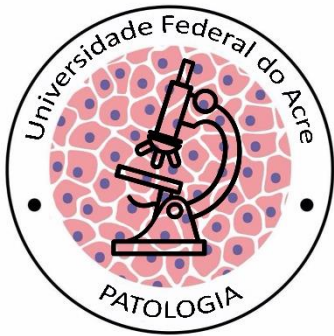


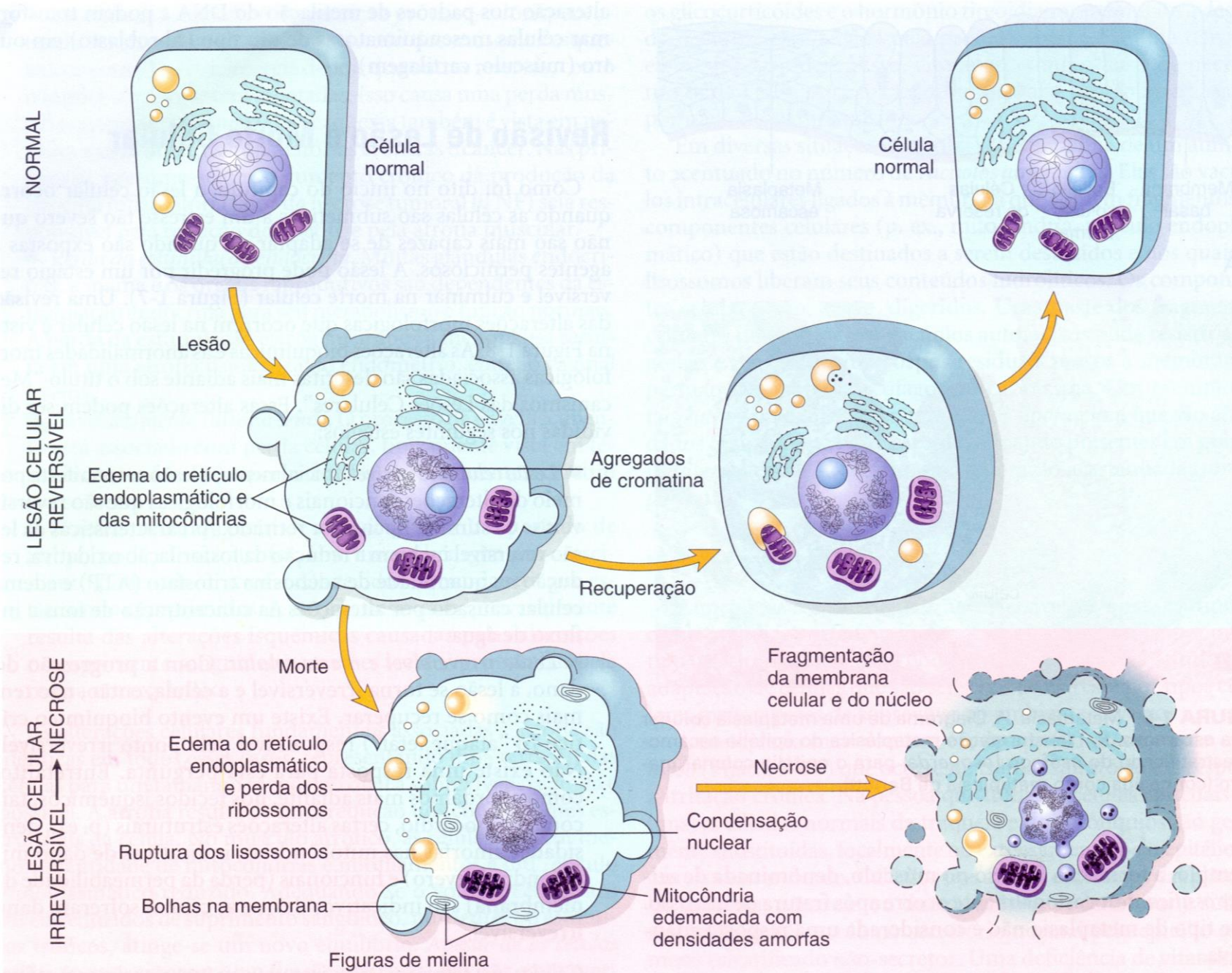
Lesão ou injúria celular



Prof^ª. Dr^ª. Carla Bento Nelem Colturato

Etiologia da lesão celular

- Privação de oxigênio;
- Agentes físicos;
- Agentes químicos drogas;
- Agentes biológicos;
- Reações imunológicas;
- Defeitos genéticos;
- Desequilíbrios nutricionais.



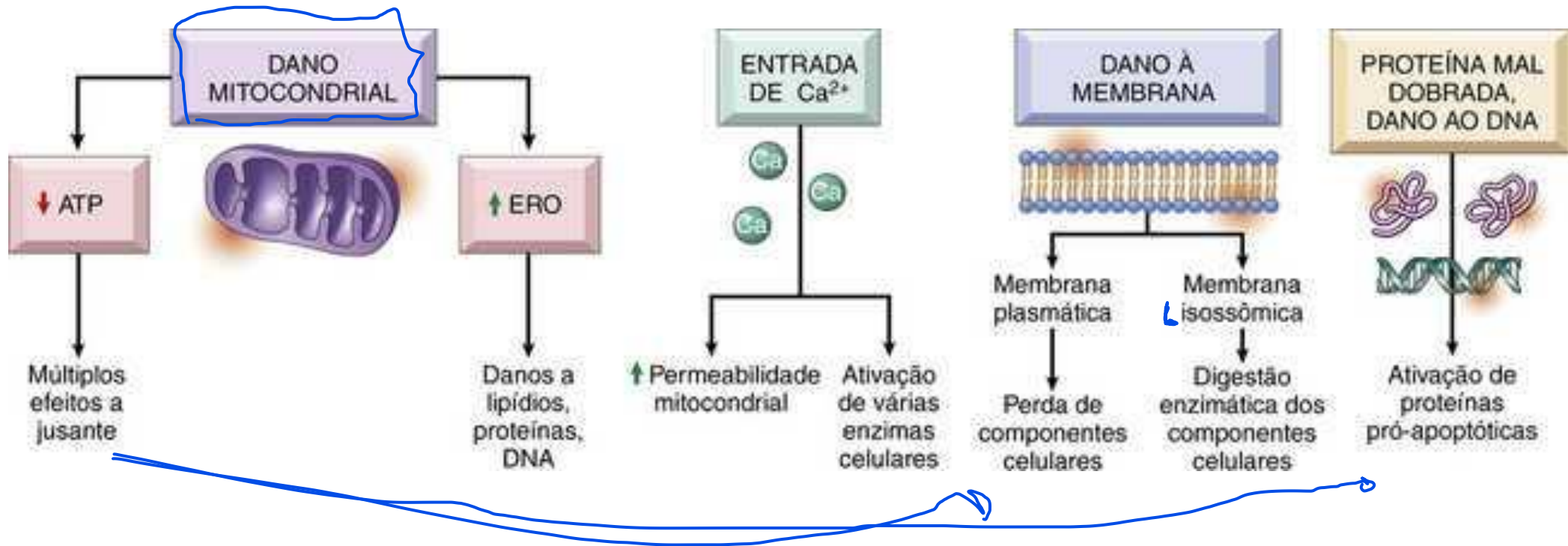
Lesão celular

- As lesões celulares podem ser **reversíveis**, com **restituição da morfostase e da homeostase** e, portanto, da normalidade, e **irreversíveis**, cujo **processo caminha para a morte celular**.

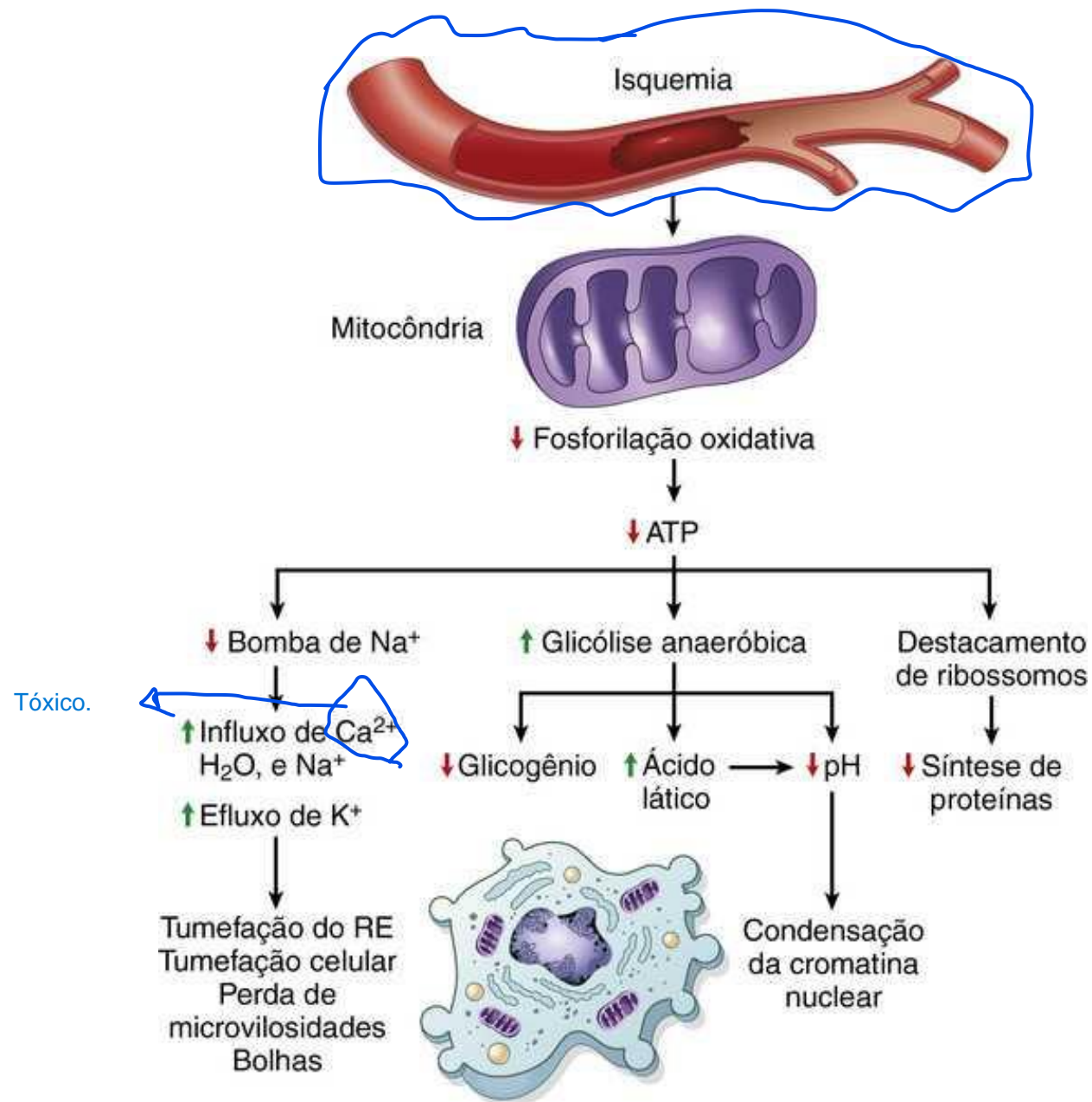
Mecanismos de lesão celular

- A resposta celular ao estímulo nocivo depende do tipo de agressão, sua duração e sua intensidade;
- As consequências da lesão celular dependem do tipo, estado e adaptabilidade da célula agredida;
- A lesão celular é resultante de diferentes mecanismos bioquímicos que agem em vários componentes celulares essenciais.

Os principais mecanismos bioquímicos e locais de danos na lesão celular



Redução intracelular de ATP durante a lesão celular

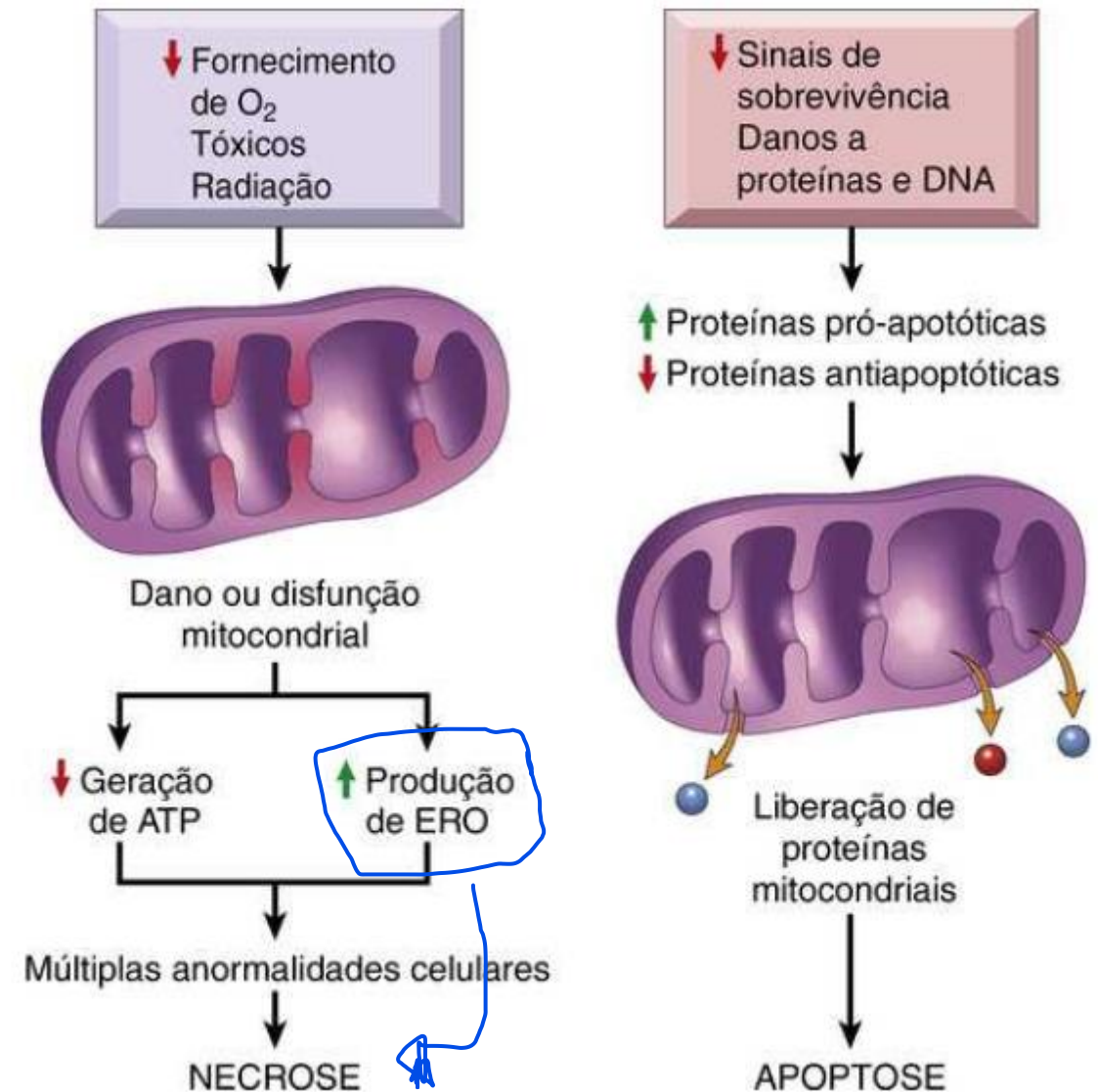


Depleção de ATP

- Depleção de 5% a 10% dos níveis normais de ATP produz extensos efeitos em muitos sistemas celulares críticos:
 - ↳ A atividade da bomba de sódio dependente de energia da membrana plasmática;
 - ↳ O metabolismo energético celular é alterado;
 - ↳ A falência da bomba de Ca^{2+} leva ao influxo de Ca^{2+} ;
 - ↳ Redução de síntese proteica.

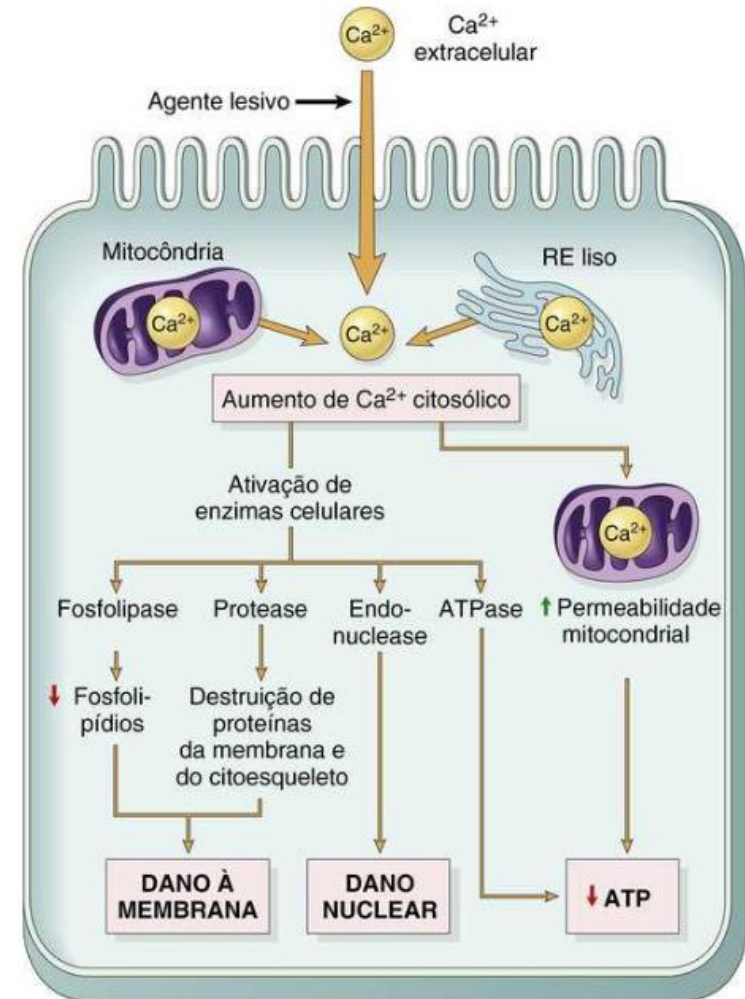
Dano mitocondrial

- O poro de transição de permeabilidade mitocôndria;
- Formação de espécies reativas de oxigênio;
- Liberação das caspases.



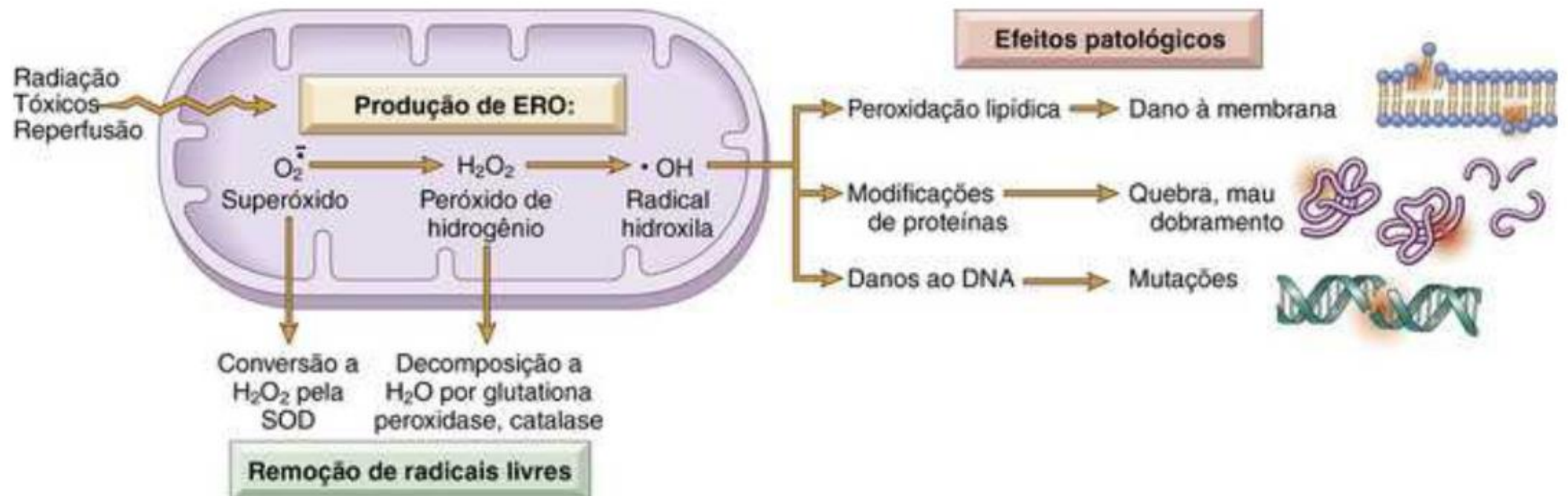
Influxo de cálcio

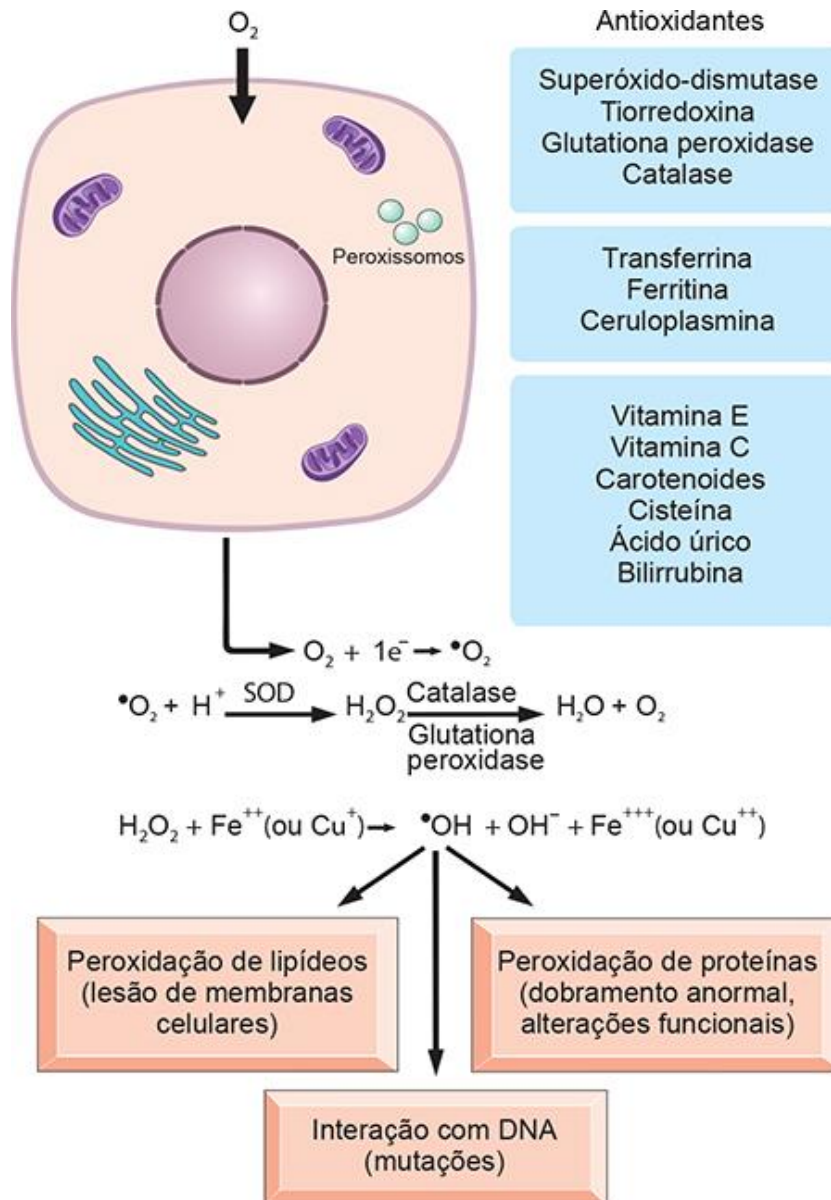
- Leva à abertura dos poros de transição de permeabilidade mitocondrial e, conseqüentemente, à falência na geração de ATP.
- O aumento do cálcio citosólico ativa diversas enzimas, com efeitos potencialmente deletérios sobre a célula:
 - ↳ Fosfolipases,
 - ↳ Proteases,
 - ↳ Endonucleases,
 - ↳ ATPases.
- indução da apoptose, pela ativação direta das caspases e pelo aumento da permeabilidade mitocondrial



Espécies reativas de oxigênio

- Lipídeos \Rightarrow principal efeito da peroxidação de lipídeos é lesão de membranas celulares e formação de adutos com proteínas ou DNA
- Proteínas \Rightarrow podem causar mudanças conformacionais em proteínas, podendo alterar a sua função ou induzir sua degradação em proteassomos
- Ácidos nucleicos \Rightarrow radicais livres interagem com ácidos nucleicos favorecendo mutações.



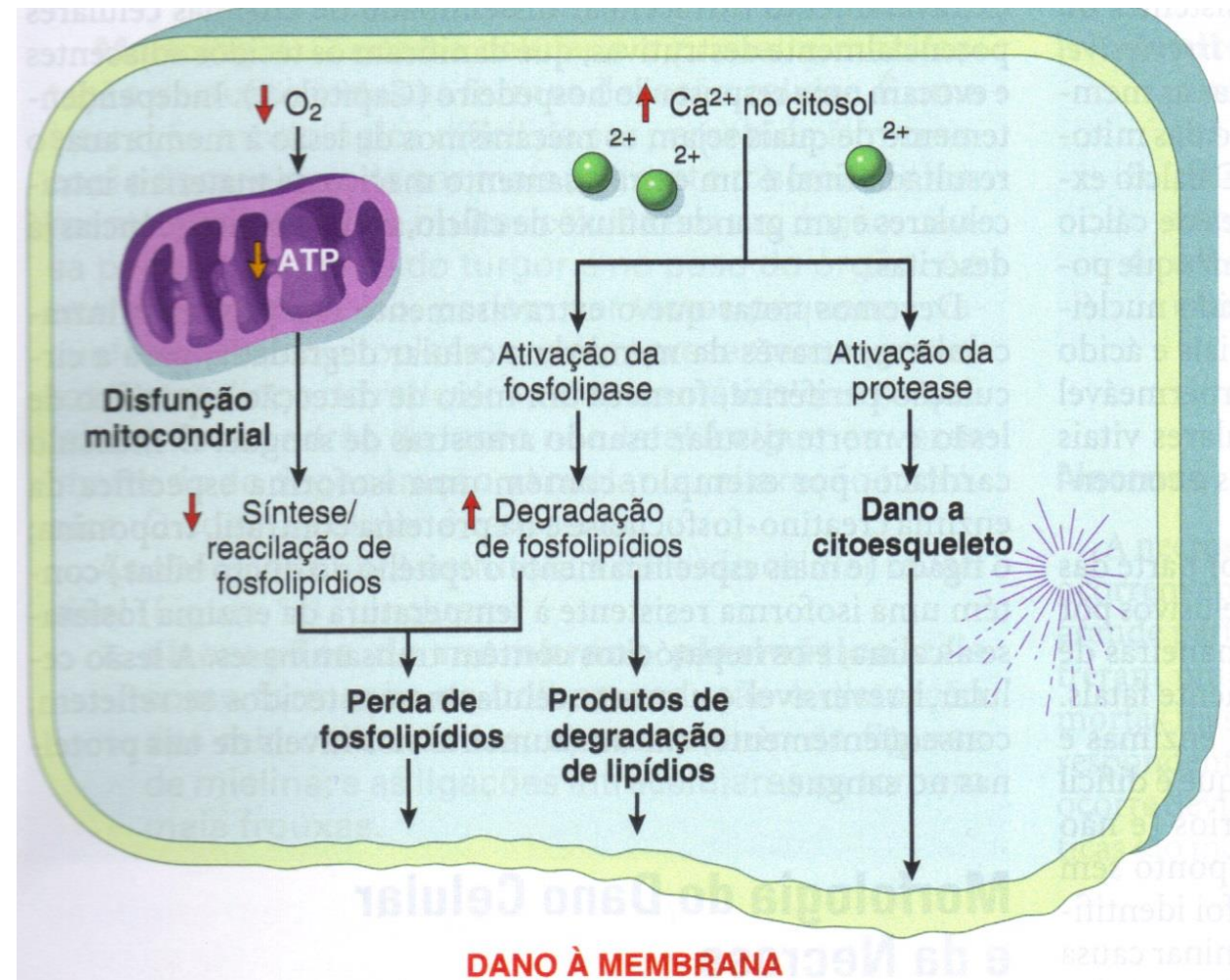


Geração de ERO

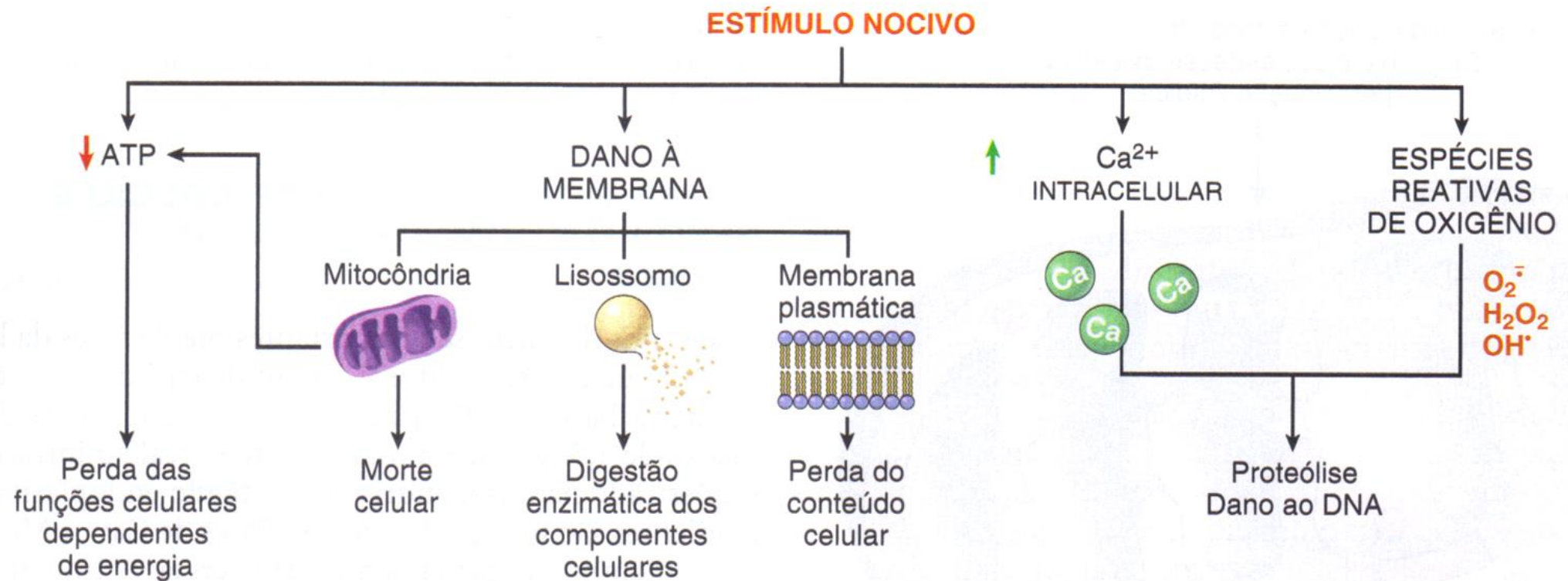
- (a) substâncias químicas produzem radicais livres quando são metabolizadas nas células;
- (b) radiações ionizantes os geram por ionizar a água;
- (c) a fumaça do cigarro e alguns alimentos oxidados os contêm;
- (d) produtos gerados no metabolismo do etanol;
- (e) fagócitos os geram na reação inflamatória;
- (f) qualquer célula que expressa Óxidos de Nitrogênio (NOX) (endotélio, músculo liso) pode gerar radicais livres após agressões.

Mecanismos de dano à membrana celular

- Espécies reativas de oxigênio.
- Diminuição da síntese de fosfolipídios.
- Aumento na quebra dos fosfolipídios.
- Anormalidades citoesqueléticas



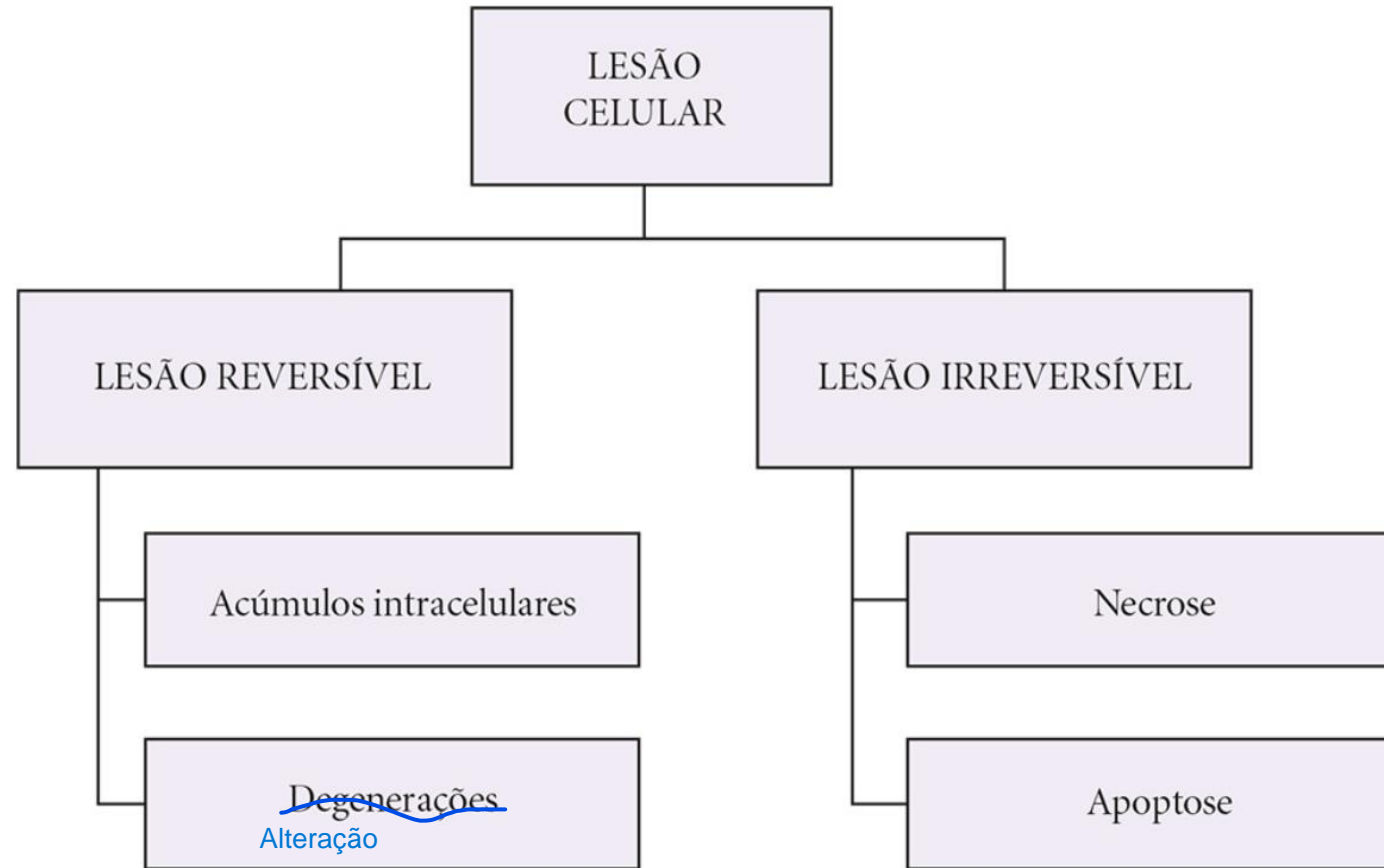
Locais de dano celular e bioquímico na lesão celular



Consequências do dano à membrana

- Dano à membrana mitocondrial
- Dano à membrana plasmática
- Lesão às membranas dos lisossomos

Respostas celulares



Ponto de irreversibilidade

- Impossibilidade de reverter a disfunção mitocondrial
- Alterações profundas na função da membrana

Lesão Reversível X Irreversível

- Perda de proteínas intracelulares através da membrana da célula lesada para a circulação sanguínea fornece um meio de detecção:

- ↳ Lesão celular tecido-específica

- ↳ Necrose

- Coração:

Qual é o dos RINS?

- ↳ Creatina-cinase

- ↳ Troponina

- Fígado:

- ↳ Transaminases

Hipóxia e anóxia

- aceleração da glicólise;
- aumento da captação de glicose;
- inibição da gliconeogênese e da síntese de ácidos graxos, de triglicerídeos e de esteroides;
- ativação do HIF-1 (hypoxia inducible factor), que induz a expressão de vários genes:
 - ↳ entre eles os que codificam VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular),
 - ↳ sintetase do NO,
 - ↳ proteínas do choque térmico (HSP),
 - ↳ proteínas antiapoptóticas, no sentido de adaptar-se a essa agressão.

Agentes físicos

- força mecânica;
- variações da pressão atmosférica;
- variações de temperatura;
- corrente elétrica;
- radiações;
- som (ruídos).

Agentes químicos

ação direta:

- sobre células ou interstício, que resultam em:
- degeneração ou morte celular;
- alterações no interstício;
- modificações no genoma, induzindo transformação maligna (efeito carcinogênico);
- Quando atuam na vida intrauterina, podem causar erros do desenvolvimento (efeito teratogênico);

ação indireta:

- atuando como antígeno (o que é muito raro);
- como hapteno, induzindo resposta imunitária humoral ou celular responsável por lesões variadas.