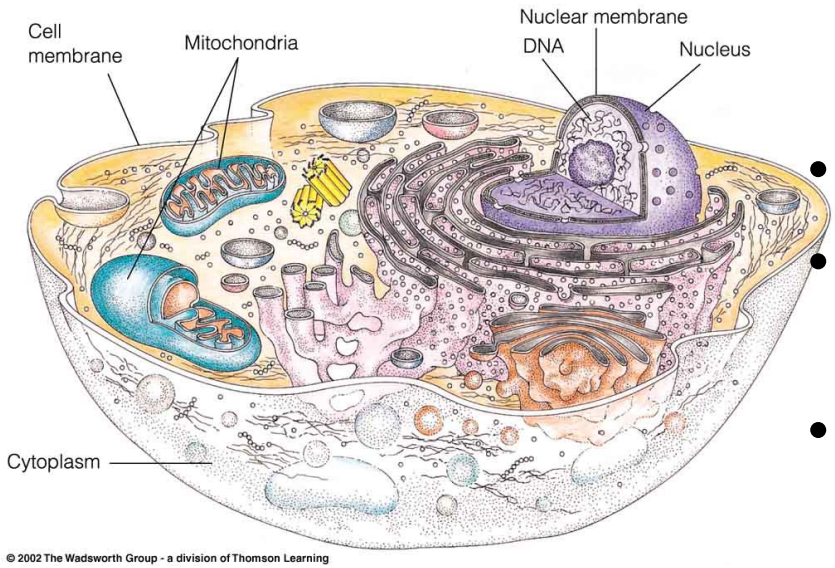
Lesão e adaptação celulares

MPT0206

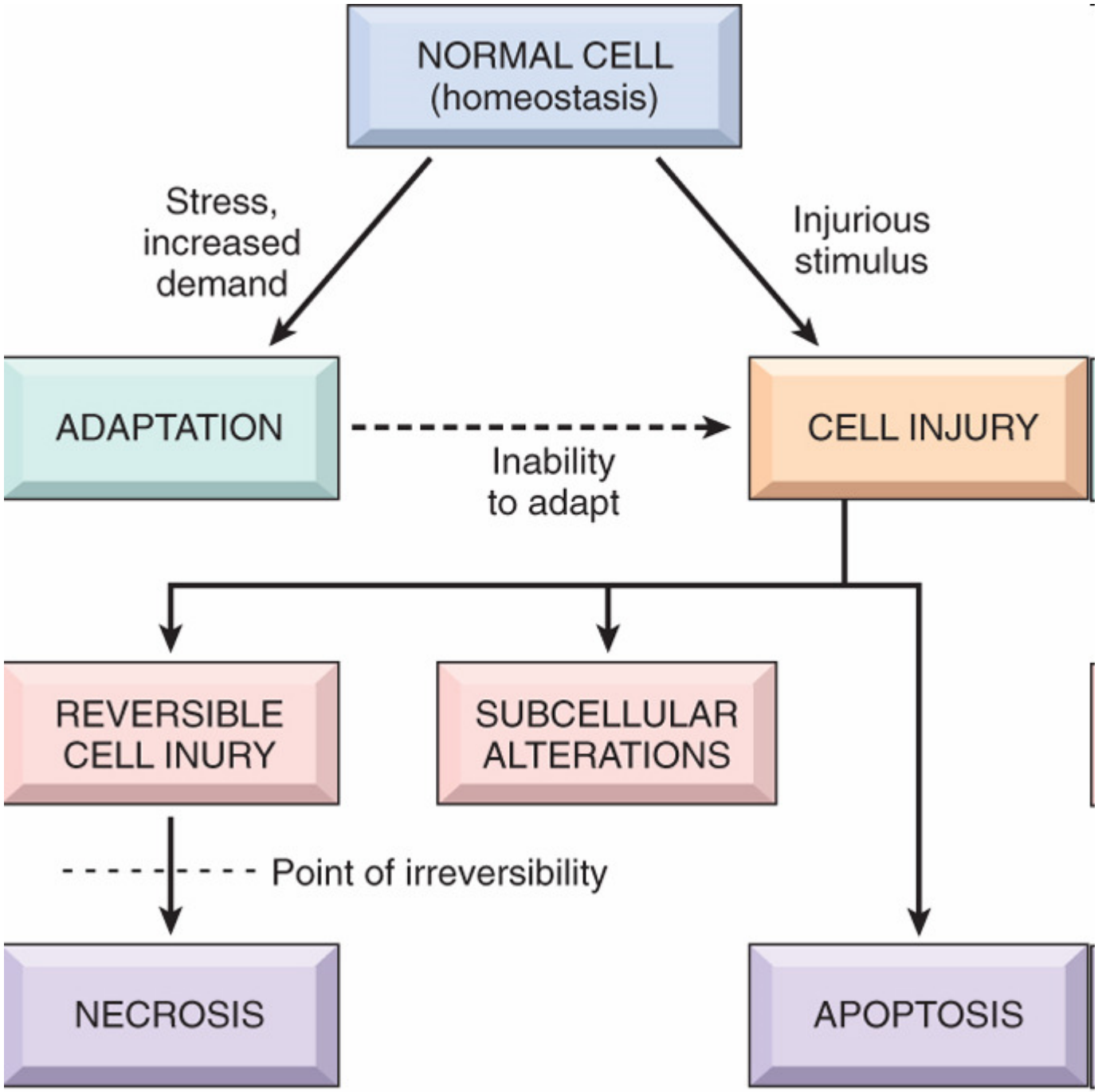
FM-USP

2009

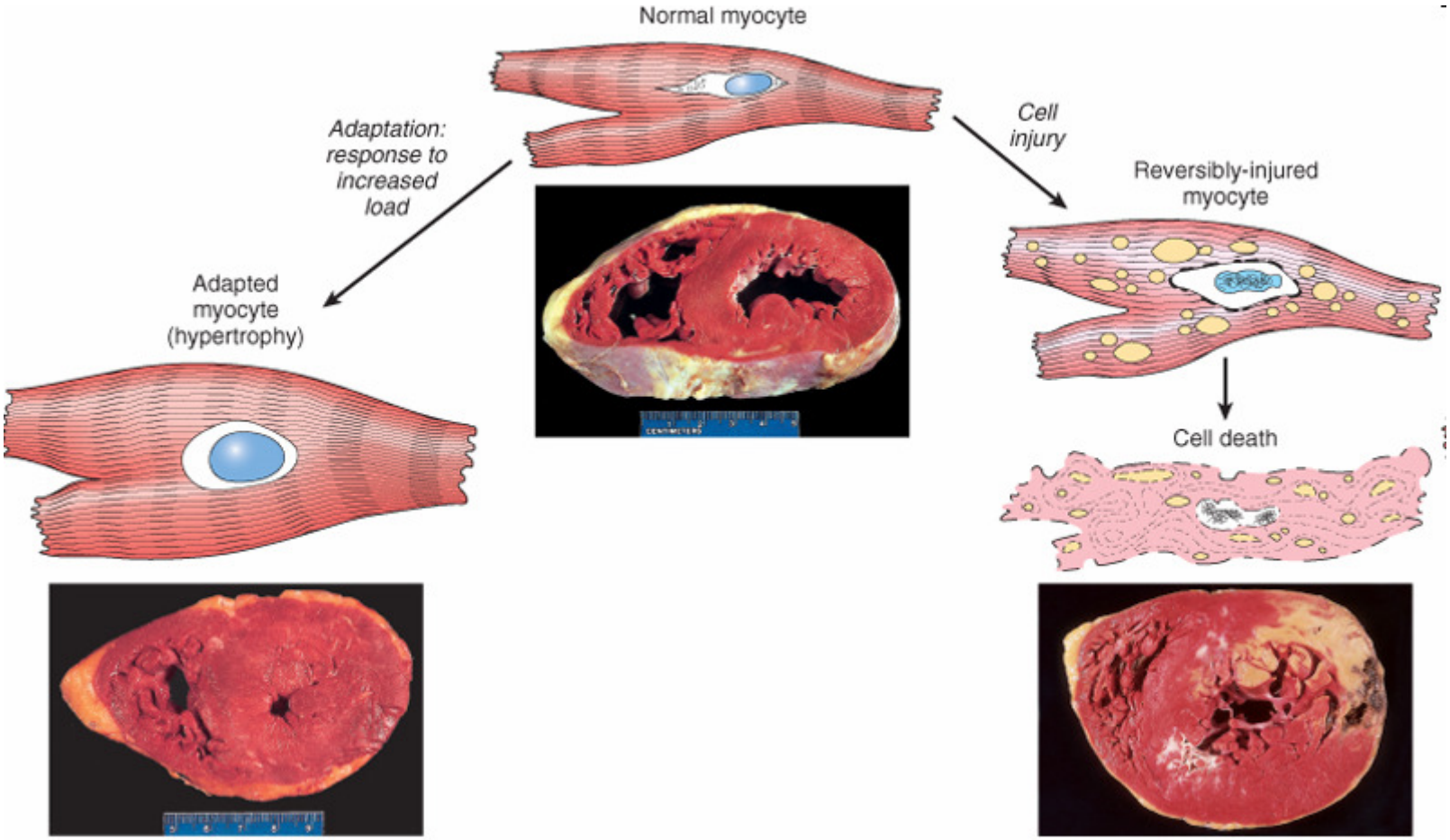
Estrutura básica dos seres vivos: implicações



- **Barreiras:**
  - Separação do meio interno do externo
  - Compartimentalização subcelular
- Manutenção do meio interno
- Regulação do movimento das moléculas através das barreiras
- Contenção de constituintes informacionais, sintéticos e catabólicos
- Comunicação entre o meio interno e o externo



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

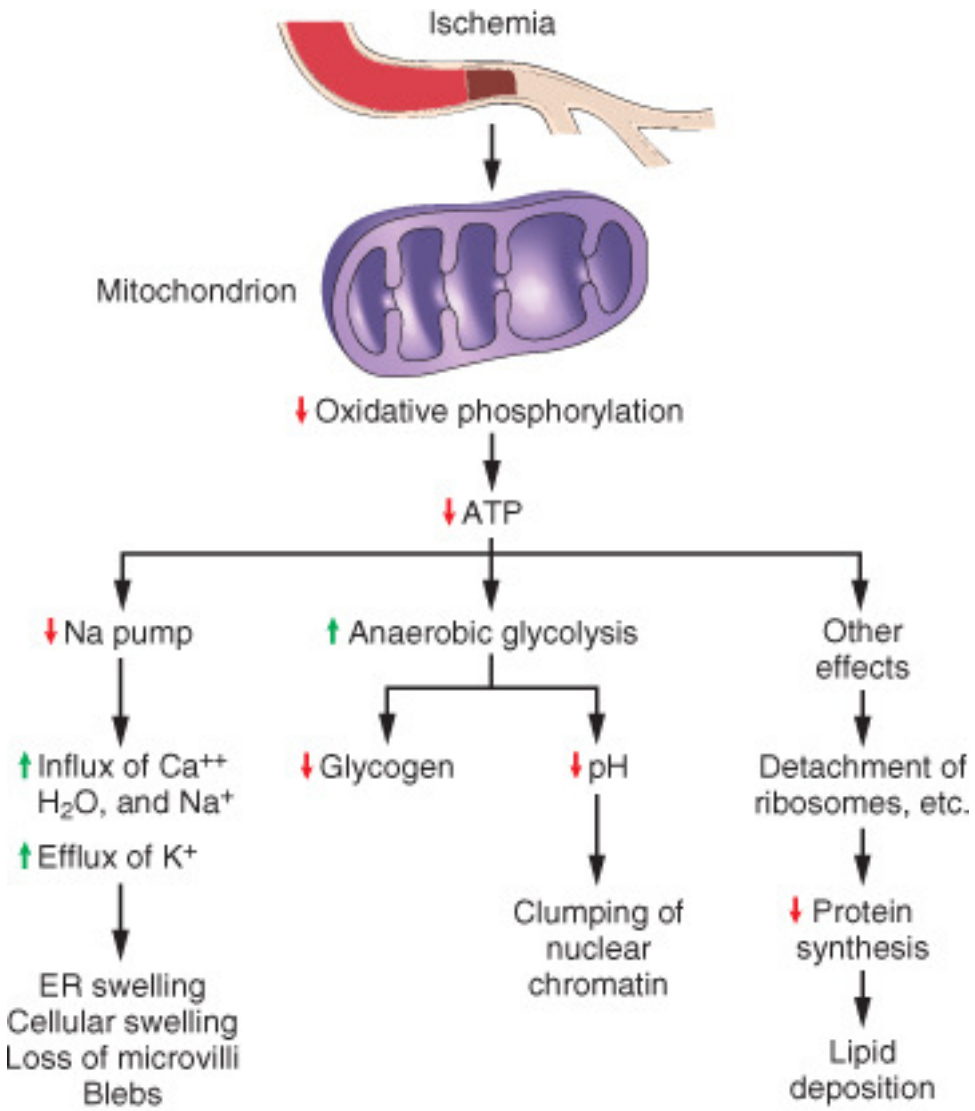
- As células controlam ativamente a composição de seus ambientes imediato e interno dentro de uma faixa estreita de parâmetros fisiológicos (**homeostase**).
- Sob estresse fisiológico ou estímulos patológico (**lesão**) as células passam por adaptação visando manter sua viabilidade no novo ambiente.
- Se a lesão é muito grave (lesão irreversível), as células afetadas morrem.

Causas de lesão celular

- Hipóxia e isquemia
- Agentes químicos
- Agentes físicos
- Infecções
- Reações imunológicas
- Defeitos genéticos
- Defeitos nutricionais
- Envelhecimento

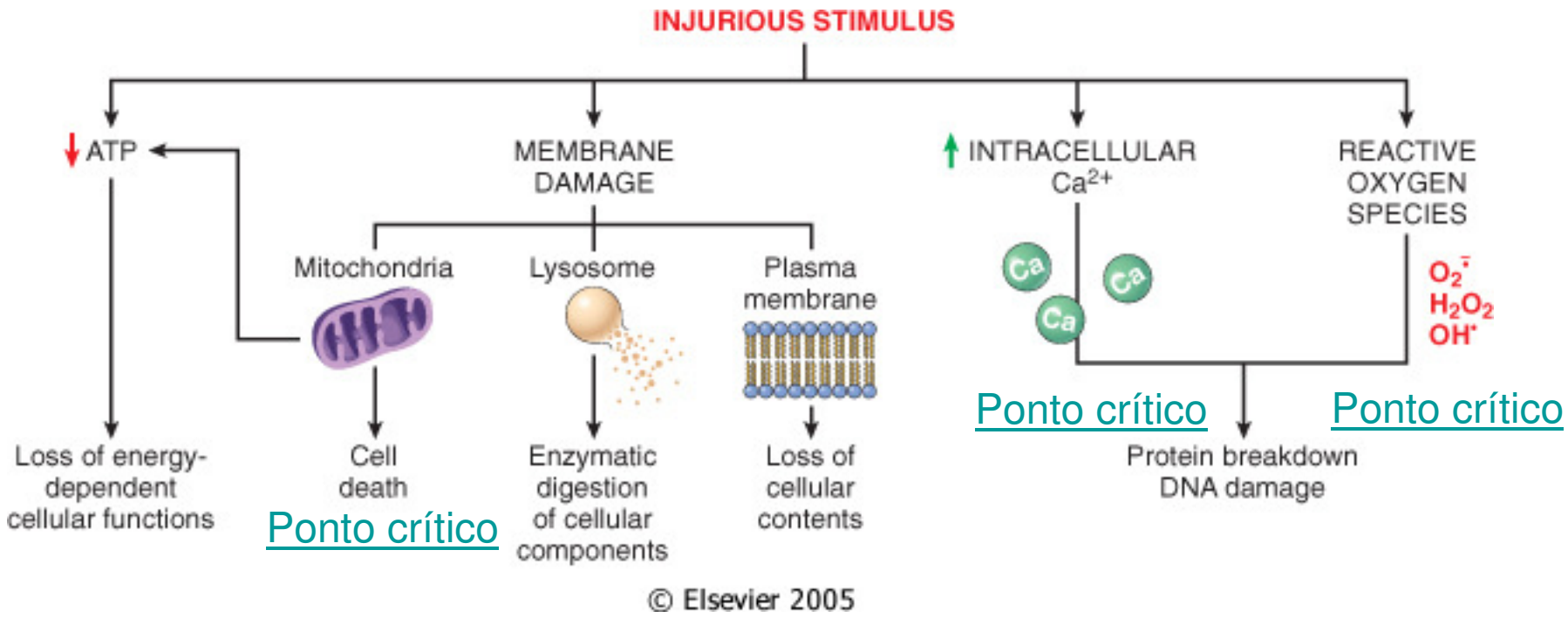
Lesão Celular: Princípios Gerais

- Resposta:
  - Tipo, duração e gravidade da injúria
- Conseqüências:
  - Tipo, estado, adaptabilidade da célula
- Função de componentes celulares essenciais
- Processos integrados



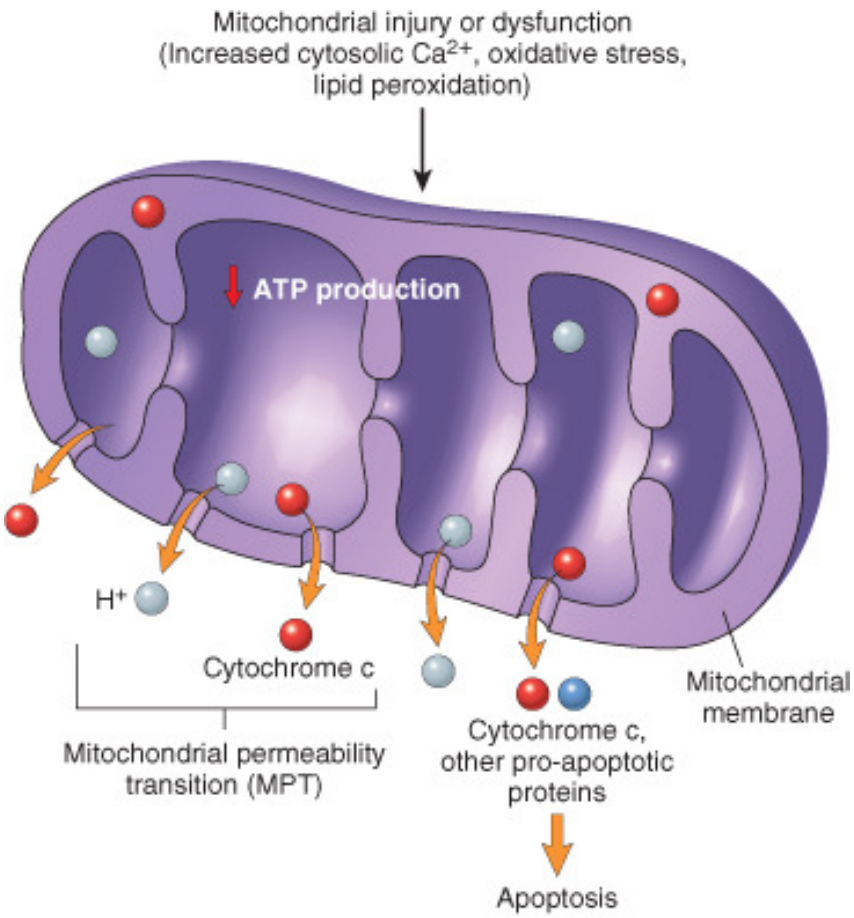
© Elsevier 2005

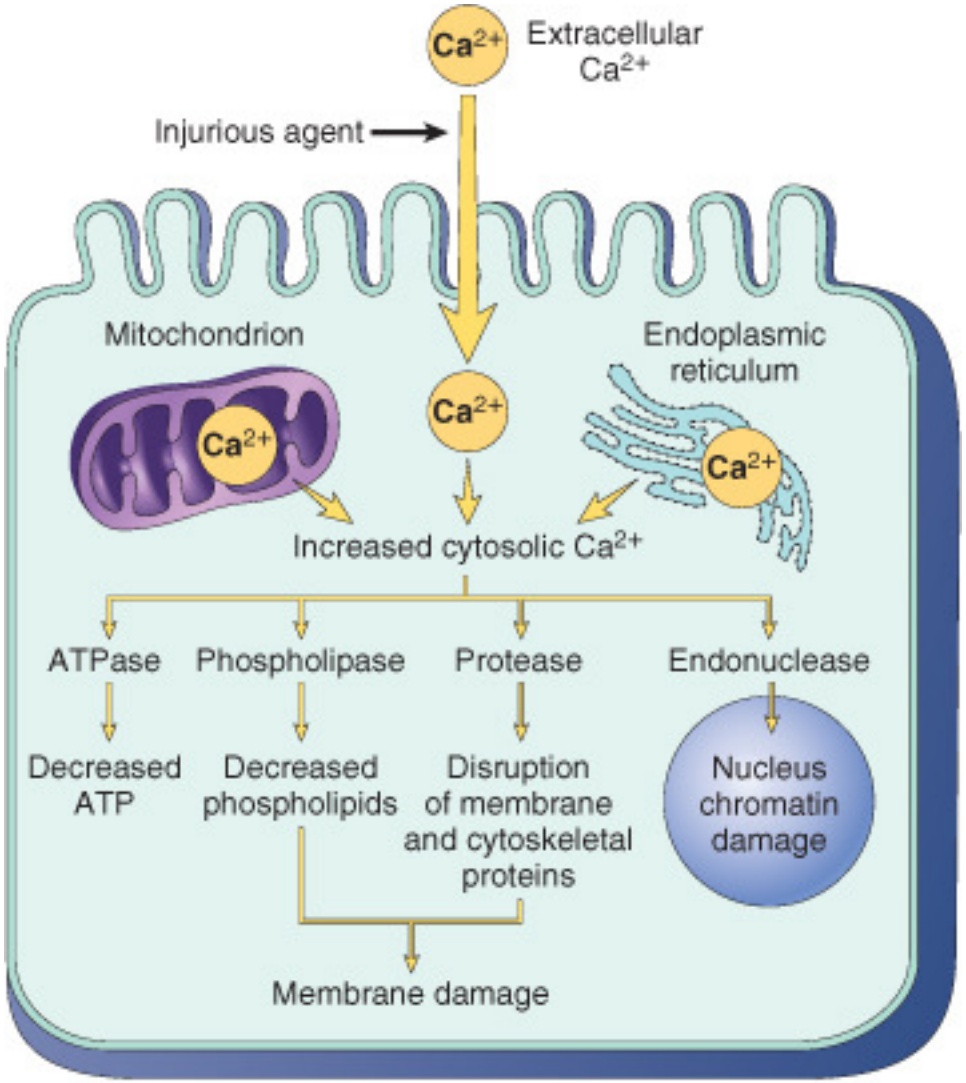
Sítios de Lesão Celular



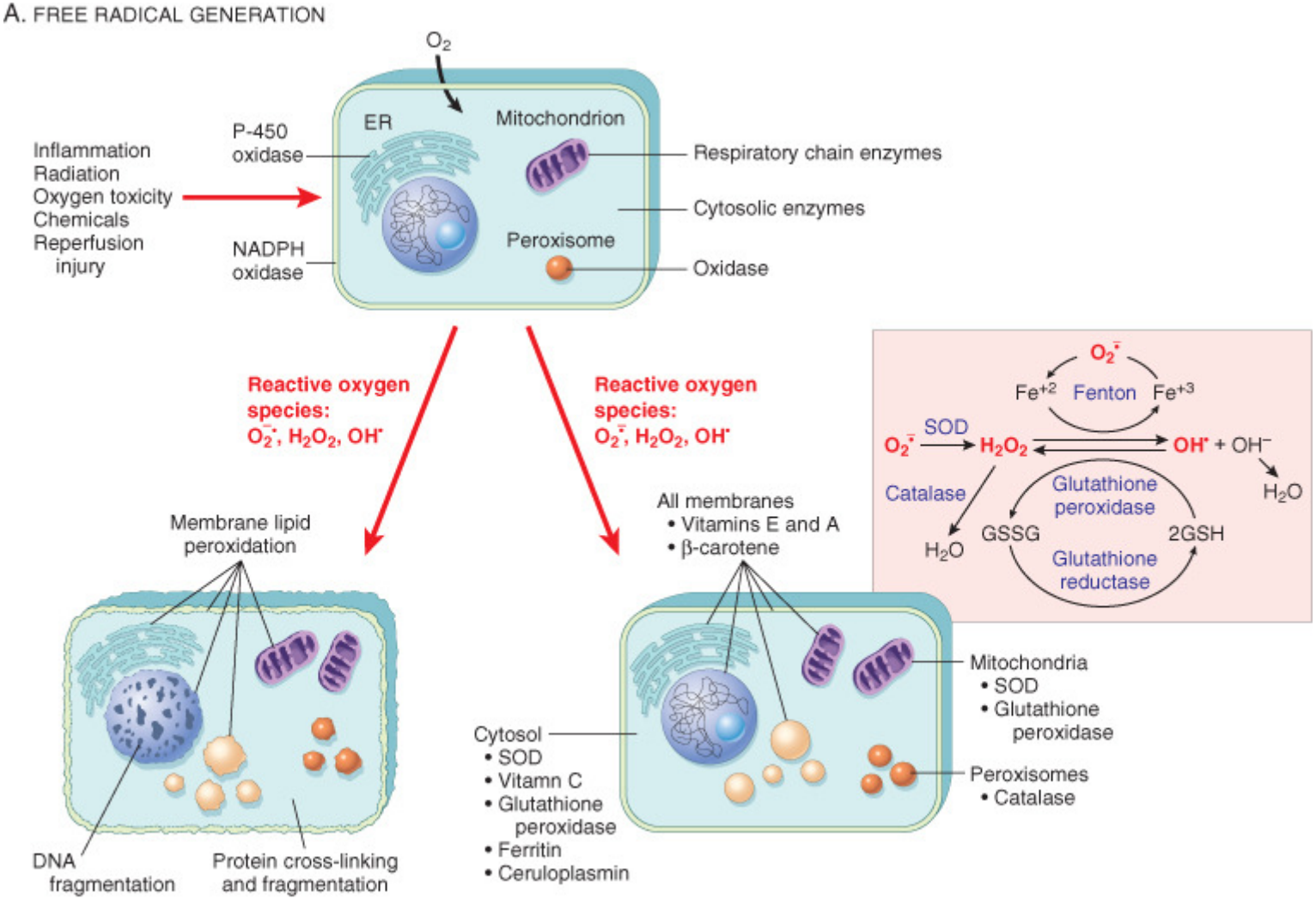
Disfunção Mitocondrial

- ↑ Ca^{2+} citosólico
- Estresse oxidativo
- Quebra de fosfolípides:
  - Fosfolipase A
  - Esfingomielina
  - Prod. Degradação lípides
- **MPT**

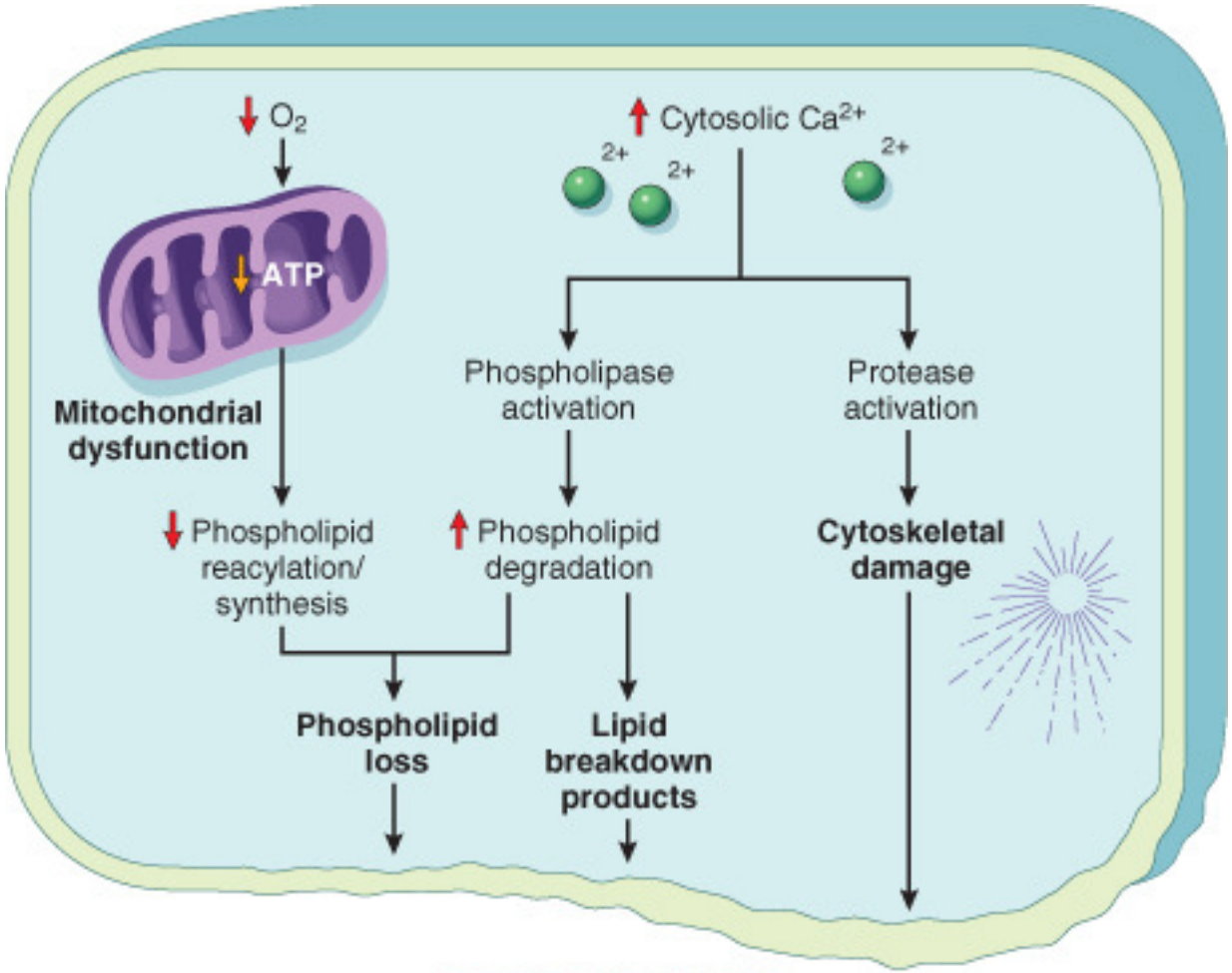




© Elsevier 2005

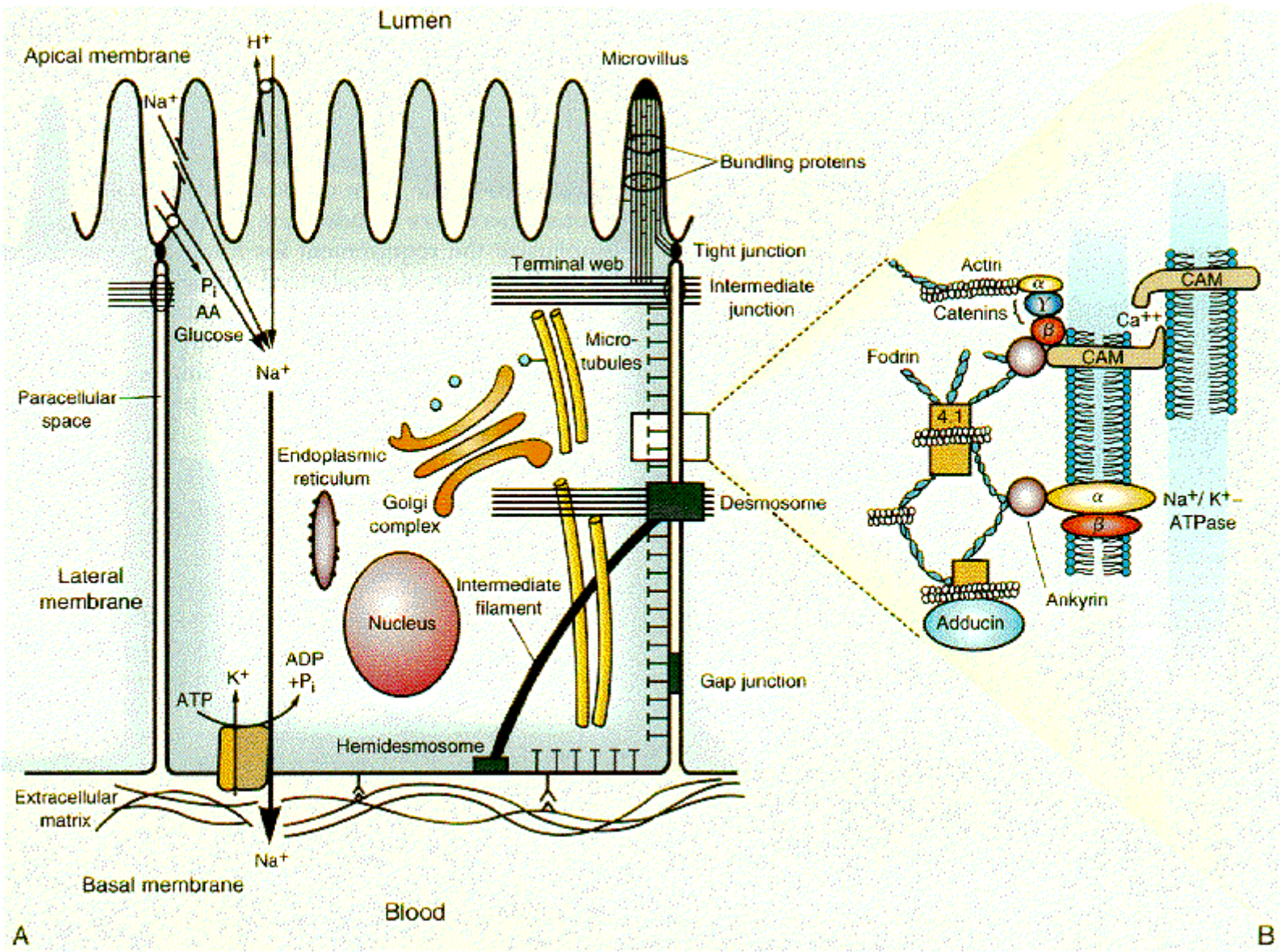


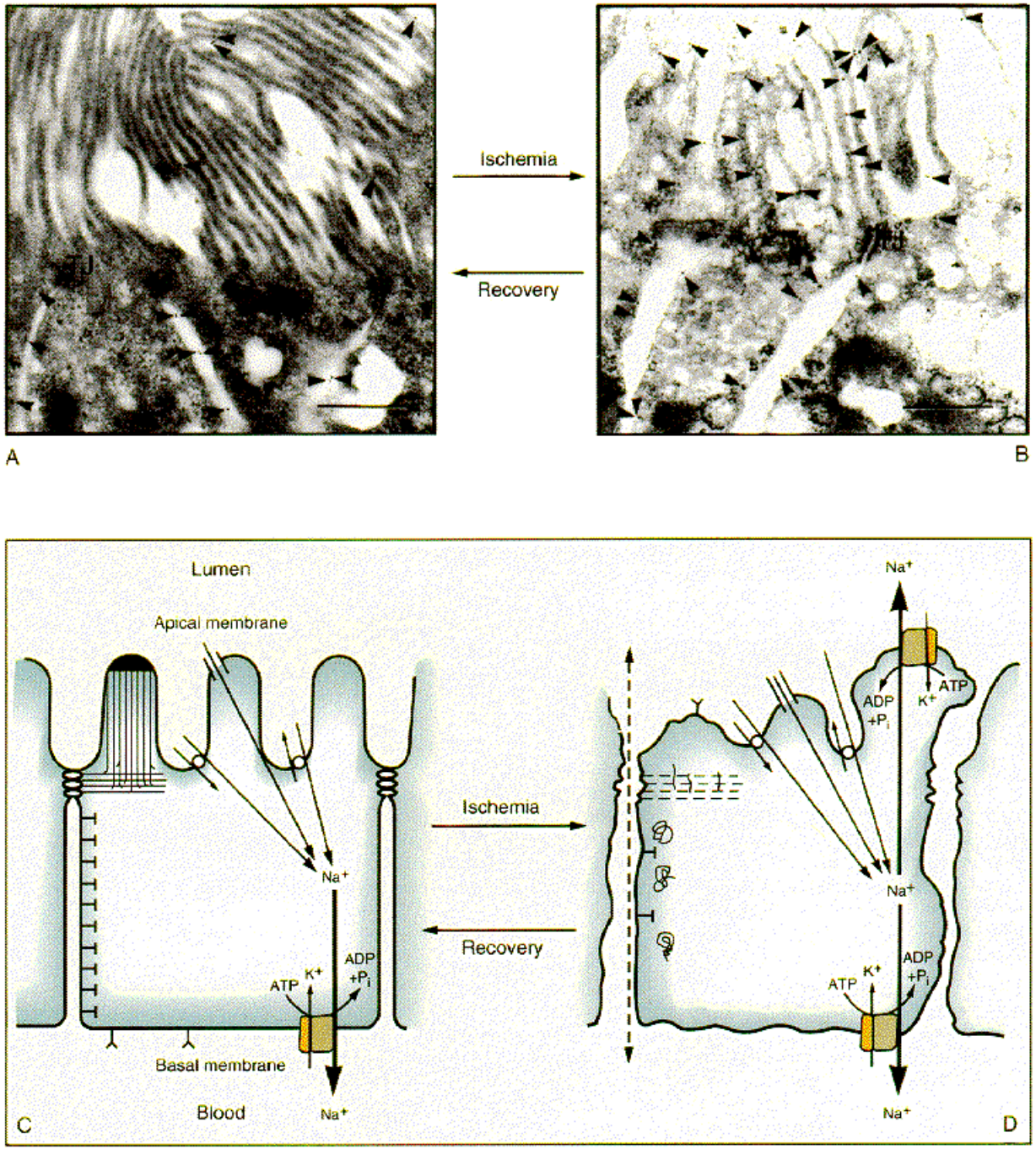
© Elsevier 2005



MEMBRANE DAMAGE

© Elsevier 2005


Lumen
Apical membrane
H+
Na+
Microvillus
Bundling proteins
Tight junction
Terminal web
Intermediate junction
Pi
AA
Glucose
Na+
Micro-tubules
Paracellular space
Endoplasmic reticulum
Golgi complex
Desmosome
Lateral membrane
Nucleus
Intermediate filament
ADP +Pi
K+
ATP
Gap junction
Hemidesmosome
Extracellular matrix
Na+
Basal membrane
Blood
A
Actin
Catenins
α
γ
β
CAM
Ca++
CAM
Fodrin
4.1
α
β
Na+/ K+-ATPase
Ankyrin
Adducin
B


Ischemia
Recovery
A
B
Lumen
Apical membrane
Na+
ATP
K+
ADP
+Pi
Basal membrane
Blood
Na+
C
Ischemia
Recovery
Na+
ADP
+Pi
K+
ATP
Na+
ATP
K+
ADP
+Pi
Na+
D

Padrão básico de resposta celular

- Conservação de recursos:
  - ↓ ou supressão de funções diferenciadas
  - Reversão à característica unicelular ancestral
    - Funções dedicadas à sobrevivência

Respostas Celulares a Lesão

Natureza e gravidade do estímulo	Resposta celular
Alteração do estado fisiológico	**Adaptação celular**
↓ nutrientes, ↓ estímulo	Atrofia
↑ demanda, ↑ estímulo trófico	Hiperplasia, hipertrofia
Irritação crônica (química ou física)	Metaplasia

Respostas Celulares a Lesão

Natureza e gravidade	**Resposta celular**
↓ O2, lesão química, infecção	**Lesão celular**
Aguda e auto limitada	Lesão aguda reversível
Excessiva	Lesão irreversível → morte
	Necrose
	Apoptose
“Leve” e crônica	Alterações subcelulares

Respostas Celulares a Lesão

Nat. gravidade do estímulo	Resposta celular
Alterações metabólicas	Depósitos, calcificação
Acúmulo de lesões subletais	Envelhecimento

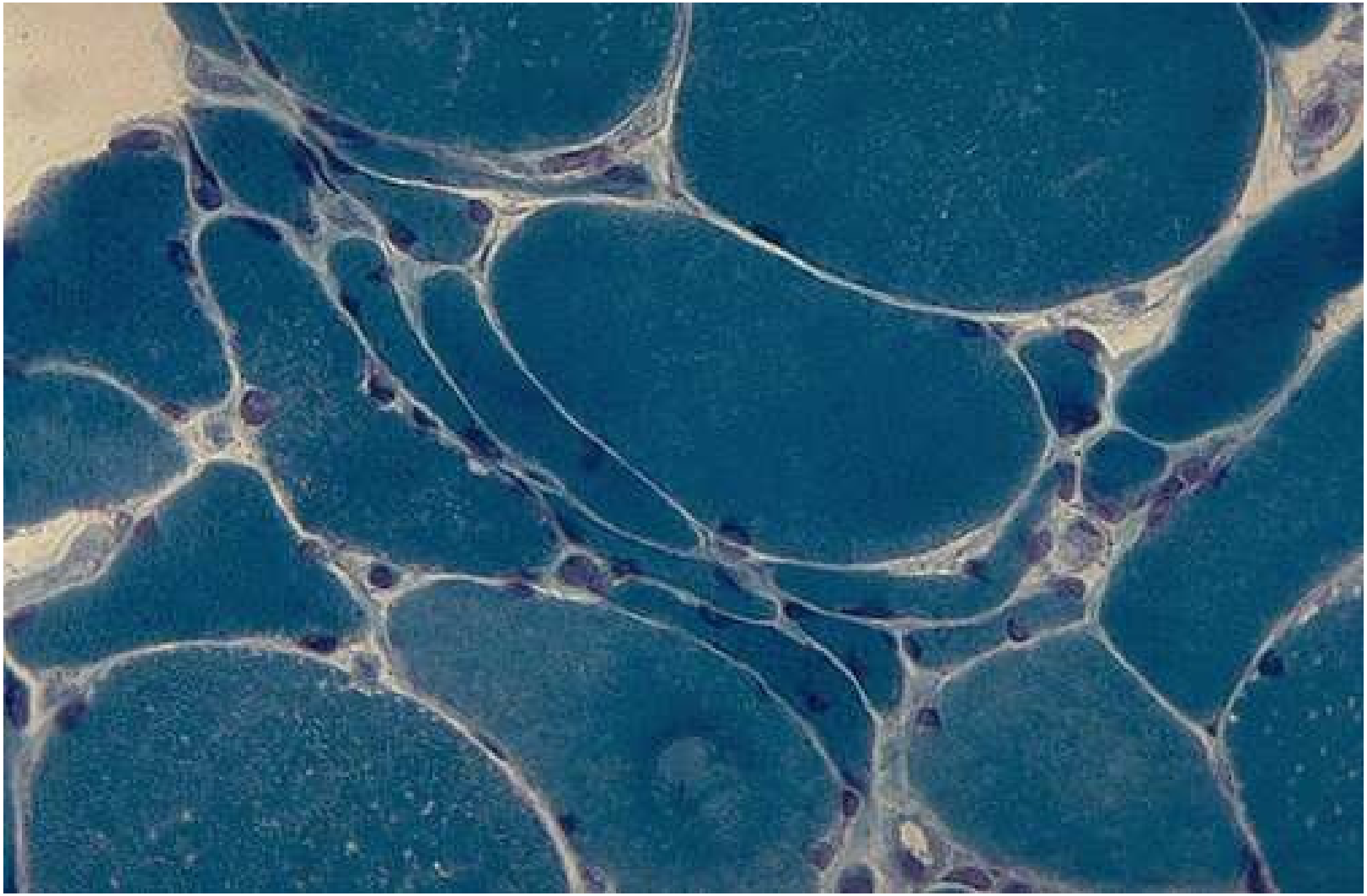
Atrofia

- Perda de substrato celular
- ↓ volume celular
- ↓ funções diferenciadas
- ↓ necessidades energéticas

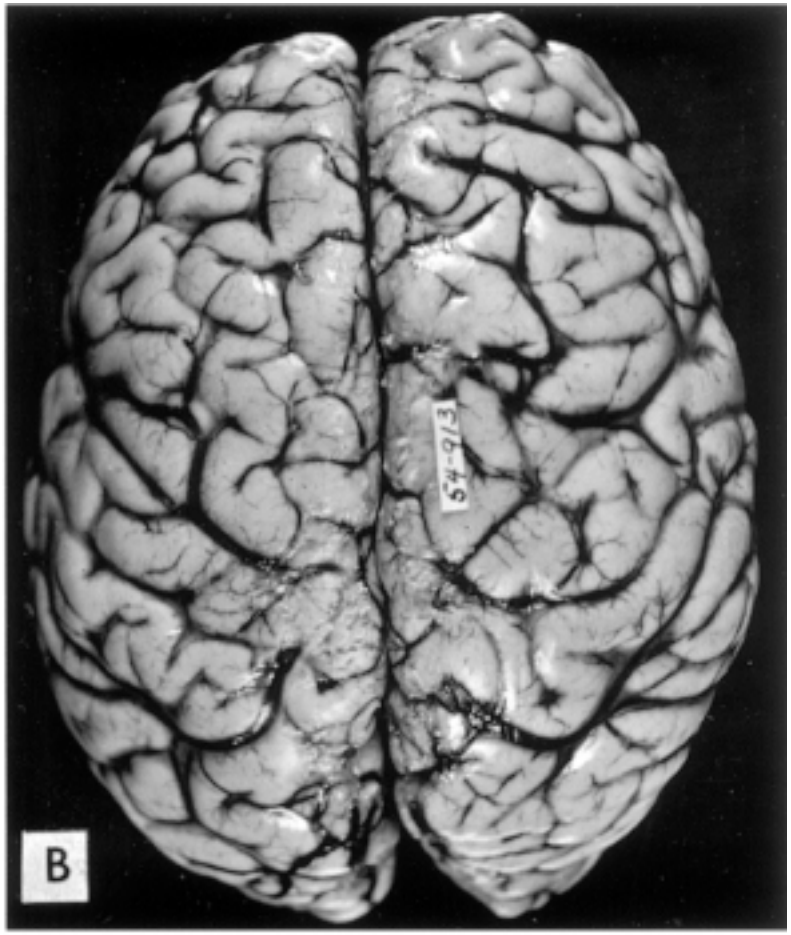
Causas da atrofia

- ↓ demanda funcional (atrofia de desuso)
- Insuficiência de O2 (↓ suprimento sangüíneo)
- Insuficiência nutricional
- Interrupção de estímulos tróficos
  - Hormônios
  - Aferência nervosa
- Lesão celular persistente (gastrite crônica)
- Envelhecimento
- Compressão

Atrofia de Denervação



cm
SPECIMEN S-3239-84 DATE 8-6-84

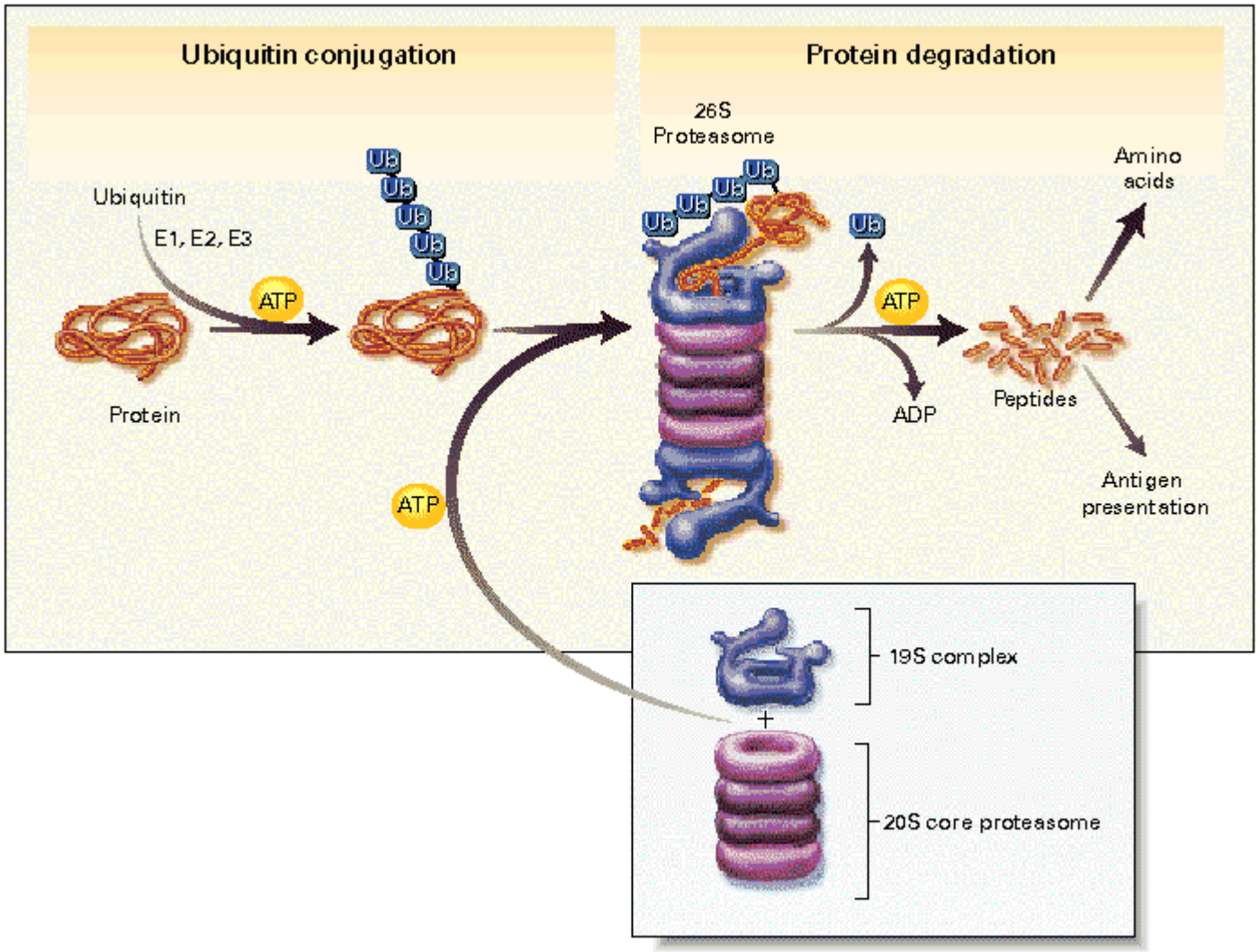


© Elsevier 2005

© Elsevier 2005

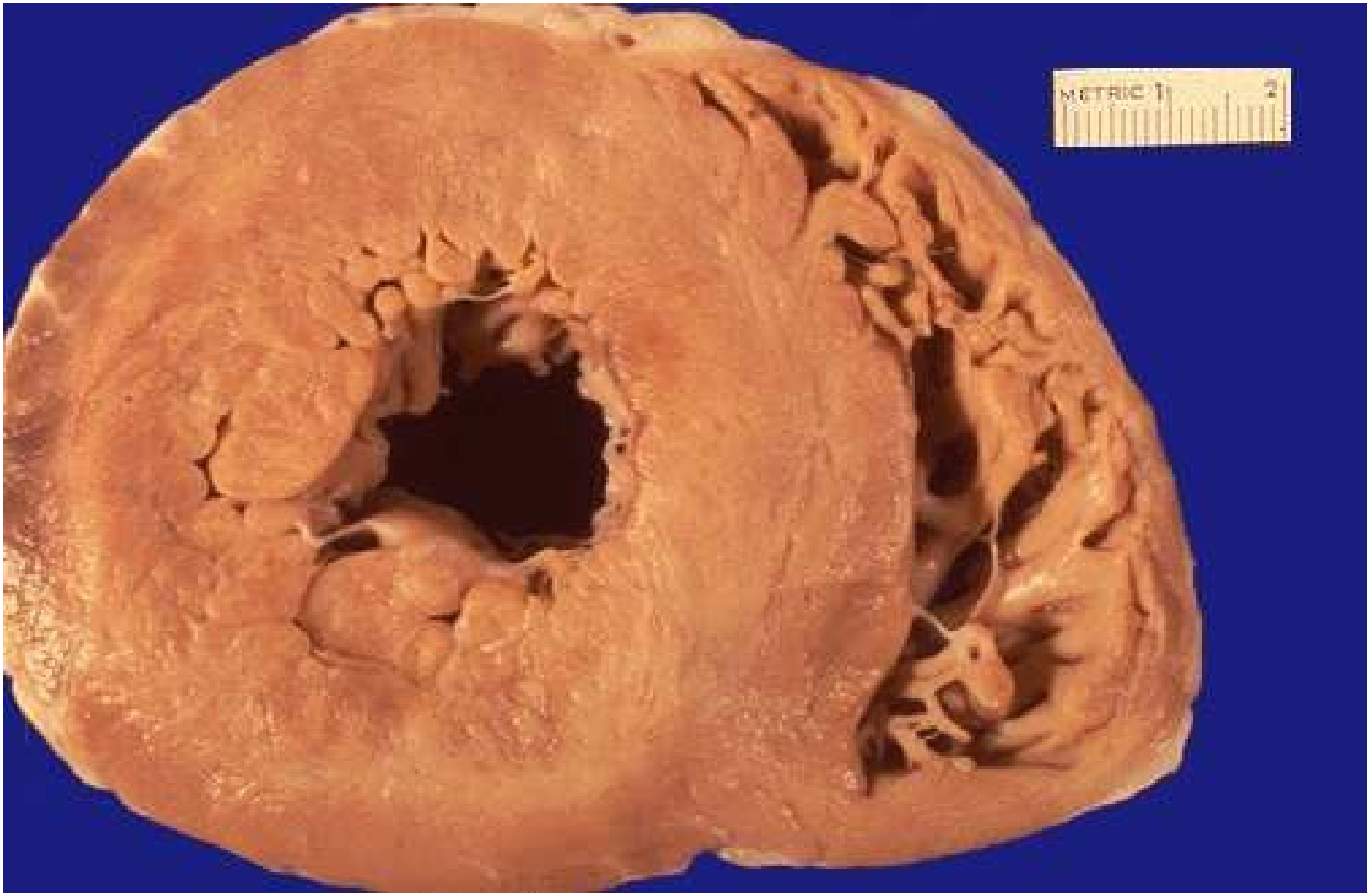
Mecanismo de Atrofia

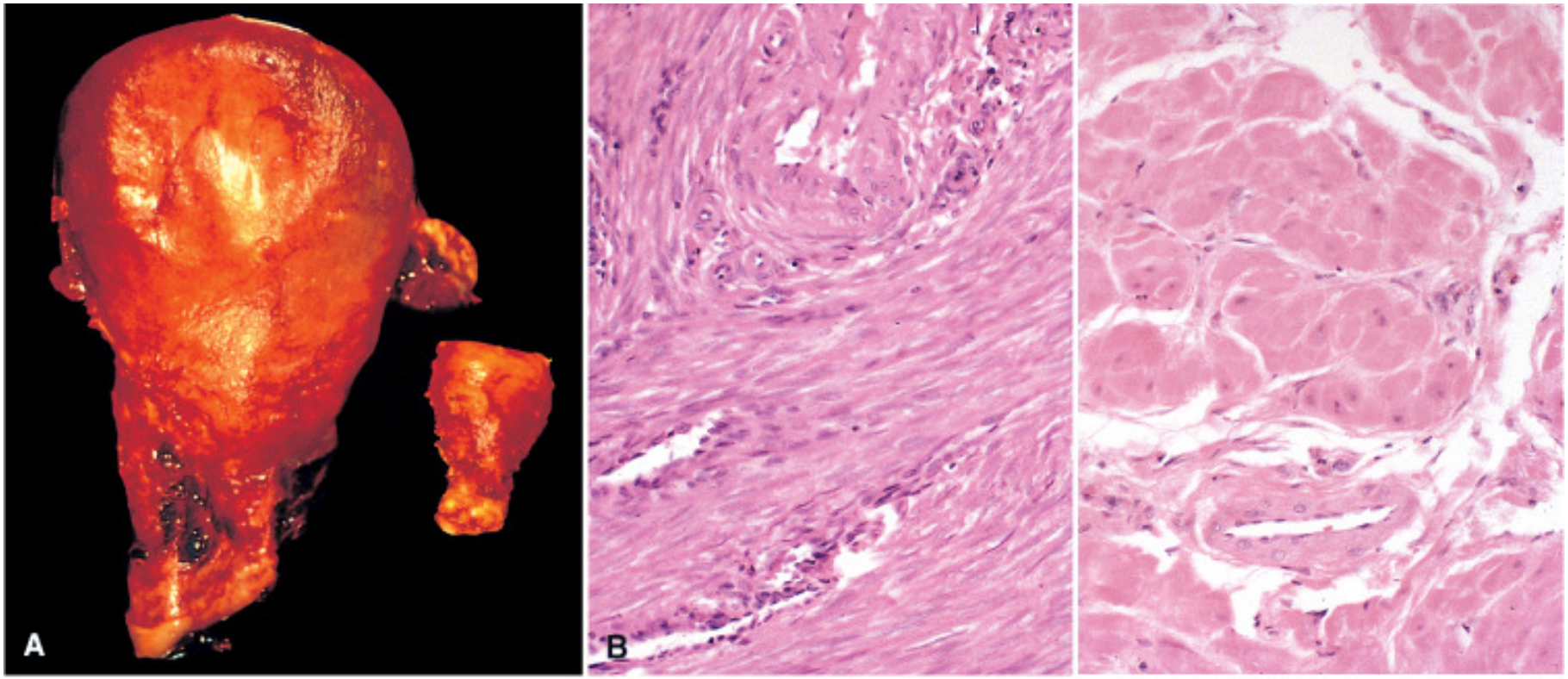
- ↑ degradação proteínas intracelulares
- Via da ubiqüitina-proteassomo
  - Estados catabólicos
- Autofagia


Ubiquitin conjugation
Protein degradation
26S
Proteasome
Ubiquitin
E1, E2, E3
ATP
Protein
Ub
ATP
ADP
Peptides
Amino
acids
Antigen
presentation
19S complex
20S core proteasome

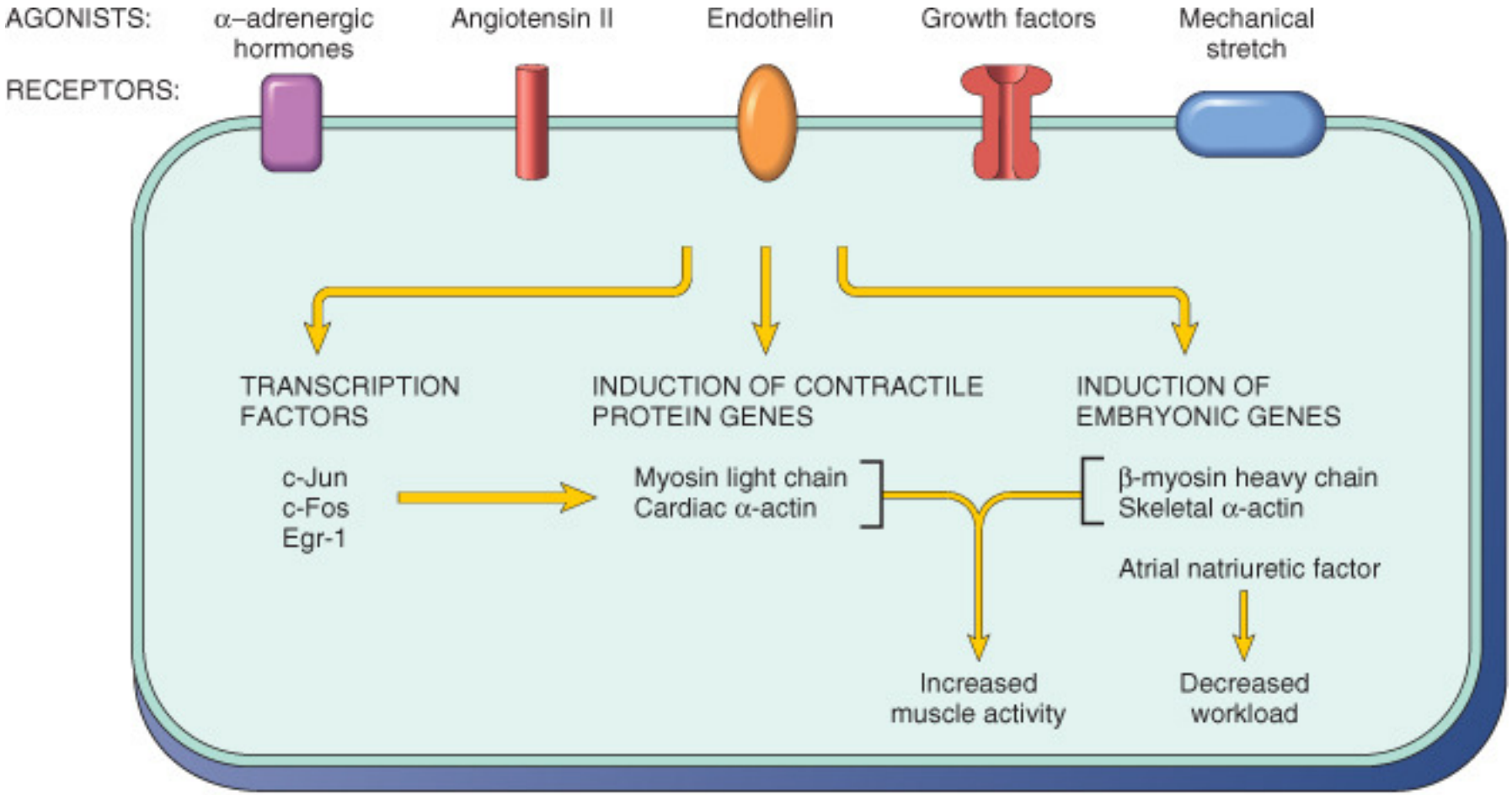
Hipertrofia

- ↑ volume celular sem ↑ número
- ↓ relação DNA/proteína
- Fisiológica
  - Exercício
- Patológica


METRIC 1
2



© Elsevier 2005



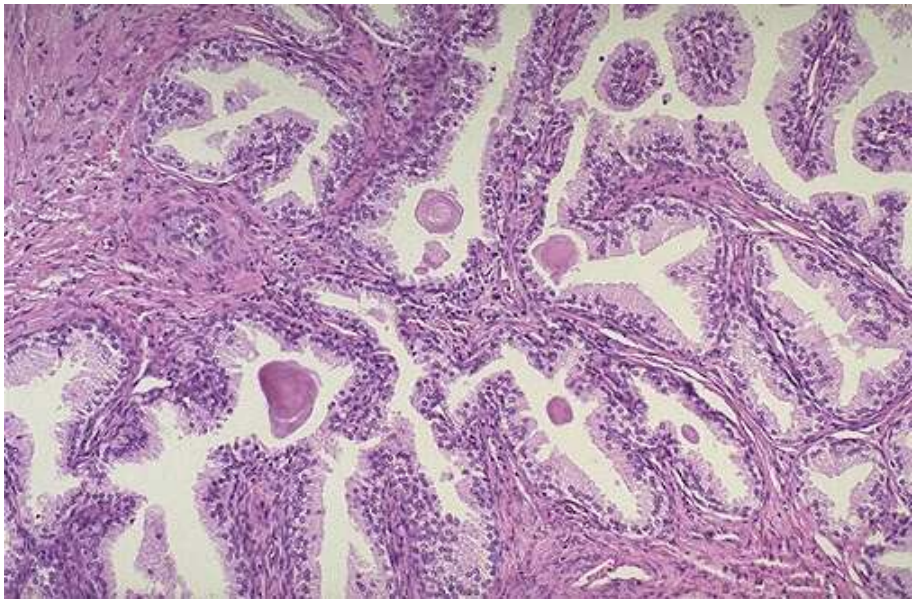
© Elsevier 2005

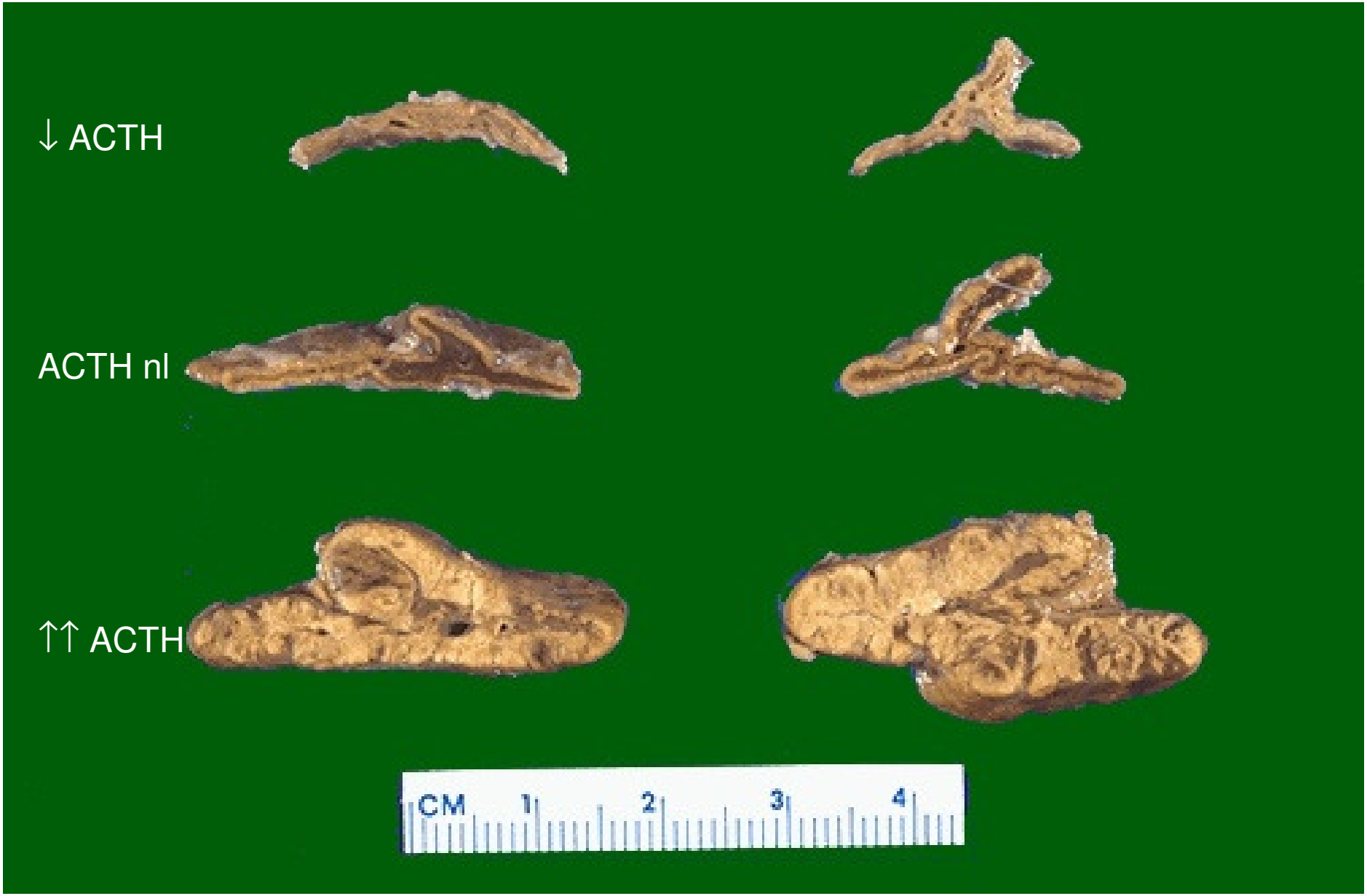
Hiperplasia

- ↑ número de células
- Relação DNA/proteína mantida
- Fisiológica
  - Hormonal
  - Compensatória (↑ demanda funcional)
- Patológica
  - Desbalanço hormonal
  - Injúria crônica
  - Infecção viral

METRIC 1 2 3 4 5 6 7

cm 1 2 3 4 5




↓ ACTH
ACTH nl
↑↑ ACTH
CM
1
2
3
4

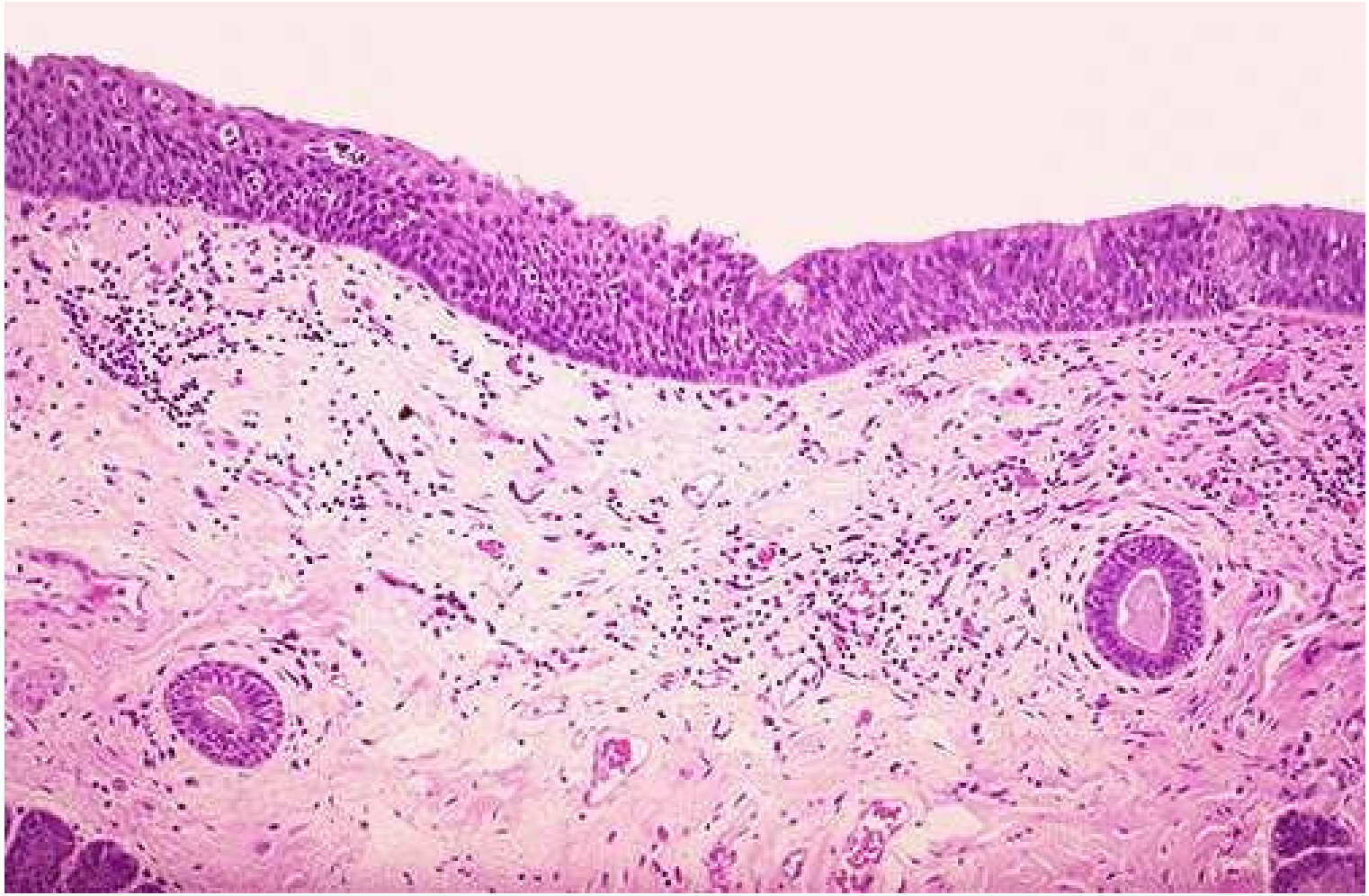
Mecanismos de Hiperplasia

- ↑ produção de fatores de crescimento
  - Secreção hormonal
  - Remodelação da matriz extracelular
- ↑ receptor de fatores crescimento
- Ativação de vias de crescimento
  - Ação hormonal
  - Infecção viral

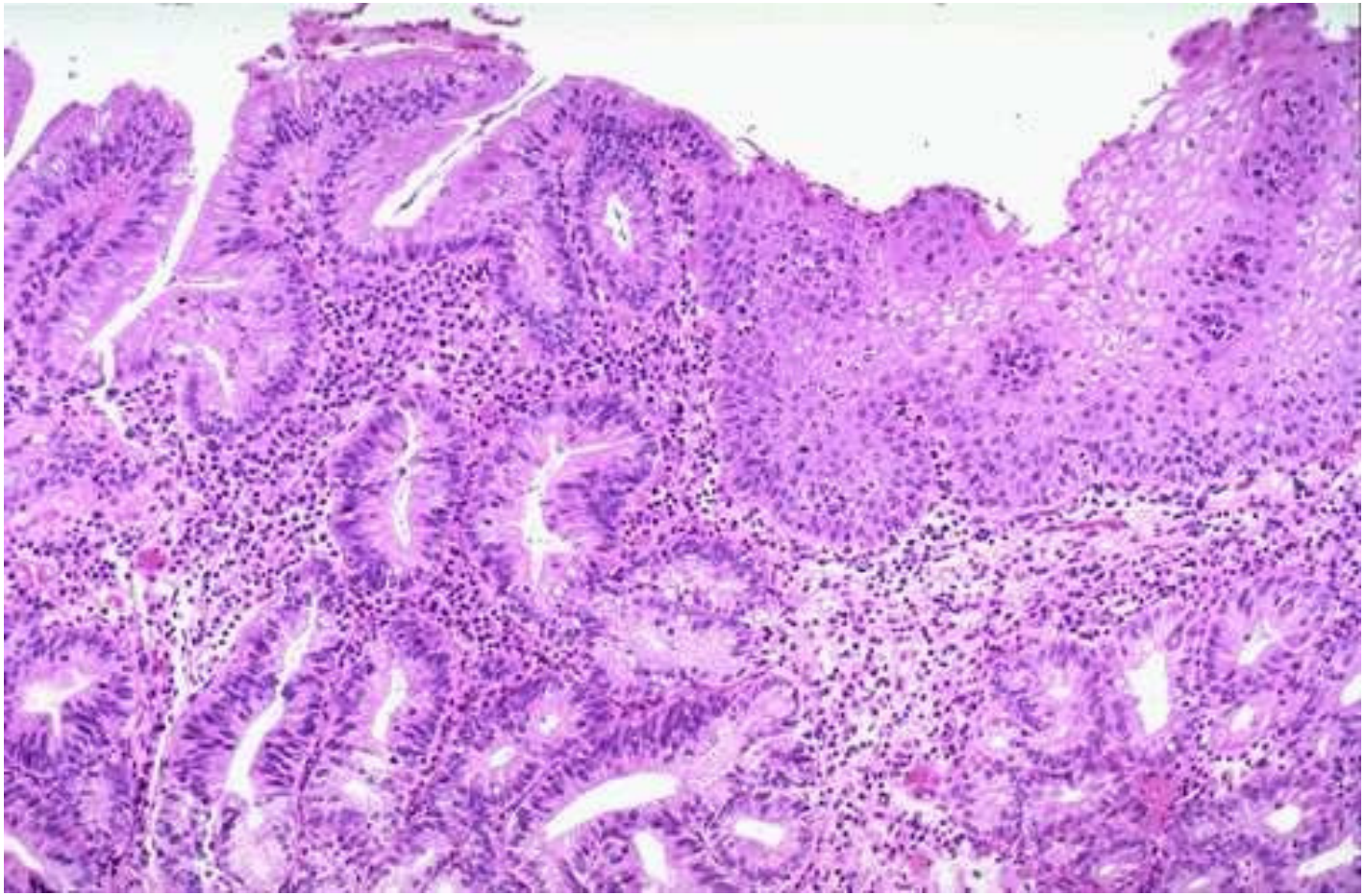
Metaplasia

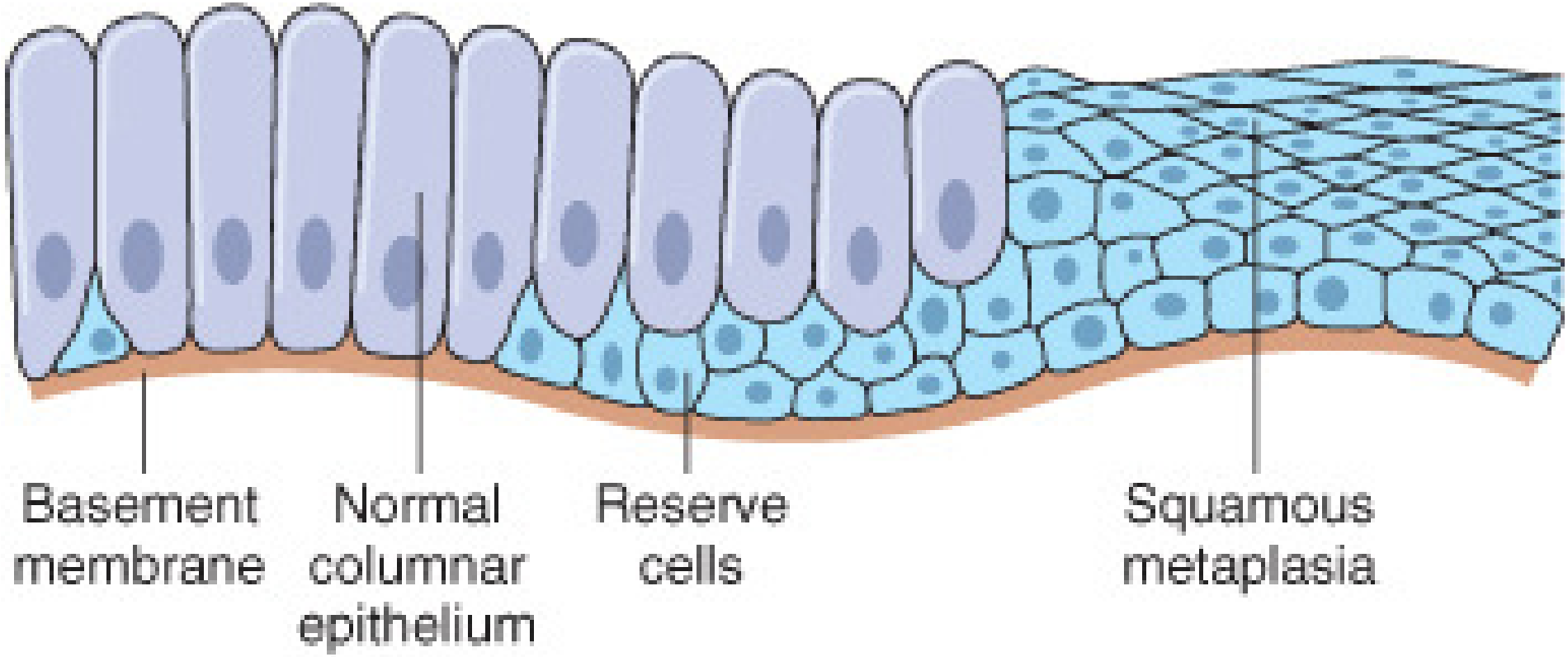
- Tecido adulto A → tecido adulto B
- Resposta adaptativa a irritação crônica
- Metaplasia escamosa
  - Tabagismo
  - Calculose
  - Def. vitamina A
- Metaplasia intestinal

Metaplasia Escamosa



Metaplasia Intestinal



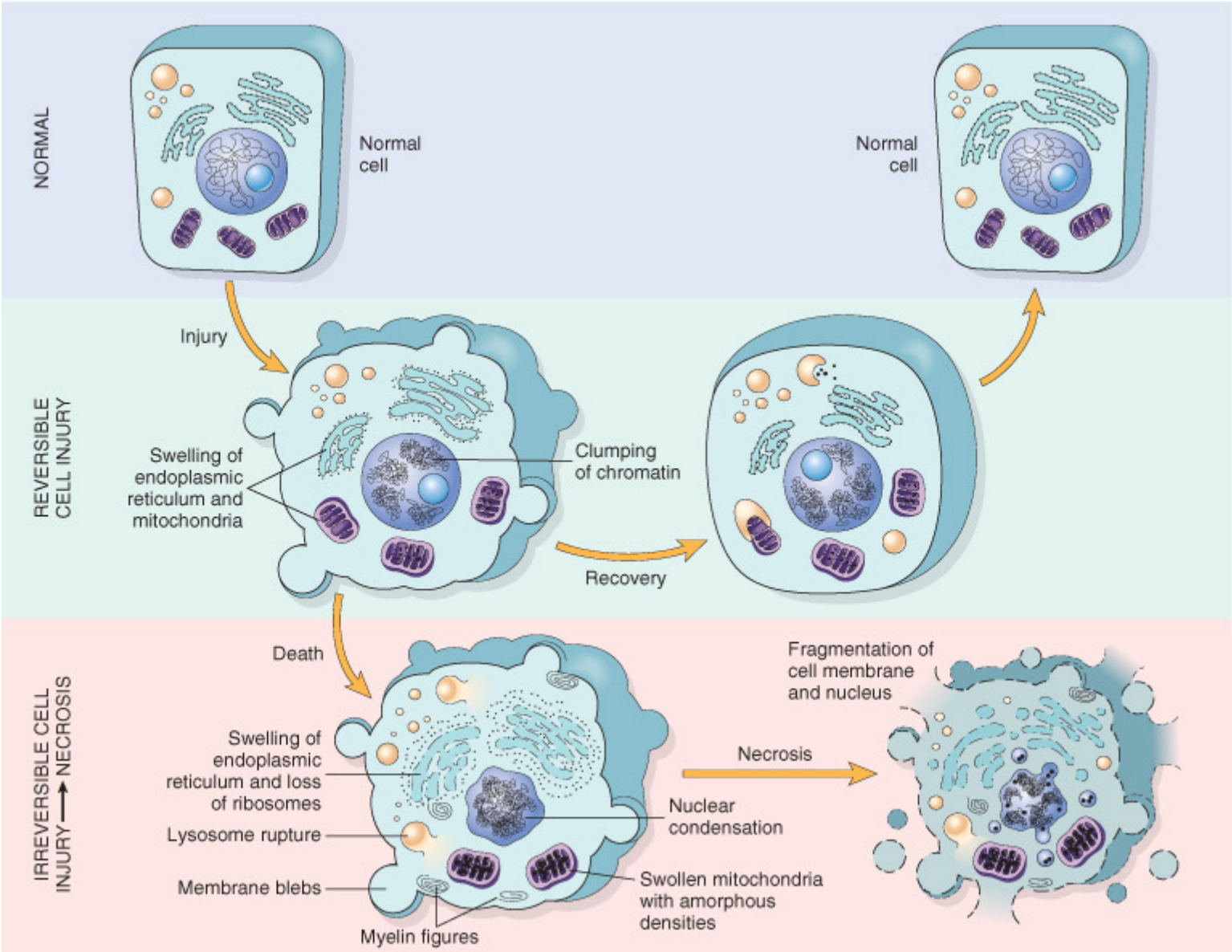


A

© Elsevier 2005

Mecanismos de Metaplasia

- Células tronco
- Células mesenquimais indiferenciadas
- Ativação de nova via de diferenciação celular



© Elsevier 2005

Conceitos para levar para casa...

- Gravidade da lesão
  - Intensidade e tipo do estímulo lesivo
  - Tipo e estado funcional das células injuriadas
- Reversibilidade X irreversibilidade
- Alvos preferenciais de agentes lesivos
- Sobreposição de mecanismos de lesão
- Dist homeostase: respostas adaptativas
  - Número e volume das células
  - Diferenciação