

Patologia Geral

Apoptose

Carlos Castilho de Barros
Augusto Schneider

Apoptose

Morte por processo ativo no qual a célula sofre contração e condensação de suas estruturas, fragmenta-se e é fagocitada por células vizinhas ou por macrófagos, não ocorrendo o processo de autólise.

Morte celular programada -> fenômeno em que a célula é estimulada a acionar mecanismos que culminam com sua morte. A apoptose é apenas um destes mecanismos, mas é o mais comum.

Não ocorre autólise;

A célula é fragmentada;

Os fragmentos são endocitados por células vizinhas;

Não há liberação de quimiotaxinas;

Nem ativação de células fagocitárias.

Apoptose -> frequente em processos fisiológicos e patológicos

Remodelação de órgãos na embriogênese e vida pós-natal;

Controle de proliferação e diferenciação celulares;

Exemplos: glândula mamária, linfócitos

Manutenção do número de células em um tecido

Controle do mecanismo de proliferação x apoptose

Ex. câncer -> pode ocorrer o aumento da proliferação ou a redução da apoptose em células de um tecido específico

Processos patológicos -> apoptose desencadeada por:

Vírus

Hipóxia

Substâncias químicas

Agressão imunitária

Radiações ionizantes

Etc.

Aspectos morfológicos

Atinge as células individualmente -> não é facilmente reconhecida em exames microscópicos rotineiros

A célula se encolhe,

Citoplasma fica denso,

A cromatina torna-se condensada e disposta em grumos acoplados à membrana nuclear,

Imagens nucleares parecendo meio-lua, ferradura, lança,

Depois:

O núcleo se fragmenta (cariorrexe), membrana citoplasmática emite projeções formando brotamentos contendo fragmentos do núcleo,

Fragmentação da célula em múltiplos brotos (corpos apoptóticos),

endocitose dos fragmentos pelas células vizinhas (raramente os fragmentos permanecem no interstício),

Algumas vezes as células sofrem apenas encolhimento e condensação do citoplasma, sem fragmentação (ex.: queimadura solar).

Em coloração hematoxilina-eosina corpos apoptóticos aparecem:

Fortemente basófilos -> quando contendo parte do núcleo;

Fortemente acidófilos -> quando contém fragmentos de citoplasma condensados.

Patogênese

Pode ser desencadeada por:

- 1- estímulos exógenos que agem em receptores de membrana;
- 2- estímulos endógenos gerados após diferentes agressões como: radiações, estresse oxidativo, agressão química e hipóxia.

Independente do tipo de estímulo -> sempre resulta em ativação de proteases.

Rotas mais frequentes:

- 1- ativação direta das **caspases**;
- 2- alterações de **mitocôndrias** que também resultam em ativação das caspases;
- 3- interferências **com proteínas citosólicas reguladoras da apoptose.**

Caspases (de *cysteine asparagil specific proteases*)

Enzimas, cujo sítio ativo possui cisteína ,
e que clivam proteínas em resíduos de ácido aspártico

Produzidas como pró-caspases (inativas)
Ativada por deslocamento das moléculas inibidoras

Família com 12 moléculas em humanos
Nem todas ligadas à apoptose

Moléculas 8, 9 e 10= caspases ativadoras
Moléculas 3, 6 e 7 = caspases efetoras

As caspases ativadoras agem nas efetoras, que por sua vez ativam
outras enzimas nas células, as quais vão degradar diferentes substratos
como:

DNA, laminas nucleares, PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) e
proteínas do citoesqueleto, causando as modificações morfológicas
mais importantes da apoptose.

Mitochondrias

Papel essencial na apoptose

Quando afetadas na permeabilidade liberam citocromo c, proteína SMAC (Second Mitochondrial Activator of Caspases) e AIF (Apoptosis Inducing Factor), as quais ativam a caspase 9 ou diretamente as caspases efetoras.

Citocromo c citosol associa-se a Apaf-1 (Apoptosis Protease Activating Factor) e recruta a caspase 9, formando um complexo conhecido como apoptossomo (processo dependente de ATP).

SMAC (DIABLO) liga-se a inibidores naturais de apoptose denominados de **IAPs**, os quais deixam de inibir as caspases 3 e 9.

AIF -> ativa caspase 9 e também endonucleases

Proteínas do citosol

Regulam a apoptose por inibição

IAPs (Inhibitor of Apoptosis Proteins) possuem domínio BIR (Baculoviral IAP Repeats) que inibem caspases efetoras 3 e 7 e a caspase ativadora 9. Algumas muito expressas em células cancerígenas.

Bcl (B cell lymphoma) -> família com 23 proteínas sendo parte inibidoras e parte ativadoras de da apoptose.

Proteína cinase B (Akt) e IKK (Inhibitor of NFkB Kinases)

aAkt fosforila proteínas pró-apoptóticas inibindo a apoptose

Os ativadores IKK ativam o NFkB ativando a expressão das IAPs, Bcl-2 e Bcl-XL inibindo a apoptose.

Induzida por estímulos que atuam em receptores que possuem domínios de morte

Agonistas - Receptores família TNF - envolvimento domínios de morte DD e DED n- ativação caspases ativadoras 8 e 10 – ativação das caspases efetoras e do sistema de alteração da permeabilidade de membrana mitocondrial

Induzida por estímulos externos que não atuam em receptores de membrana

Radiações ionizantes, luz ultravioleta, agentes químicos genotóxicos, radicais livres.

Dependem da intensidade e duração da agressão.

Envolve a proteína p53, a qual irá reduzir proteínas inibidoras de apoptose – desencadeando a morte celular.

Por perda de estímulo trófico ou da ancoragem em matriz extracelular ou células vizinhas

Redução de estímulos antiapoptóticos (como hormônios, ou contato com células vizinhas através das integrinas e caderinas) – proteínas do citoesqueleto são ativadas e desencadeiam a apoptose

Induzida por substância que agem diretamente sobre a membrana mitocondrial

Ácidos biliares não polares, ésteres de etanol com ácidos graxos, certas drogas quimioterápicas

Agem diretamente na mitocôndria e desencadeia apoptose

Veja a animação no YouTube:

http://www.youtube.com/watch?v=jXouy_5tfmU

Apoptose x Necrose

Opostos mas com margens que se confundem

Muitas agressões podem induzir tanto uma como a outra

Coexistem no mesmo tecido

Dependem da qualidade e quantidade da agressão e da ativação de receptores específicos

Ativação de enzimas que digerem lipídeos de membrana é crucial na determinação

Esfingomielinase – provoca apoptose

Fosfolipase C – ativa rotas de sobrevivência

Apoptose é ATP dependente

Falta de energia na célula leva a necrose

Apoptose não induz inflamação

1- Defina apoptose.

2- Descreva brevemente o mecanismo das vias intrínseca e extrínseca da apoptose.

3- Qual a importância da apoptose no organismo?