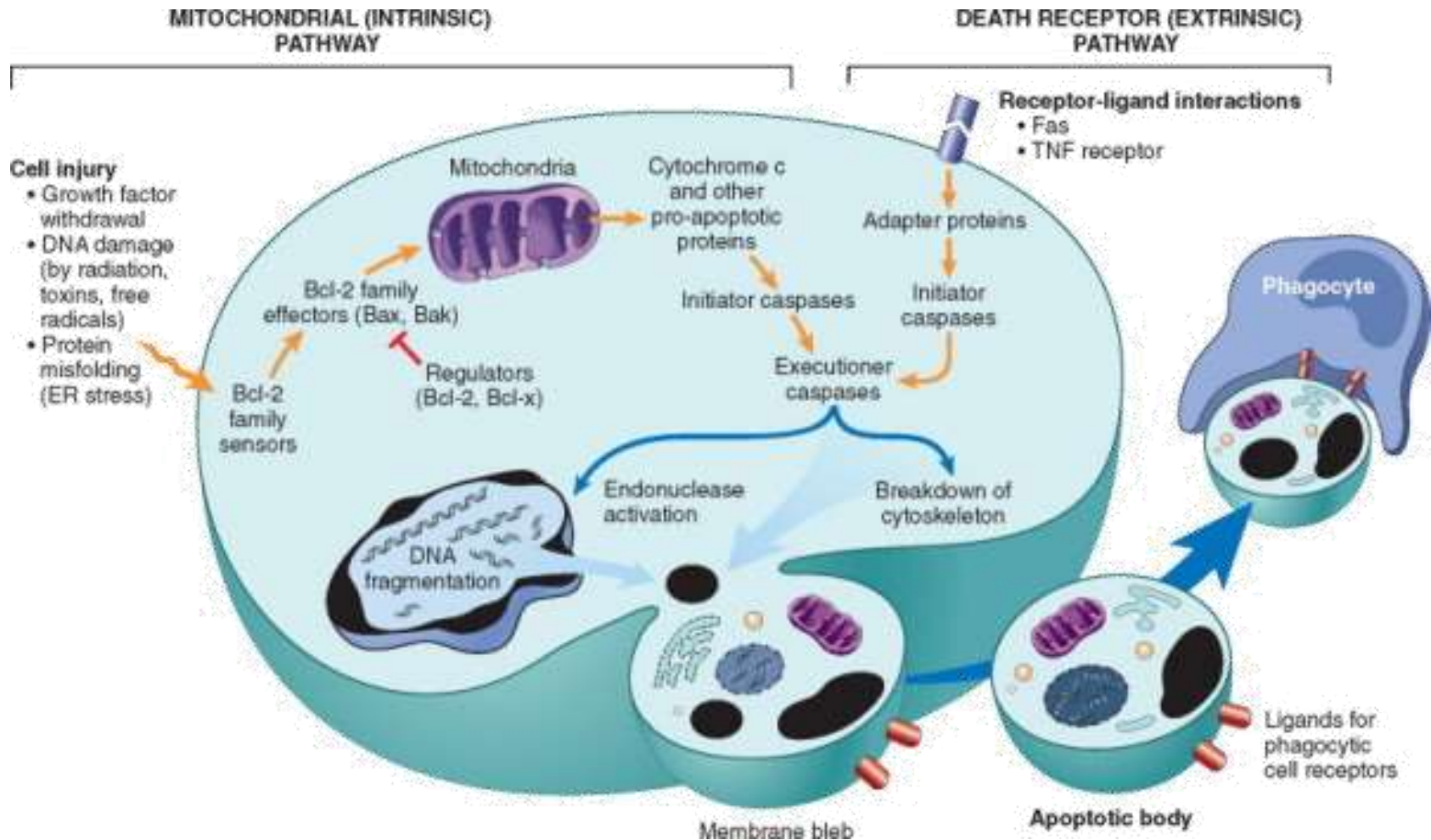
- Sinalização
- Controle e Integração
- Execução
- Remoção dos fragmentos celulares das células apoptóticas

Apoptose – Mecanismos e Morfologia

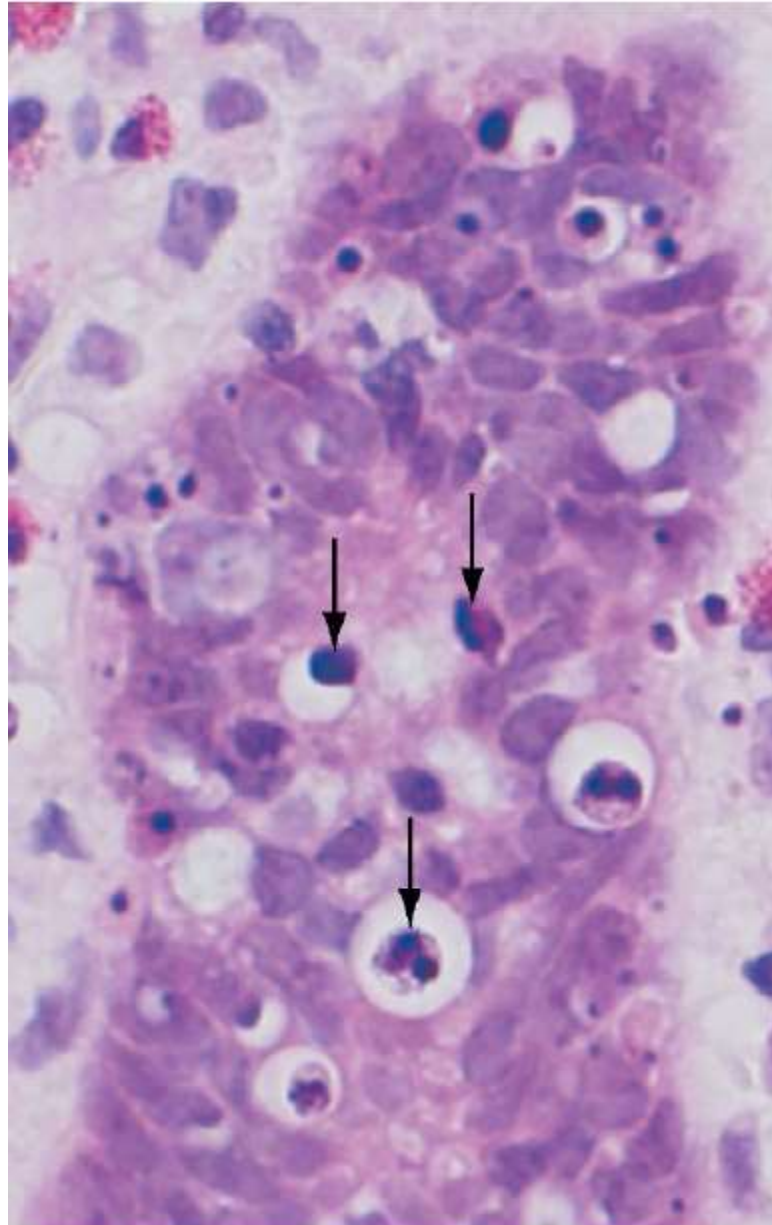
- Contração celular
- Condensação da cromatina
- Formação de bolhas e corpúsculos apoptóticos
- Fagocitose por macrófagos



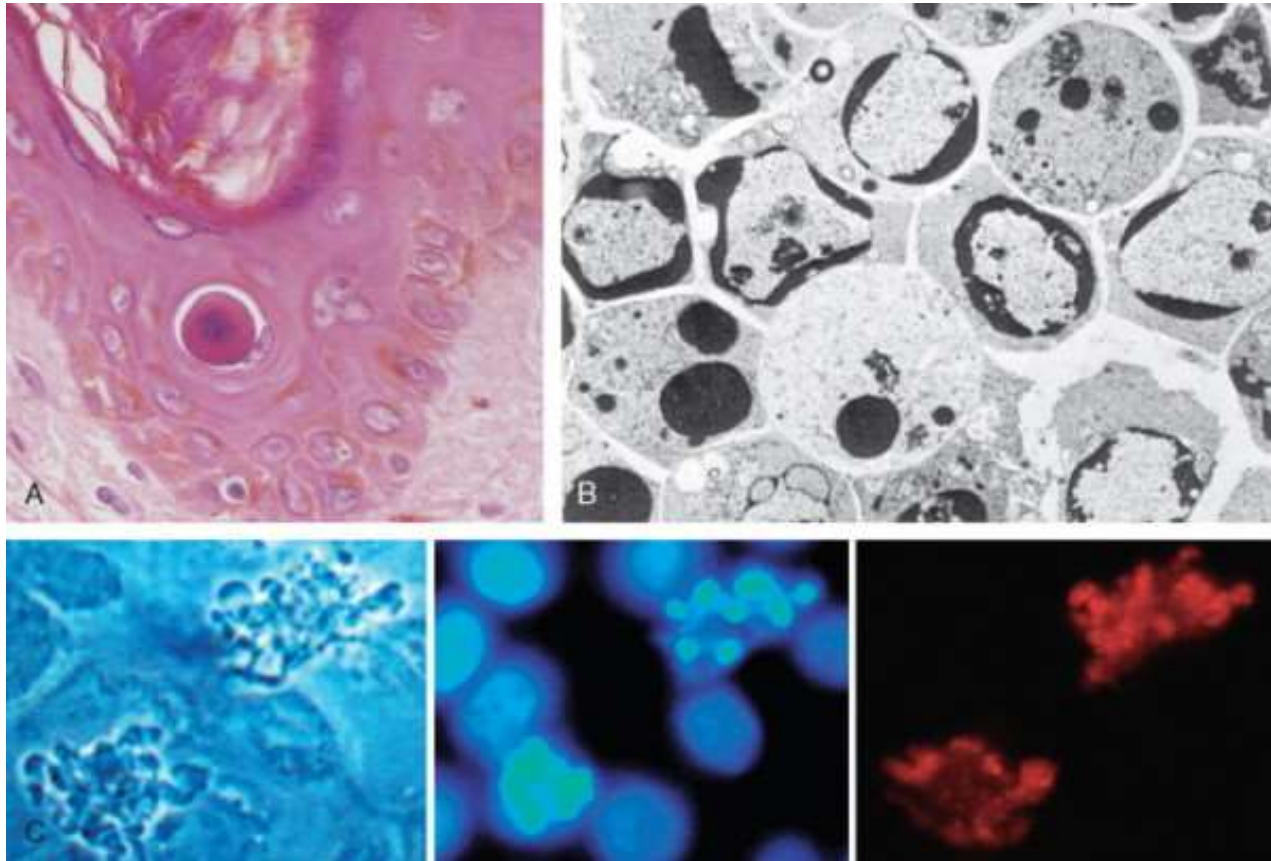
Apoptose – Mecanismos e Morfologia



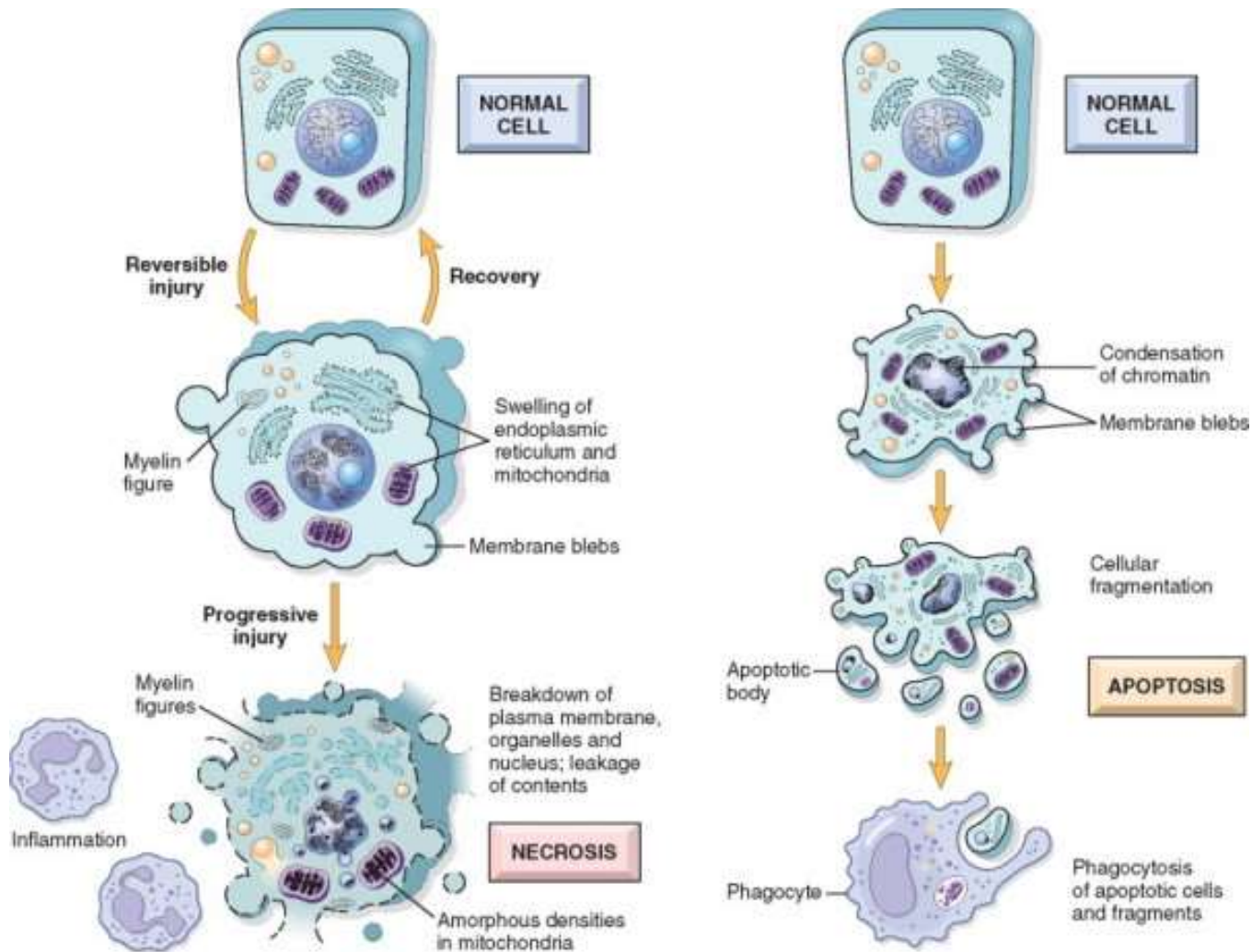
Apoptose – Morfologia



Apoptose – Mecanismos e Morfologia



Necrose x apoptose



Necrose x Apoptose - Morfologia

Característica	Necrose	Apoptose
Tamanho da célula	Aumentado (edema)	Reduzido
Núcleo	Picnótico a ausente	Fragmentado
Membrana plasmática	Rompida	Íntegra
Conteúdos celulares	Digestão enzimática	Intactos
Inflamação adjacente	Presente	Ausente
Papel no organismo	Sempre patológico	Fisiológico ou patológico