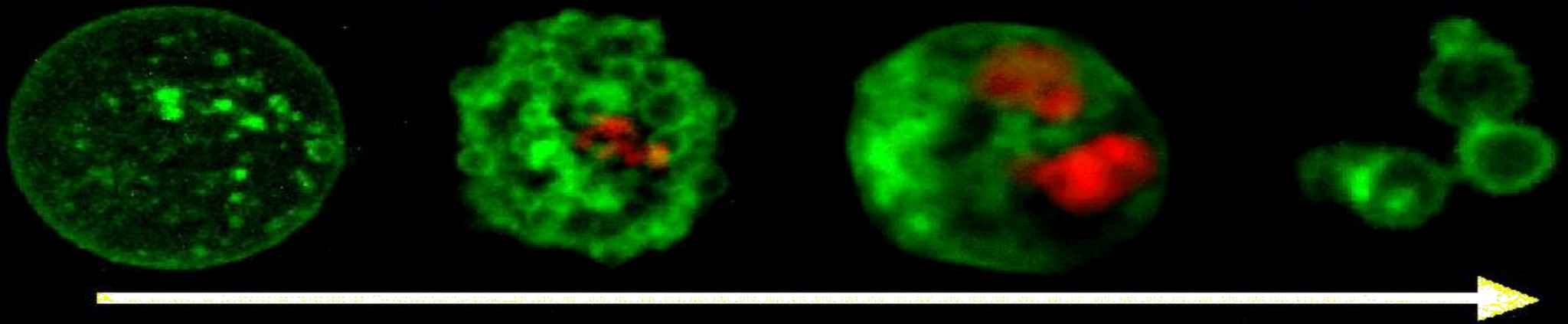


APOPTOSE E DOENÇAS HUMANAS



Genética Molecular Humana
Profa. Dra. Ana Elizabete Silva

SUMÁRIO

- # Histórico e Conceito
- # Tipos de morte celular:
Apoptose x Necrose
- # Características gerais da apoptose
- # Funções da apoptose
- # Mecanismos bioquímicos e moleculares
- # Regulação da apoptose:
 - família Bcl-2
 - caspases
- # Vias apoptóticas:
 - via extrínseca
 - via intrínseca
- # Função da mitocôndria
- # Métodos de detecção da apoptose
- # Doenças associadas à apoptose
- # Apoptose e câncer
- # Alvos para terapia

APOPTOSE OU MORTE CELULAR PROGRAMADA

- 1858: achavam que a M.C.P. era um processo patológico
- 1951: consideraram um fenômeno fisiológico necessário (tecidos e embriões)
- Anos 70 : relacionaram alta frequência de M.C.P. nos tumores com mecanismos homeostáticos (perda e ganho celular)

•*Kerr, Willie e Currie (1972)*

Constataram que o padrão de morte celular que ocorria durante o desenvolvimento embrionário também se repetia em organismos adultos. Cada célula é vítima dessa ativa forma de morte

Apo = de Ptoxis = cair

“queda de folhas das árvores no outono”

FUNÇÕES DA APOPTOSE

1-Elimina células danificadas/prejudiciais

2-Fisiologicamente ocorre:

- # na renovação de células epiteliais e hematopoéticas
- # Mantém número constante de células nos tecidos adultos:

Ex.: 5×10 células do sangue → eliminadas por morte celular programada (dia/adultos)

colapso endometrial durante a menstruação

deleção de células nas criptas intestinais

na regressão de tumores

3-Papel importante no desenvolvimento embrionário:

- eliminação do tecido larval durante metamorfose (anfíbios e insetos)
- regressão da cauda do girino
- eliminação de tecidos entre os dedos (membrana interdigital)
- eliminação de neurônios em excesso

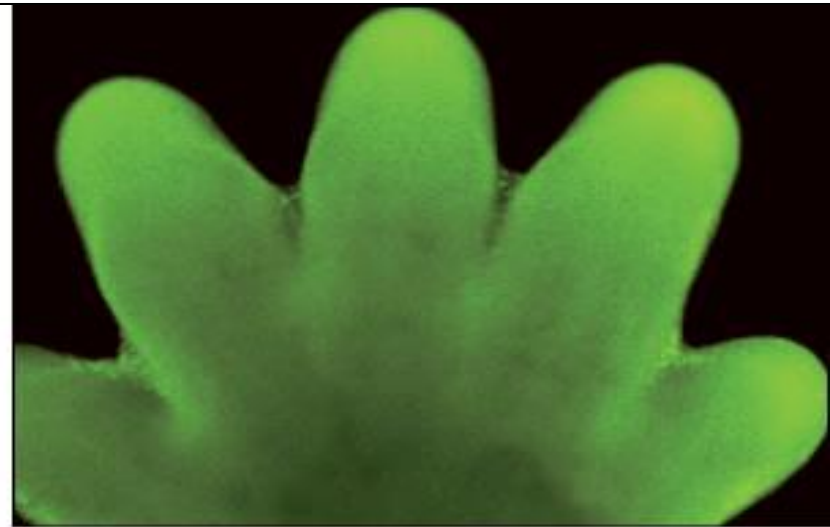
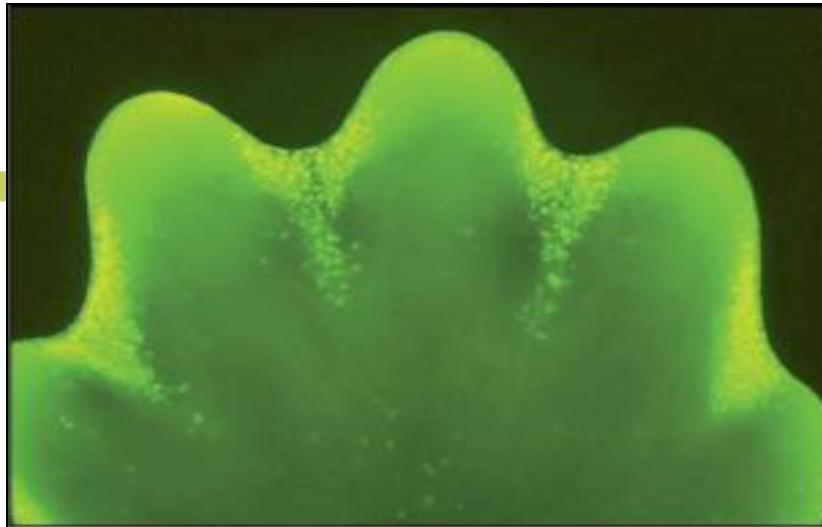
4- Mecanismo de defesa:

- células infectadas por vírus
- células com danos no DNA
- células cancerosas

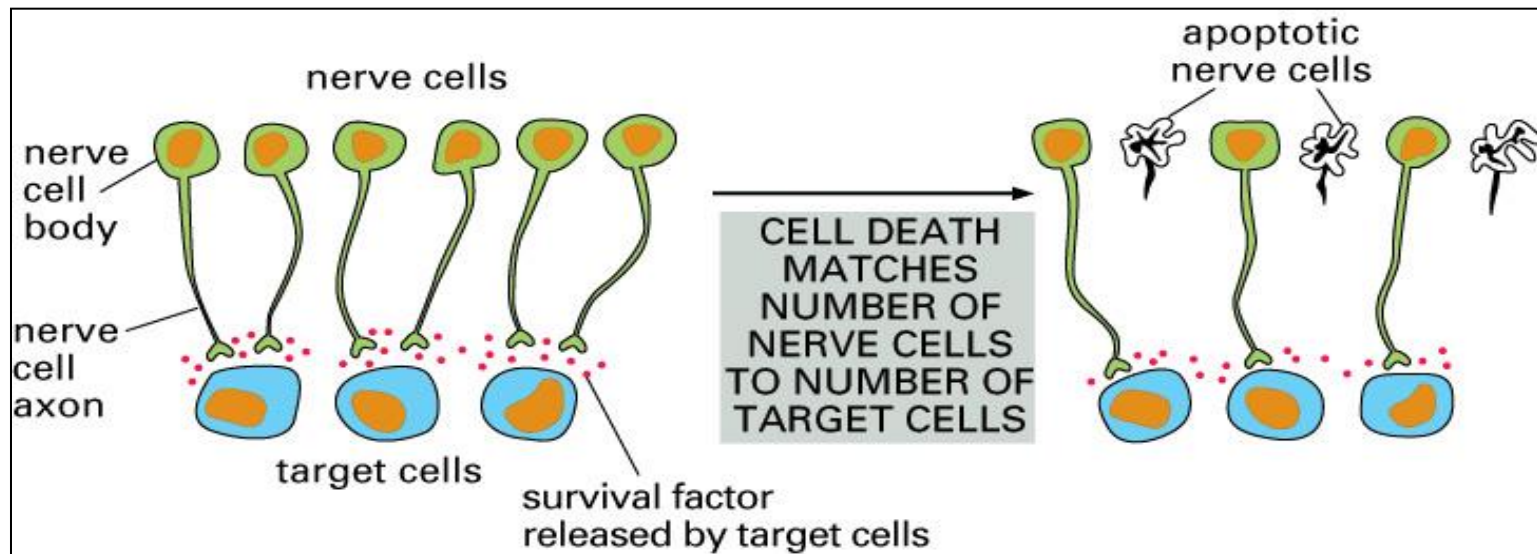
Exemplos da importância da Apoptose no desenvolvimento



Exemplos da importância da Apoptose no desenvolvimento embrionário em mamíferos



1 mm



Homeostase Celular

manutenção do tamanho e forma dos órgãos e tecidos

Equilíbrio entre a taxa de geração celular (60 bi/dia) e taxa de morte celular (10 bi/dia)

Apoptose e proliferação Celular na Homeostase Tecidual



Proliferação normal
Apoptose reduzida



proliferação celular
neoplasia



Proliferação aumentada
Apoptose normal



regeneração celular
neoplasia



Proliferação normal
Apoptose normal



equilíbrio (homeostase)



Proliferação normal
Apoptose aumentada



distrofia



Proliferação reduzida
Apoptose normal



distrofia

CATEGORIAS DE MORTE CELULAR ORGANISMOS SUPERIORES

NECROSE:

- processo patológico (autólise das células): resultado de uma lesão maciça no tecido ⇒ caracterizada por:
 - inchaço citoplásmico e mitocondrial,
 - ruptura da membrana celular e vazamento do plasma celular
 - resposta inflamatória e reação de tecido patológico
- grande número de células afetadas simultaneamente

APOPTOSE:

- evento fisiológico (processo de eliminação celular controlado) ⇒ sequência de eventos que levam a morte celular em uma variedade de diferentes sistemas

AUTOFAGIA: “auto-canibalização” da célula: degradação de organelas e citoplasma pelos lisossomos e vacúolos

NECROSE X APOPTOSE

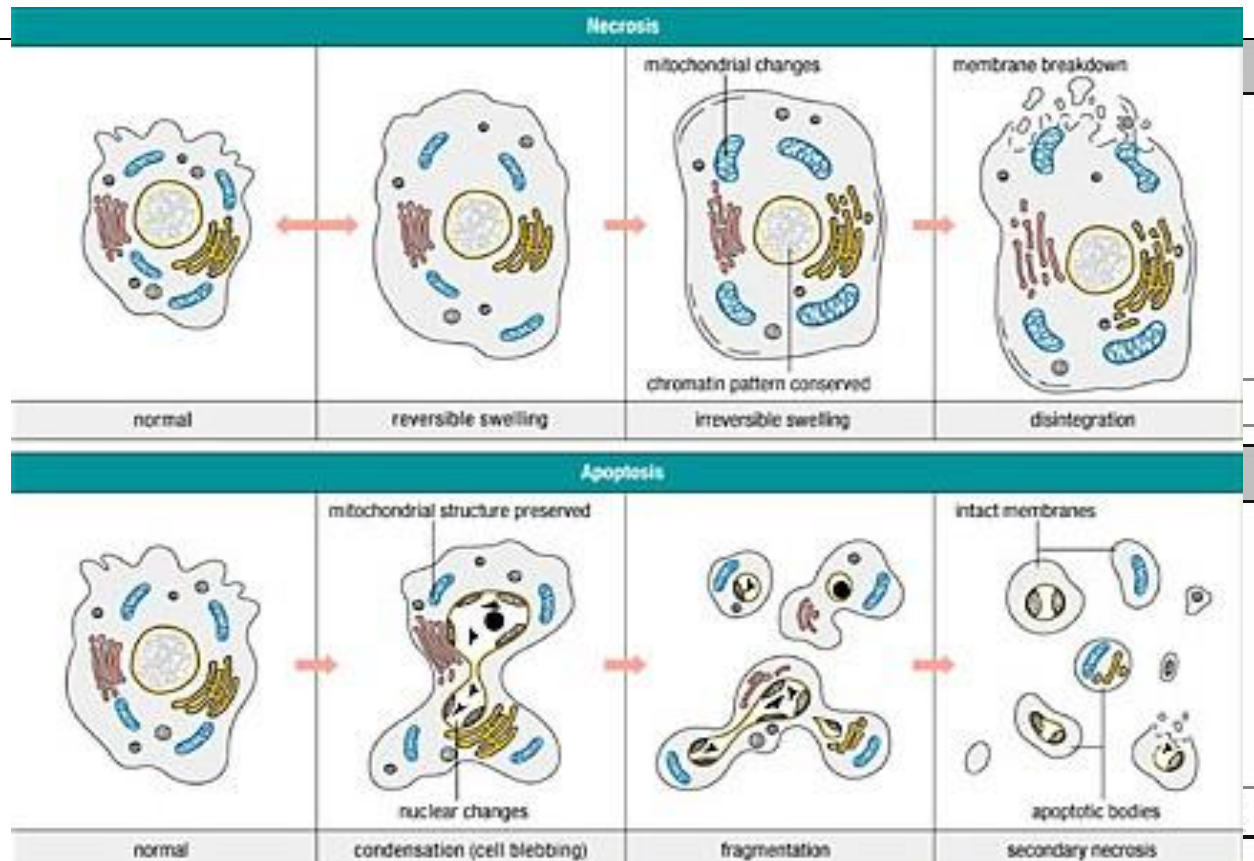


Figura 1. Distinção das diferentes alterações morfológicas nos processos de morte celular por apoptose *versus* necrose. A necrose **(a)** é caracterizada pela perda de integridade de membrana plasmática, floculação da cromatina, inchaço seguido de lise celular com extravasamento do conteúdo intracelular e desintegração de organelas. O processo apoptótico **(b)** envolve alteração de permeabilidade de membranas, condensação cromatínica, encolhimento celular, formação de corpos apoptóticos sem desintegração de organelas.

NECROSE X APOPTOSE

Características	Apoptose	Necrose
Estímulos indutores	Fisiológicos	Patológicos (geralmente injúria)
Ocorrência	Células isoladas	Grupos de células
Reversibilidade	Não, após alterações morfológicas	Sim, até o ponto de não retorno
Adesões entre células e à membrana basal	Perdidas (início)	Perdidas (fim)
Fagocitose por células adjacentes	Presente	Ausente
Inflamação exudativa	Ausente	Presente
Célula	Formação de corpos apoptóticos	Intumescimento e a seguir desintegração
Núcleo	Convolação do limite nuclear e desaparecimento (cariorrhexis)	Desaparecimento (cariólise)
Cromatina	Compactação em massas uniformemente densas	Vacuolizações*
Quebra de DNA	Internucleossômica	Ao acaso
Organelas citoplasmáticas	Intumescimento (fase final)	Intumescimento (fase inicial)
Liberação de enzimas lisossomais	Ausente	Presente
Energia	Requerida	Não requerida

Características gerais da apoptose

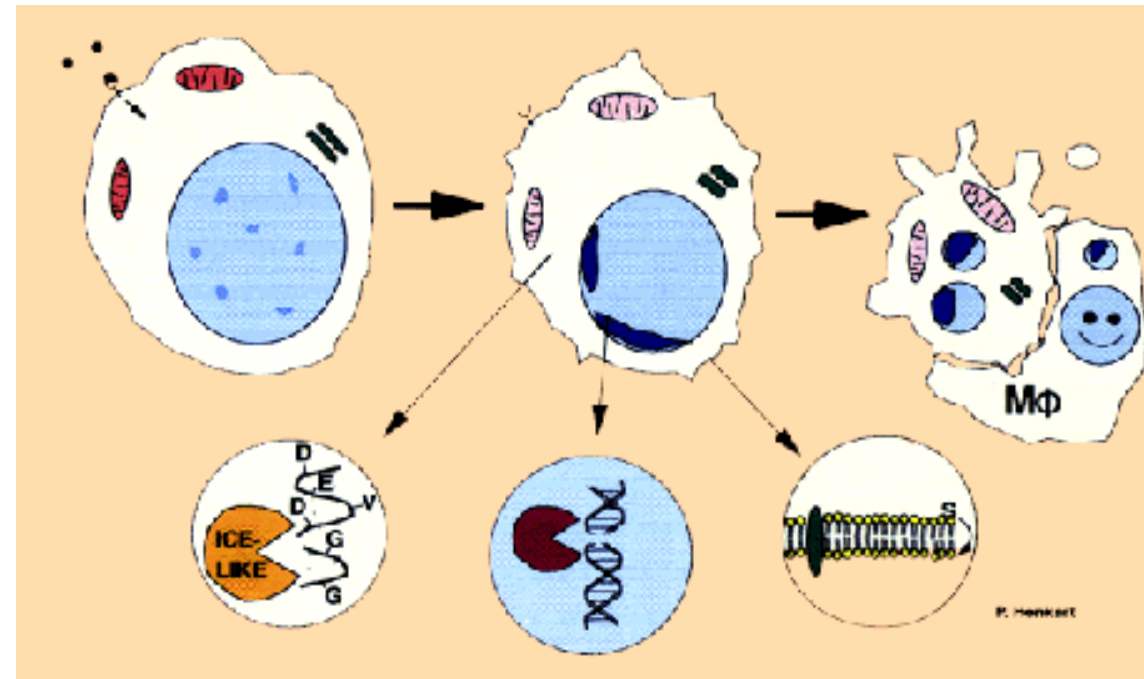
APOPTOSE

- vacúolos citoplasmáticos
- encolhimento e diminuição do contato célula-célula
- Fragmentação da membrana nuclear
- condensação cromatínica
- Despolarização da membrana mitocondrial
- fragmentação internucleossomal do DNA
- desintegração nuclear e corpos apoptóticos
- fagocitose pelos macrófagos

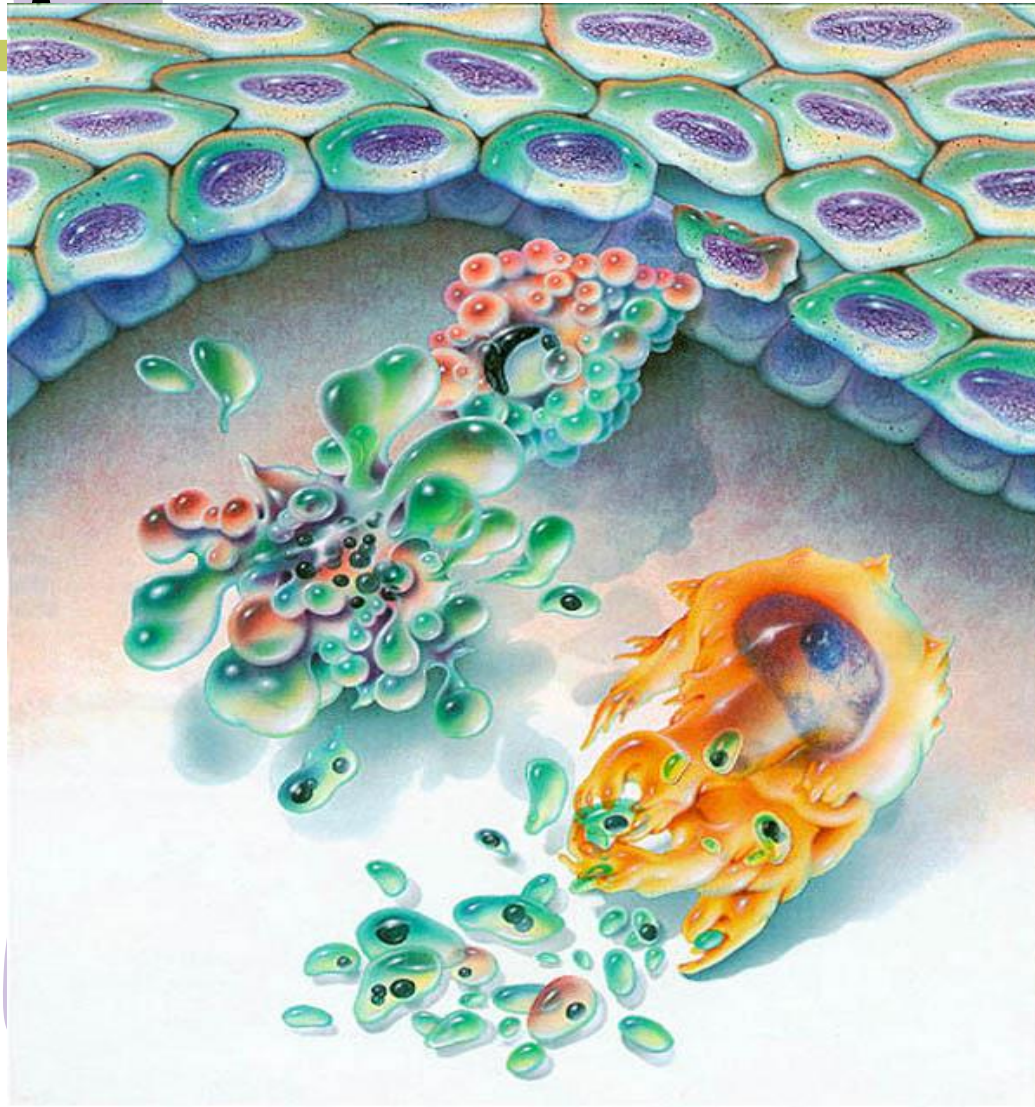
Estímulo fisiológico

Ocorrência unicelular

Sem reversibilidade



PROCESSO HISTOLÓGICO DA APOPTOSE



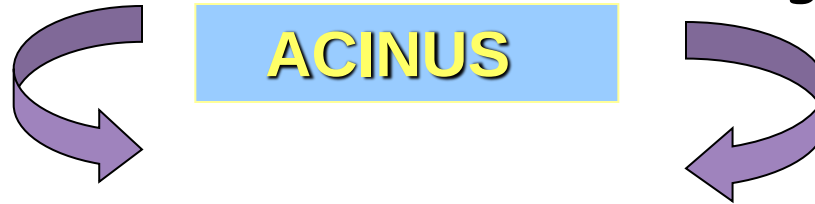
Passos histológicos distintos:

- duração de 2-3 horas
- processo não sincrônico
- mudanças bioquímicas e morfológicas

PROCESSO HISTOLÓGICO DA APOPTOSE

1. Condensação da cromatina no núcleo e rompimento da interação célula-célula $\Rightarrow$ célula apoptótica isolada das vizinhas

- **Condensação da cromatina** $\Rightarrow$ antes da clivagem do DNA

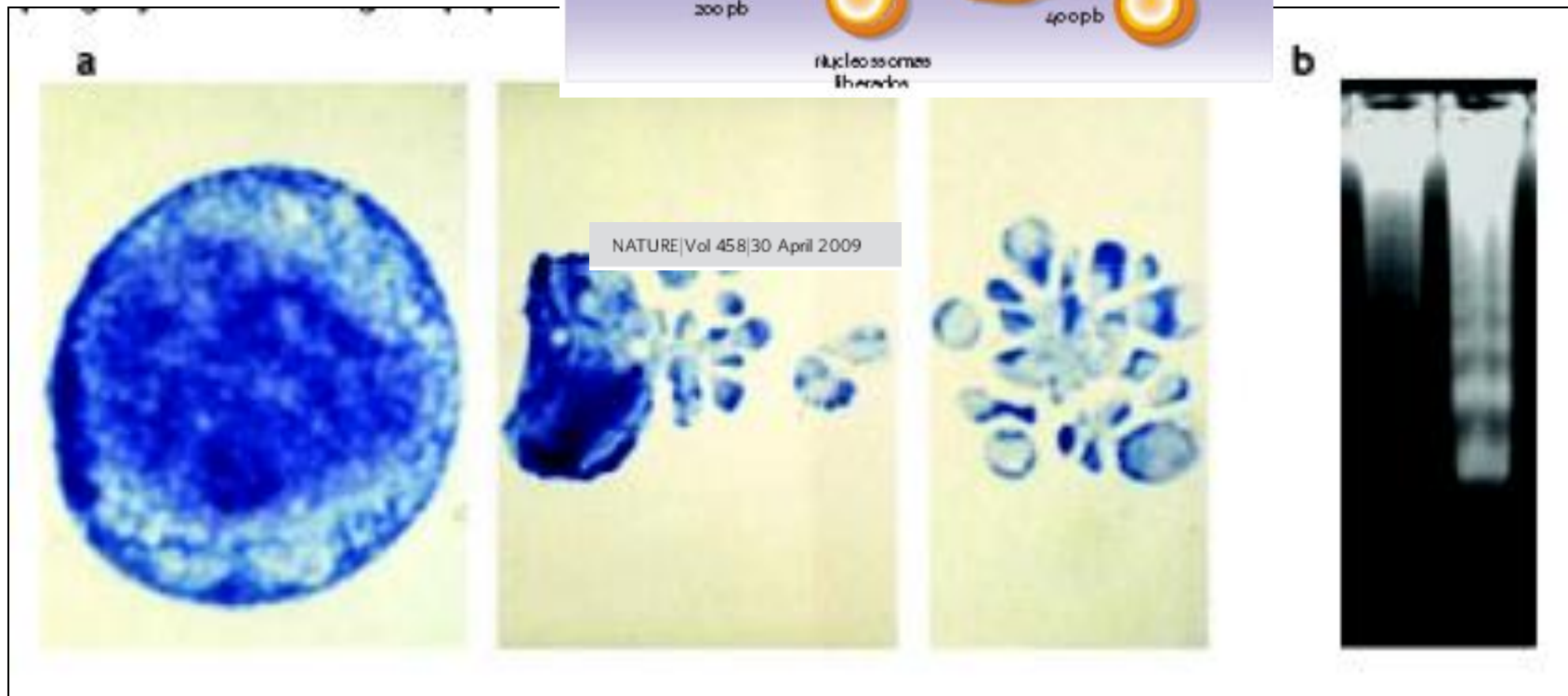
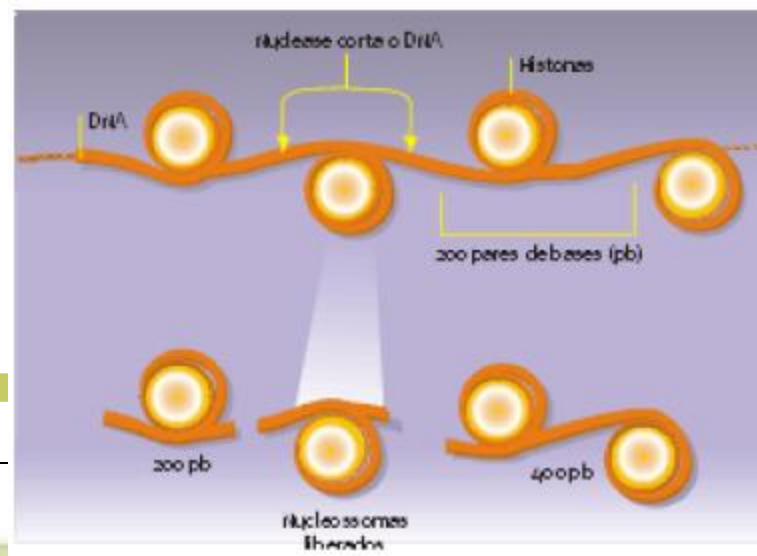


degradação DNA nuclear (espaços inter-nucleossomal) $\rightarrow$ endonucleases

(Dnase I) dependentes de Ca^{2+} e Mg^{2+}

produz quebras de cadeia única no DNA $\Rightarrow$ extremidades com grupos 3'-OH

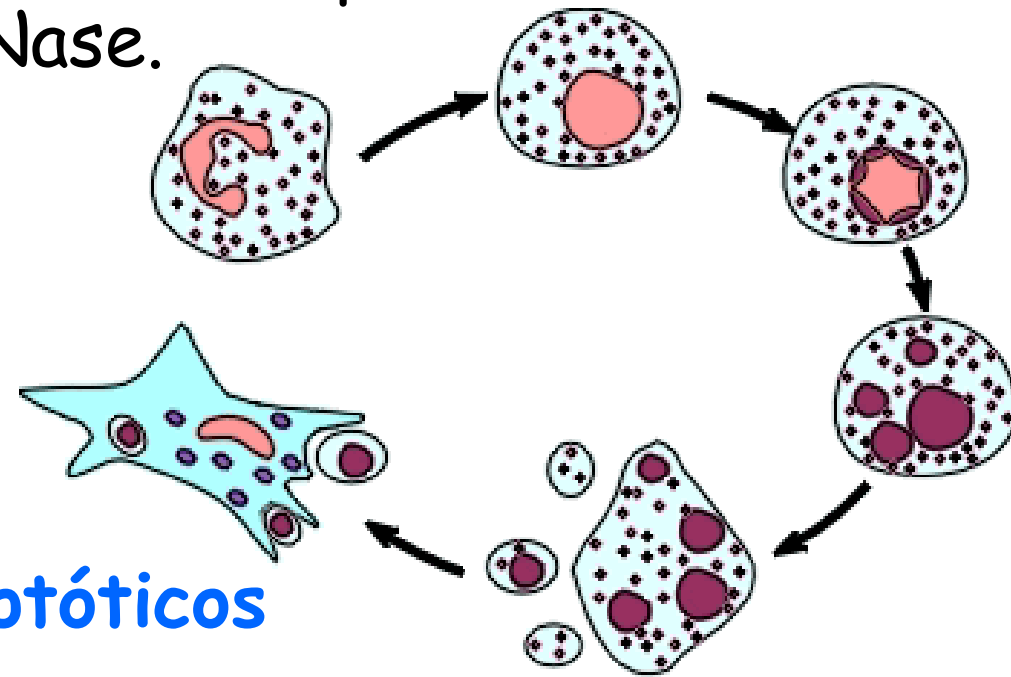
- **Condensação citoplasmática:** (preservação integridade de organelas) $\Rightarrow$ disrupção dos contatos desmossomais entre células e disrupção do citoesqueleto (**enzimas transglutaminase, colagenase, TRPM2**) $\Rightarrow$ formação de *blebs* sobre a superfície celular.



Fragmentação do DNA internucleossomal produz padrão de escada no gel de eletroforese.

PROCESSO HISTOLÓGICO DA APOPTOSE

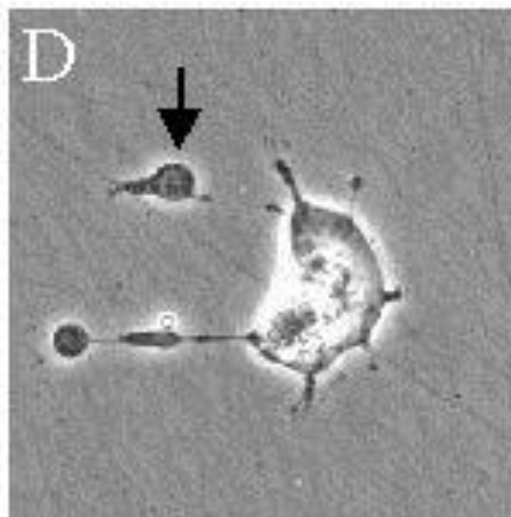
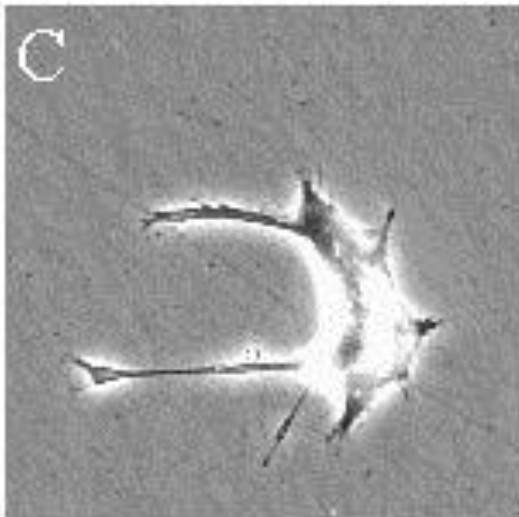
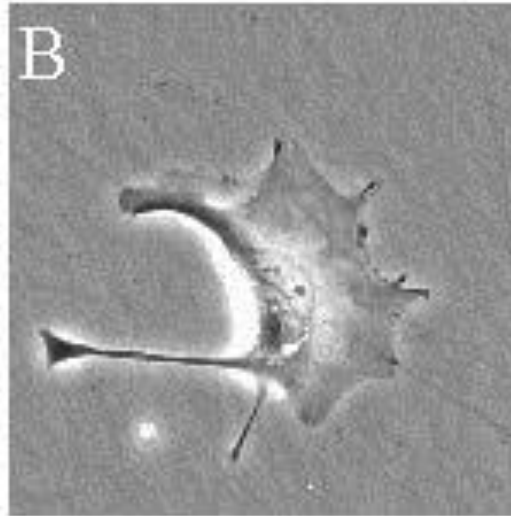
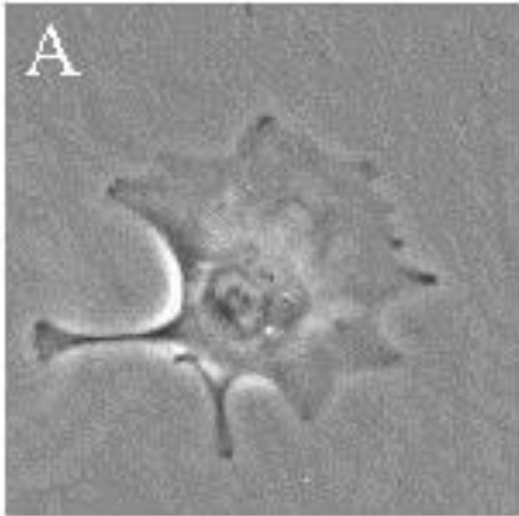
2. Fragmentação da célula em corpos apoptóticos ⇒ núcleos fragmentados e organelas intactas (mitocôndrias e lisossomos) ⇒ enzimas envolvidas: catepsina D, ativador plasminogênio tipo-tecido e RNase.



3. Fagocitose dos corpos apoptóticos

células vizinhas normais e macrófagos ⇒ degradação pelos lisossomos das células recipientes

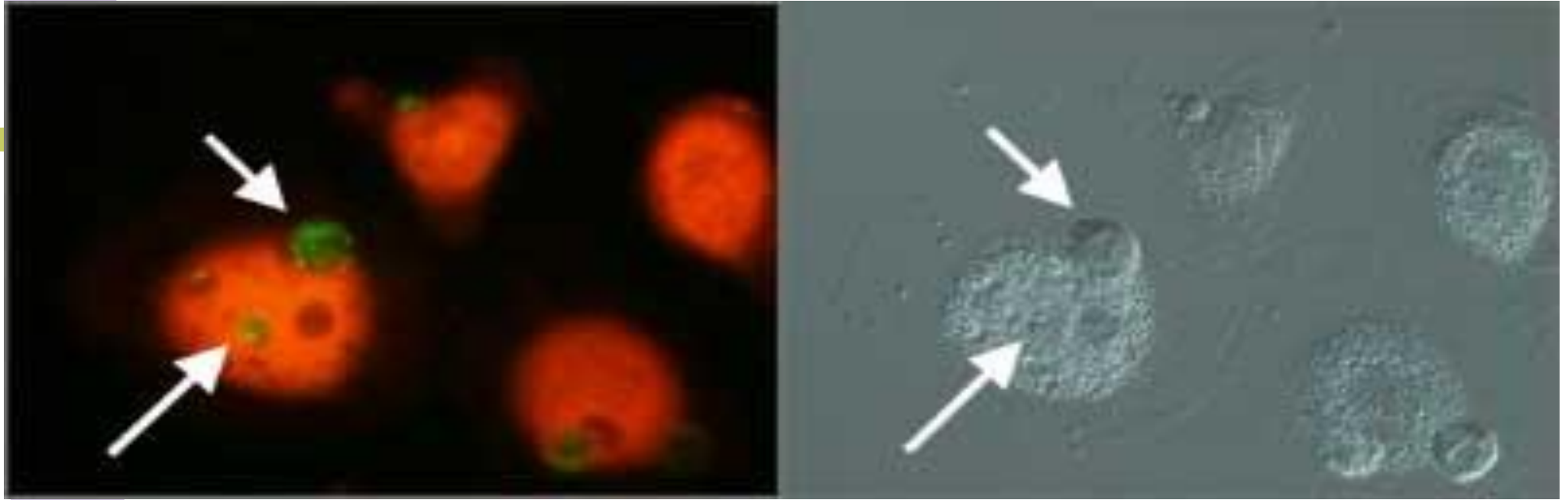
TROFOBLASTO – ETAPAS DAS MUDANÇAS MORFOLÓGICAS



A- Condensação do citoplasma → clivagem da lâmina e filamentos de actina

B- Condensação nuclear → quebra da cromatina e proteínas estruturais nucleares

C-D- Fragmentação da célula → corpos apoptóticos → translocação de fosfatidilserina superfície celular → degradação macrófagos



Fagocitose dos corpos apoptóticos por macrófagos

APOPTOSE E CICLO CELULAR

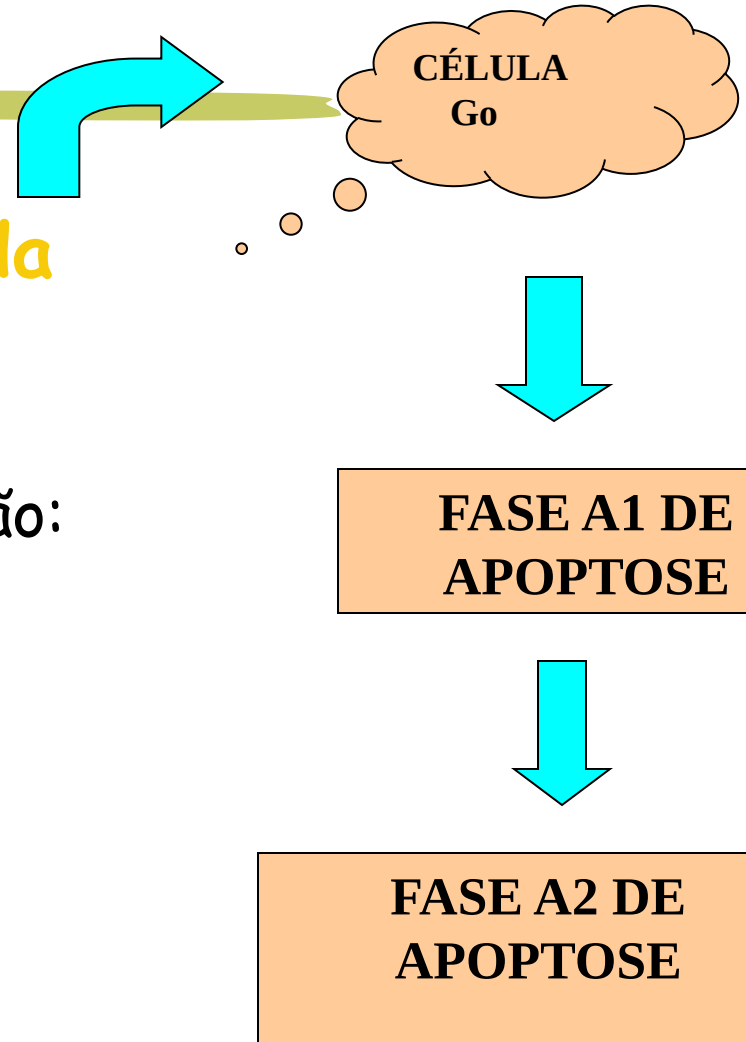
- Células em apoptose $\Rightarrow$ maioria dos casos na fase G_0 (sem proliferação)

Estímulo apoptótico

morte celular programada

Fase morfológica de pré-condensação:
acúmulo de produtos gênicos
necessários para a apoptose

passo irreversível $\Rightarrow$
ativação de endonucleases
(tempo de duração da apoptose: 2-3 horas)



REGULAÇÃO DA APOPTOSE

é mediada por muitos fatores e em vários níveis do metabolismo celular

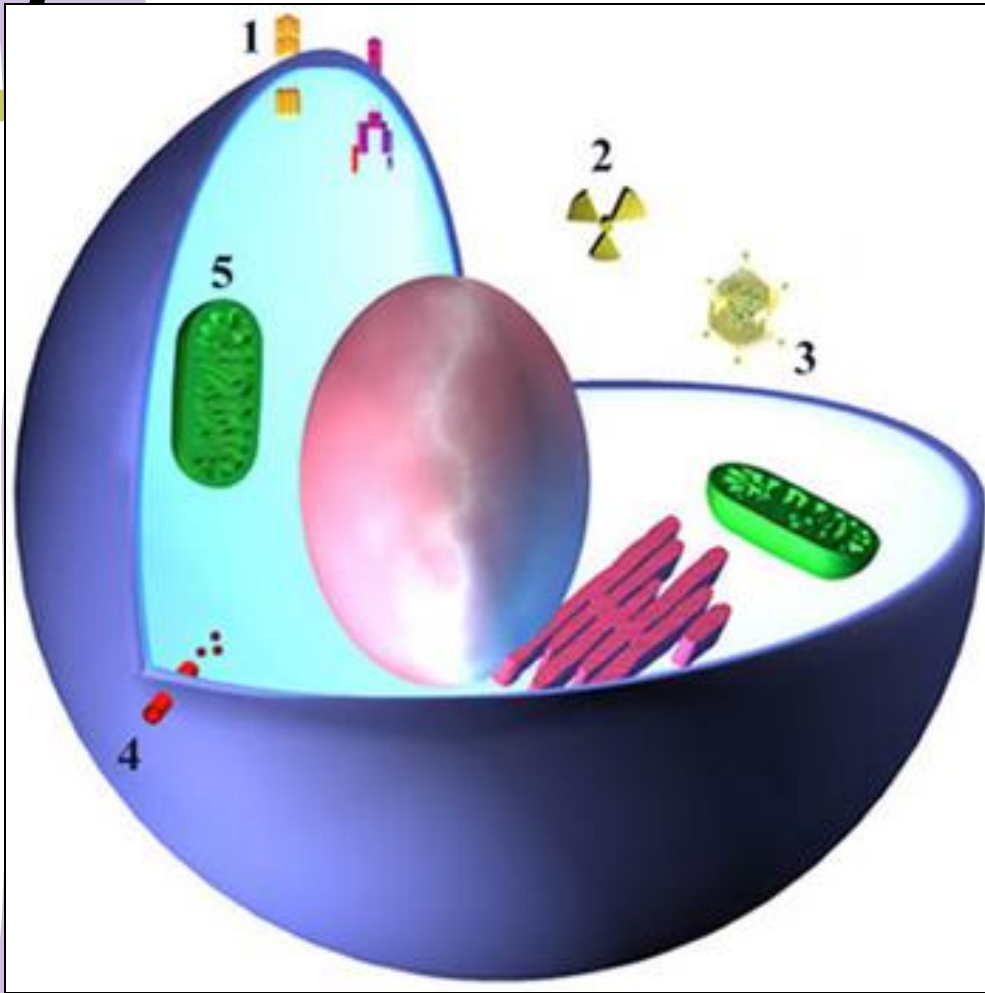
- Infecção viral
- Perturbação metabólica: mudanças repentinas na concentração de glicose
- Temperatura
- Irradiação
- Toxinas e drogas
- Fatores hormonais, como citocinas e hormônios (peptídeos e esteróides)

Mecanismos Bioquímicos e Moleculares

mudanças bioquímicas e moleculares da cascata dependente de energia

- **Fatores que previnem a apoptose** (fatores de sobrevivência tecido-específico ou gerais): hormônios, citocinas e fatores de crescimento
- **Fatores que induzem ou aumentam apoptose:** hormônios, depleção de fatores de crescimento, etc.

ESTÍMULOS PRÓ E ANTI-APOPTÓTICOS



1-Extrínsecos:

ligantes de morte (1)
granzima (4) → linfócitos T
citotóxicos

2- Intrínsecos após estresse celular:

radiação (2)
agente químico (3)
infecção viral
deprivação de fator de
crescimento
estresse oxidativo

INIBIDORES DA APOPTOSE

- # testosterona
- # estradiol
- # Progesterona
- # Prolactina
- # fatores de crescimento (EGF, IGF-I, NGF, PDGF)
- # interleucinas
- # hormônio de crescimento
- # gonadotrofinas

INDUTORES DE APOPTOSE

- # esteróides
- # glucocorticóides
- # progesterona
- # hormônio tireóide
- # privação de fator de crescimento (IGF-I, EGF, PDGF, NGF)
- # fator de crescimento transformante β
- # Citocinas: $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6
- # Fas ligante
- # radicais livres
- # Óxido nítrico

REGULAÇÃO DA APOPTOSE

Família de proteínas Bcl-2:

- controla alguns passos chaves da sinalização da apoptose:
- liberação do citocromo c,
- ativação da caspase-9 e homeostase de cálcio
⇒ alterando o limiar celular de sensibilidade à apoptose.

Caspases: cisteíno proteases

REGULAÇÃO DA APOPTOSE

Genes responsáveis pela regulação da apoptose $\Rightarrow$ conservados desde Nematodos a Humanos



Caenorhabditis elegans

- 1090 células somáticas (diferenciadas)
- 131 eliminadas por apoptose durante o desenvolvimento



Regulação da apoptose: 14 genes $\Rightarrow$ ***ced*** (cell death abnormal)

ced-3* e *ced-4 $\Rightarrow$ levam à apoptose

ced-9 $\Rightarrow$ anti-apoptótico

FAMÍLIA DE PROTEÍNA Bcl-2

- 25 genes $\Rightarrow$ Primeira oncoproteína anti-apoptótica
- **Descoberta em Linfoma de Células B:** t(14;18), gene *Bcl-2* $\Rightarrow$ translocado para locos da cadeia pesada da Ig $\Rightarrow$ expressão elevada em células B.
- # **Localização de Bcl-2:** membranas intracelulares $\Rightarrow$ mitocôndria, retículo endoplasmático e membrana perinuclear
- # **Oncogene Bcl-2:** não tem capacidade para estimular crescimento celular $\Rightarrow$ aumenta a sobrevivência celular em condições de crescimento subótimas $\Rightarrow$ inibindo a apoptose
- # **Proteína bcl-2:** capaz de proteger as células de uma ampla variedade de estímulos apoptóticos $\Rightarrow$ privação de fator de crescimento, irradiação, drogas citotóxicas, calor, monócitos, oncogenes desregulados (previne a liberação do citocromo c - mitocôndria)

Bcl-2 Superfamily

citoplasma

mitocôndria

Proapoptotic

Antiapoptotic

BH3-only proteins

multidomain (BH)

Bik (Nbk)
Bad
Bim (Bod)
Hrk (DP5)
Bcl-G (S)
Hrk/dp5
Noxa
Puma/Bpc3
+others

Bax
Bak
Bok (Mtd)
Boo (Diva)
Bcl-G (L)
Bcl-B
Bcl-rambo

share only sequence
homology
in BH3 domain

share sequence homology
at multiple sites

Localizadas no citosol
(Bax), membranas
mitocôndria e RE (Bak)

Bcl-2

Bcl-x_L

Bcl-w

Mcl-1

Bcl-B

+viral homologues

(share sequence homology in 1
of 4 domains BH1 – BH4)

Bcl-2: ligada à membr.
mit. e RE

Localizadas no
citosol e
translocadas
p/mitocôndria

CASPASES

Cytosolic Aspartate-Specific Proteases

- # (família de 12 proteínas: 7 envolvidas na apoptose)
- # Possuem um resíduo de cisteína no sítio ativo $\Rightarrow$ clivam proteínas em resíduos de ácido aspártico
- # **Pro-caspases** (forma inativa): quando clivadas (ativas) geram uma cascata de caspases que clivam proteínas críticas para a sobrevivência da célula, como:
 - desmontagem do envoltório nuclear e arcabouço da lâmina
 - hipercondensação da cromatina
 - degradação proteolítica das estruturas nucleares e citoplasmáticas

-duas subunidades

{ 1 grande
1 pequena

-pro-enzimas inativas → durante a apoptose;

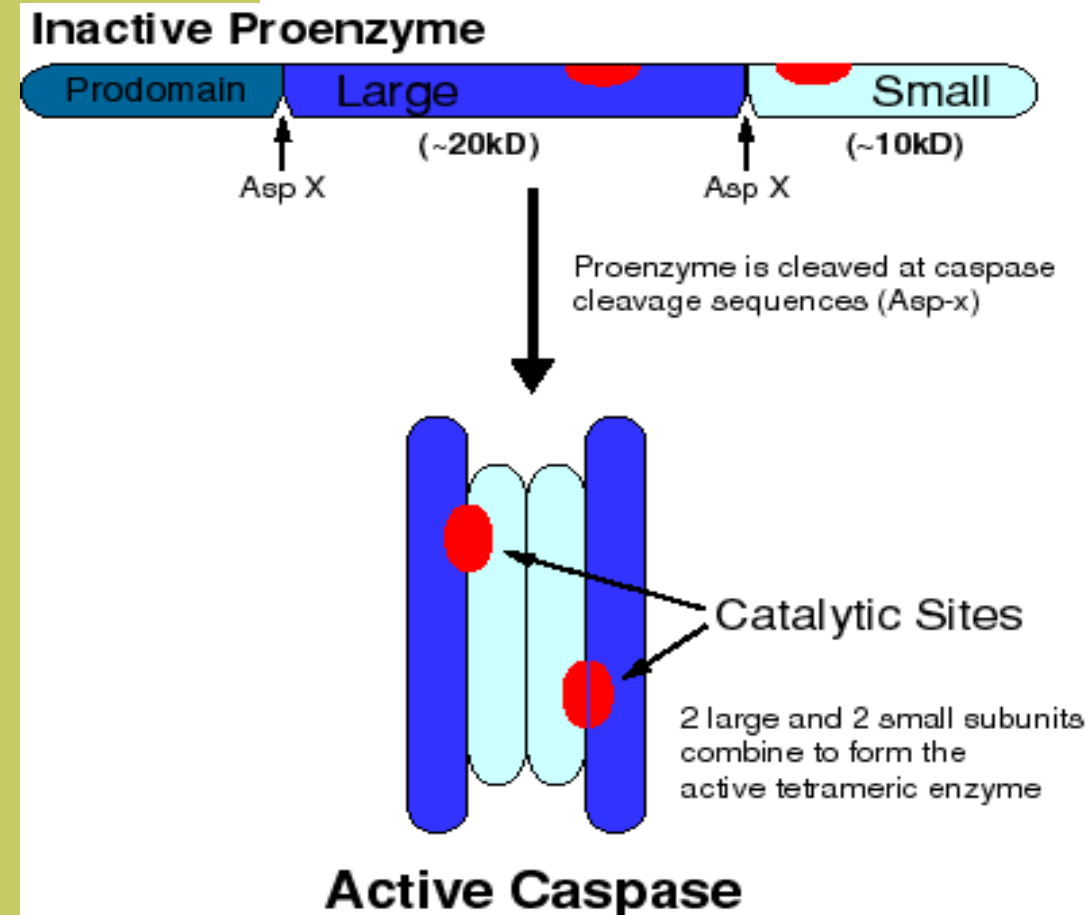
cascata sinais pró-apoptóticos

ativam as **caspases iniciadoras**
(-2, -8, -9 e -10)

caspases efetoras (-3, -6 e -7)

clivam proteínas celulares vitais
(fase de degradação)

Caspases inflamatórias: (-1, -4, -5)



CASPASES

CASPASES INICIADORAS

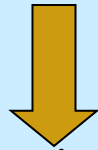
caspases -2, -8, -9 e -10



processadas e ativadas com a ajuda de moléculas adaptadoras:

pro-caspase-9: Apaf-1

pro-caspase-8: FADD/MORT1



quando ativadas clivam e ativam as pro-caspases efetoras

CASPASES EFETORAS

caspases -3, -6 e -7



quando clivadas:
responsáveis pela clivagem de várias proteínas



mudanças morfológicas e bioquímicas características da morte celular apoptótica

CASCATA DE CASPASES

```
graph TD; A[CASCATA DE CASPASES] --> B[Caspase-6]; A --> C[Caspases-2,-3,-9]; A --> D[Caspase-3]; B --> E[Clivagem de Lâmina e NuMA]; E --> F[Condensação da cromatina]; C --> G[Clivagem de proteínas nuclear PARP,DNA-PK, ICAD, Gelsolina, Topoisomerase I e II]; G --> H[Fragmentação do DNA]; D --> I[Clivagem de Acinus]; I --> J[Condensação da cromatina];
```

The diagram illustrates the caspase cascade in apoptosis. At the top, a purple box labeled 'CASCATA DE CASPASES' has three arrows pointing down to 'Caspase-6', 'Caspases-2,-3,-9', and 'Caspase-3'. 'Caspase-6' leads to 'Clivagem de Lâmina e NuMA', which results in 'Condensação da cromatina'. 'Caspases-2,-3,-9' leads to 'Clivagem de proteínas nuclear PARP,DNA-PK, ICAD, Gelsolina, Topoisomerase I e II', which results in 'Fragmentação do DNA'. 'Caspase-3' leads to 'Clivagem de Acinus', which results in 'Condensação da cromatina'. A vertical purple bar on the left represents the nuclear lamina, with a black jagged line indicating its cleavage by Caspase-6.

Caspase-6

Caspases-2,-3,-9

Caspase-3

Clivagem de Lâmina e NuMA

**Clivagem de proteínas nuclear
PARP,DNA-PK, ICAD,
Gelsolina, Topoisomerase I e II**

Clivagem de Acinus

Condensação da cromatina

Fragmentação do DNA

Condensação da cromatina

SUBSTRATOS DAS CASPASES

CASPASE-6

- # Lâmina
- # NuMA (proteína do aparelho mitótico-nuclear)



manutenção da integridade estrutural
nuclear (condensação do envelope
nuclear)

SUBSTRATOS DAS CASPASES

CASPASE-3

- # ICAD (inibidor de DNase ativada por caspase)
- # PARP (polimerase poli ADP-ribose)
- # DNA-PK (proteína quinase dependente de DNA)
- # PAK2 (proteína quinase ativada pela p21)

Todas participam do reparo do DNA e integridade genômica

- # Fragmentação do DNA
- # Condensação da cromatina
- # Gelsolina: envolvida na montagem e desmontagem de actina (parte do citoesqueleto - estrutura da célula)
- # Acinus (fator nuclear): após clivagem essencial para a condensação da cromatina

VIAS APOPTÓTICAS

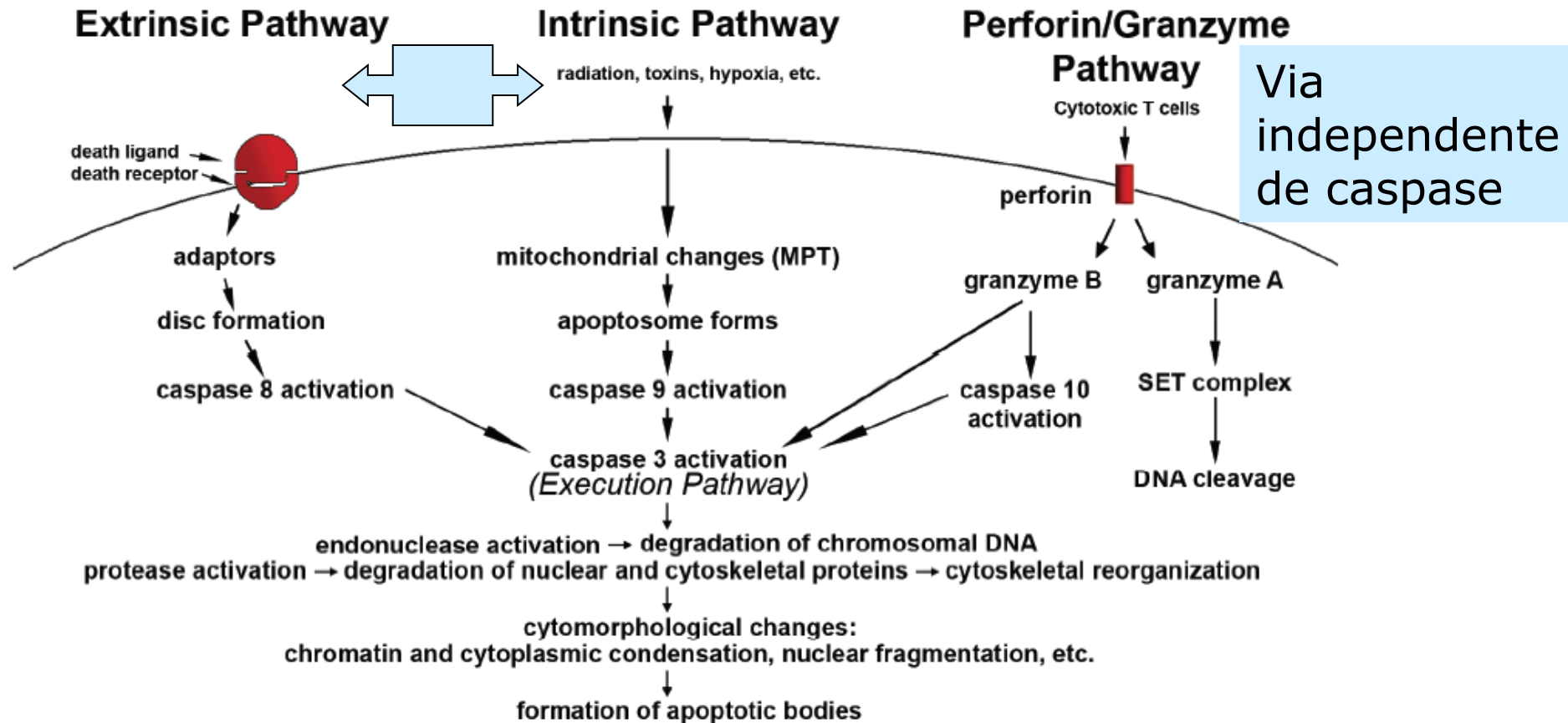


FIGURE 3.—Schematic representation of apoptotic events. The two main pathways of apoptosis are extrinsic and intrinsic as well as a perforin/granzyme pathway. Each requires specific triggering signals to begin an energy-dependent cascade of molecular events. Each pathway activates its own initiator caspase (8, 9, 10) which in turn will activate the executioner caspase-3. However, granzyme A works in a caspase-independent fashion. The execution pathway results in characteristic cytomorphological features including cell shrinkage, chromatin condensation, formation of cytoplasmic blebs and apoptotic bodies and finally phagocytosis of the apoptotic bodies by adjacent parenchymal cells, neoplastic cells or macrophages.

VIAS APOPTÓTICAS

Via extrínseca – ligação dos receptores de morte:

Fas/CD95/Apo-1, TNFR e TRAIL:

expressos em timócitos, células B ativas, células T, monócitos, macrófagos e neutrófilos

-estímulo externo (radiação, drogas, inflamação) $\Rightarrow$ ligação com ligantes específicos aos receptores de Morte: FasL/Fas; TNF- α /TNFR) $\Rightarrow$

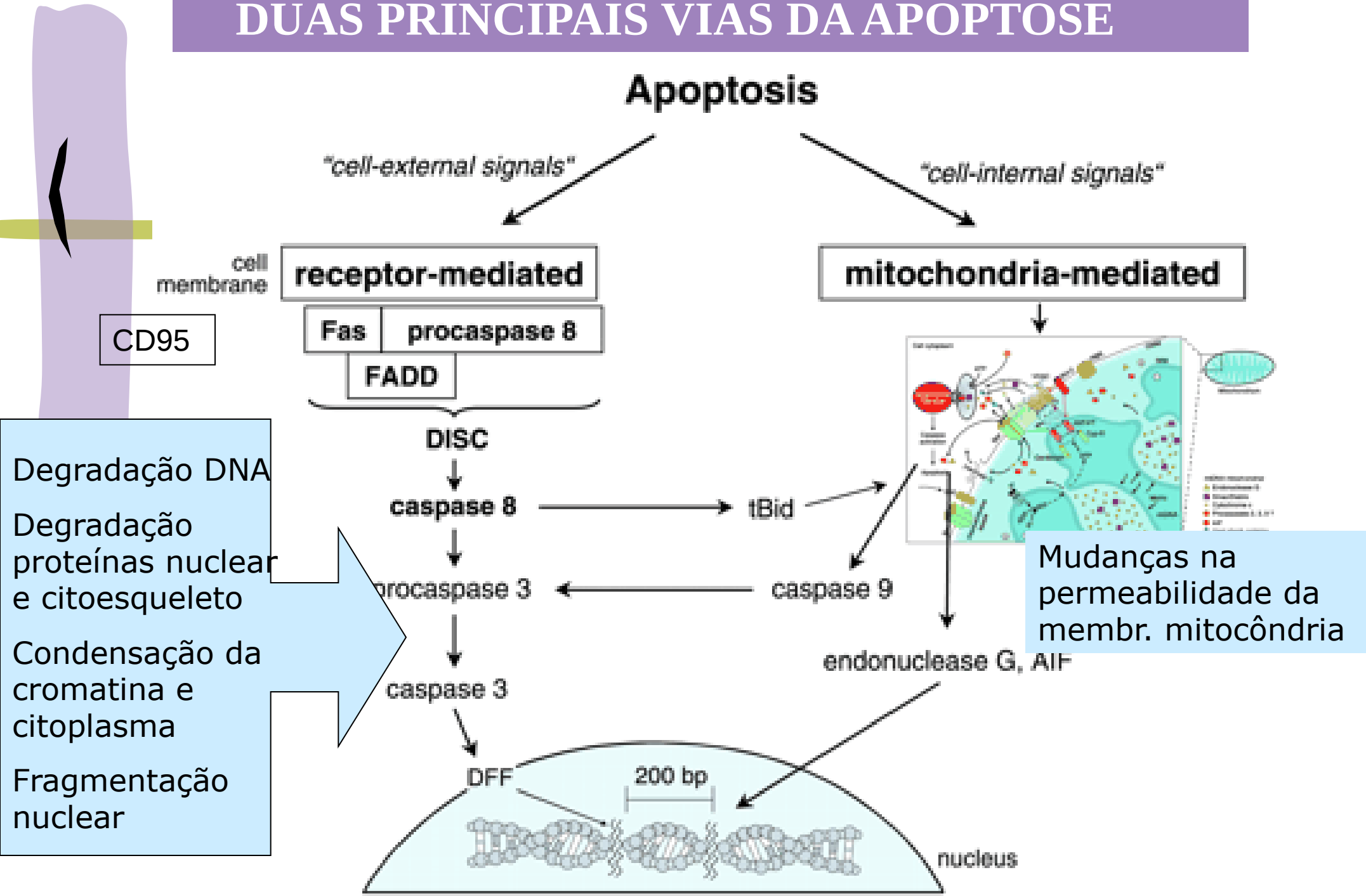
DISC (complexo de sinal indutor de morte) $\Rightarrow$ FasL/Fas + FADD + procaspase 8 $\Rightarrow$ caspase 8 ativada $\Rightarrow$ cascata de caspases

Via intrínseca-Mitocondrial:

estímulo interno: ROS, NO, citocinas (IL-1, IL-6) $\Rightarrow$

ativação Bax, Bid $\Rightarrow$ translocação do citosol p/ membrana mitocondrial $\Rightarrow$ liberação do citocromo c $\Rightarrow$ formação do **apoptossomo** $\Rightarrow$ clivagem da procaspase-9 $\Rightarrow$ caspase-9 ativa $\Rightarrow$ cascata de caspases $\Rightarrow$ clivagem da caspase-3 $\Rightarrow$ ativa fator de fragmentação do DNA $\Rightarrow$ quebra do DNA a cada 200pb

DUAS PRINCIPAIS VIAS DA APOPTOSE



Via extrínseca da apoptose

1) Ligantes de morte ligam-se aos receptores de morte

TNF, TRAIL, CD95
(FAS ou APO1)

DEATH LIGAND

DEATH RECEPTOR

EXTRINSIC
PATHWAY

Bloqueia a
ativação da
caspase-8

2) Molécula adaptadora
FADD é recrutada

DISC: complexo sinalização
indutor de morte

3) Ligação de
caspases-8 e 10

c-FLIP

FADD

CASPASE-8

BID

Ativa o domínio BID, membro
apoptótico da família Bcl-2

Cliva e ativa a
caspase-3 efetora

CASPASE-3

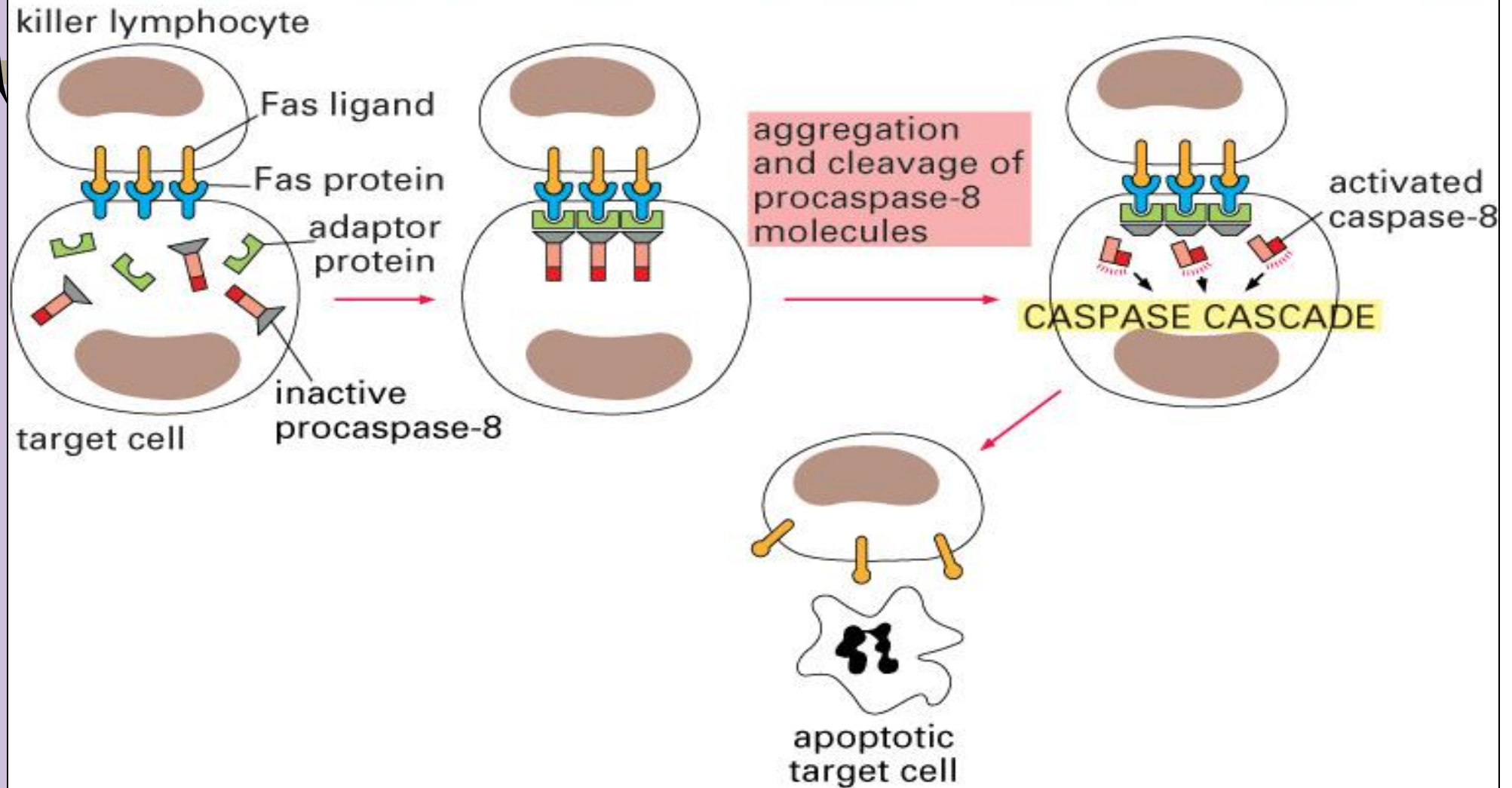
IAP

Bloqueia a
ativação da
caspase-8

APOPTOSIS

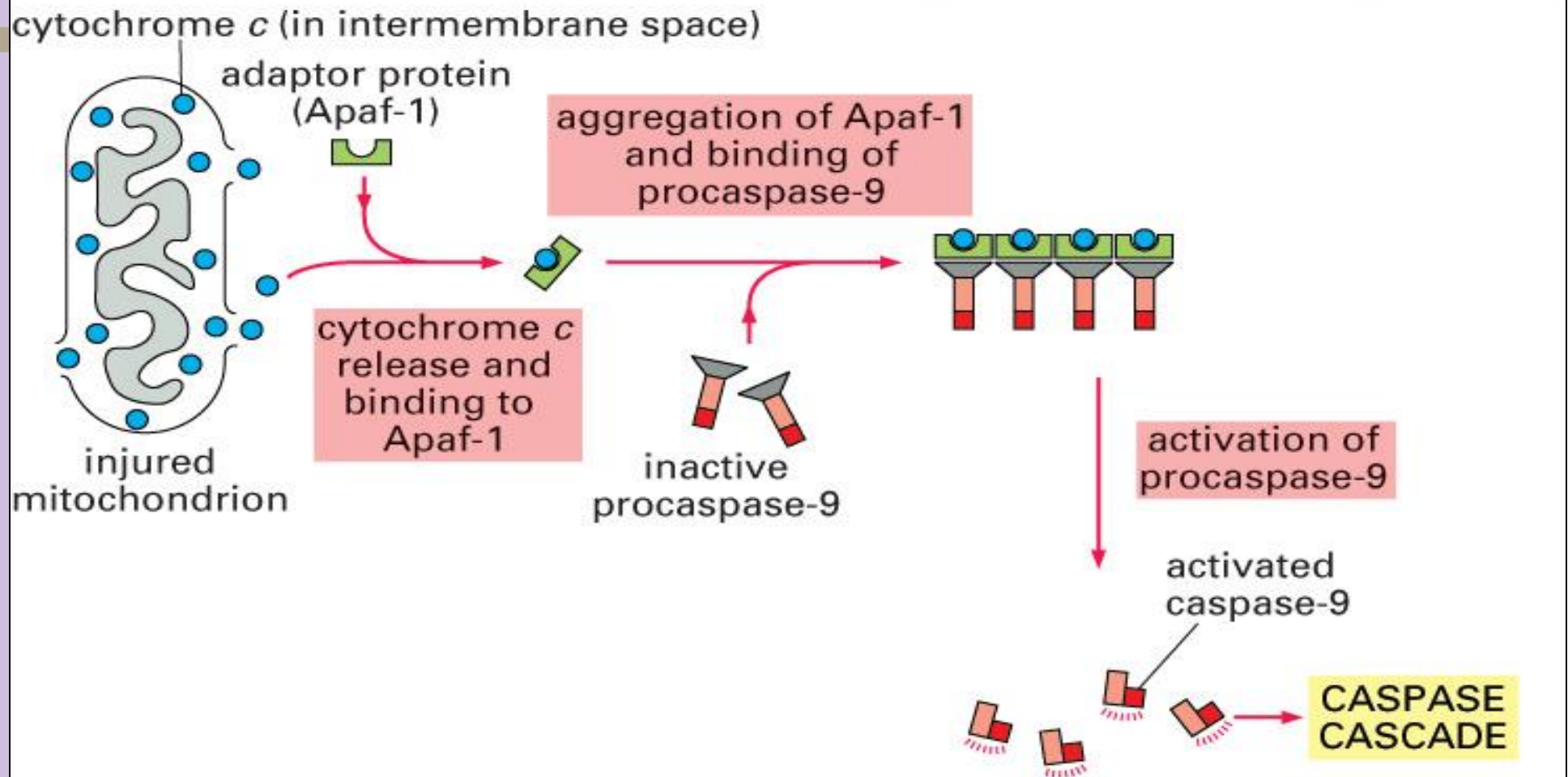
Apoptose --- Via extrínseca

(A) ACTIVATION OF APOPTOSIS FROM OUTSIDE THE CELL (EXTRINSIC PATHWAY)

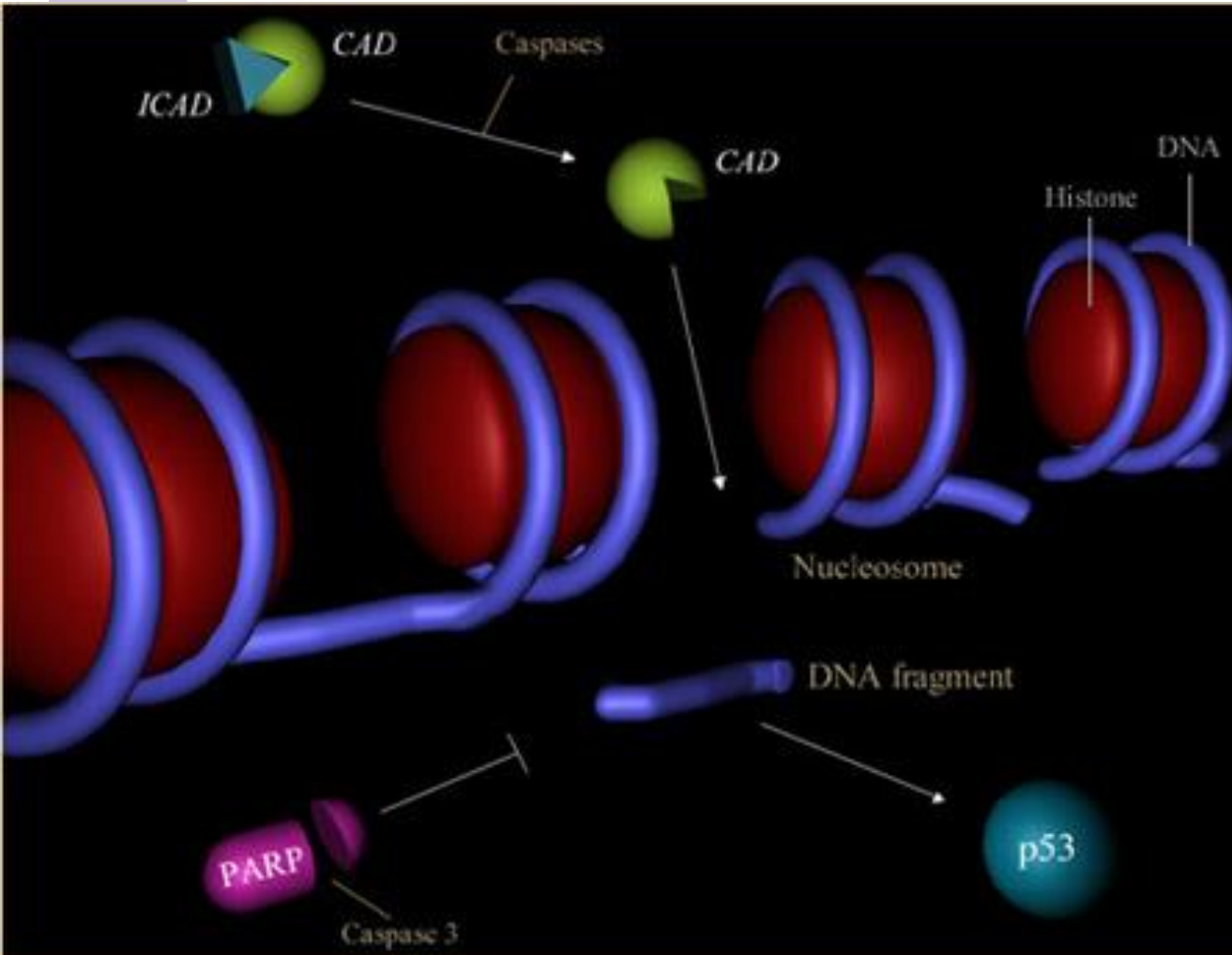


Apoptose --- Via intrínseca

(B) ACTIVATION OF APOPTOSIS FROM INSIDE THE CELL (INTRINSIC PATHWAY)



APOPTOSE – EFEITO NUCLEAR



Clivagem do DNA nas unidades nucleossomais:

-PARP (reparo DNA) → clivada pela caspase 3

-Laminas → degradação pela caspase 6 → condensação da cromatina e fragmentação nuclear

-Fragmentação do DNA:

Realizada pela enzima CAD (DNase ativada por caspase)



Complexo inativo CAD+ICAD

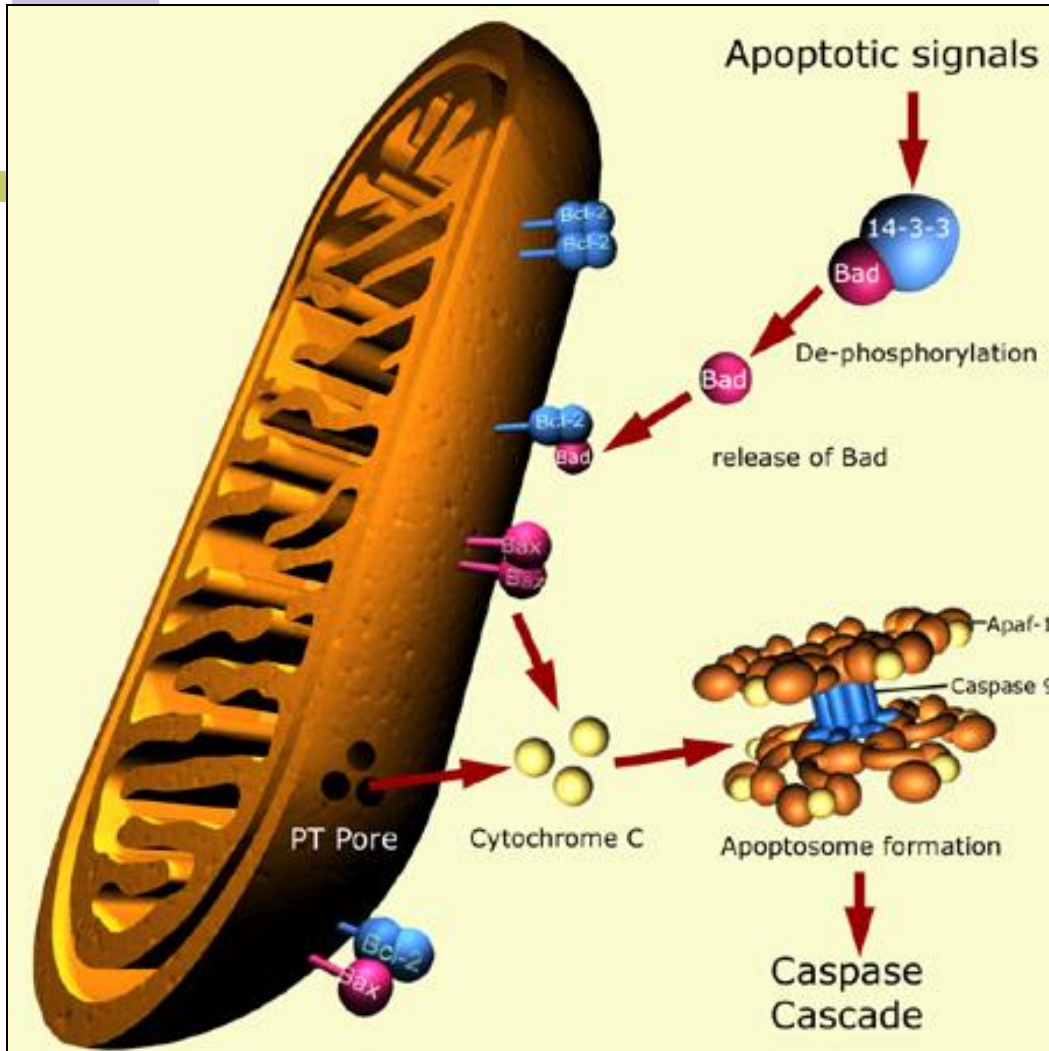


ICAD clivado → Caspase 3



CAD → fragmentação DNA

FUNÇÃO DA MITOCÔNDRIA



Membrana externa:

membros anti-apoptóticos: Bcl-2, Bcl-XL $\Rightarrow$ sobrevivência celular

Membros pró-apoptóticos: Bad e Bax $\Rightarrow$ interação com Bcl-2 e Bcl-XL

Mitocôndria: liberação do citocromo C (poros $\Rightarrow$ Bad e Bax)

Apoptossomo

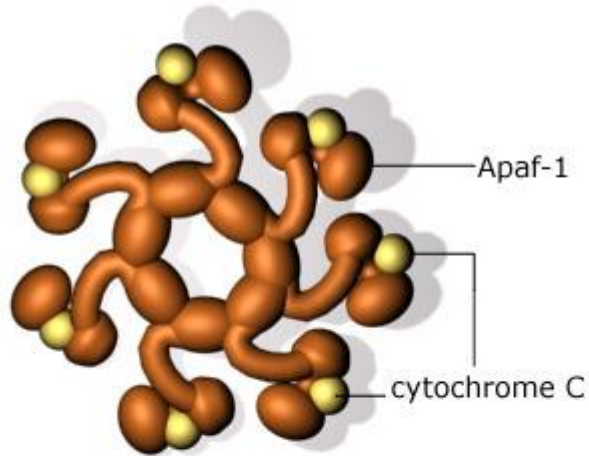
[citocromoC + Apaf-1 + ATP + pro-caspase 9]

caspase 9

caspase 3

APOPTOSSOMO – Ativação das Caspases

First stage of apoptosome formation



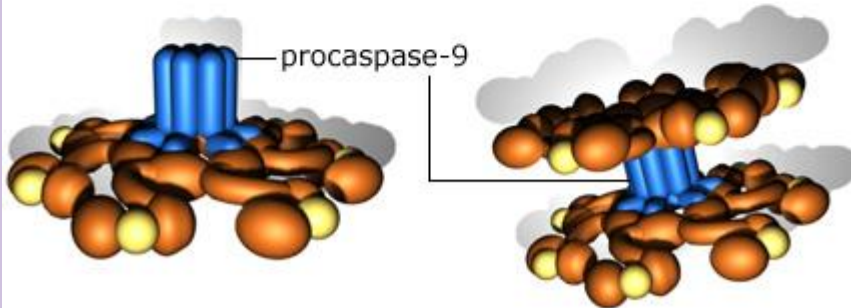
Estrutura em roda:

7 moléculas Apaf-1 + citocromomo C + ATP



Recruitment of
procaspase-9

7 moléculas pró-caspase 9

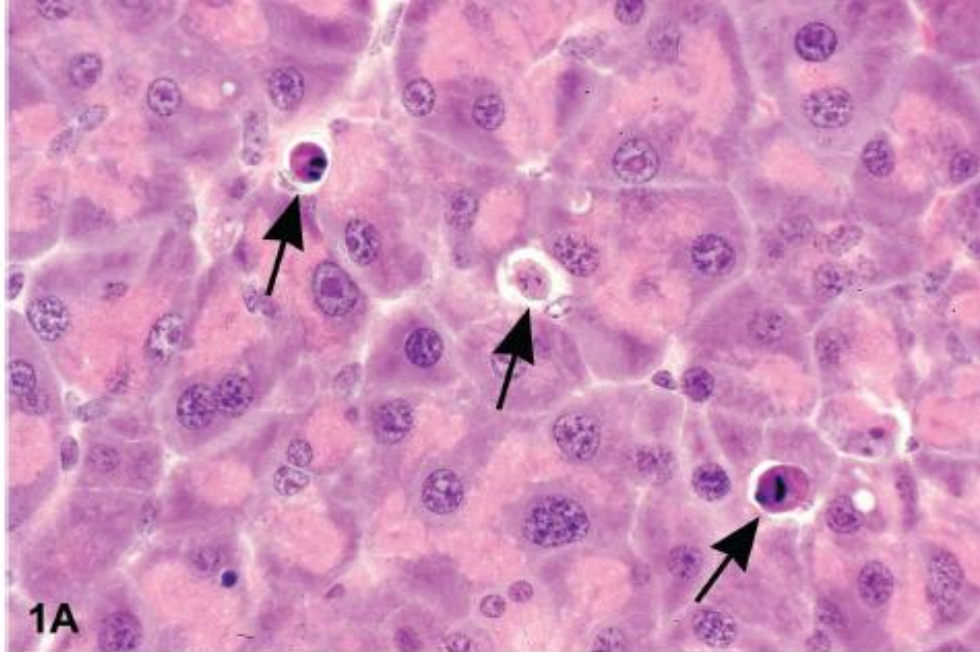


Caspase Activation

MÉTODOS PARA DETECÇÃO DA APOPTOSE

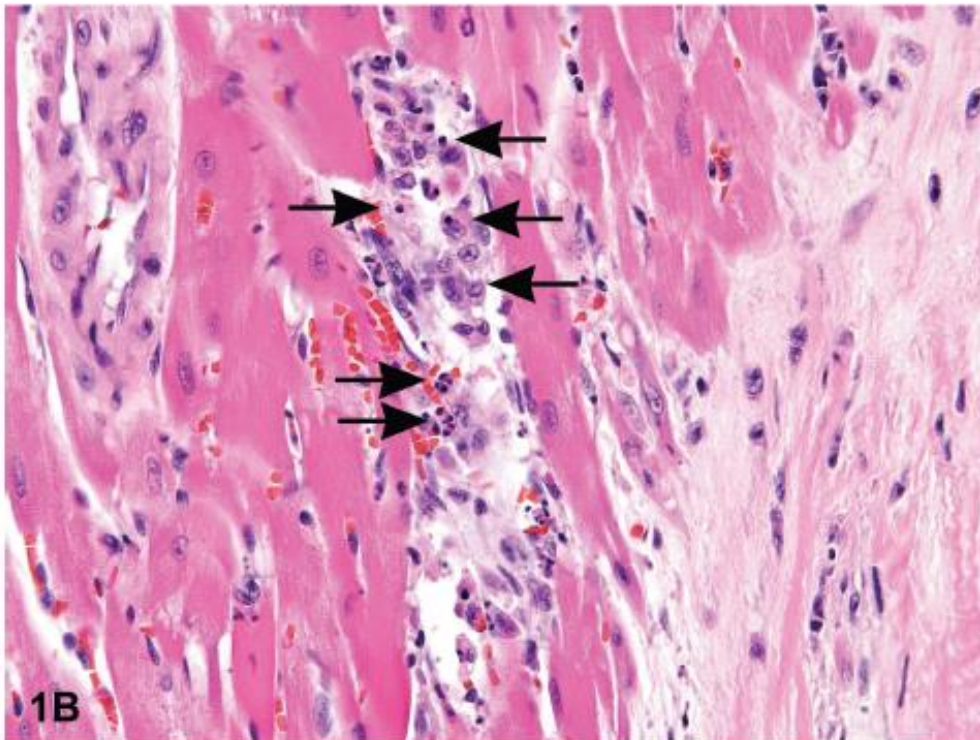
- # **Citomorfológico:** hematoxilina-eosina
- # **Fragmentação do DNA:** TUNEL (Terminal dUTP Nick End-Labeling) → inserção de nucleotídeos marcados- dUTP nas extremidades 3'-OH DNA fragmentado
- # **Anticorpos:**
 - caspases clivadas: caspase-3 ativada ou CPP32
 - Anexina 5: externalização da fosfatidilserina membrana externa da célula
- # **Ensaio mitocondrial e liberação do citocromo c:** corantes fluorescentes e microscopia eletrônica
- # **PCR microarray:** perfil de expressão de ~112 genes → painel de genes relacionados a apoptose

Combinar uma ou mais técnicas bioquímicas com morfológica → eventos precoces e tardios



Coloração H&E:

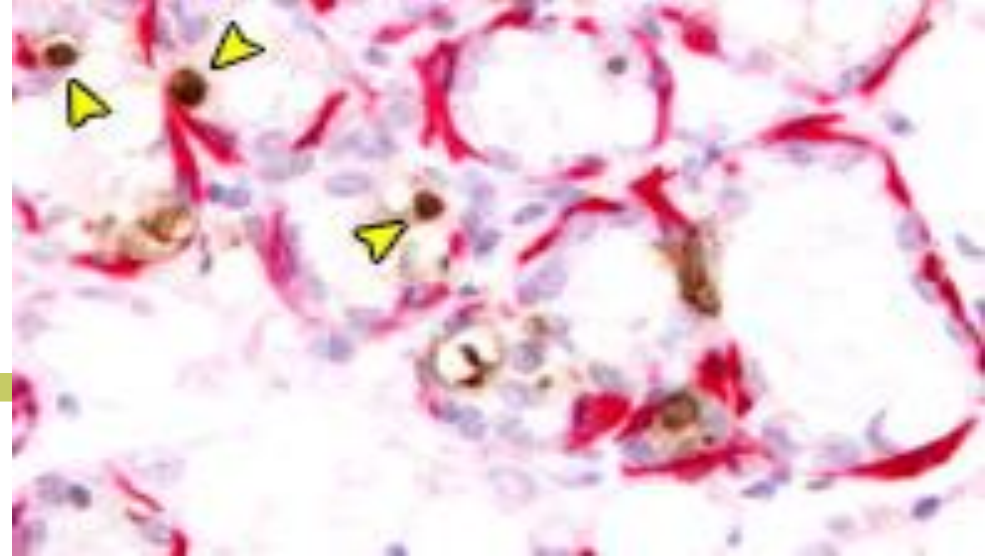
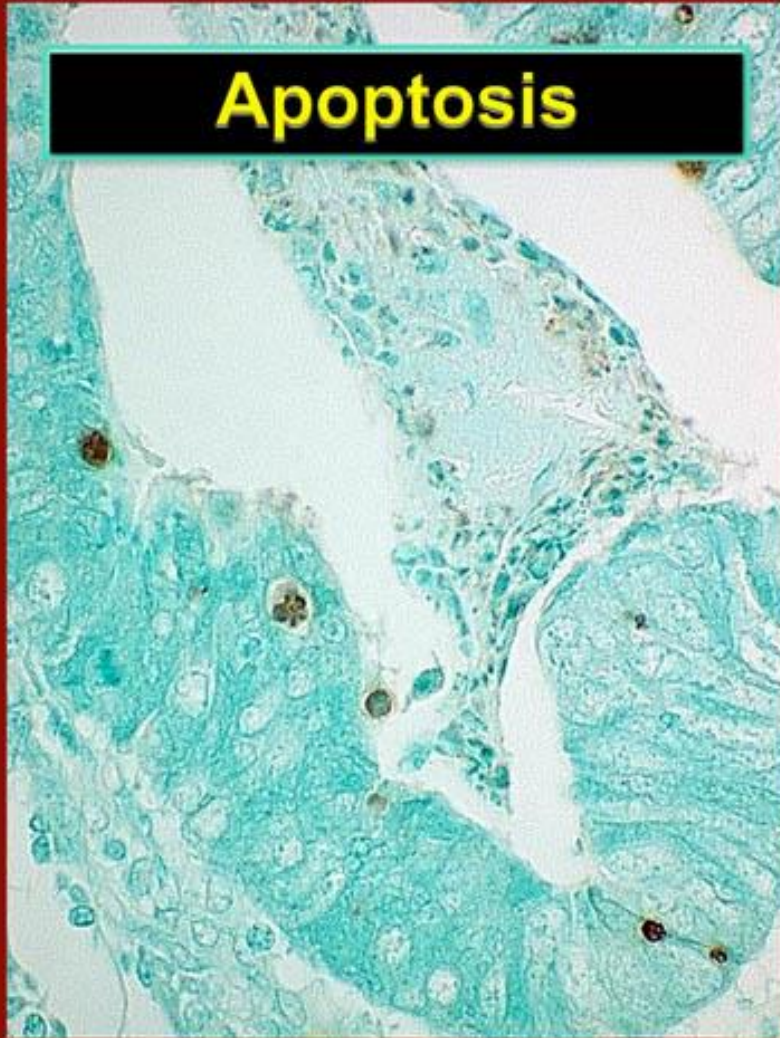
Pâncreas de camundongo:
setas células apoptóticas:
citoplasma condensado e
núcleos picnóticos



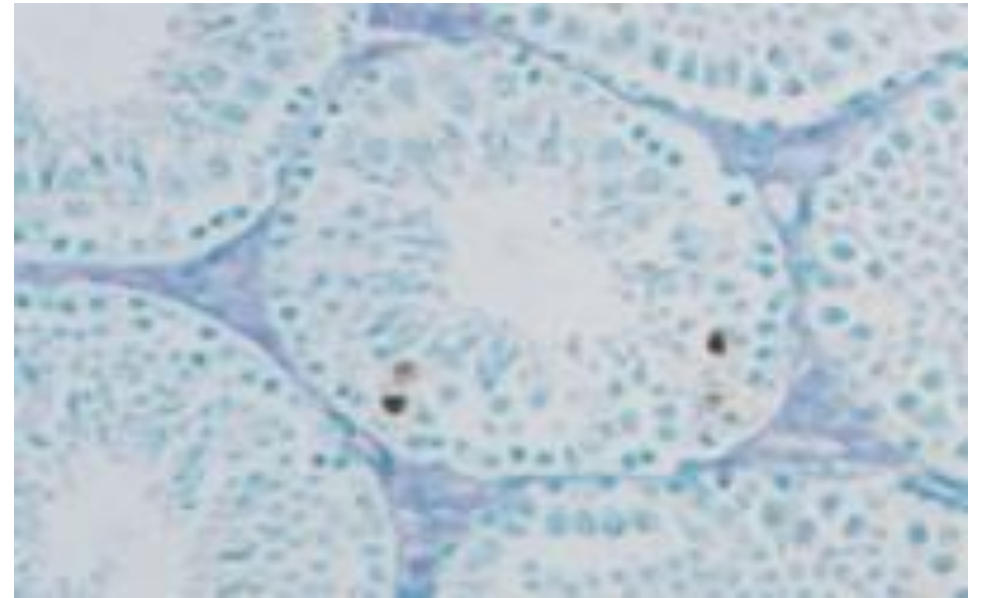
Coloração H&E:

miocárdio de rato:
setas indicam células
apoptóticas: núcleo
fragmentado

Apoptosis



TUNEL: células mamárias



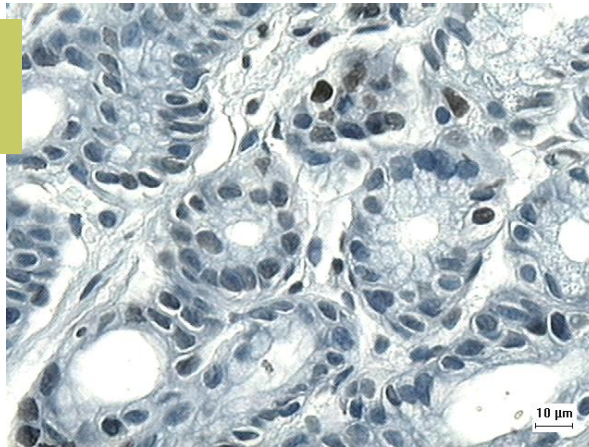
TUNEL: testículo

Apoptosis in different gastric lesions and gastric cancer: relationship with *Helicobacter pylori*, overexpression of p53 and aneuploidy

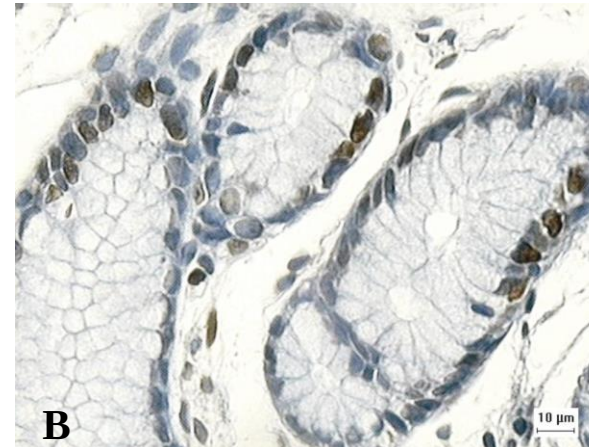
A.C. Targa¹, A.C.G. César², P.M. Cury³ and A.E. Silva¹

TUNEL:
núcleo
marrom

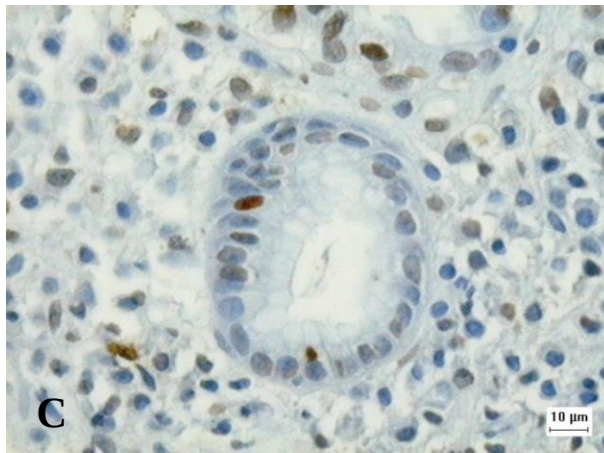
mucosa gástrica
normal



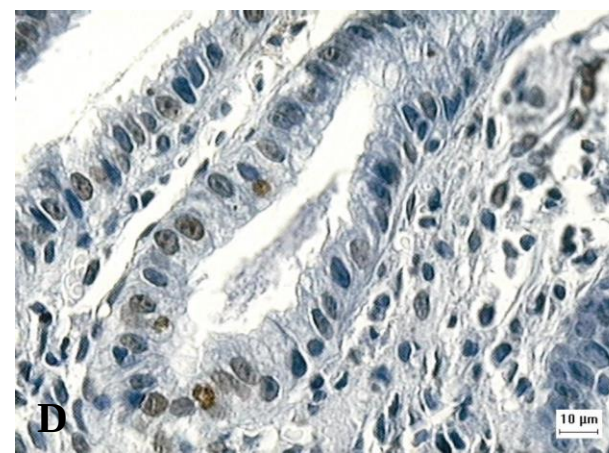
gastrite crônica
superficial



gastrite crônica
moderada



gastrite atrófica

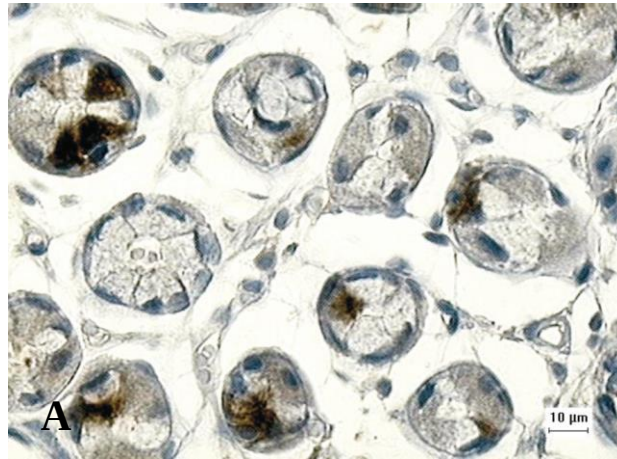


Apoptosis in different gastric lesions and gastric cancer: relationship with *Helicobacter pylori*, overexpression of p53 and aneuploidy

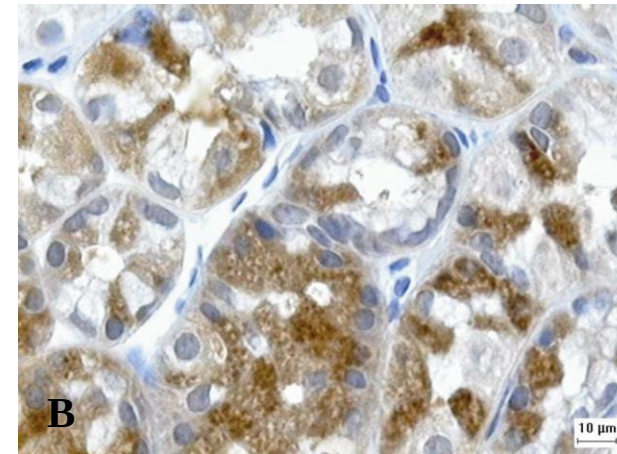
A.C. Targa¹, A.C.G. César², P.M. Cury³ and A.E. Silva¹

CASPASE-3:
citoplasma marrom

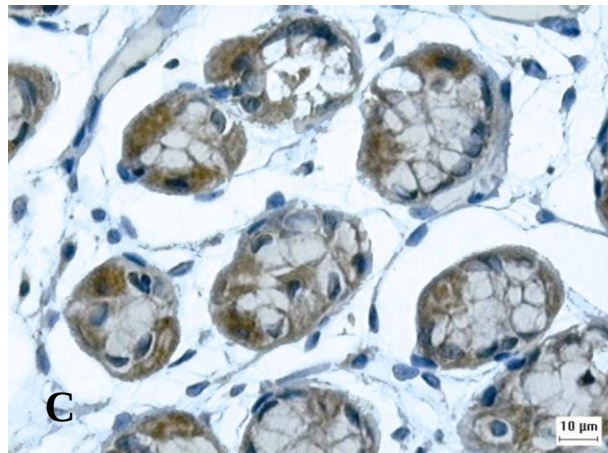
mucosa
gástrica normal



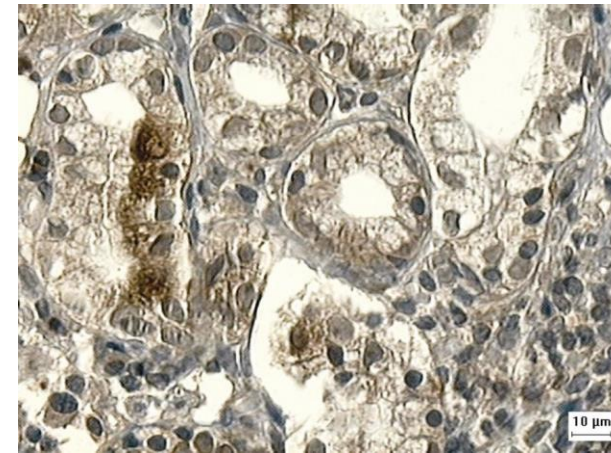
gastrite crônica
superficial



gastrite crônica
moderada



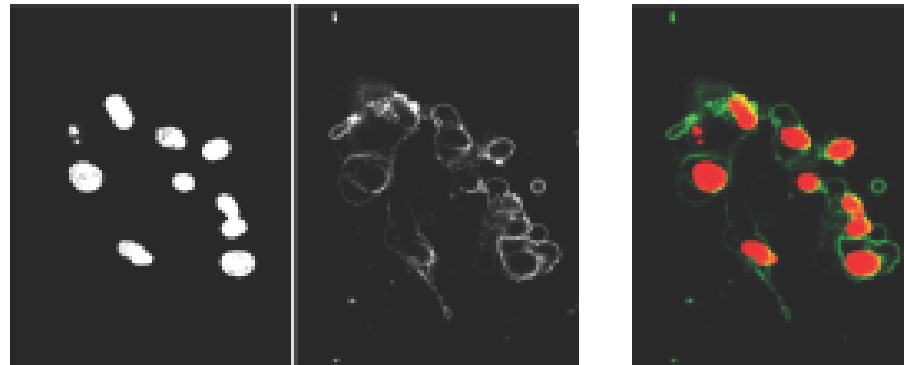
gastrite atrófica



Anexina

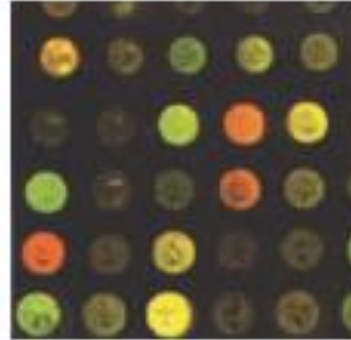
PI

Annexin V



- São proteínas que ligam fosfolípidos na presença de cálcio
- As alterações celulares que ocorrem durante o processo apoptótico incluem a perda da assimetria dos fosfolípidos numa fase inicial
- Os conjugados de Anexina V são utilizados para se detectar células apoptóticas
- Utiliza-se a Anexina V marcada fluorescentemente (Citometria de fluxo, microscopia de fluorescência e confocal)

“Microarrays”



- Análise da expressão génica diferencial
- Genes agrupados em famílias de genes

Nº total de genes envolvidos na apoptose: 198

Doenças Associadas com Aumento da apoptose

- 1- AIDS $\Rightarrow$ destruição apoptótica dos linfócitos T/CD4 $\Rightarrow$ indução da permeabilização da membrana mitocondrial
- 2- Doenças neurodegenerativas: Alzheimer e Parkinson $\Rightarrow$ apoptose precoce dos neurônios $\Rightarrow$ **demência progressiva, perda cognitiva e memória**
- 3- Infarto do miocárdio por isquemia $\Rightarrow$ **necrose das células que dependem dos vasos afetados e apoptose das células vizinhas pela geração de ROS**
- 4- Doenças hepáticas induzidas por toxinas e alcoolismo
- 5- Osteoporose $\Rightarrow$ **perda da massa óssea**

Doenças Associadas com Diminuição da apoptose

Câncer

Linfoma folicular, Carcinoma mamário
Tumores hormônios dependentes
Câncer de próstata e ovário

Doenças auto-imunes ⇒ falhas (no timo) na apoptose de células T que reagem com substâncias do próprio organismo

Lupus eritematoso sistêmico
Glomerulonefrite imuno-mediada

Infecções virais ⇒ inibem apoptose das células infectadas

Herpesvírus
Poxvírus
Adenovírus

APOPTOSE E CÂNCER

DEFEITOS NAS VIAS DE SINALIZAÇÃO DA APOPTOSE



CÂNCER

APOPTOSE: elimina as células com DNA lesado ou ciclo celular desregulado

ALTERAÇÃO DA APOPTOSE

INICIAÇÃO DO TUMOR

AUMENTA A PROGRESSÃO TUMORAL E PROMOVE METÁSTASES: permitem as células tumorais sobreviverem durante o trânsito na circulação sanguínea e crescerem em sítios de tecidos ectópicos, sem os fatores de crescimento necessários.

APOPTOSE e CÂNCER

Oncogenes :

- Regulam ou controlam o crescimento e a proliferação celular
- Atuam no controle do mecanismo da morte celular

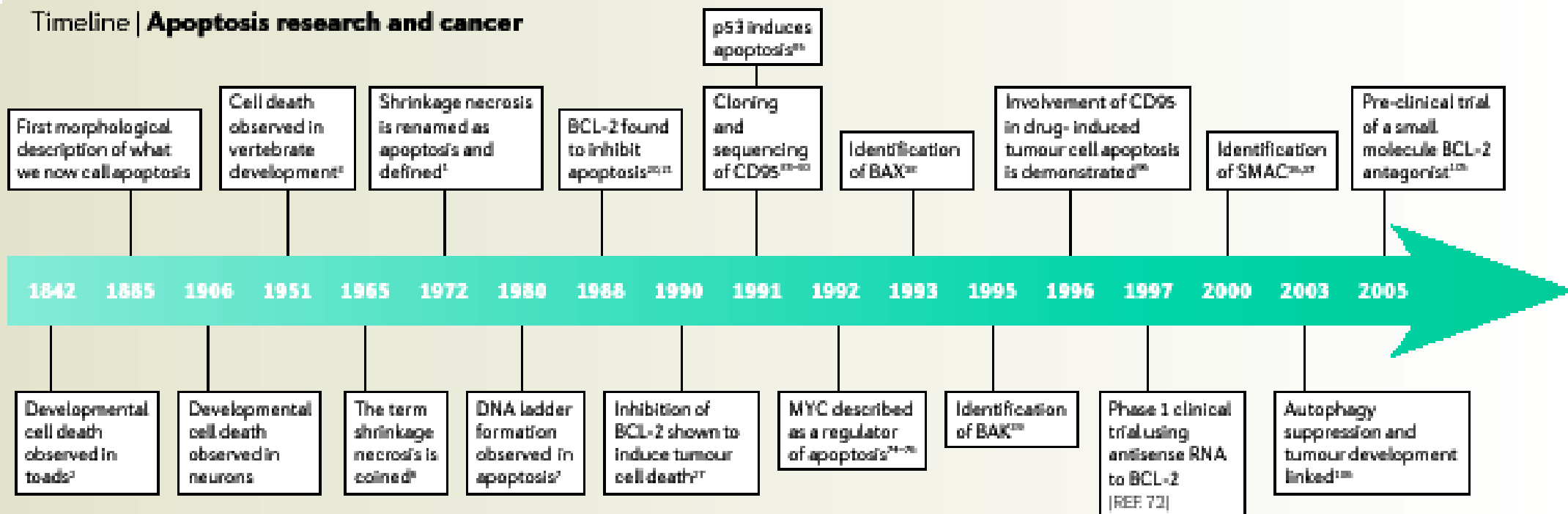
BCL-2

Ras

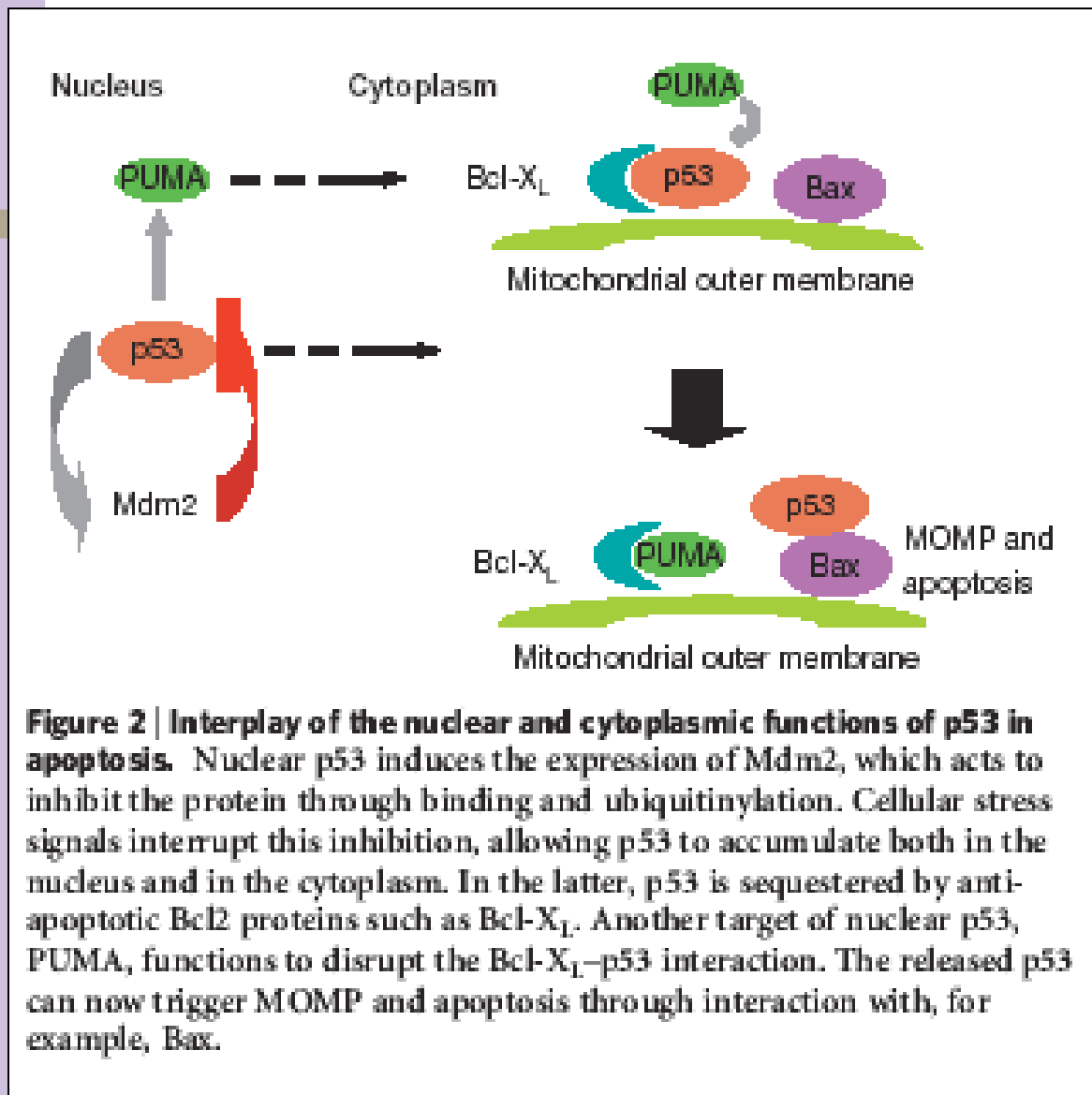


INIBEM A APOPTOSE

Timeline | Apoptosis research and cancer



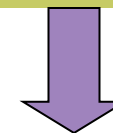
FUNÇÃO DA PROTEÍNA P53



~50% dos cânceres humanos apresentam mutação de p53 (fator de transcrição):

- parada do ciclo celular
- reparo do DNA
- apoptose

Mutação de p53

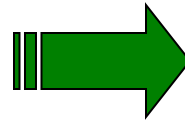


Resistência à quimio e radioterapia: células não entram em **Apoptose**

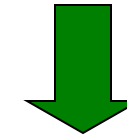
Limiar aumentado da apoptose: pode conferir às células cancerosas resistência a várias formas de terapia.

Apoptose: tem uma função importante na regulação do crescimento tumoral e resposta do tumor à terapia

**Tratamento
citotóxico: radiação
ou quimioterapia**



**Resposta apoptótica:
Dependente da dose**



**Candidato da Terapia Antitumoral:
Aumentando a resposta apoptótica de
tecidos cancerosos ou inibindo a
resposta apoptótica de tecidos
normais**



ALVOS PARA A TERAPIA DO CÂNCER

Reguladores da apoptose : principais fatores que contribuem p/ resistência a quimioterapia

Estratégias de terapias indutoras de apoptose:

- **tecnologia antisense: oligos antisense contra Bcl-2, XIAP e survivina**
- **proteínas antagonistas como Bax: inibição da atividade anti-apoptótica; utilizando ou elaborando compostos farmacêuticos que liguem-se em seus sítios ativos**
- **siRNA p/ c-FLIP, Bcl-2, XIAP: induz apoptose p/ tratamento do câncer**
- **Inibidores de caspases**
- **Terapia gênica: restauração da função de p53**

ALVOS PARA A TERAPIA DO CÂNCER

Exemplos:

•**Inibidores de caspase:**

- z-VAD-fmk (sintético) reduz a gravidade da injúria de reperfusão do miocárdio (modelos de ratos)
- inibidores de ICE (Interleukin-1 beta-converting enzyme) ou caspase-1: tratar artrite reumatóide e outras doenças inflamatórias via redução de interleucina-1 β

-K-777: inibidor de caspase p/ tratar doença Chagas

•**Inibidores de PARP1:** atenuar células inflamatórias e isquêmicas e injúria de órgãos

•**Inibidores de Bax:** prevenir liberação do cit c da mitocôndria