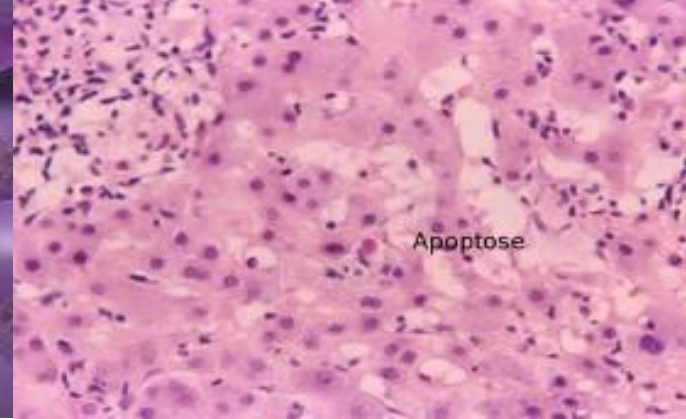
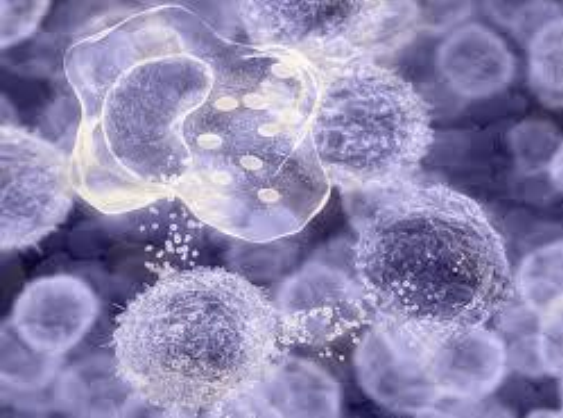
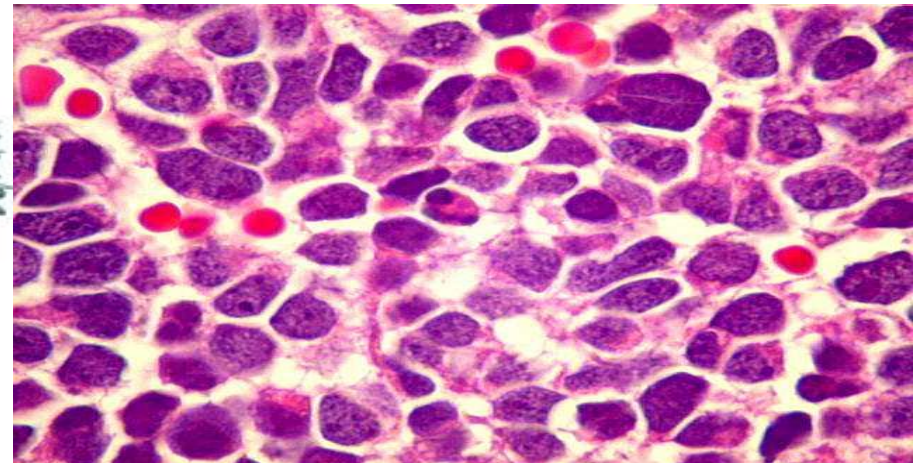
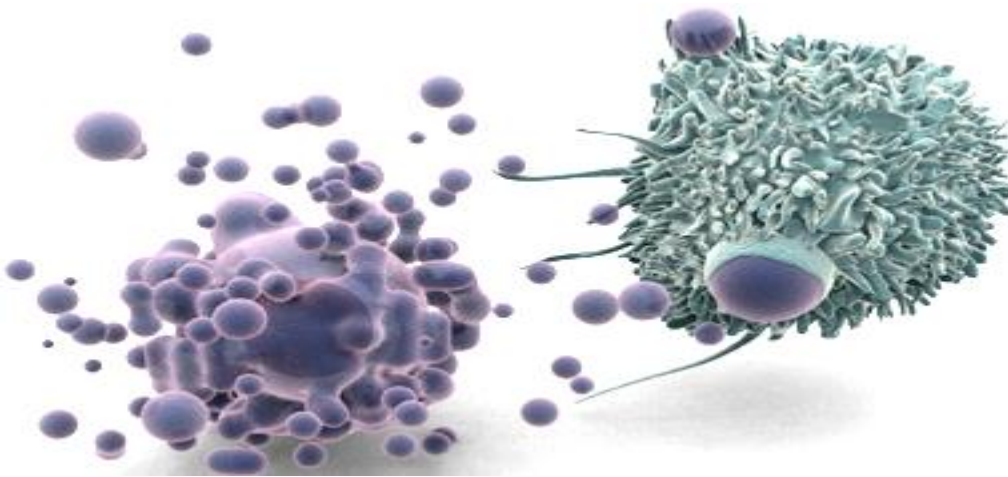
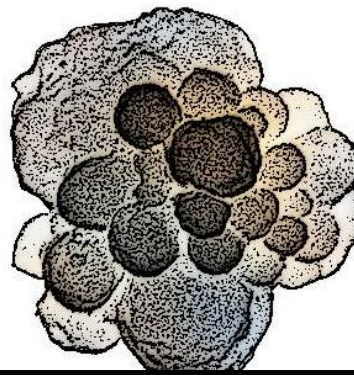




MORTE CELULAR



Profa. MsC Rafaela Tais Zanardo



MORTE CELULAR

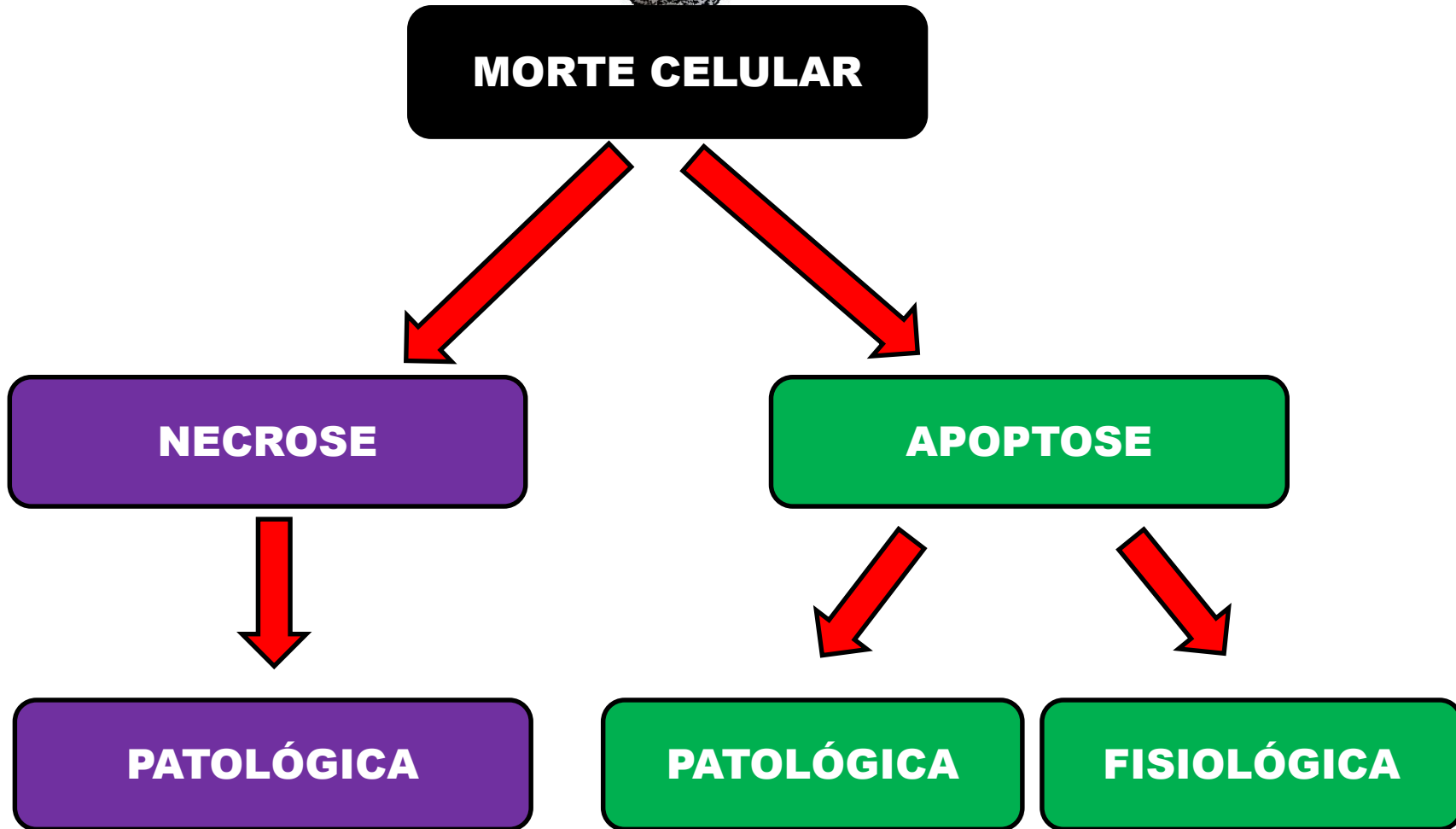
NECROSE

APOPTOSE

PATOLÓGICA

PATOLÓGICA

FISIOLÓGICA



NECROSE

**ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS QUE ANTECEDEM À MORTE CELULAR
EM UM TECIDO VIVO, RESULTANTE DA AÇÃO
DEGRADATIVA PROGRESSIVA DE ENZIMAS SOBRE A
CÉLULA LETALMENTE LESADA**

Membranas - perdem integridade
Extravasamento de substâncias,
Digestão: Autólise (próprias enzimas) ou heterólise
(enzimas derivadas dos leucócitos)

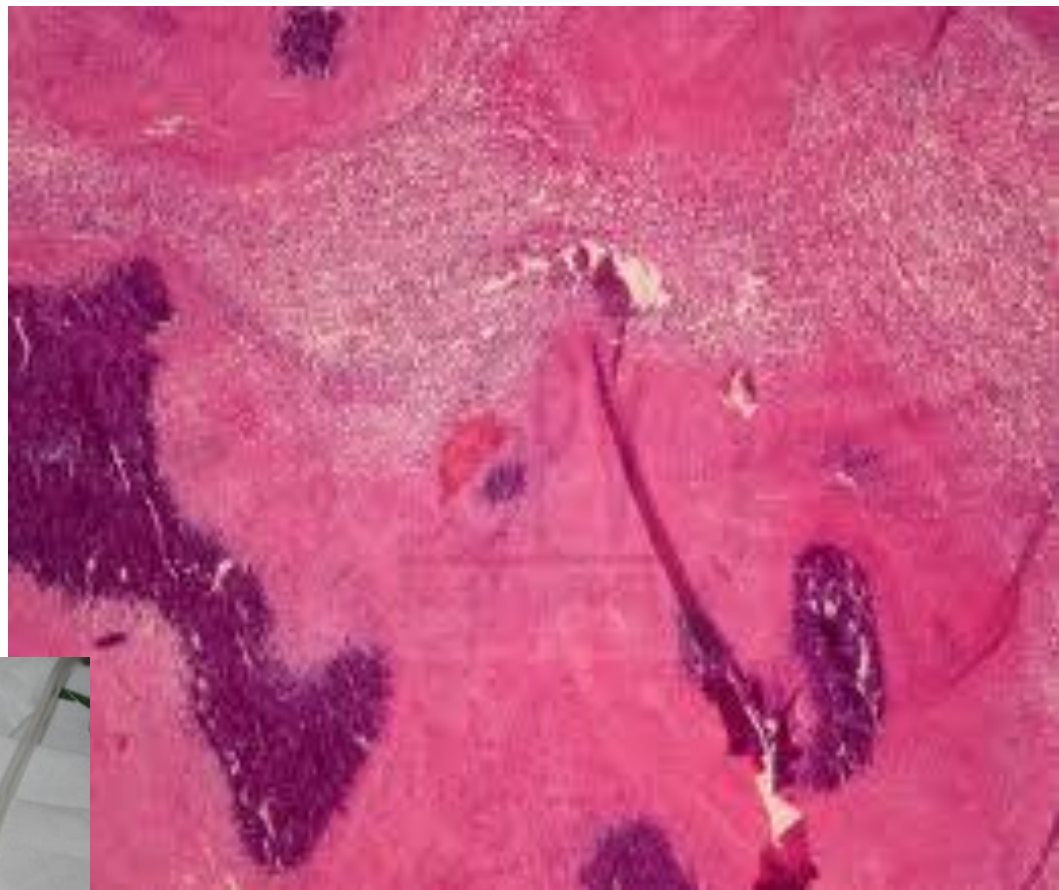
**CÉLULAS NECRÓTICAS NÃO CONSEGUEM MANTER A INTEGRIDADE
DA MEMBRANA PLASMÁTICA, EXTRAVASANDO SEU CONTEÚDO E
PODENDO CAUSAR INFLAMAÇÃO NO TECIDO ADJACENTE**

NECROSE

EXTRAVASAMENTO DE SUBSTÂNCIAS

- **Muito é importante** - as substâncias entram na corrente circulatória, podendo ser detectadas e interpretadas como evidência de morte celular.
- Nos casos de infarto agudo do miocárdio, por exemplo, Troponinas (Tn-I e Tn-T) e creatina quinase (CK-MB) elevam-se no sangue periférico
- **Podem ser dosadas - método diagnóstico.**

MACROSCÓPICO



MICROSCÓPICO

MORFOLOGICAMENTE

DOIS PROCESSOS DETERMINAM A MORFOLOGIA

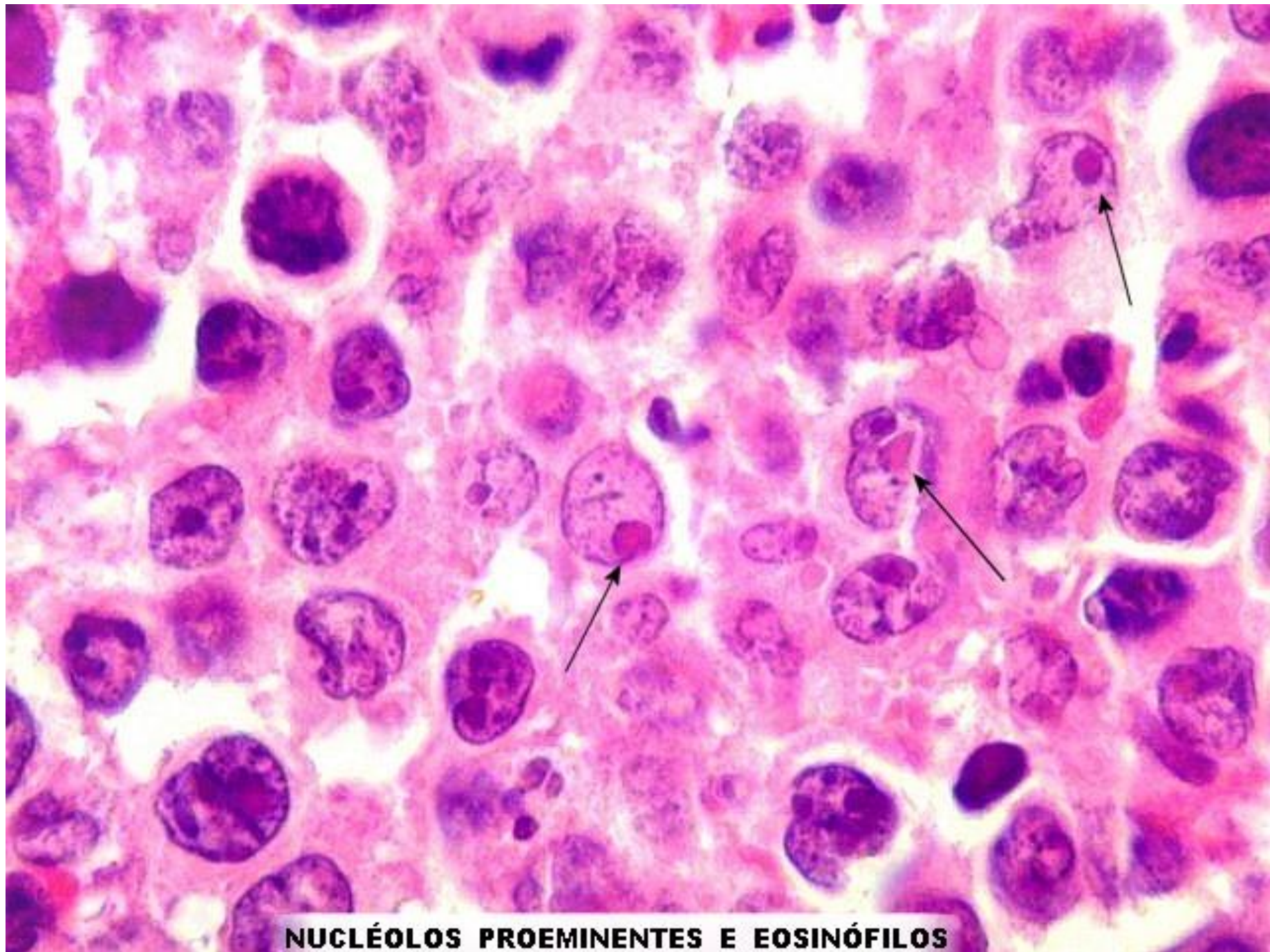
→ **DIGESTÃO ENZIMÁTICA DA CÉLULA**

→ **DESNATURAÇÃO DE PROTEÍNA**

AS CÉLULAS NECRÓTICAS APRESENTAM EOSINOFILIA

O CITOPLASMA APRESENTA VACÚOLOS E UM ASPECTO CORROÍDO, PODENDO HAVER CALCIFICAÇÕES.

AS CÉLULAS MORTAS PODEM SER SUBSTITUÍDAS POR GRANDES MASSAS DE FOSFOLIPÍDEOS → QUE SERÃO POSTERIORMENTE FAGOCITADAS POR OUTRAS CÉLULAS

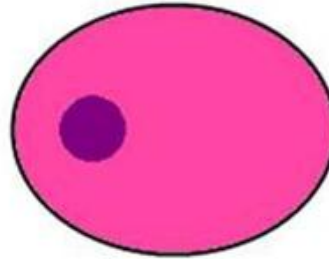


NUCLÉOLOS PROEMINENTES E EOSINÓFILOS

ALTERAÇÕES NUCLEARES NO PROCESSO NECRÓTICO

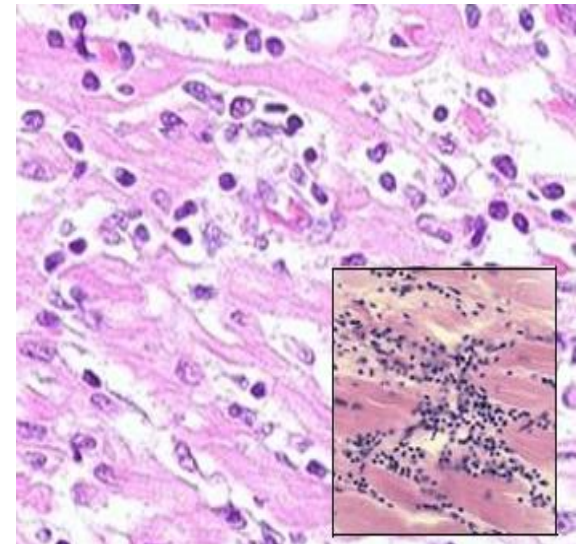
1. **PICNOSE**
2. **CARIÓLISE**
3. **CARIORREXE**
4. **HIPERCROMATOSE**

Picnose



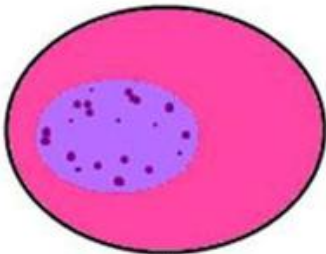
DNA concentrado

HIPERCROMATOSE



Agregados de cromatina aderidos à membrana nuclear .

Cariólise



DNA disperso

Cariorrexe



DNA fragmentado

**RETRAÇÃO E AUMENTO
DA COLORAÇÃO
NUCLEAR**



NORMAL



PICNOSE

**FRAGMENTAÇÃO
DO NÚCLEO**

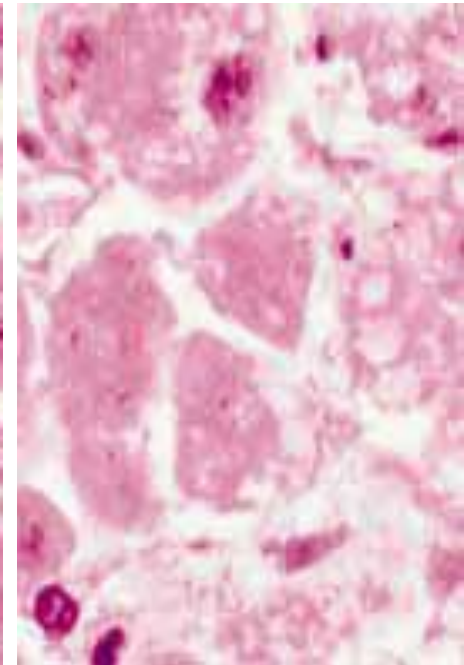
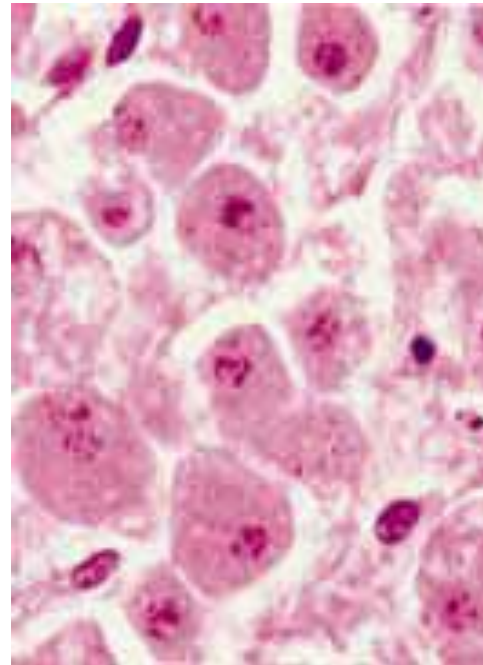
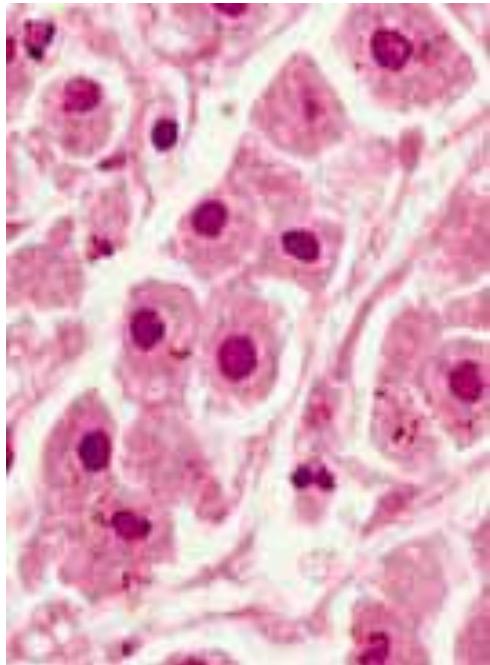
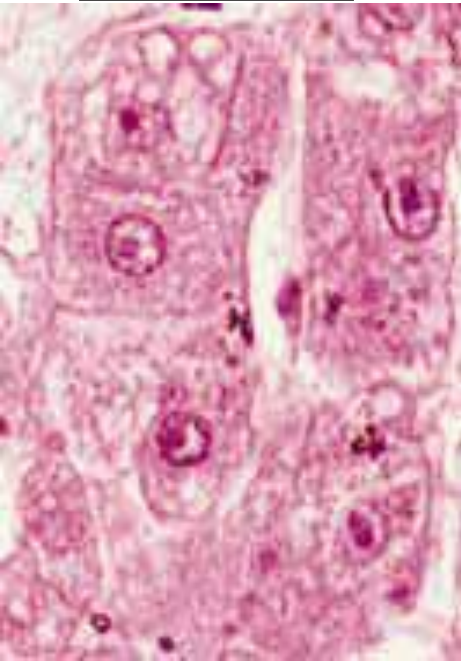


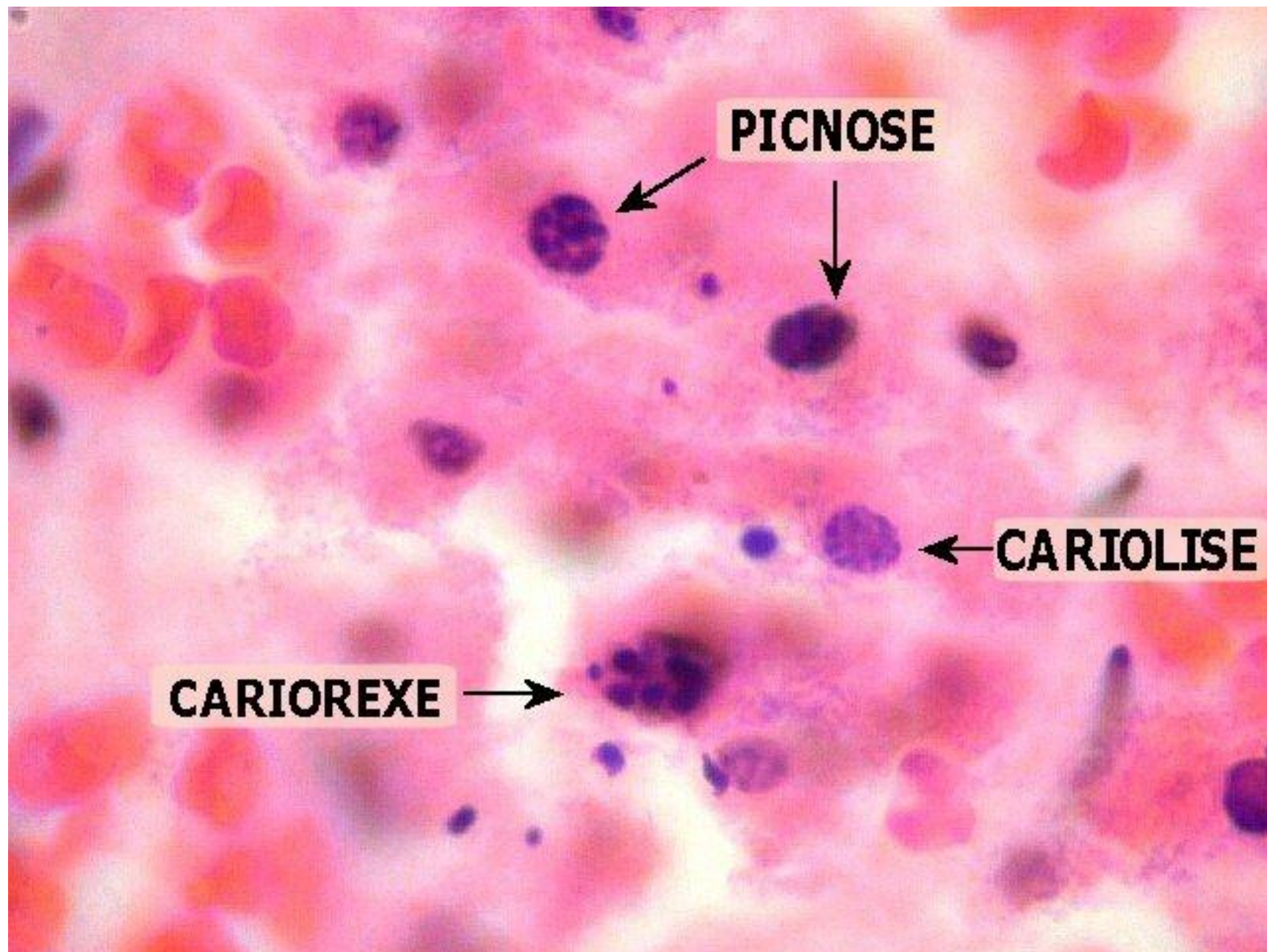
CARIORREXIA

**DISSOLUÇÃO
NUCLEAR**



CARIÓLISE





EVOLUÇÃO DA NECROSE

Como consequência da necrose há um processo inflamatório que se encarrega de digerir as células mortas:

REGENERAÇÃO

Restos celulares são fagocitados por células da resposta inflamatória

CICATRIZAÇÃO

Substituição por tecido fibroso

CALCIFICAÇÃO

Se as células necrosadas não forem destruídas e absorvidas atrairão sais de cálcio e outros minerais tornando-se calcificadas.

Idosos – aterosclerose (presença de necrose no endotélio vascular devido à deposição de placas de ateroma)

EVOLUÇÃO DA NECROSE

ENCISTAMENTO

Forma uma cápsula em volta do tecido necrosado que vai sendo absorvido lentamente, restando ao final apenas líquido

ELIMINAÇÃO

Forma uma estrutura canalicular, por onde é eliminado o tecido necrosado.

Ex. caverna tuberculosa

as “cavernas” são lesões como cavidades causadas pelo bacilo da tuberculose no doente.

VÁRIOS PADRÕES MORFOLÓGICOS PARA AS CÉLULAS NECRÓTICAS

Padrões morfológicos teciduais

- **Necrose de Coagulação** → Desnaturação
- **Necrose de Liquefação** → Digestão enzimática
- **Necrose Caseosa** → Tubérculo
- **Necrose Gordurosa** → Destrução de adiposo

NECROSE DE COAGULAÇÃO

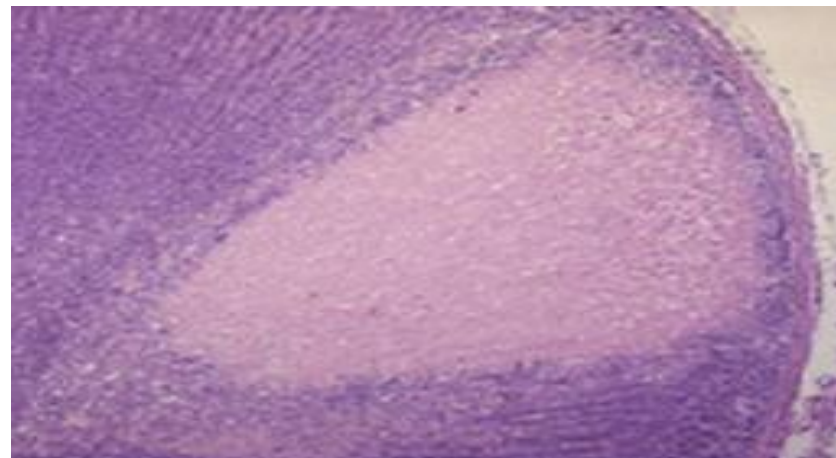
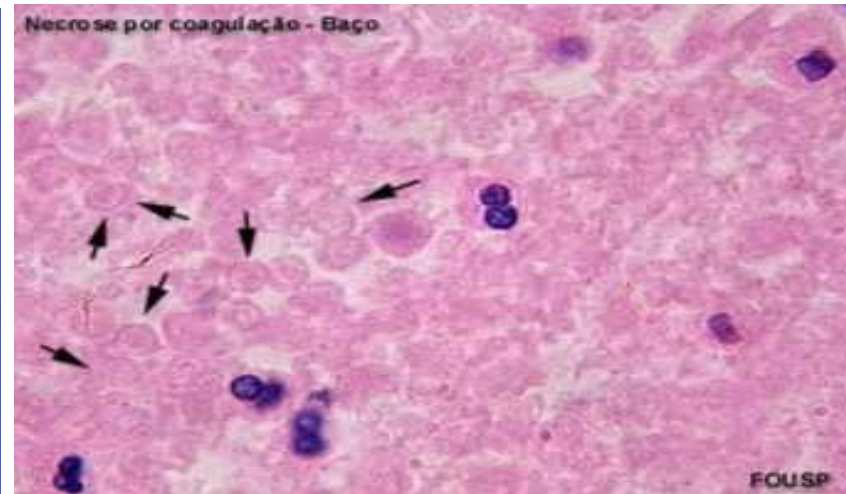
Característica da morte celular por **hipóxia** - à exceção do cérebro

Nesse tipo de necrose, predomina a coagulação protéica/desnaturação, e tende a acontecer em tecidos com alto teor de proteínas.

A acidose intracelular **desnatura proteínas e enzimas**, bloqueando a proteólise celular

Os tecidos afetados apresentam uma textura firme.

O tecido é inicialmente firme e pálido ou amarelado.
Ex. infarto do miocárdio.



NECROSE DE LIQUEFAÇÃO

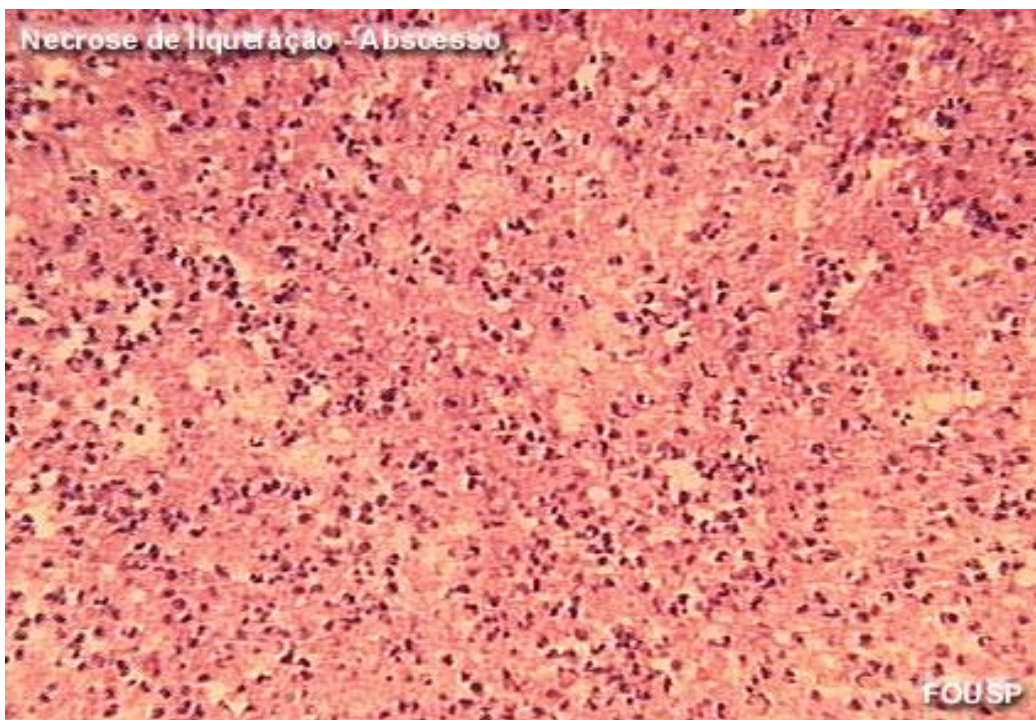
Característica de infecções bacterianas e morte por hipóxia e abscessos do sistema nervoso, bem como em algumas neoplasias malignas

O tecido necrótico fica limitado a uma região, geralmente cavitária, havendo a presença de grande quantidade de neutrófilos e outras células inflamatórias (os quais originam o pus).

Ocorre quando há o predomínio de liquefação/digestão enzimática - acontece quando o tecido tem grande teor gorduroso.

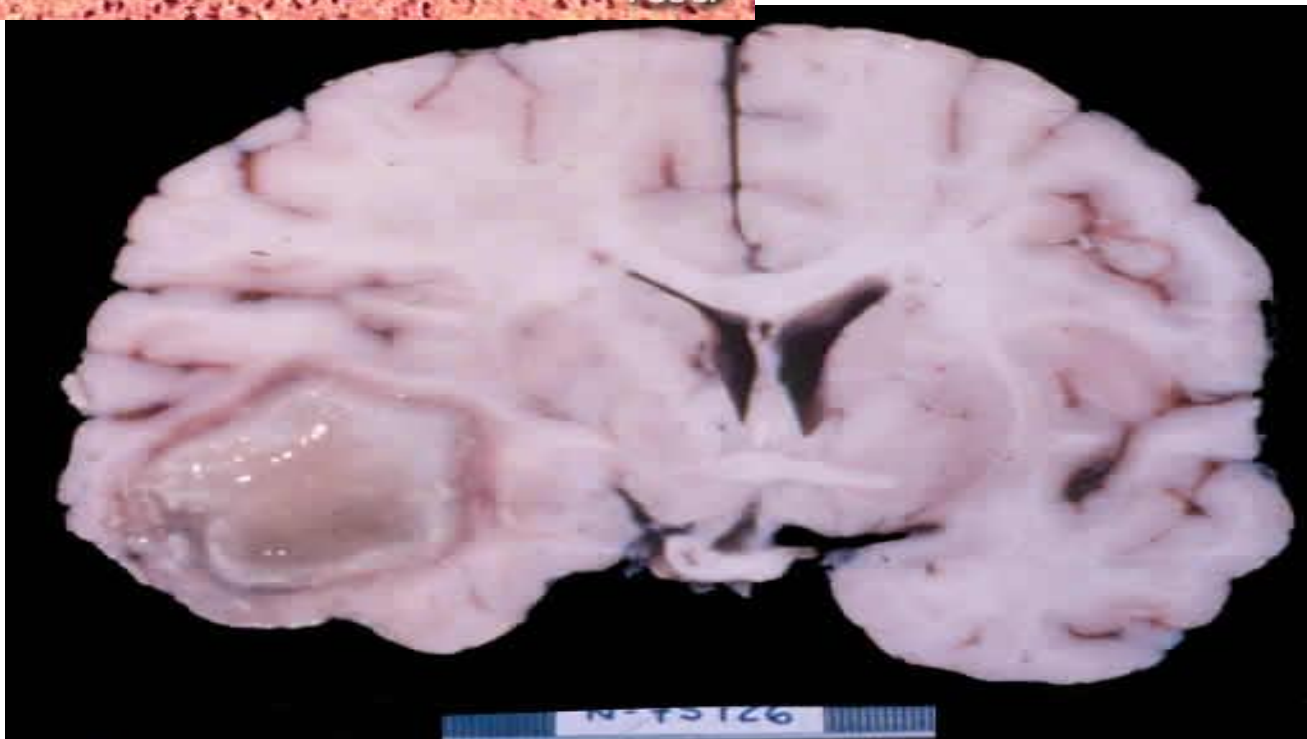
As células mortas são completamente digeridas e há transformação do tecido em uma massa viscosa

Necrose de liquefação - Abscesso



**Necrose de liquefação
em parede de abscesso. É
característico nesse tipo de
necrose a presença de
neutrófilos.**

Tecido de liquefaz
rapidamente

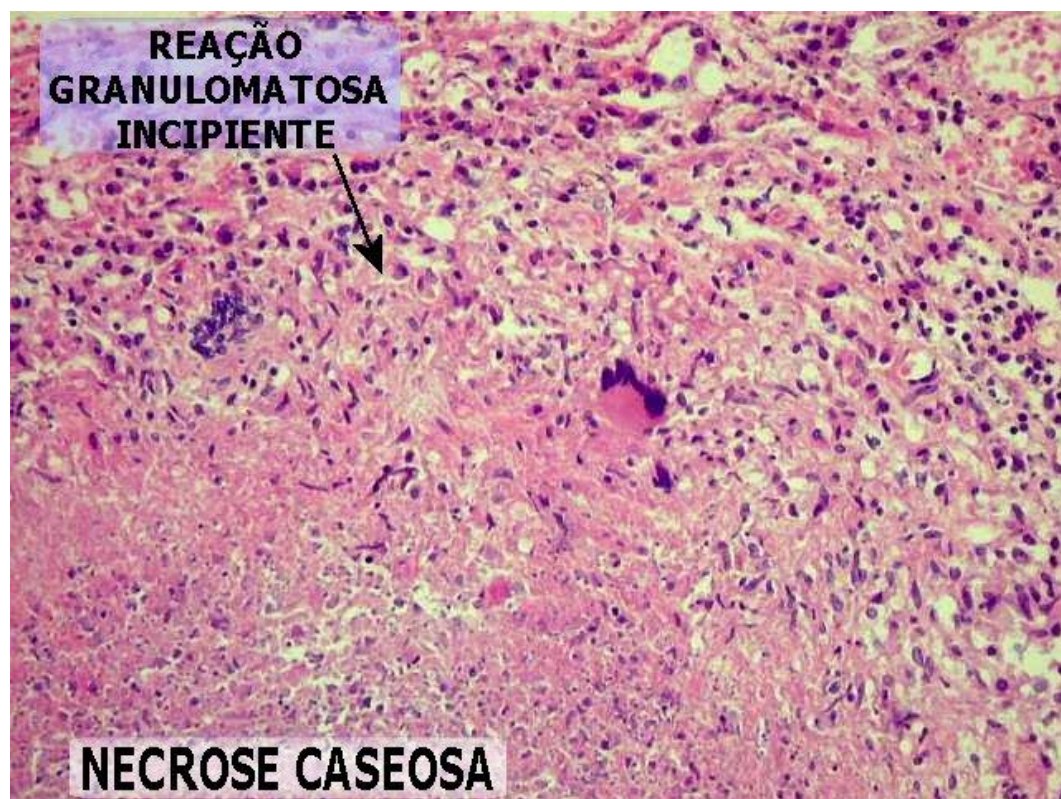
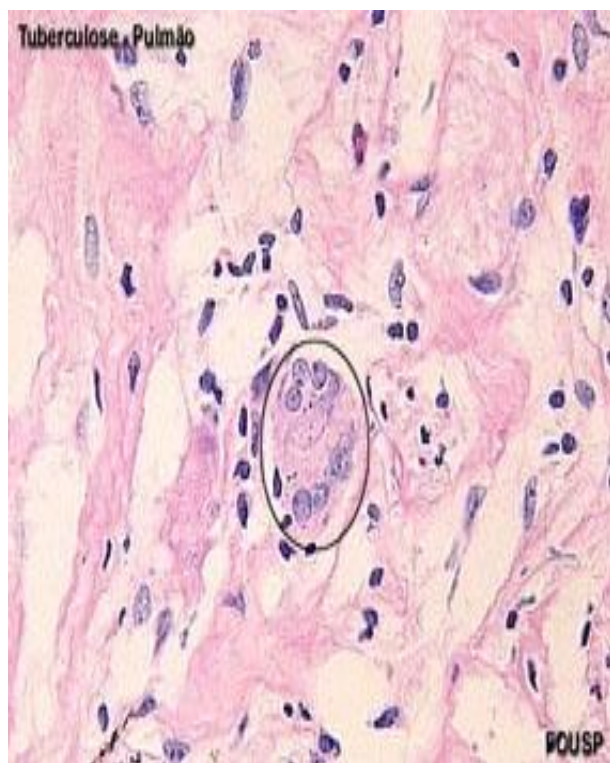


NECROSE CASEOSA

Forma distinta de necrose de coagulação, encontrada comumente em focos de **tuberculose**.

Tecido apresenta aparência branca, granuloso e amolecido, semelhante a queijo

Tecido apresenta massa amorfa composta predominantemente por proteínas



**TECIDO SE TORNA BRANCO E AMOLECIDO. É HABITUALMENTE
ENCONTRADA NA TUBERCULOSE.**

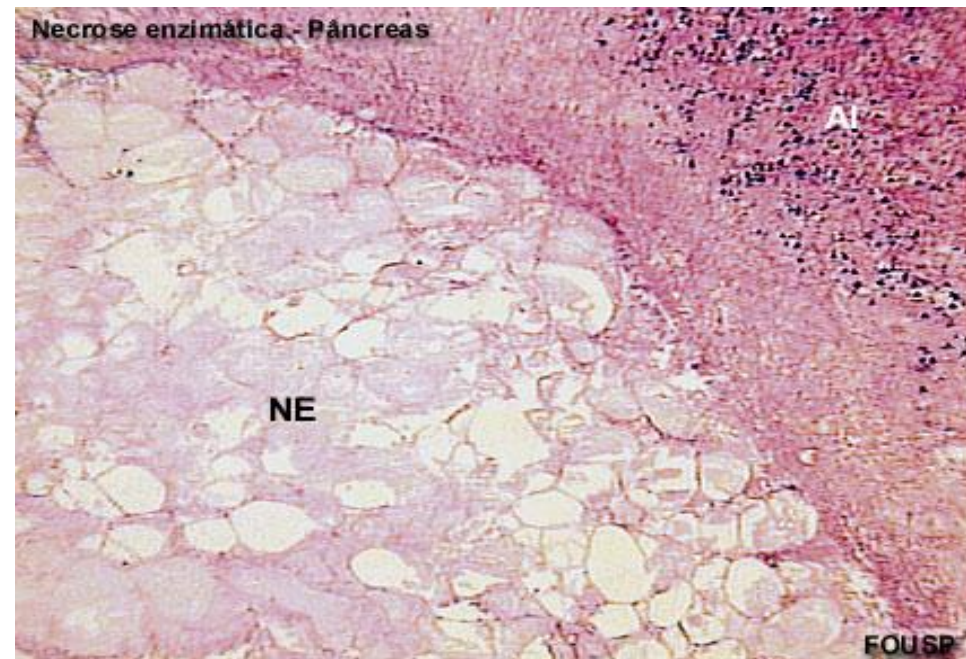


**PULMÃO TUBERCULOSO CONTENDO RESTOS BRANCO AMARELADOS,
SEMELHANTES A QUEIJO**

NECROSE GORDUROSA (ou enzimática)

Refere-se a áreas de **destruição de gordura** que ocorre como resultado da liberação de **lípases pancreáticas** ativadas na cavidade **abdominal**, como em uma pancreatite aguda, por exemplo.

Traumatismo que ocasiona ruptura dos adipócitos; encontrada principalmente na mama feminina.



**NECROSE ENZIMÁTICA (NE) EM PÂNCREAS.
É EVIDENTE A PERDA DE ESTRUTURA TECIDUAL DO
PARÊNQUIMA DO ÓRGÃO, DECORRENTE DA LISE DE
ADIPÓCITOS.**



NECROSE GANGRENOSA

NÃO É UM TIPO CARACTERÍSTICO DE NECROSE.

Provocada por isquemia ou por ação de microrganismo.

Ex: quando há uma infecção bacteriana concomitante, a necrose de coagulação é modificada pela ação de liquefação das bactérias e dos leucócitos que são atraídos para a região (**conhecida como gangrena úmida**).

Pode ser úmida, seca ou gasosa, dependendo da quantidade de água presente.

GANGRENA ÚMIDA

- Causada geralmente por microrganismos anaeróbios que liquefazem o tecido (destruição protéica e putrefação)



GANGRENA GASOSA

- Causada por *clostridium* que leva a produção de gases.

Lesão apresenta bolhas.



GANGRENA SECA

- Região com necrose sofre desidratação.
- Consequências das lesões provocadas pelo diabetes.



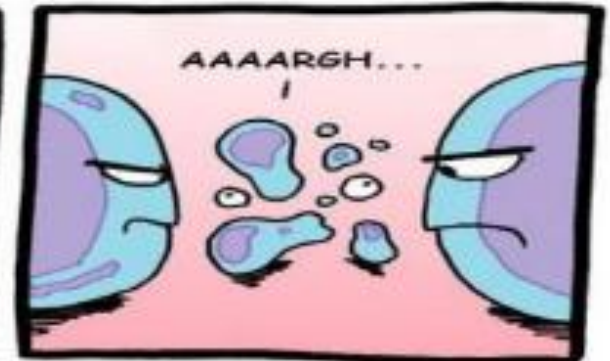
Gangrena seca no dedo da mão.

Questões

- Quais as características específicas do processo de necrose?
- Por que o extravasamento de substâncias na necrose é importante na clínica?
- Descreva as quatro alterações nucleares no processo necrótico
- Resumidamente, descreva os padrões morfológicos teciduais da necrose
- Cite as evoluções da necrose

APOPTOSE

SUICÍDIO CELULAR



Adaptado por:
Cientista Malluko

APOPTOSIS
cellular
harakiri

U.L.S.

APOPTOSE

SUICÍDIO CELULAR

Via pré-organizada de morte celular, por mecanismos intra ou extracelulares.

Equilíbrio entre vida e morte que determina que a célula deve morrer quando não tiver mais utilidade ou quando algum mecanismo for lesivo à célula.

APOPTOSE

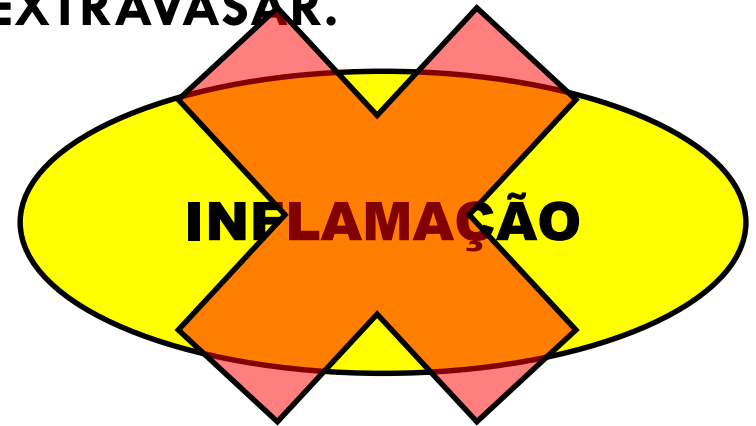
VIA DE MORTE CELULAR PROGRAMADA E CONTROLADA INTRACELULARMENTE ATRAVÉS DA ATIVAÇÃO DE ENZIMAS QUE DEGRADAM O DNA NUCLEAR E AS PROTEÍNAS CITOPLASMÁTICAS.

A MEMBRANA CELULAR PERMANECE INTACTA (o que difere bastante das situações de necrose), COM ALTERAÇÃO ESTRUTURAL PARA QUE A CÉLULA SEJA RECONHECIDA COMO UM ALVO FAGOCITÁRIO.



A CÉLULA É ELIMINADA RAPIDAMENTE, DE MANEIRA A NÃO DAR TEMPO DE O SEU CONTEÚDO EXTRAVASAR.

DIFERENTE DAS NECROSE, NÃO HÁ INFLAMAÇÃO E ACONTECE EM ÁREAS MAIORES.



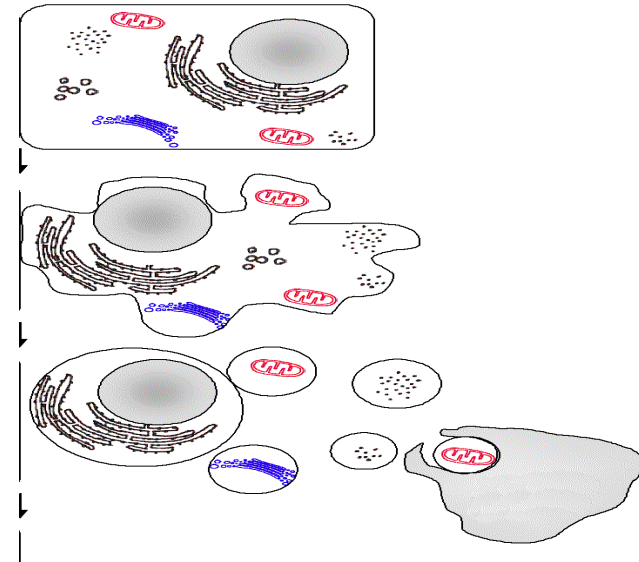
A APOPTOSE ACONTECE TANTO EM **EVENTOS PATOLÓGICOS** COMO EM **EVENTOS FISIOLÓGICOS**.

FISIOLOGIA DA APOPTOSE

Completa em aproximadamente 3 horas

Não é sincronizado

Diferentes estágios de apoptose coexistem em diversas secções dos tecidos.



EVENTOS FISIOLÓGICOS

- ✓ MORTE DE CÉLULAS NOS PROCESSOS EMBRIONÁRIOS;
- ✓ INVOLUÇÃO DEPENDENTE DE HORMÔNIOS NOS ADULTOS;
- ✓ ELIMINAÇÃO CELULAR EM POPULAÇÕES CELULARES EM PROLIFERAÇÃO;
- ✓ NEUTRÓFILOS E OUTROS LEUCÓCITOS APÓS TÉRMINO DE REAÇÕES INFLAMATÓRIAS OU IMUNOLÓGICAS;

EVENTOS PATOLÓGICOS

- OCORRE PRINCIPALMENTE NA PRESENÇA DE VÍRUS, ESTÍMULOS NOCIVOS (COMO RADIAÇÃO E DROGAS CITOTÓXICAS ANTICÂNCEROSAS)
- ATROFIA PATOLÓGICA DOS ÓRGÃOS E TUMORES.

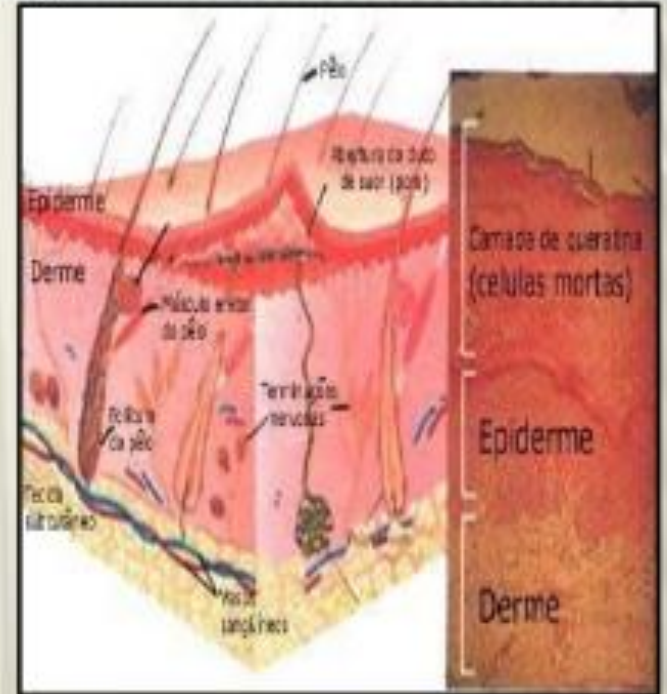
Ocorrência de Apoptose



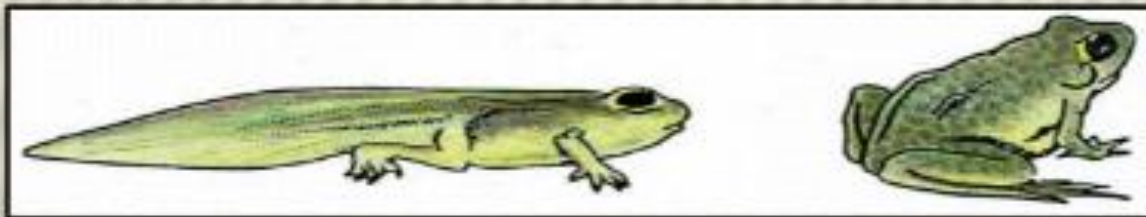
Sindactilia, membranas interdigitais não sofreram apoptose completa .



O cristalino (a lente) dos olhos é formado por células mortas.



Queratinócitos são células apoptóticas presente na camada externa da pele, a cada 21 dias a pele descama e essas células são trocadas por outras. Na queimadura solar a célula morre mas não se fragmenta



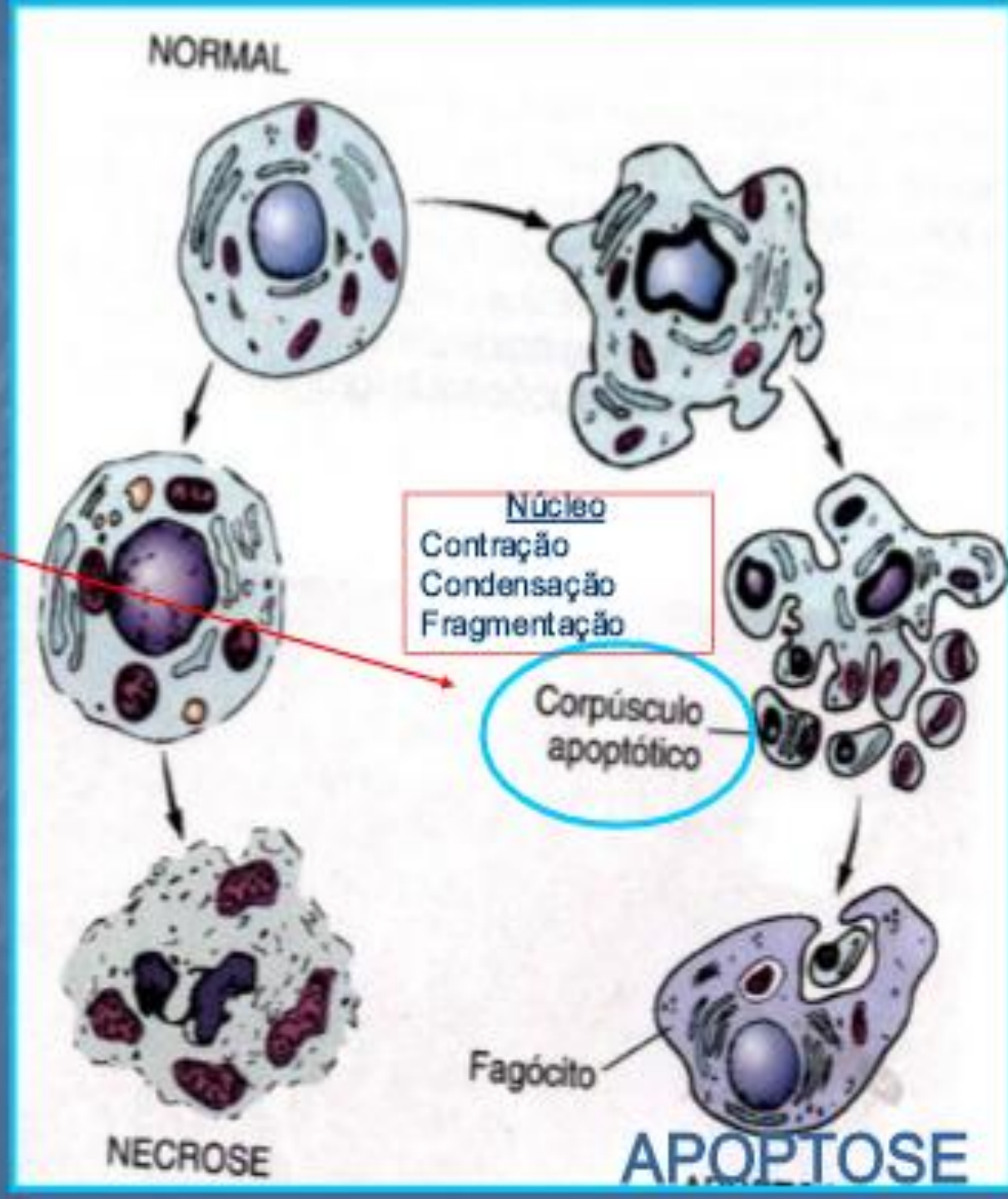
Apoptose na regressão da calda do girino devido ao aumento do hormônio tiroxina.

Morte Fisiológica e Patológica

Depende de ATP

Não há autólise

Ativação de Enzimas Celulares como Caspases e Endonucleases



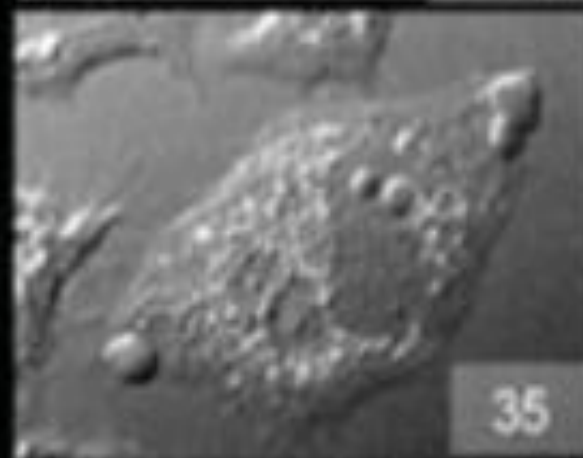


0

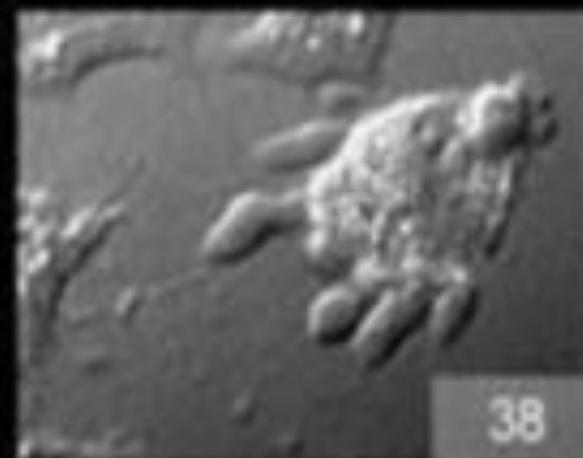
Zelltod durch Apoptose bei kultivierten Zellen von MK. Der Zeitpunkt 0 entspricht einer Zeit von 12 Stunden nach Entnahme der Zellprobe.



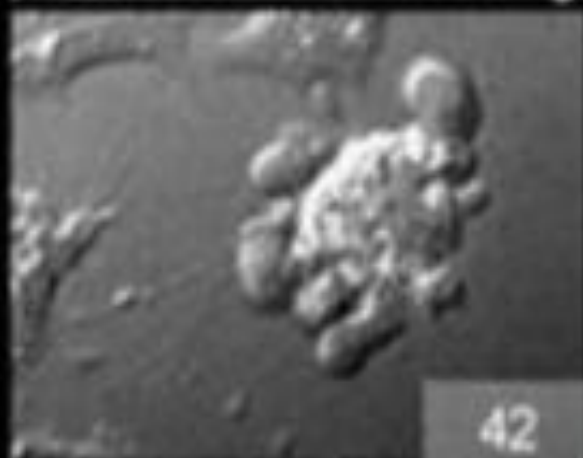
30



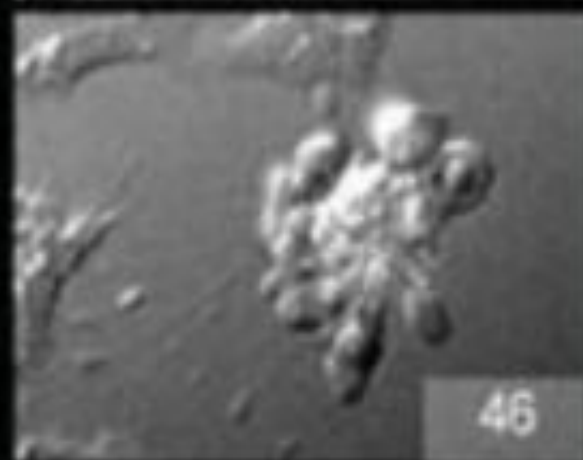
35



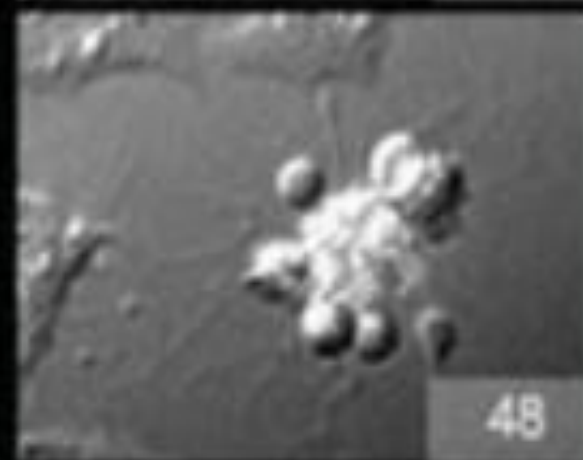
38



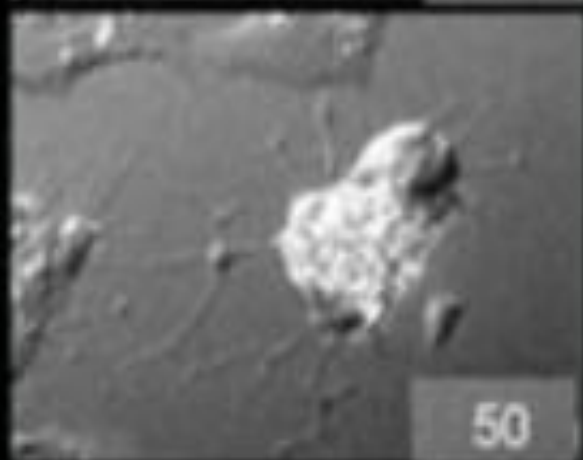
42



46



48



50

MORFOLOGICAMENTE

- As células apoptóticas apresentam **encolhimento celular** (citoplasma denso e organelas mais agrupadas);

Condensação da cromatina

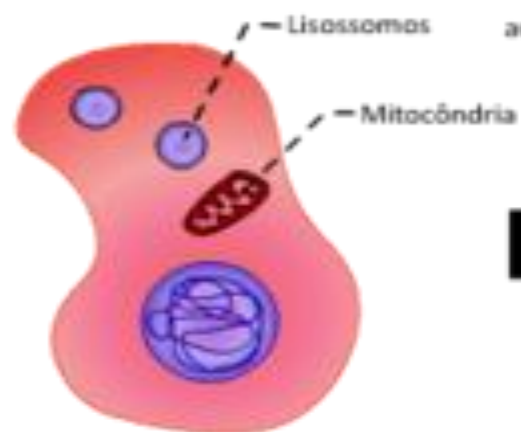
Rompimento do núcleo em dois ou mais fragmentos);

Formação de bolhas citoplasmáticas e corpos apoptóticos;

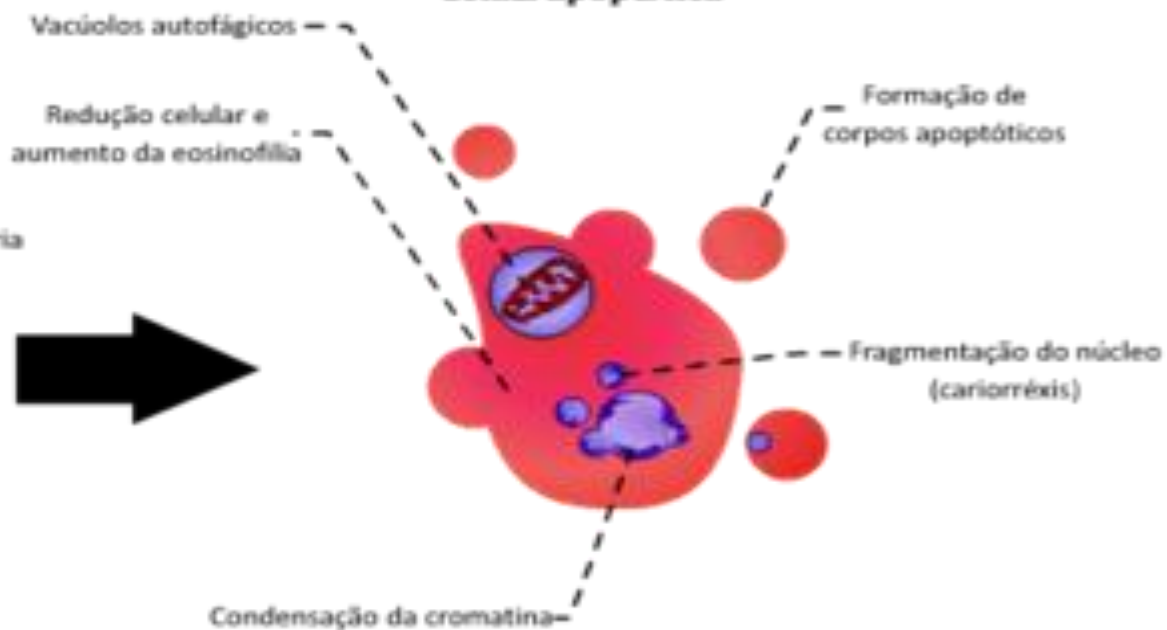
Fagocitose das células ou corpos apoptóticos → macrófagos.

Proliferação de células saudáveis para ocupar o espaço da célula morta.

Célula normal



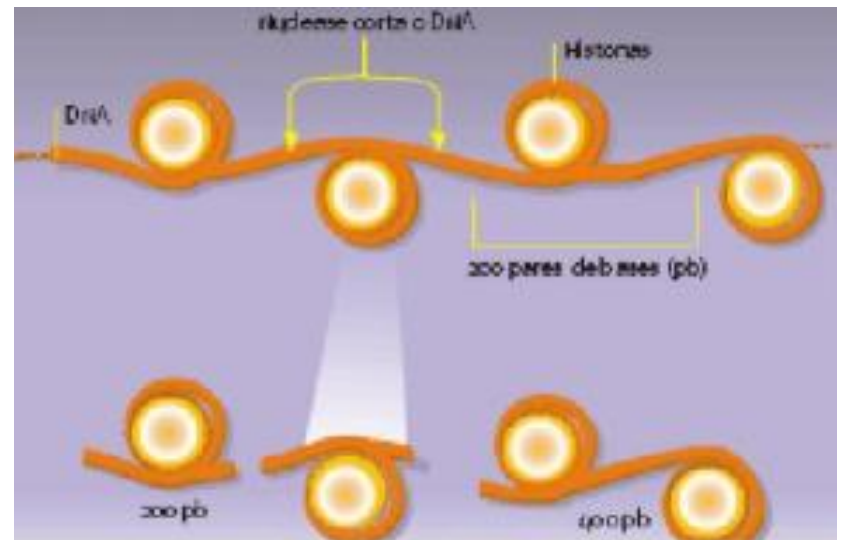
Célula apoptótica



APOPTOSE : CROMATINA EM GRUMOS NA PERIFERIA DO NÚCLEO



A DEGRADAÇÃO INTRACELULAR DE PROTEÍNAS OCORRE POR MEIO DE ENZIMAS DENOMINADAS CASPASES

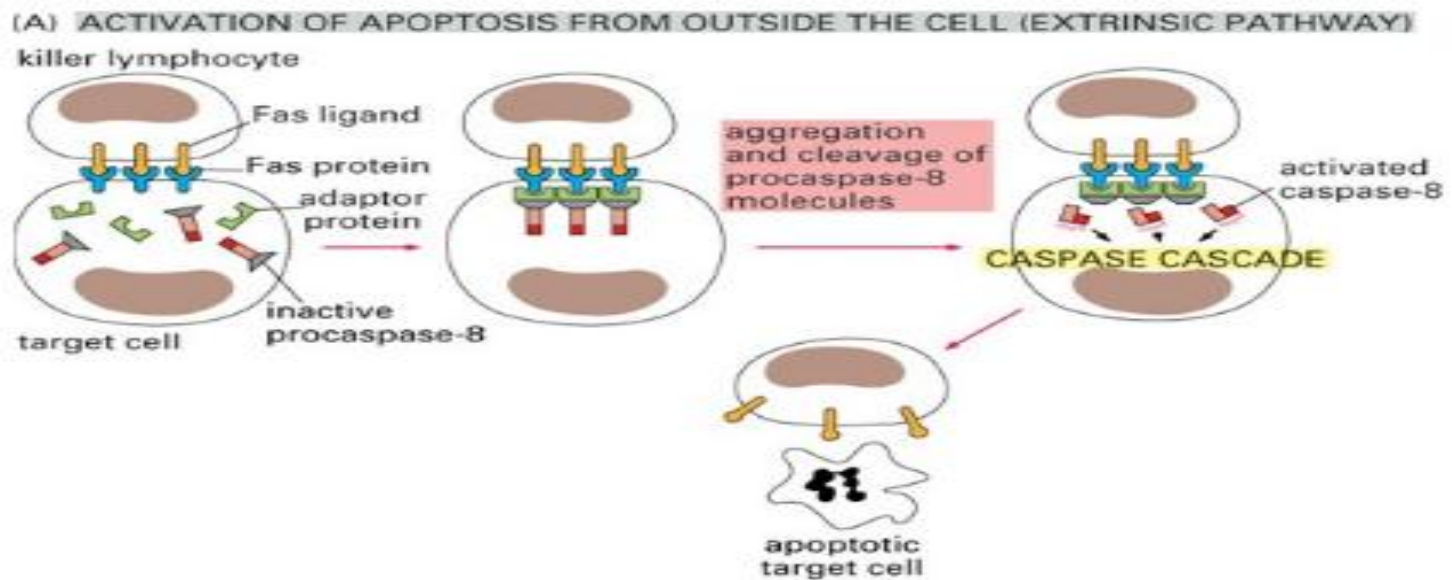


**ELAS CLIVAM MUITAS PROTEÍNAS NUCLEARES VITAIS E DO
CITOESQUELETO ALÉM DE ATIVAREM AS DNAases**

APOPTOSE PODE OCORRER POR DUAS VIAS

VIA EXTRÍNSECA

Existem moléculas na superfície celular que ativam a sinalização interna para iniciar a apoptose → tudo isso culmina na **ativação de caspases iniciadoras e efetoras**, levando às alterações celulares e à morte.



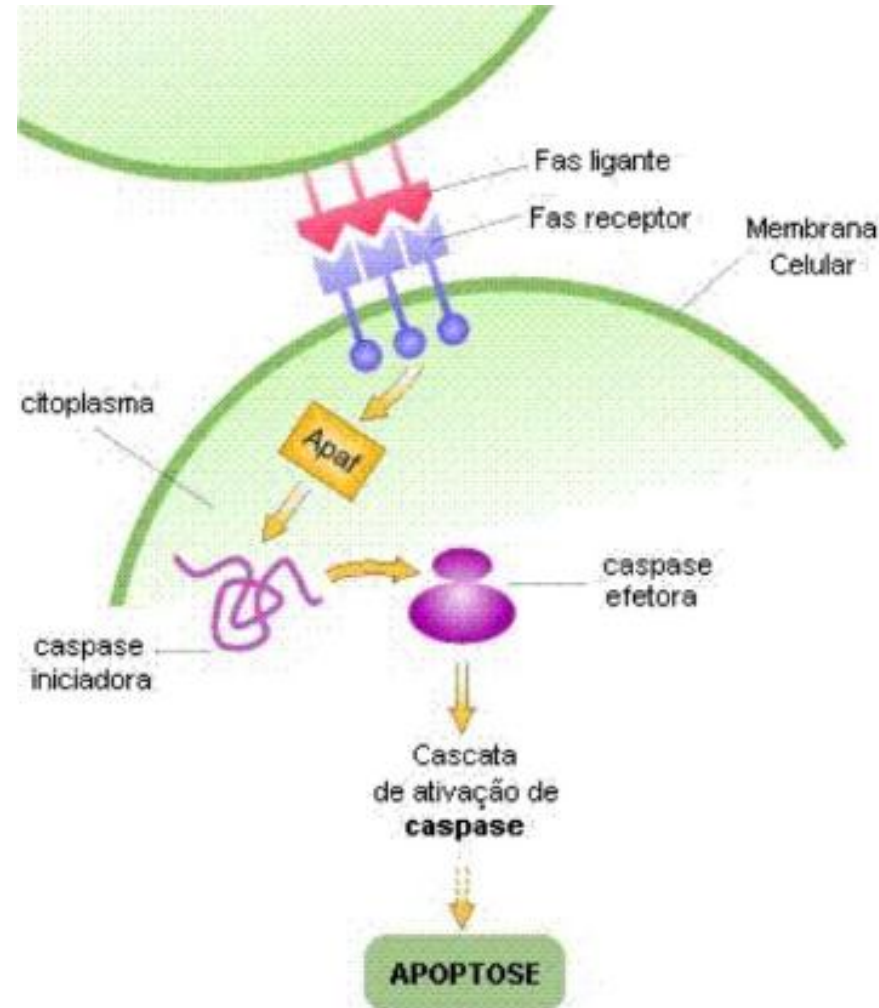
APOPTOSE PODE OCORRER POR DUAS VIAS

VIA EXTRÍNSECA

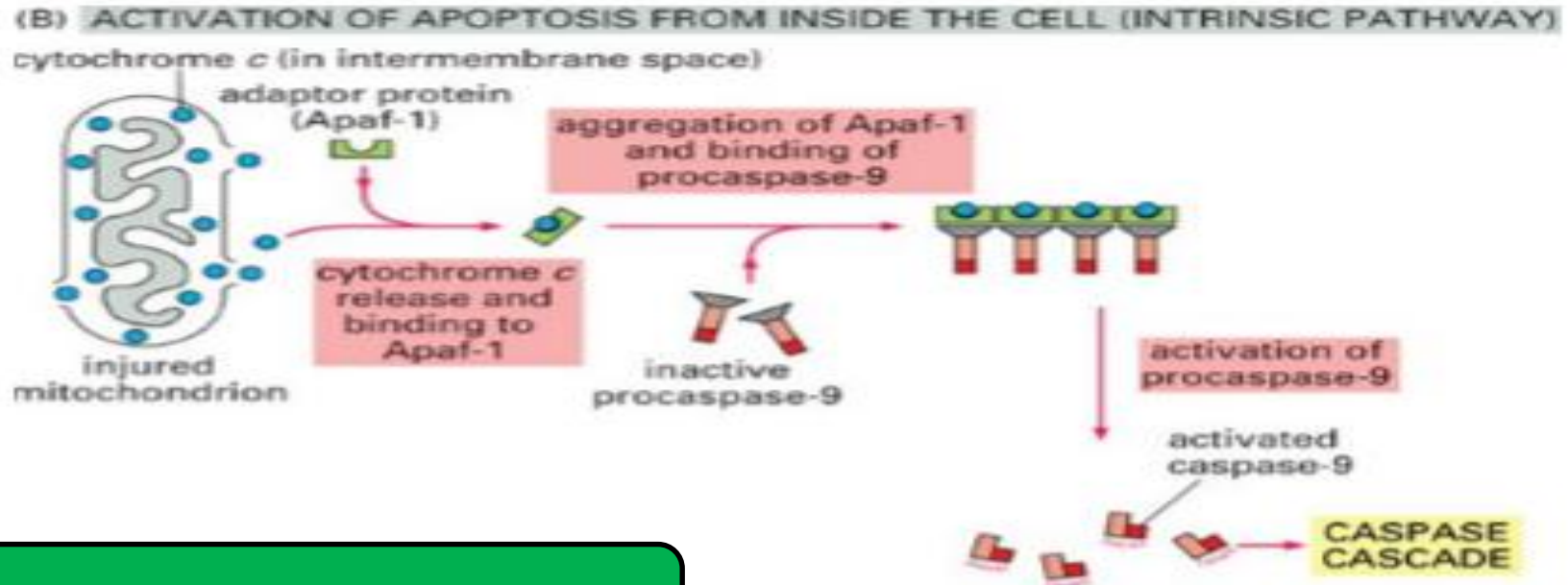
Estímulos exógenos – agem nos
receptores da membrana

Acontece por meio da interação
receptor-ligante

Fas e o receptor de *TNF* – ativa uma
cascata de proteínas adaptadores que
culminará na ativação das caspases



APOPTOSE PODE OCORRER POR DUAS VIAS



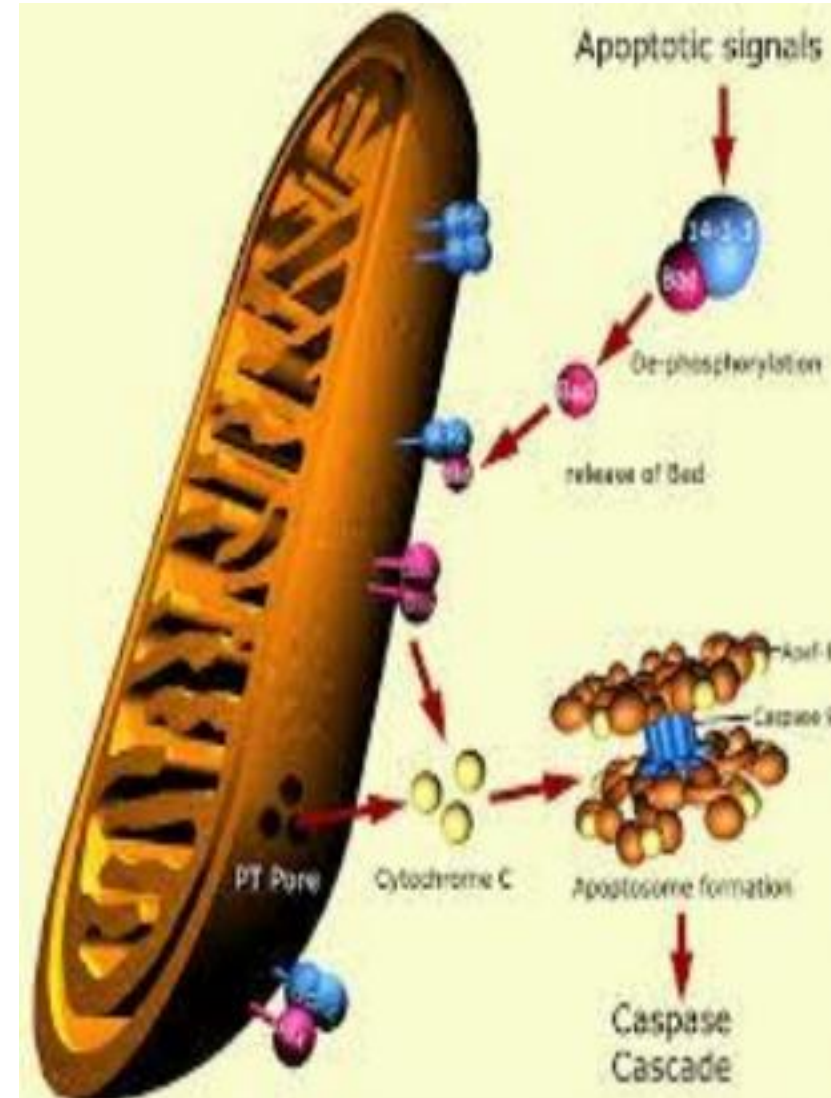
VIA INTRÍNSECA

- ✓ Ocorre aumento da permeabilidade mitocondrial
- ✓ Ativação das caspases
- ✓ A membrana plasmática começa a expressar determinadas substâncias químicas, **que as tornam precocemente alvo de fagocitose pelos macrófagos**

APOPTOSE PODE OCORRER POR DUAS VIAS

VIA INTRÍNSECA

- ✓ Ocorre retirada de fatores de crescimento ou hormônios
- ✓ Lesões ao DNA por radiação, toxinas, hipóxia ou radicais livres
- ✓ Culmina na ativação de caspases iniciadoras e efetoras
- ✓ Alterações celulares e a morte



IMPORTÂNCIA DA APOPTOSE DE CÉLULAS EM DESUSO

A **renovação** é essencial para manter o funcionamento e o tamanho dos tecidos e órgãos.

Ex: leucócitos; regressão da hiperplasia mamária lactacional em mulheres que pararam de amamentar.

IMPORTÂNCIA DA APOPTOSE NA DELEÇÃO DE CÉLULAS MUTANTES

Ocorre quando existe lesão irreparáveis do DNA, desencadeando a morte celular.

Exemplos: estresses ambientais, radiação ionizantes

Esse mecanismo protege o organismo contra células não funcionais e que não conseguem controlar sua proliferação, evitando o desenvolvimento do câncer.

Doença infecciosa - *Shigelose*

Bactérias do gênero *Shigella*

Possuem plasmídeos que codificam fatores ativadores das caspases

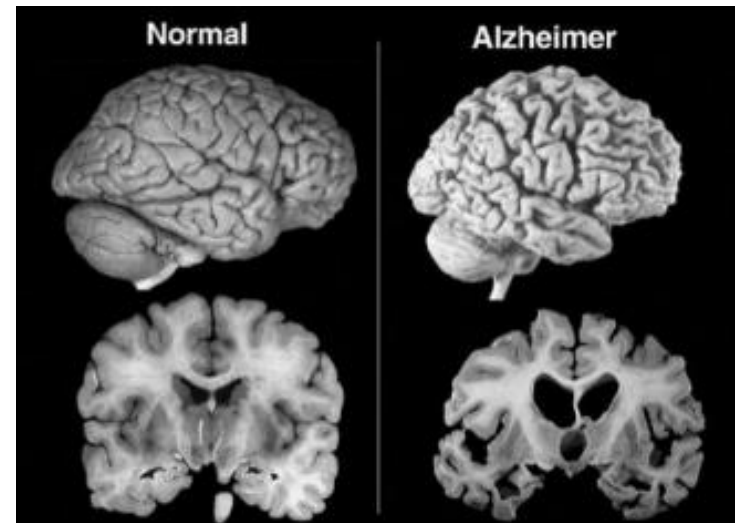


Induzir apoptose em macrófagos

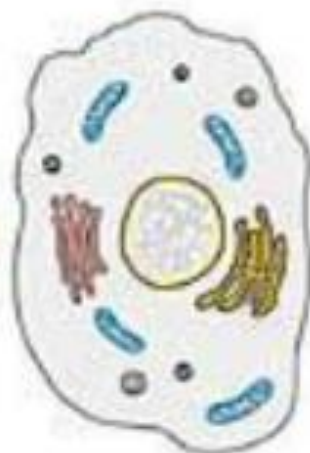
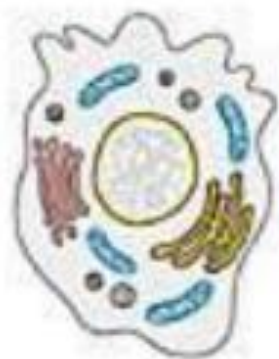


Propagação do microrganismos

**Qualquer desequilíbrio entre
o controle da quantidade de
proteínas antiapoptóticas e
pró-apoptóticas
(homeostasia) podem ser
desastrosas para o
organismo**



Necrose



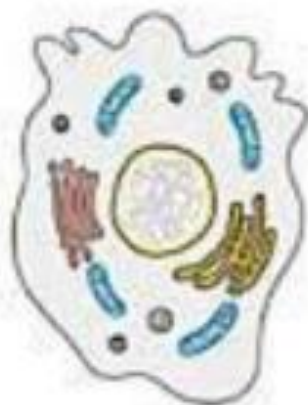
Célula normal

Inchaço reversível

Inchaço irreversível

Desintegração

Apoptose



Célula normal

Condensação

Fragmentação

corpos apoptóticos
e fagocíticos

ACHADOS DA NECROSE E APOPTOSE

Achados	Necrose	Apoptose
Tamanho celular	Aumentado	Reduzido
Núcleo	Picnose-cariorrexe-cariólise...	Fragmentação
Membrana citoplasmática	Ruptura	Alteração estrutural (vesículas)
Conteúdos celulares	Digestão enzimática	Intacta
Inflamação	Frequente	Ausente
Ocorrência	Patológica	Fisiológica e patológica