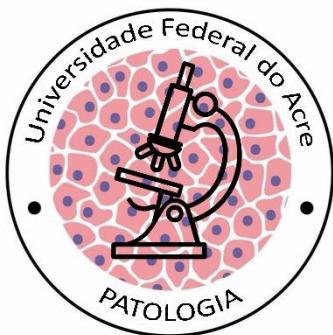


Morte celular



Profª. Drª. Carla Bento Nelem Colturato

Lesão celular reversível

Alterações funcionais e morfológicas que são reversíveis se o estímulo cessar;

Caracterizada por fosforilação oxidativa, depleção de adenosina trifosfato (ATP) e alterações na concentração intracelular de íons e água;

MO: Edema celular e degeneração gordurosa.

Lesão de Isquemia- Reperfusão

- Tecidos em hipóxia prolongada sofrem agravamento da lesão quando ocorrem restabelecimento do fluxo sanguíneo e reoxigenação tecidual.
- Hipóxia de curta duração induz lesões degenerativas que se recuperam logo após a reperfusão; degeneração mais intensa por hipóxia de duração intermediária agrava-se com a reoxigenação.

Lesão de Isquemia-Reperfusão

Mecanismos propostos:

- ↳ **Estresse oxidativo** ⇒ Novo dano pode ser iniciado durante a reoxigenação por aumento da geração de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio;
- ↳ **Sobrecarga de cálcio intracelular** ⇒ influxo de cálcio resultante dos danos à membrana plasmática e da lesão mediada por ERO ao retículo sarcoplasmático ⇒ favorece a abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial com consequente depleção de ATP ⇒ provoca mais lesão celular;
- ↳ **Inflamação** ⇒ A lesão isquêmica está associada com a inflamação através da liberação de “sinais de alerta” provenientes de células mortas, citocinas secretadas por macrófagos residentes, e expressão aumentada de moléculas de adesão por células endoteliais e parenquimatosas hipóxicas ⇒ recrutar neutrófilos circulantes para o tecido reperfundido;
- ↳ **A ativação do sistema complemento contribui para a lesão de isquemia-reperfusão.** Depósitos de IgM nos tecidos lesados ⇒ causam mais inflamação.



Lesão química

- Lesão direta:

- ↳ Atinge organelas fundamentais, como as mitocôndrias;
- ↳ Inibe a fosforilação oxidativa;
- ↳ Cianeto inibe a ação do citocromo oxidase mitocondrial;
- ↳ Agentes quimioterápicos antineoplásicos e antibióticos também induzem dano celular por meio de efeitos citotóxicos diretos.

- Conversão em metabólitos tóxicos:

- ↳ Lesão indireta por radicais livres gerados a partir das substâncias químicas/toxinas, estão envolvidas nesse processo;
- ↳ O analgésico e antipirético paracetamol (acetaminofeno) também é convertido em produto tóxico durante a destoxificação no fígado, levando à lesão celular.

Morfologia da lesão celular reversível

Macroscopia:

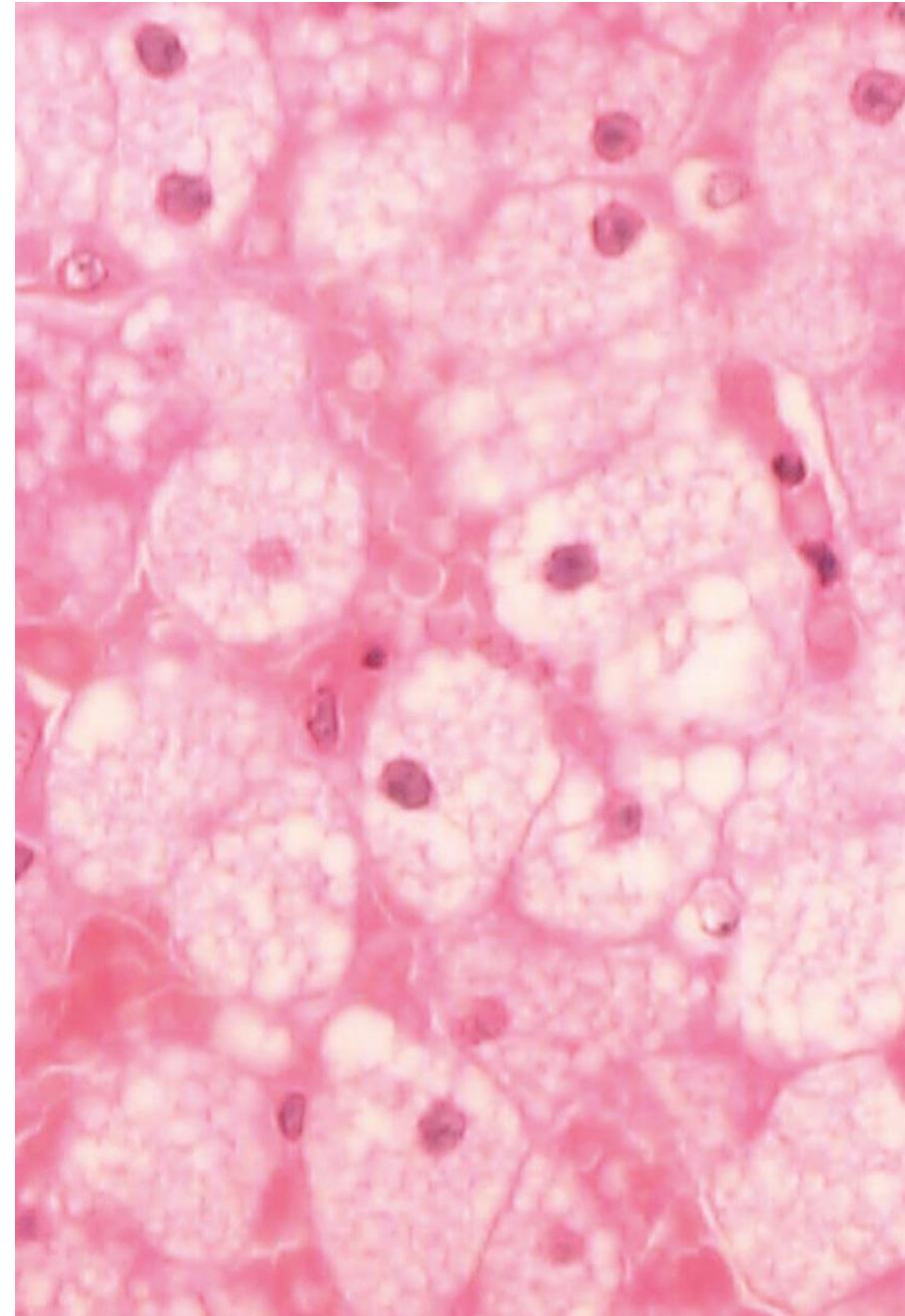
- Palidez, aumento do edema e do peso do órgão afetado.

Microscopia óptica:

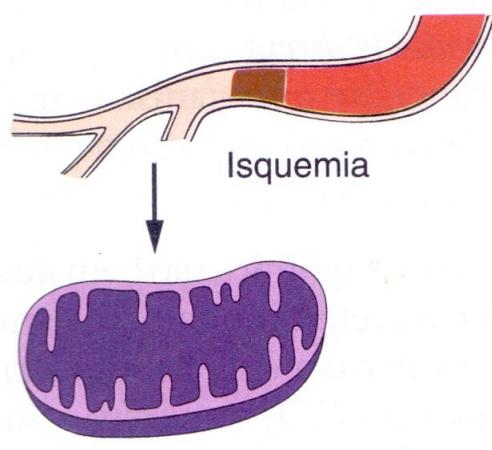
- Edema celular;
- Vacúolos intracitoplasmáticos (degeneração vacuolar ou hidrópica).

Microscopia eletrônica:

- Alterações da membrana plasmática;
- Alterações mitocondriais;
- Dilatação do retículo endoplasmático;
- Alterações nucleares.



LESÃO REVERSÍVEL



Mitocôndria
↓ Fosforilação oxidativa

↓ Bomba de Na

↑ Influxo de Ca^{2+}
 H_2O , and Na^+
Efluxo de K^+

Edema celular
Perda de microvilosidades
Bolhas
Edema do RE
Figuras de mielina

↓ ATP
Outros efeitos

↑ Glicólise

Aglomeração da cromatina nuclear

Liberação dos ribossomos

↓ Síntese de proteínas

Deposição de lipídios

LESÃO IRREVERSÍVEL

(Morte celular)

Lesão das membranas

- Perda de fosfolipídios
- Alterações do citoesqueleto
- Radicais livres
- Degradação de lipídios
- Outros

- ↑ Extravasamento de enzimas (CK, LDH)
- ↑ Influxo de Ca^{2+}

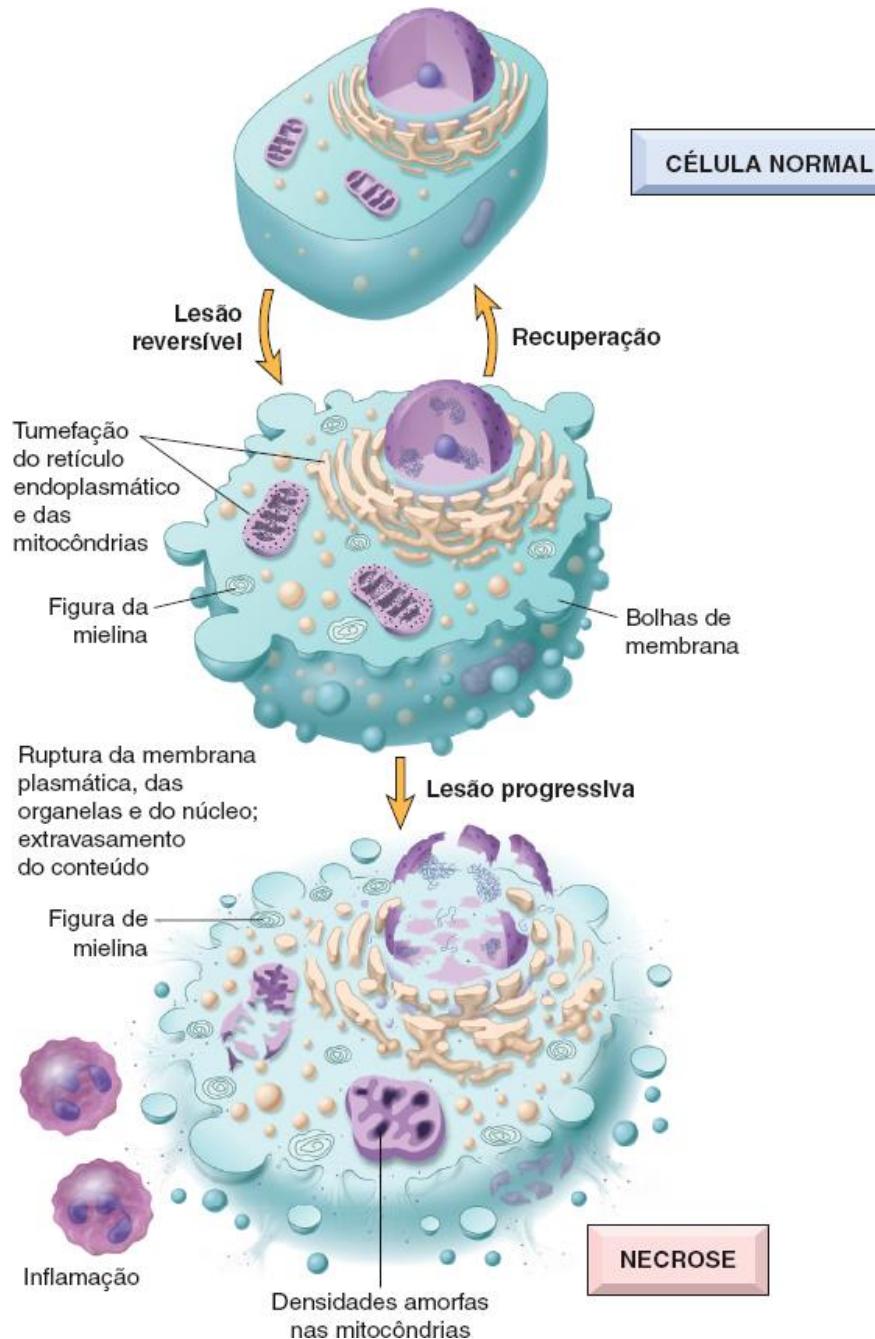
- ↓ Basofilia ($\downarrow \text{RNP}$)
- Alterações nucleares
- Digestão protéica



Morte celular

Aspectos morfológicos

(ponto de não retorno)



Membrana plasmática
⇒ formação de bolhas e perda de solução de continuidade

Mitocôndria ⇒ grande tumefação mitocondrial

Núcleo ⇒ picnose, cariorréxe e cariólise.

REVIEW

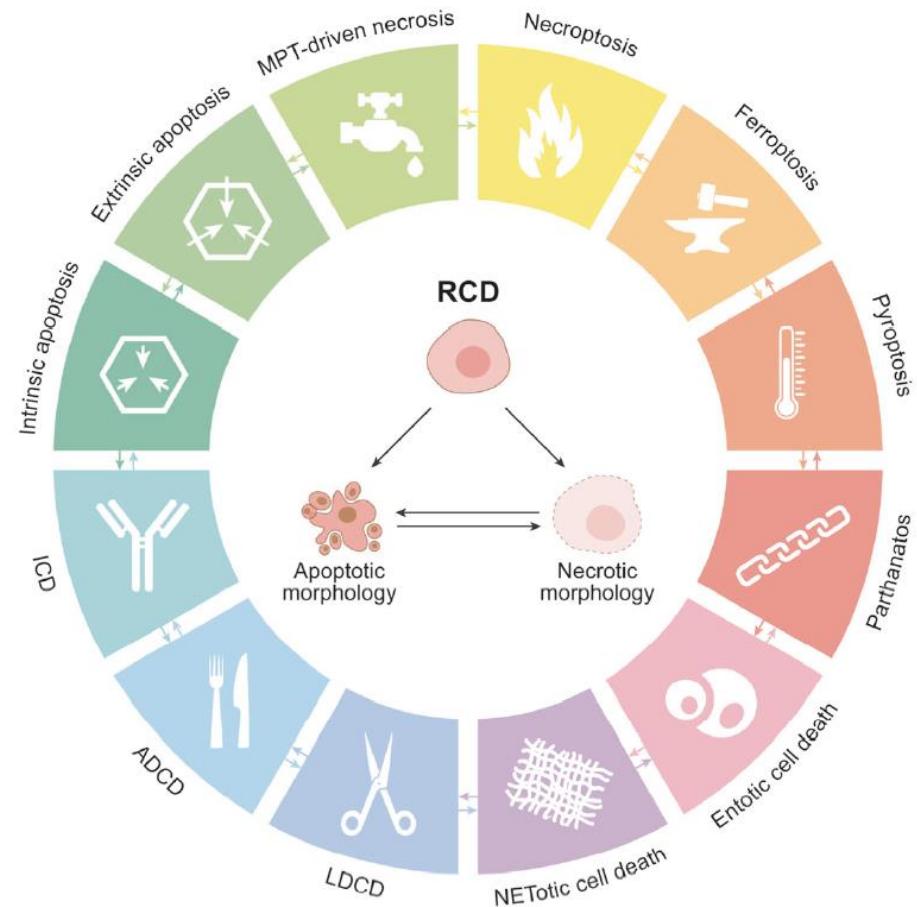


Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018

Lorenzo Galluzzi^{1,2,3} • Ilio Vitale^{4,5} et al.

Received: 11 October 2017 / Accepted: 13 October 2017 / Published online: 23 January 2018
© The Author(s) 2018. This article is published with open access

Principais vias da morte celular



- **Morte celular accidental**
 - ↳ Morte celular praticamente instantânea e incontrolável de morte celular correspondente ao desmantelamento físico da membrana plasmática causada por sinais físicos, químicos ou mecânicos extremos;
- **Morte celular por perda de adesão (Anoikis)**
 - ↳ Variante específica de apoptose intrínseca iniciada pela perda de ancoragem dependente de integrina, e de autofagia;
- **Morte celular dependente de autofagia**
 - ↳ Uma forma de morte celular programada que depende mecanicamente do maquinário autofágico (ou de seus componentes);
- **Autosis**
 - ↳ morte celular dependente de autofagia com dependência crítica do funcionamento da bomba de Na^+/K^+ ;
 - ↳ ocorre durante o desenvolvimento embrionário, em resposta a certas infecções virais e em condições de estresse celular;
- **Morte celular**
 - ↳ Degeneração irreversível de funções celulares vitais culminando na perda da integridade celular;

Principais vias da morte celular

- Senescência celular
 - ↳ perda irreversível de potencial proliferativo associado com características morfológica e bioquímica específicas. Não constitui um tipo de morte celular programada;
- Eferocitose
 - ↳ Mecanismo pelo qual células mortas e seus fragmentos são captados por fagócitos e eliminados.
 - ↳ Remoção de neutrófilos apoptóticos durante a resolução da inflamação;
 - ↳ também é essencial para a remoção de outras células apoptóticas.
- Entose
 - ↳ É um processo biológico que ocorre em tecidos mamários saudáveis e malignos, envolvendo englobamento de célula viáveis por outra célula não célula fagocítica especializada (como macrófagos ou células dendríticas).
 - ↳ Esse fenômeno pode ocorrer entre células do mesmo tipo (entose homotípica – canibalismo celular) ou entre células de tipos diferentes (entose heterotípica).
 - ↳ As células envolvidas não são fagócitos especializados, e a célula internalizada é uma célula viva.

Principais vias da morte celular

- Apoptose extrínseca

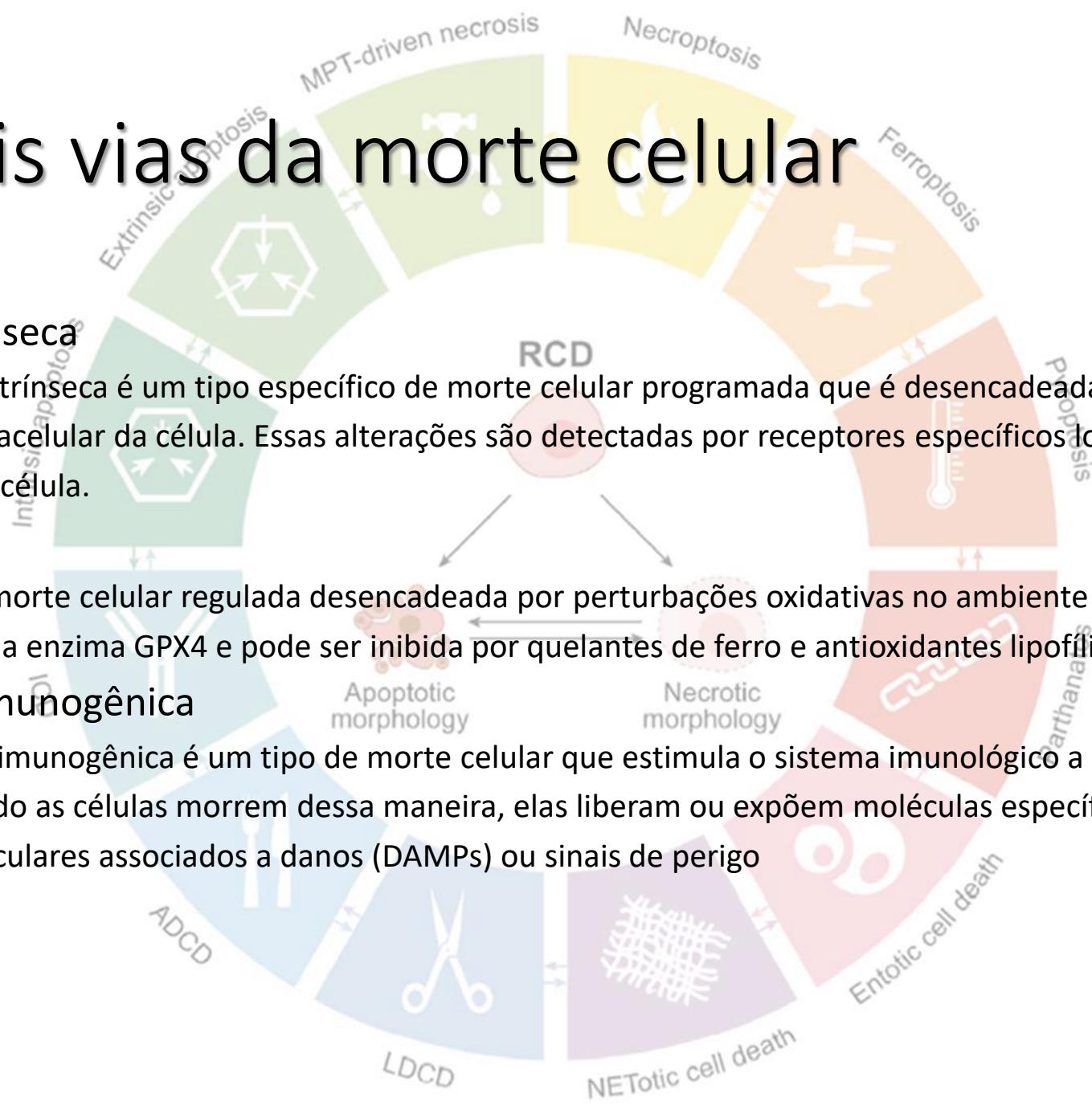
↳ A apoptose extrínseca é um tipo específico de morte celular programada que é desencadeada por alterações no ambiente extracelular da célula. Essas alterações são detectadas por receptores específicos localizados na membrana plasmática da célula.

- Ferroptose

↳ é um tipo de morte celular regulada desencadeada por perturbações oxidativas no ambiente intracelular, que é controlada pela enzima GPX4 e pode ser inibida por quelantes de ferro e antioxidantes lipofílicos.

- Morte celular imunogênica

↳ morte celular imunogênica é um tipo de morte celular que estimula o sistema imunológico a reagir contra as células mortas. Quando as células morrem dessa maneira, elas liberam ou expõem moléculas específicas, conhecidas como padrões moleculares associados a danos (DAMPs) ou sinais de perigo



Principais vias da morte celular

- Apoptose intrínseca

↳ é um tipo de morte celular programada que é desencadeada por estímulos internos ou externos à célula. Esses estímulos podem incluir danos ao DNA, estresse oxidativo, privação de fatores de crescimento, entre outros.

- Morte celular dependente de lisossomos

↳ é um tipo de morte celular que é desencadeada pela ruptura da membrana dos lisossomos, organelas que contêm enzimas digestivas. Quando a membrana lisossomal é danificada, essas enzimas, chamadas catpsinas, são liberadas para o citoplasma.

Principais vias da morte celular

- Necrose induzida pela transição de permeabilidade mitocondrial (MPT)
 - ↳ é um tipo específico de morte celular que ocorre quando há uma perturbação no ambiente interno da célula, especialmente nas mitocôndrias. Esse processo é mediado por um complexo proteico chamado poro de transição de permeabilidade mitocondrial
- Catástrofe mitótica
 - ↳ é um mecanismo de proteção celular que impede a propagação de células com problemas durante a mitose, o processo de divisão celular. Quando uma célula encontra dificuldades para completar a mitose corretamente, como danos no DNA ou problemas na segregação dos cromossomos, a catástrofe mitótica pode ser ativada.
- Morte mitótica
 - ↳ é um tipo específico de morte celular que ocorre como consequência da catástrofe mitótica. Quando uma célula enfrenta problemas durante a mitose, como danos no DNA ou segregação cromossômica incorreta, ela pode entrar em catástrofe mitótica.
- Necroptose
 - ↳ é um tipo de morte celular regulada que apresenta características morfológicas semelhantes à necrose, como inchaço celular, ruptura da membrana plasmática e liberação do conteúdo celular. No entanto, ao contrário da necrose tradicional, que é uma forma de morte celular não controlada, a necroptose é um processo regulado por vias de sinalização específicas.

Principais vias da morte celular

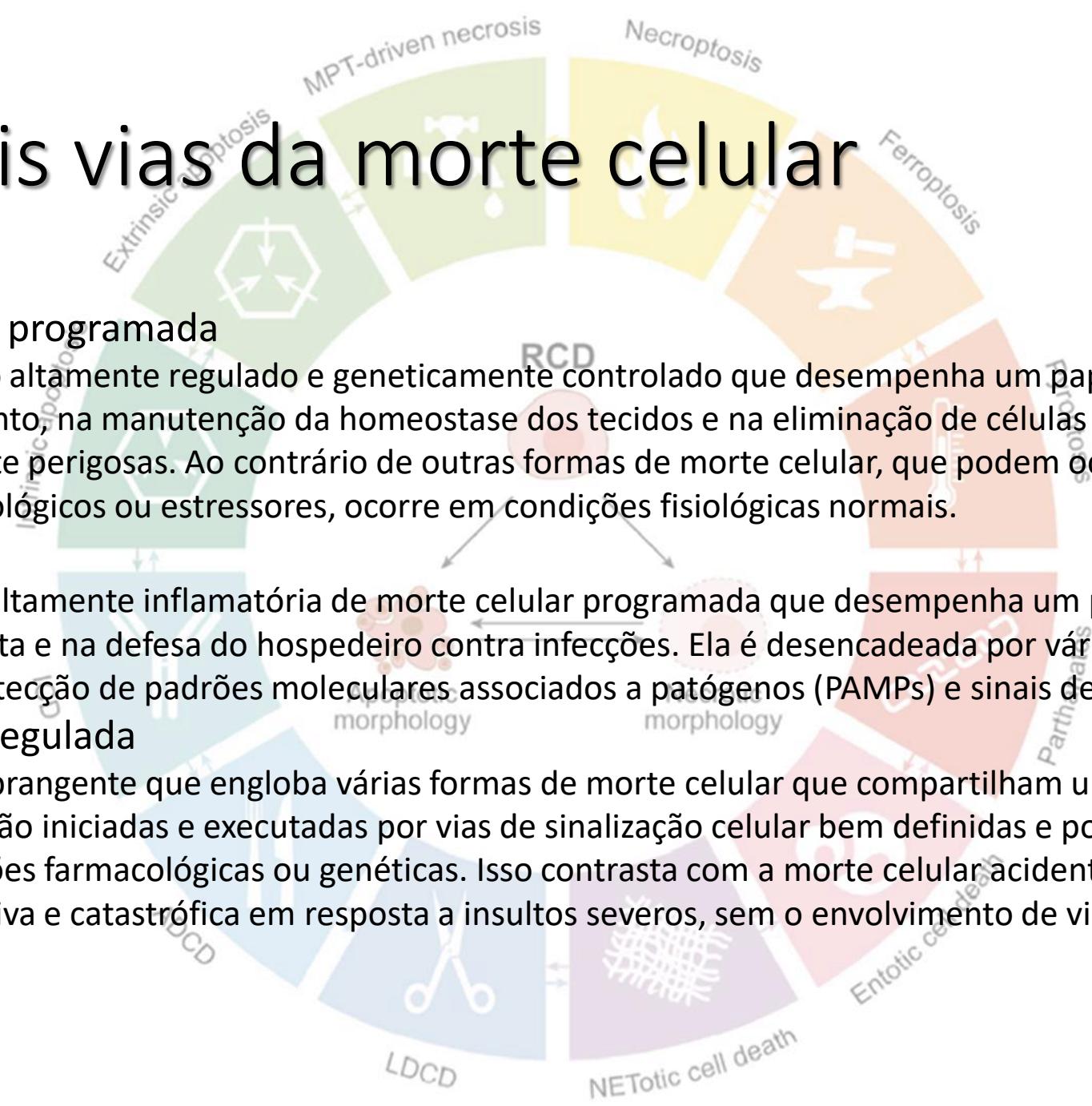
- Morte celular NETótica

↳ é um tipo específico de morte celular regulada que ocorre principalmente em células do sistema imunológico derivadas da linhagem hematopoiética, como neutrófilos e eosinófilos. Esse processo está intimamente relacionado à formação e liberação de NETs (Neutrophil Extracellular Traps, ou Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos) que são estruturas compostas por DNA, histonas e proteínas antimicrobianas.

- Parthanatos

↳ é um tipo específico de morte celular regulada que ocorre em resposta a danos extensos no DNA, particularmente quebras na fita de DNA. O nome "Parthanatos" é uma combinação de "Thanatos", o deus grego da morte, e "PARP", a enzima central envolvida nesse processo.

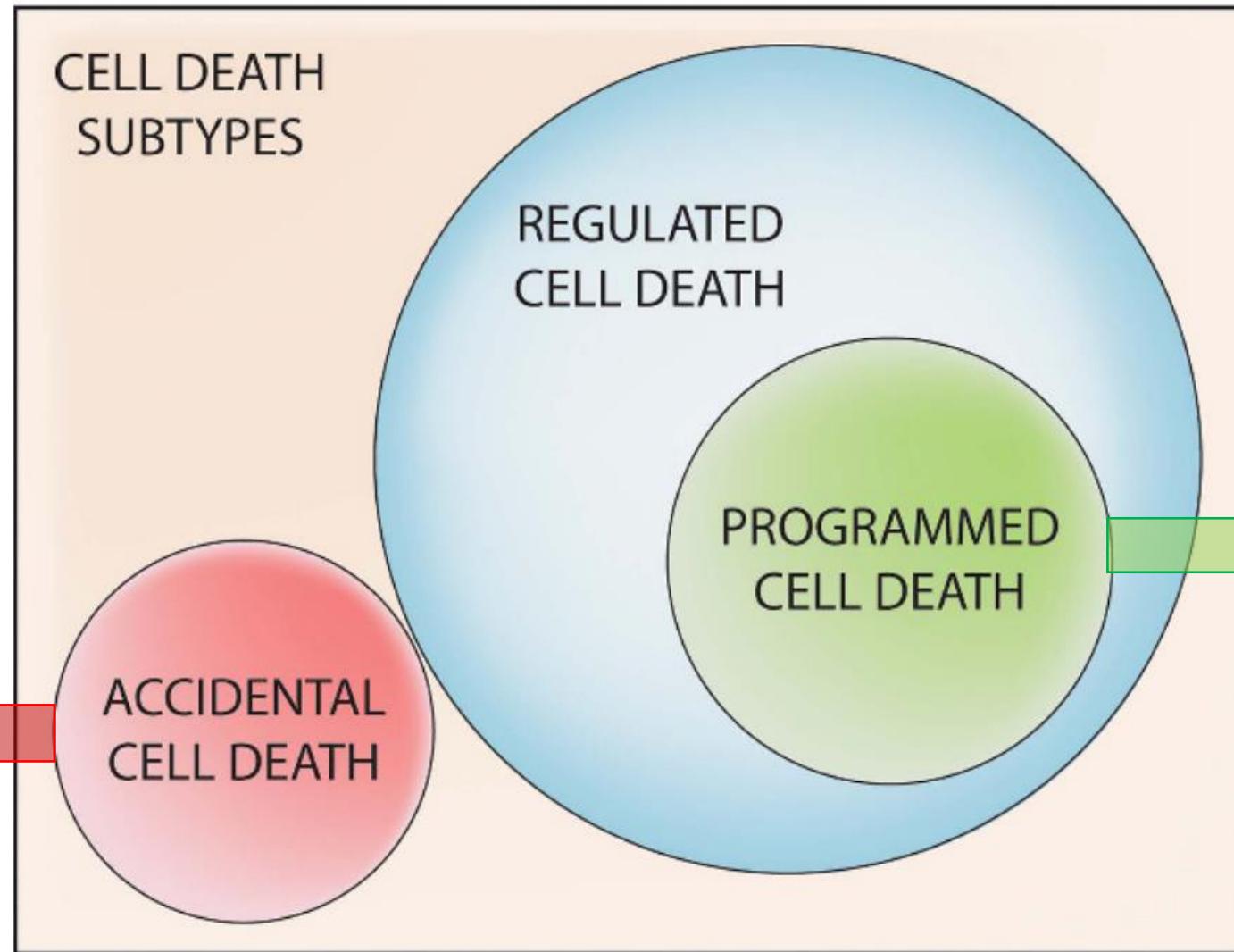
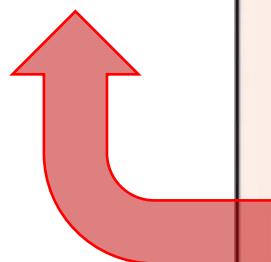
Principais vias da morte celular



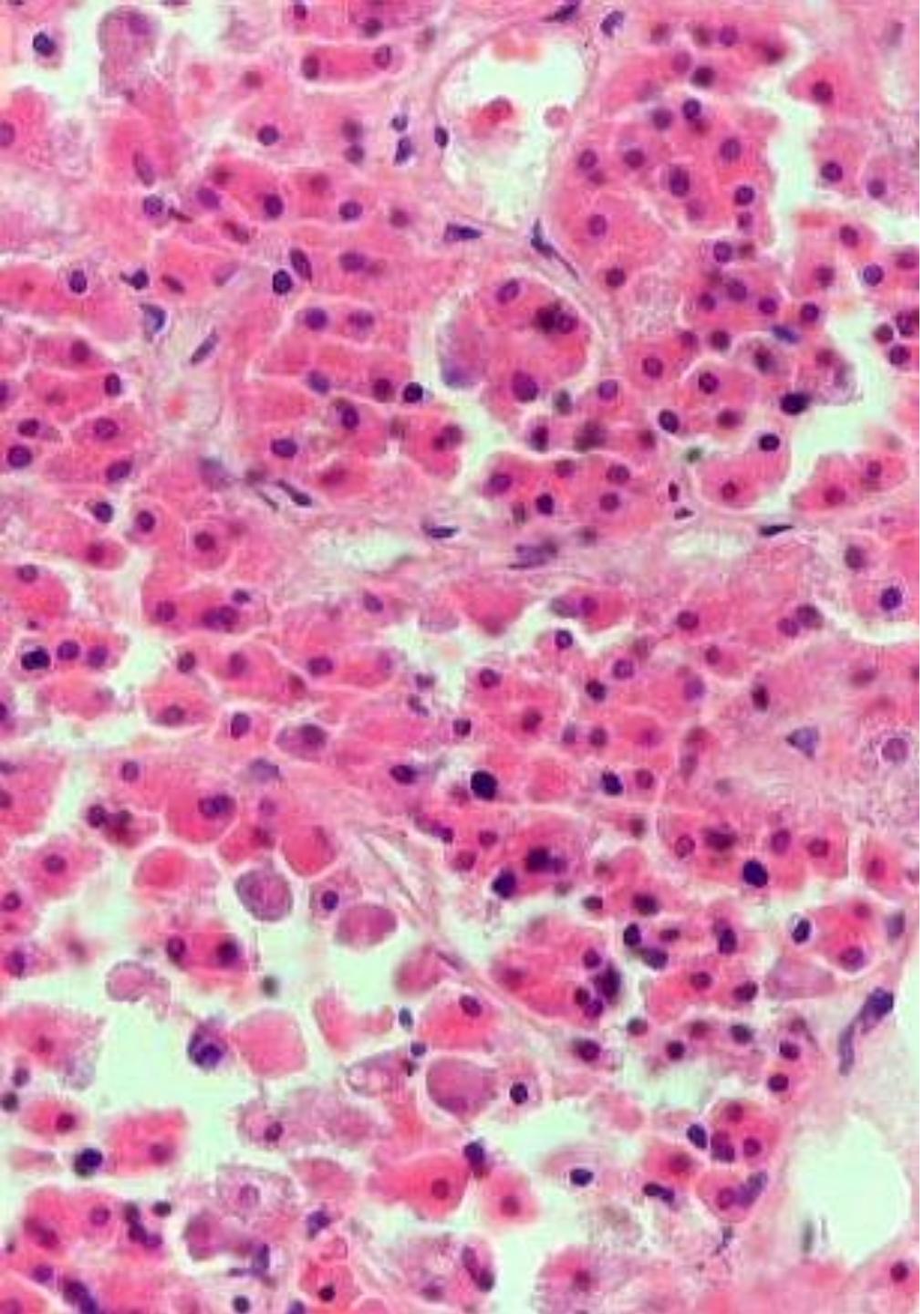
- A morte celular programada
 - ↳ é um processo altamente regulado e geneticamente controlado que desempenha um papel crucial no desenvolvimento, na manutenção da homeostase dos tecidos e na eliminação de células supérfluas ou potencialmente perigosas. Ao contrário de outras formas de morte celular, que podem ocorrer em resposta a estímulos patológicos ou estressores, ocorre em condições fisiológicas normais.
- Piroptose
 - ↳ é uma forma altamente inflamatória de morte celular programada que desempenha um papel crucial na imunidade inata e na defesa do hospedeiro contra infecções. Ela é desencadeada por vários estímulos, incluindo a detecção de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e sinais de perigo endógenos.
- Morte celular regulada
 - ↳ é um termo abrangente que engloba várias formas de morte celular que compartilham uma característica comum: elas são iniciadas e executadas por vias de sinalização celular bem definidas e podem ser moduladas por intervenções farmacológicas ou genéticas. Isso contrasta com a morte celular acidental (ACD), que ocorre de forma passiva e catastrófica em resposta a insultos severos, sem o envolvimento de vias de sinalização reguladas.

Morte Patológica

- Insulto extremo;
- Irreversível;
- Dano mecânico, térmico, químico;
- Não depende de uma “maquinaria” molecular.



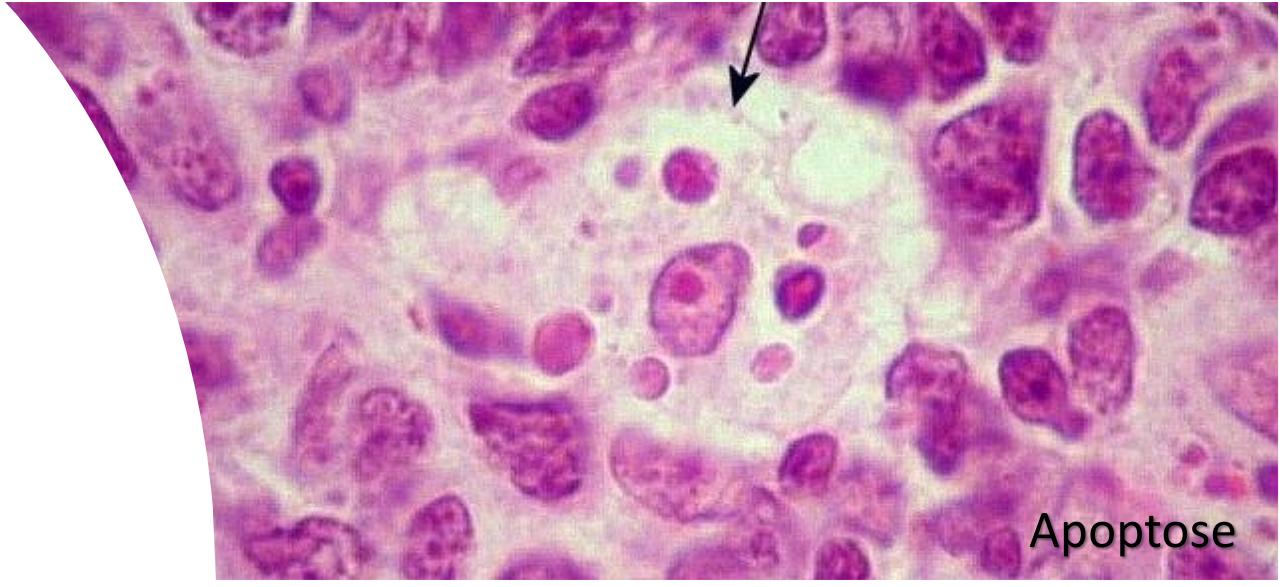
Fisiológica



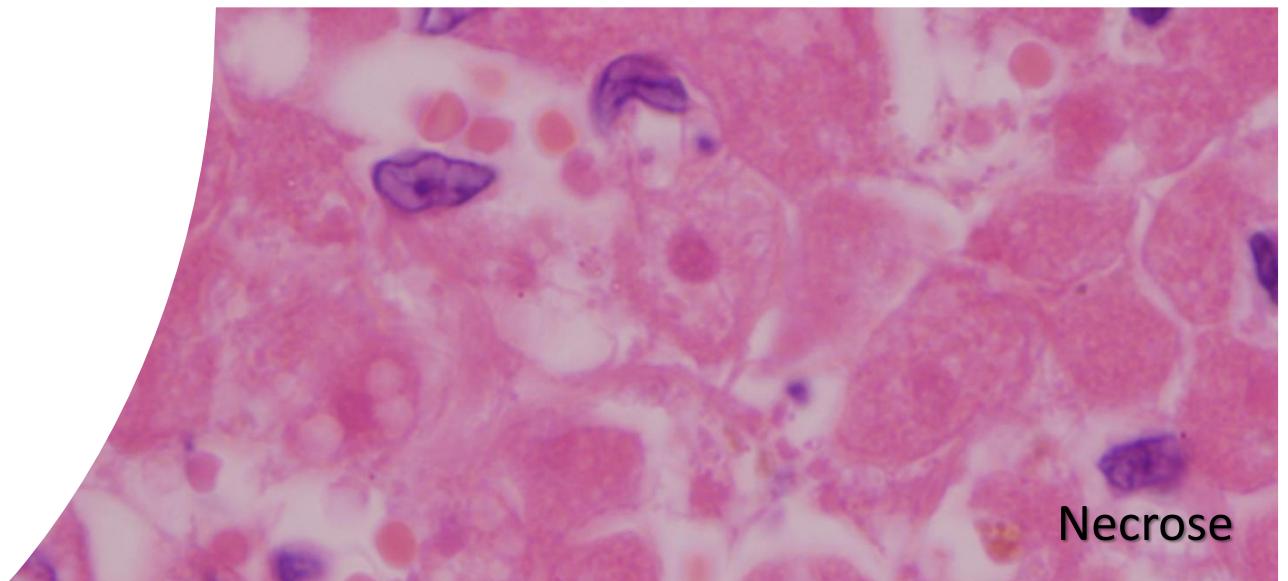
Mecanismo da morte celular na isquemia

- Isquemia;
- Falta do oxigênio como acceptor de elétrons na cadeia respiratória;
- Falência da produção de ATP;
- Falência das bombas de Na^+ / K^+ e Ca^{++} (dependem de ATP);
- Aumento do Ca^{++} no citosol;
- Ativação de fosfolipases intrínsecas da membrana celular;
- Hidrólise de fosfolípides das membranas;
- Aumento da permeabilidade da membrana celular ao Ca^{++} ;
- Lesão irreversível das mitocôndrias por excesso de Ca^{++} ;
- Ruptura da membrana externa da célula;
- Morte celular.

Tipos de morte celular



Apoptose



Necrose

Necrose

Características microscópicas:

- ↳ edema ou ruptura celular;
- ↳ desnaturação e coagulação de proteínas citoplasmáticas;
- ↳ ruptura de organelas;

Etiologia:

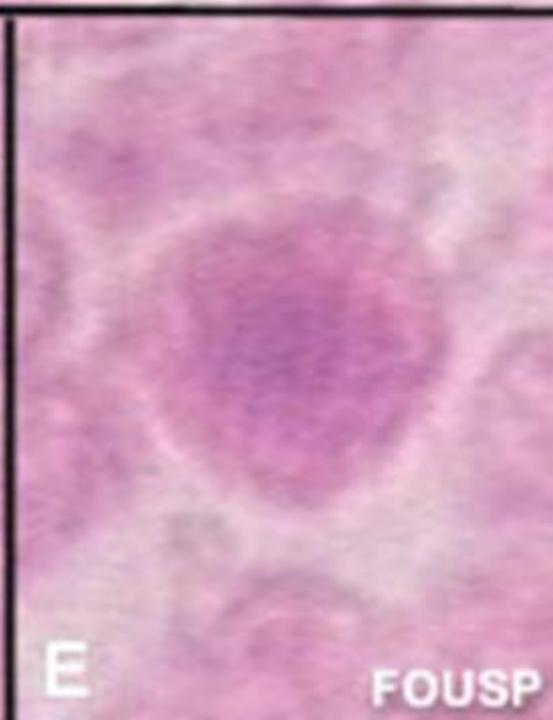
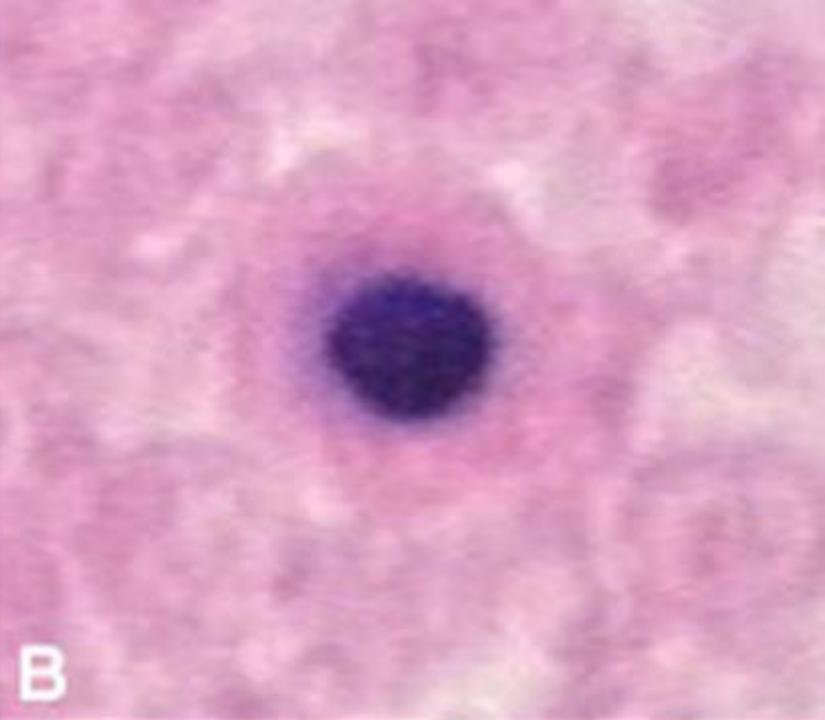
- ↳ Isquemia;
- ↳ Agentes físicos;
- ↳ Agentes infecciosos;
- ↳ Agentes químicos;
- ↳ Fenômenos imunológicos.

Necrose

- Comprometimento dos níveis celulares de:
- Respiração celular aeróbica;
 - Síntese proteica;
 - Manutenção da integridade das membranas celulares;
 - Manutenção da capacidade de multiplicação celular (RNA e DNA).

Necrose

- Processo de autólise
- Alterações citoplasmáticas:
 - ↳ Eosinofilia
- Alterações nucleares:
 - ↳ Picnose
 - ↳ Cariorréxis ou cariorrexe
 - ↳ Cariólise ou cromatólise





Normal



Necrose

Hipófise
necrose



Sequência temporal da lesão celular (Infarto do miocárdio)

0 – 30 min

⇒ lesão reversível, edema mitocondrial, relaxamento das miofibras

40 min – 2h

⇒ lesão irreversível com densidades amorfas das mitocôndrias, destruição de sarcolema

6h – 8h

⇒ palidez microscópica, necrose de coagulação à histologia

24h – 72h

⇒ palidez macroscópica, hiperemia periférica

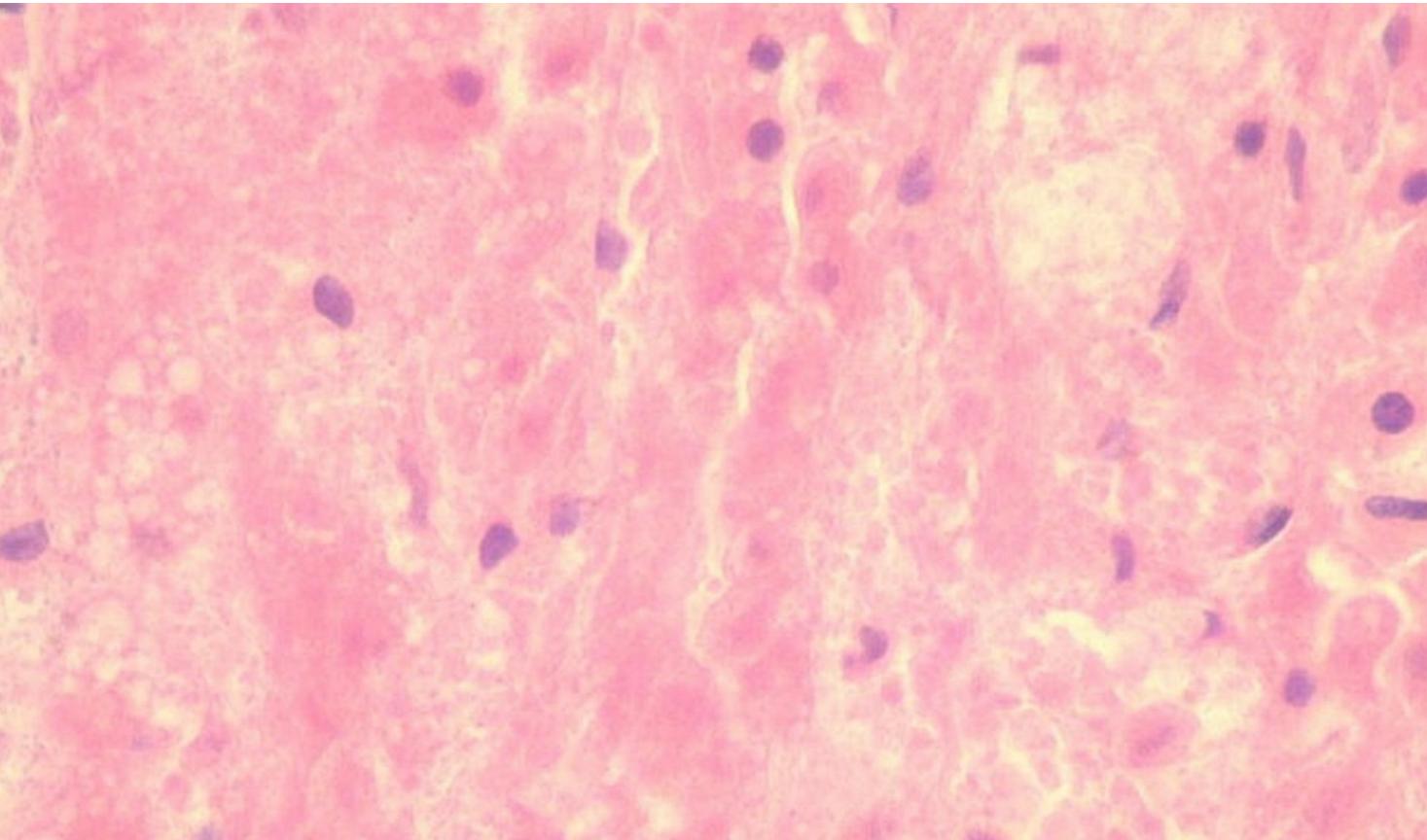
3d – 7dias

⇒ amolecimento central, borda hiperemiada, reabsorção, início reparo

2m – 3meses

⇒ fibrose completa

Necrose - tipos



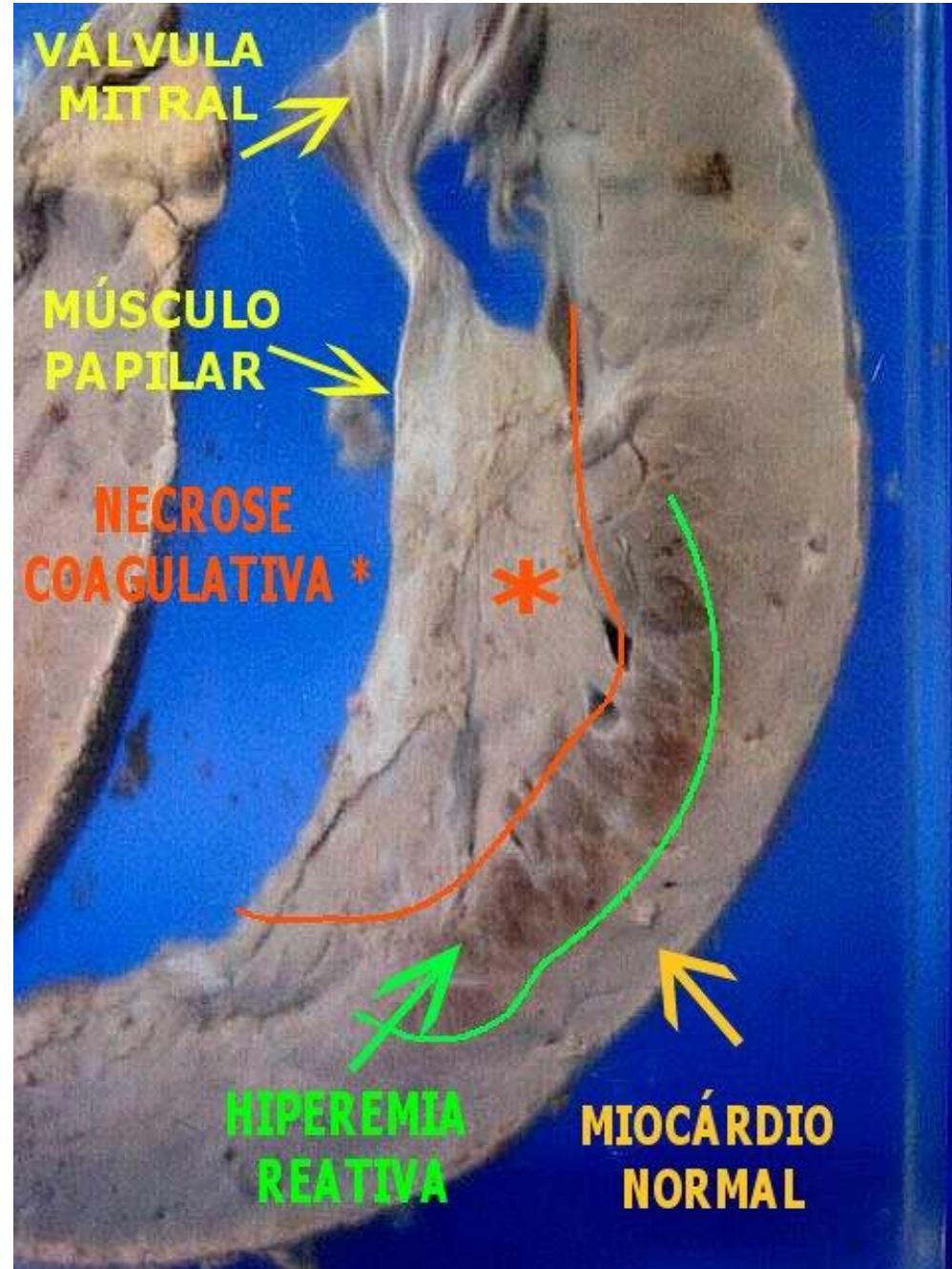
- Necrose coagulativa
- Necrose liquefativa
- Necrose caseosa
- Necrose gangrenosa
- Necrose gordurosa
- Necrose fibrinoide

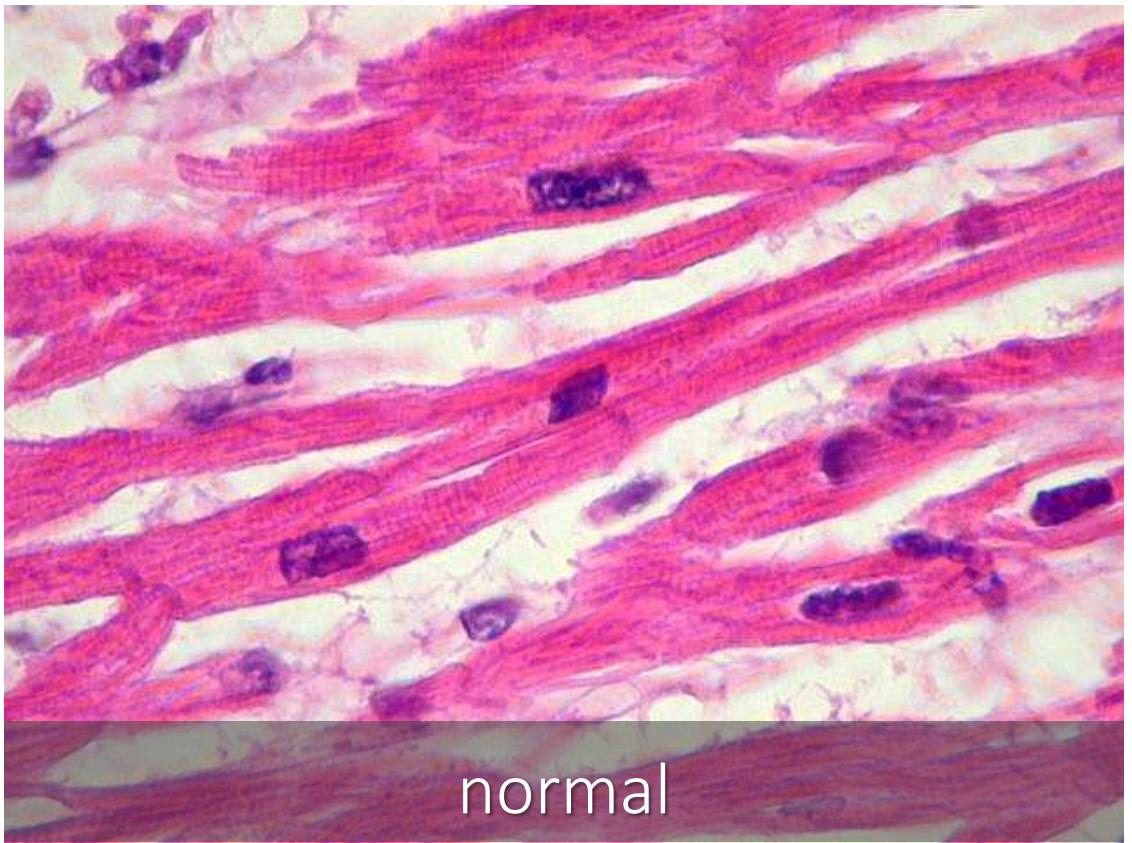
Necrose coagulativa

coagulação
=
isquêmica

- Etiologia: isquemia.
- Frequentemente observada nos infartos isquêmicos.
- Há perda da nitidez dos elementos nucleares e manutenção do contorno celular devido à permanência de proteínas coaguladas no citoplasma, sem haver rompimento da membrana celular

Necrose coagulativa - Coração





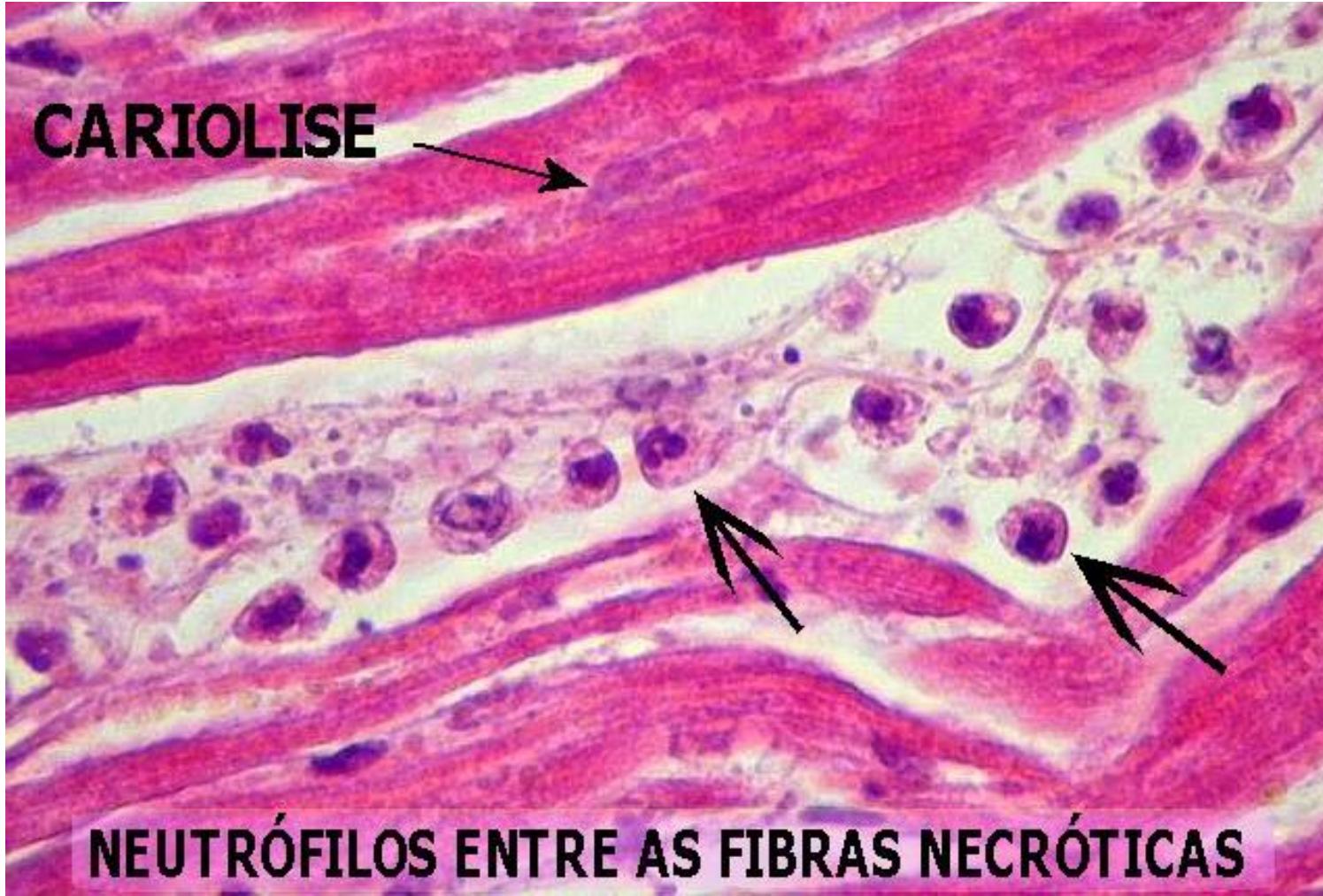
normal



necrose

Necrose coagulativa

Coração



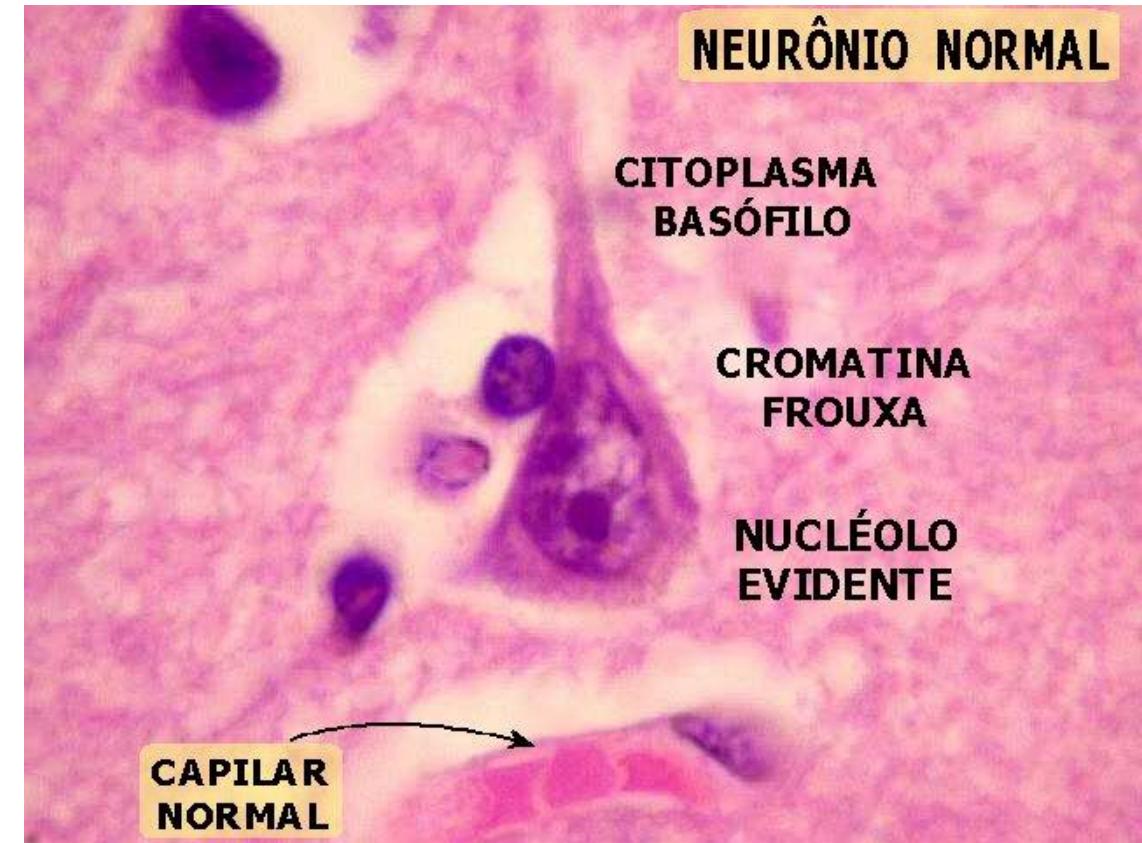
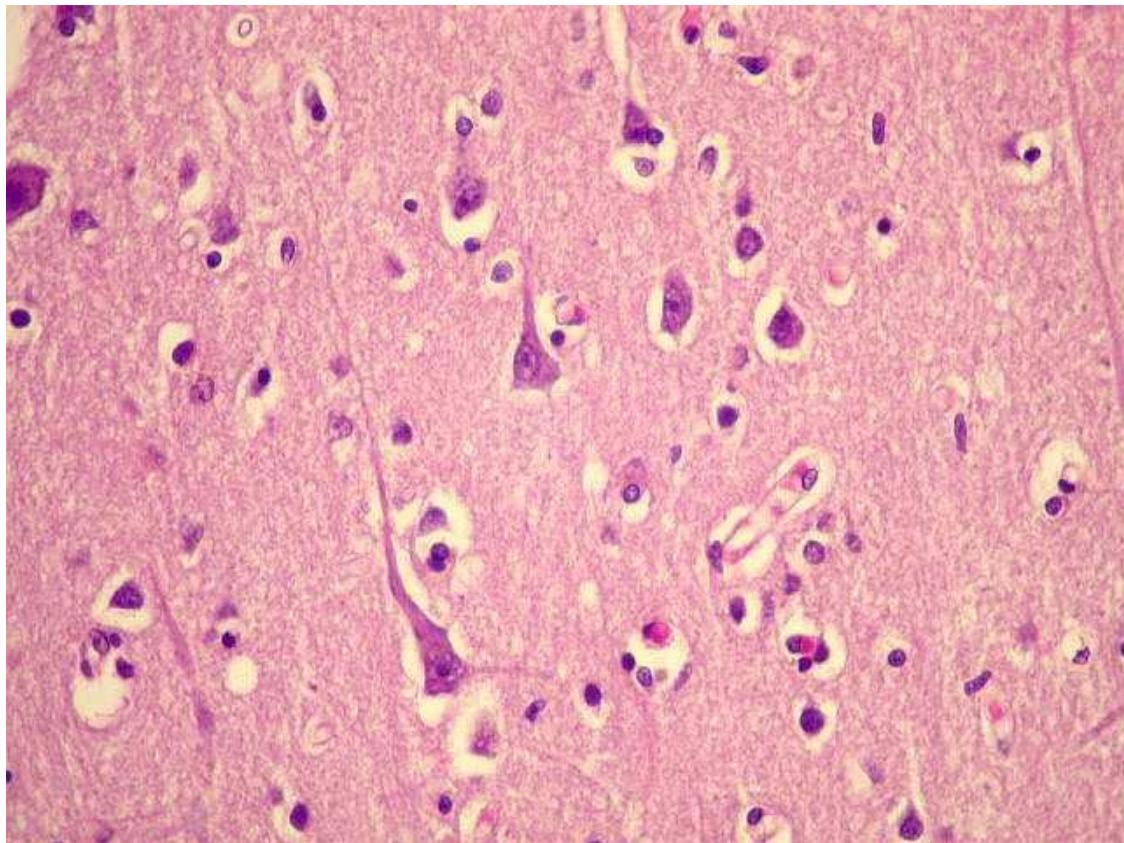
Necrose
coagulativa

Necrose liquefativa

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

É comum em infecções bacterianas.

Pode ser observada nos abscessos e no sistema nervoso central, bem como em algumas neoplasias malignas.



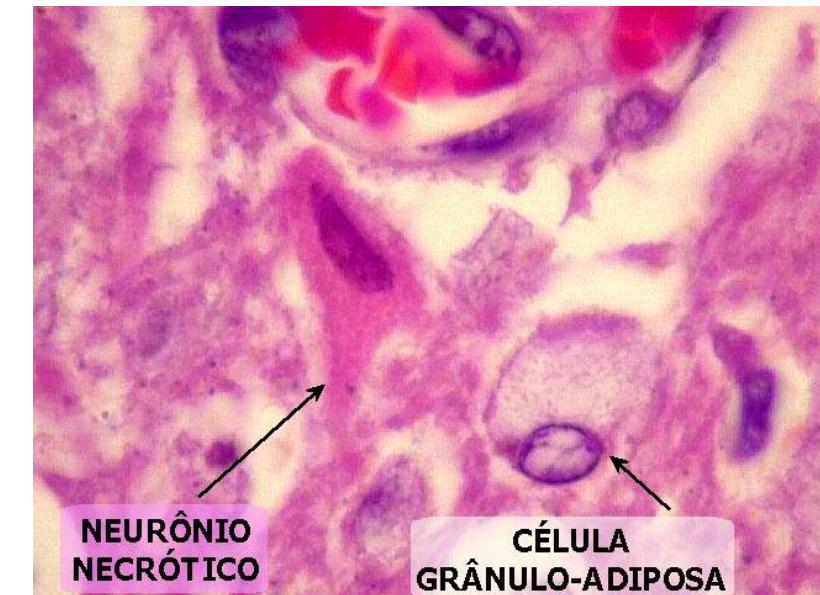
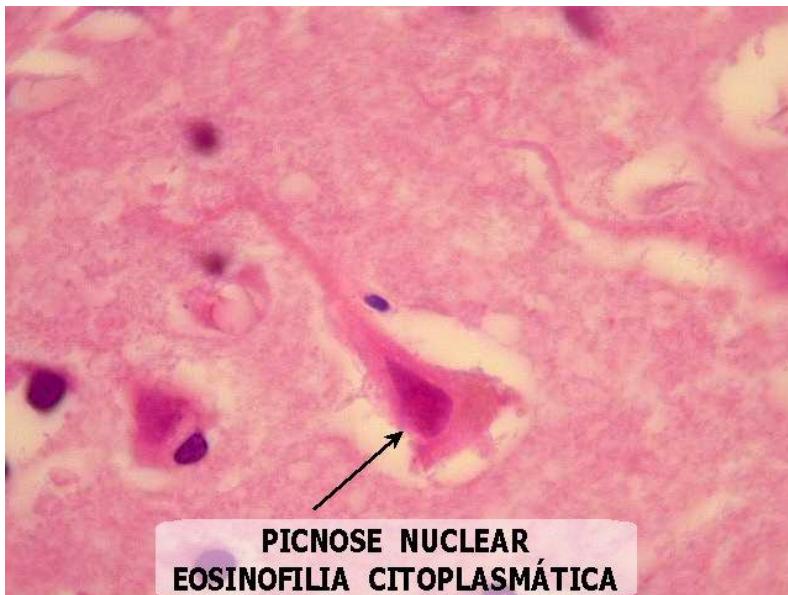
Côrtez cerebral normal



Necrose liquefativa
Infarto do córtex cerebral

- A necrose liquefativa é observada principalmente em tecidos agredidos por bactérias.

Necrose liquefativa - Infarto do córtex cerebral



Necrose caseosa

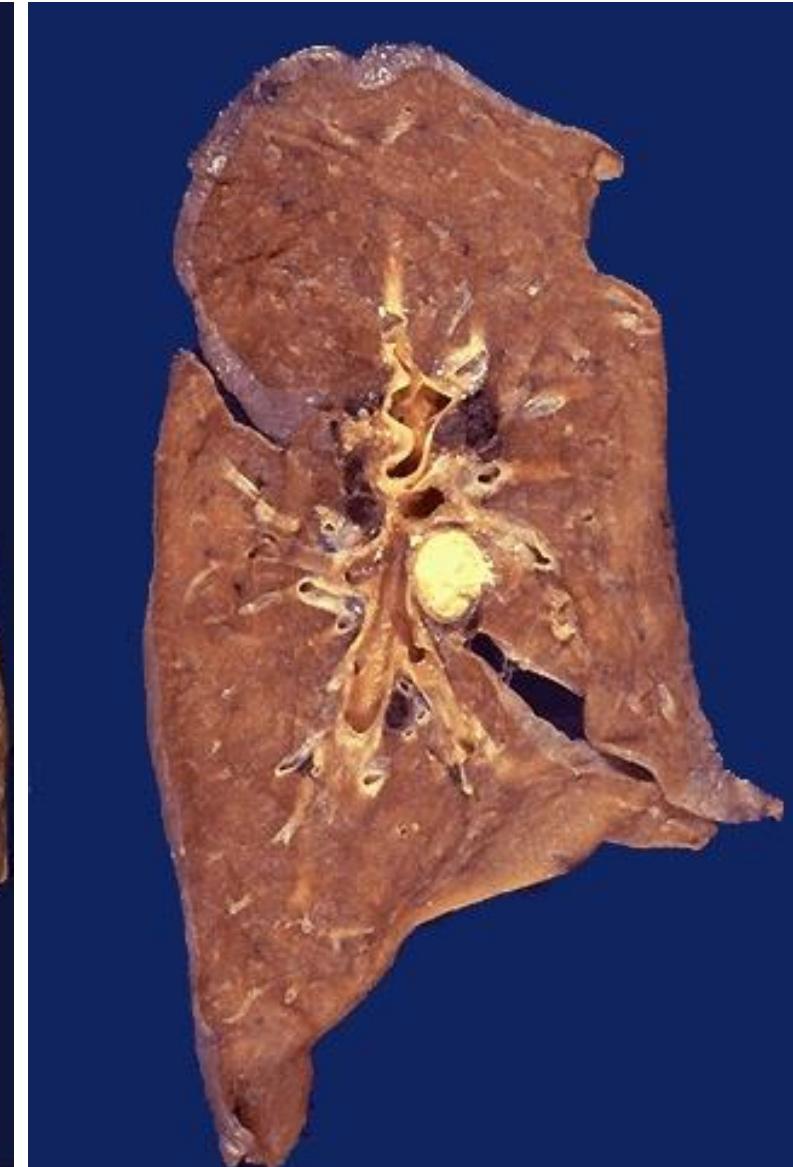
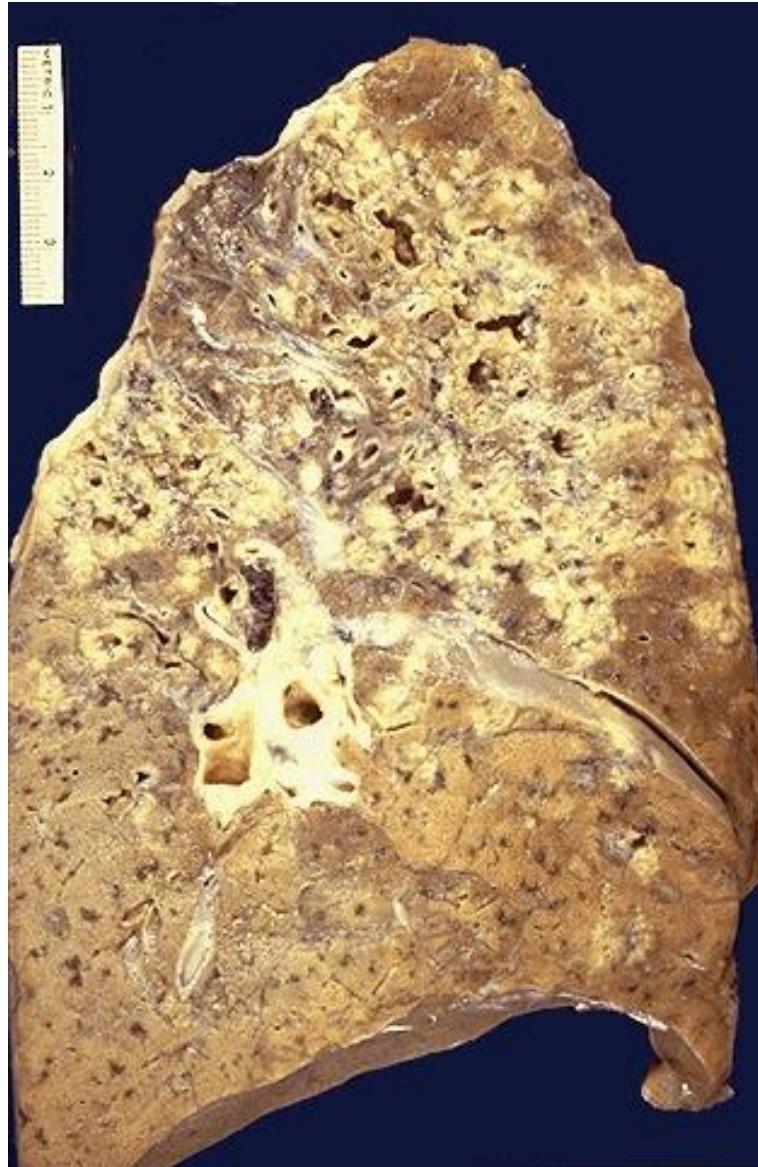
Tecido esbranquiçado, granuloso, amolecido, com aspecto de "queijo friável".

Microscopicamente, o tecido exibe uma massa amorfa composta predominantemente por proteínas.

É comum de ser observada na tuberculose, em neoplasias malignas e em alguns tipos de infarto.

Na sífilis, por ter consistência borrachóide, é denominada de necrose gomosa.

Necrose caseosa – pulmão



**GRANULOMAS DE CÉLULAS
EPITELIÓIDES E GIGANTES**



**NECROSE CASEOSA NO
CENTRO DO GRANULOMA**



GIGANTOCITOS

Necrose caseosa – pulmão

Caseoso

O termo caseoso é macroscópico e indica aspecto semelhante a queijo com furos como o mineiro ou a ricota. A necrose caseosa ocorre na reação inflamatória causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, especialmente nos **granulomas**, que são agrupamentos de macrófagos modificados, denominados células **epitelioides** e **células gigantes multinucleadas**.

Necrose gangrenosa ou gangrena

SECA: A área necrótica perde água para o ambiente, ficando seca, retraída e com aspecto mumificado. Fica também negra, por alteração da hemoglobina.

ÚMIDA: tecido necrótico contaminado por bactérias saprófitas, que digerem o tecido, amolecendo-o . Estas bactérias são geralmente anaeróbicas e produzem enzimas proteolíticas e fosfolipases.

GASOSA: bactérias contaminantes do gênero *Clostridium*, com produção de gases.



Úmida ⇒ Diabetes



Seca ⇒ congelamento



Gasosa ⇒ *Clostridium* ssp

Gangrena

Necrose gordurosa

Ocorre quando há liberação de enzimas nos tecidos. Observada principalmente no pâncreas, quando pode ocorrer liberação de lipases, as quais desintegram a gordura neutra dos adipócitos desse órgão.



Aspecto macroscópico do pâncreas

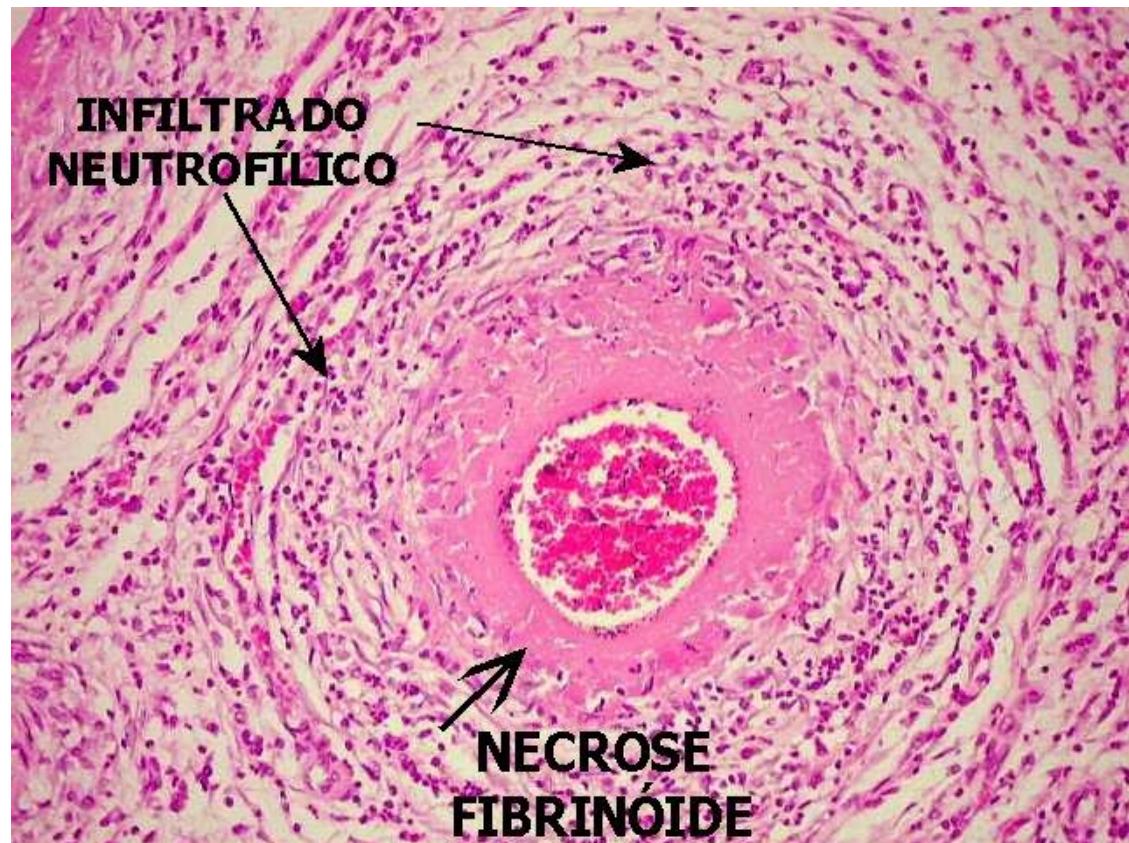


Microscopia: perda do contorno celular, eosinofilia, e

Esteatonecrose

Necrose fibrinoide

- Forma especial de necrose geralmente observada nas reações imunes que envolvem os vasos sanguíneos ⇒ vasculites;
- Esse padrão de necrose ocorre tipicamente quando complexos de antígenos e anticorpos são depositados nas paredes das artérias.
- Os depósitos desses “imunocomplexos”, em combinação com a fibrina que extravasa, resulta em uma aparência amorfa róseo-brilhante, na coloração de H&E, conhecida pelos patologistas como “fibrinoide”.



Poliarterite nodosa

Necrose

O tecido necrótico pode evoluir para:

calcificação
distrófica,

cicatrização,

regeneração.

A eliminação
da necrose
pode ser:

Direta;

Através de condutos naturais ;

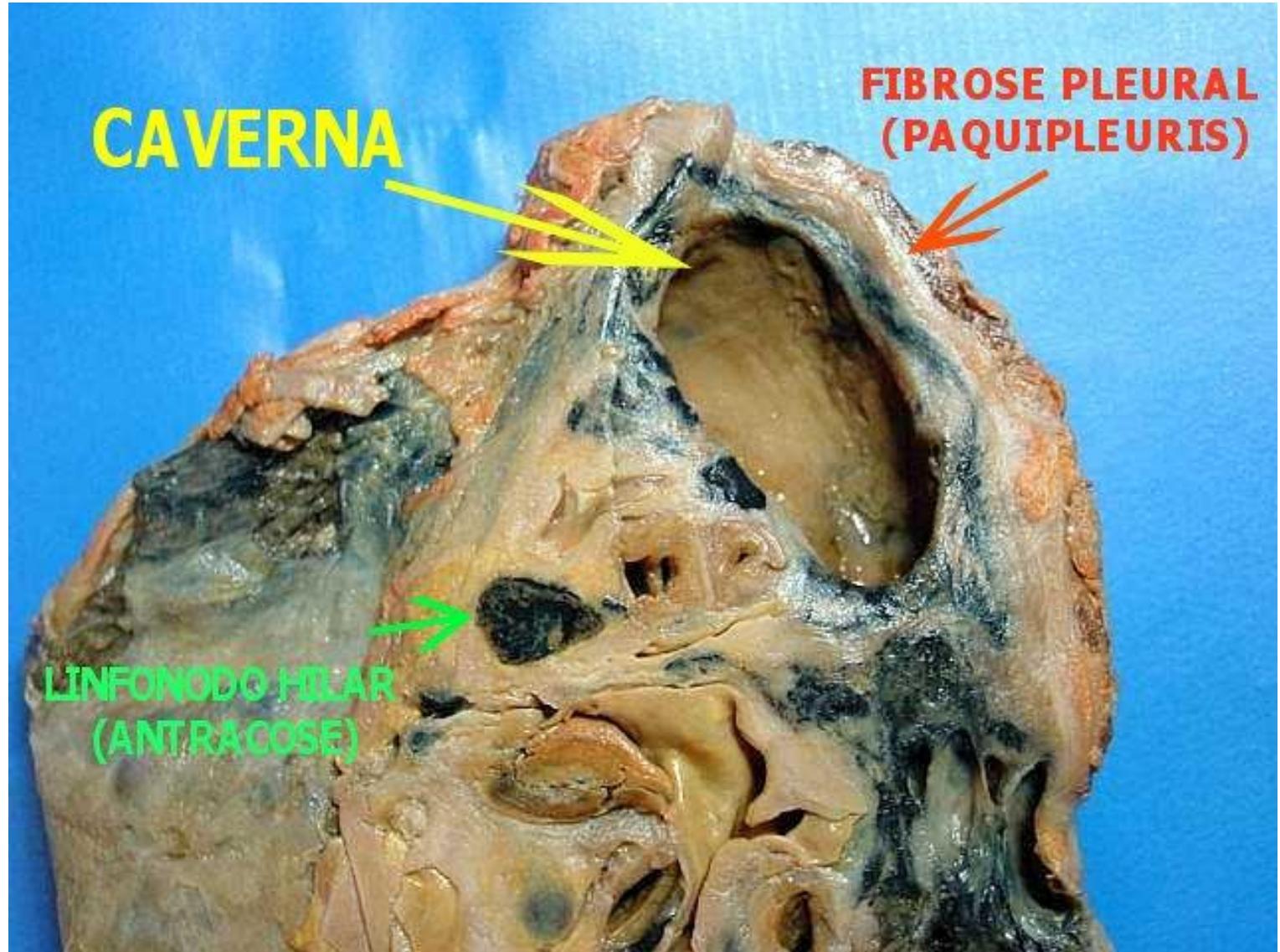
Através de trajetos neoformados,
chamados (fístulas) ;

Através de fagocitose.

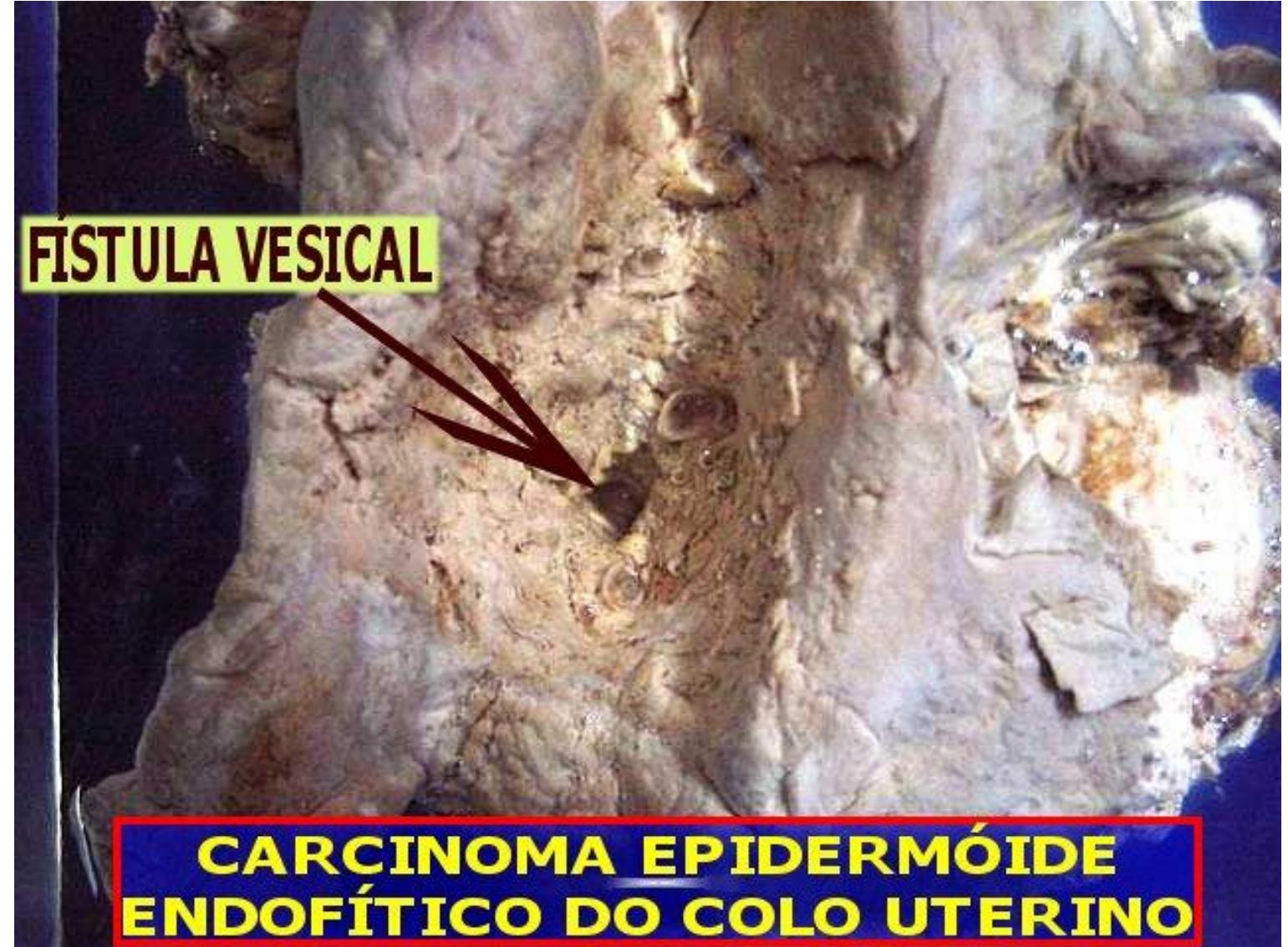


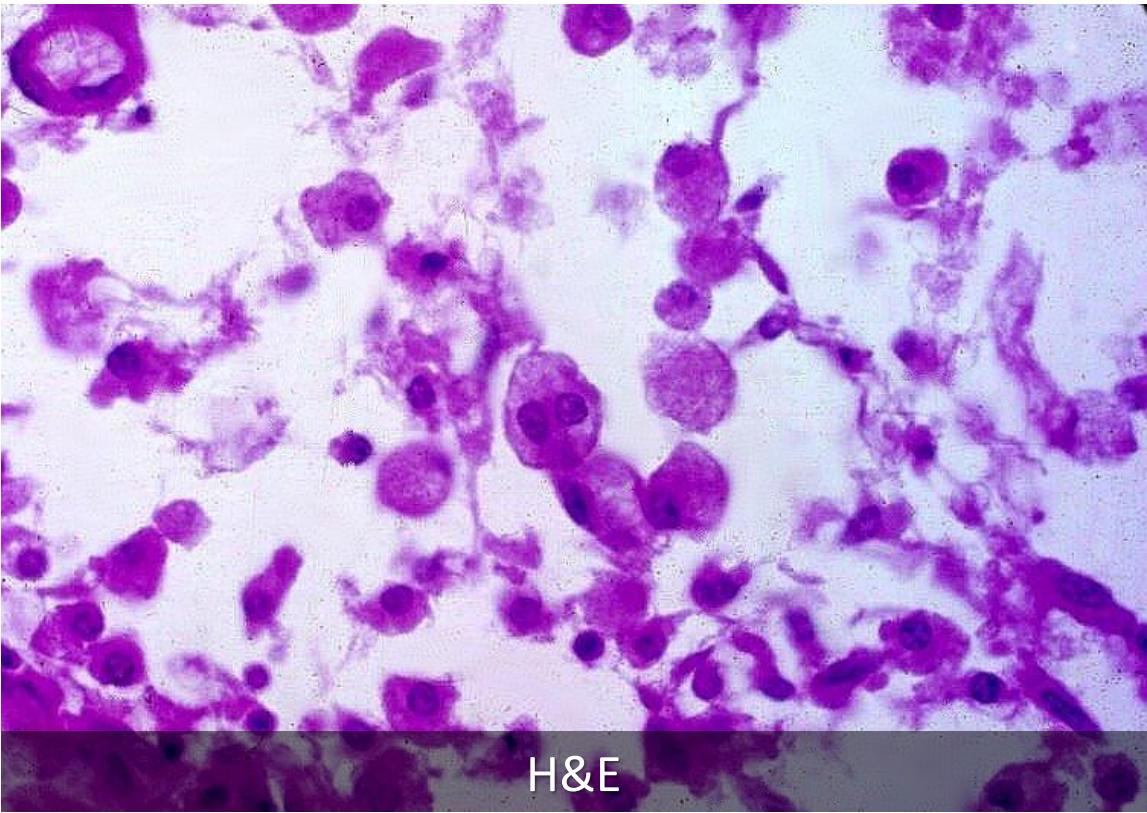
Necrose da pele

Caverna - pulmão



Fístula





H&E



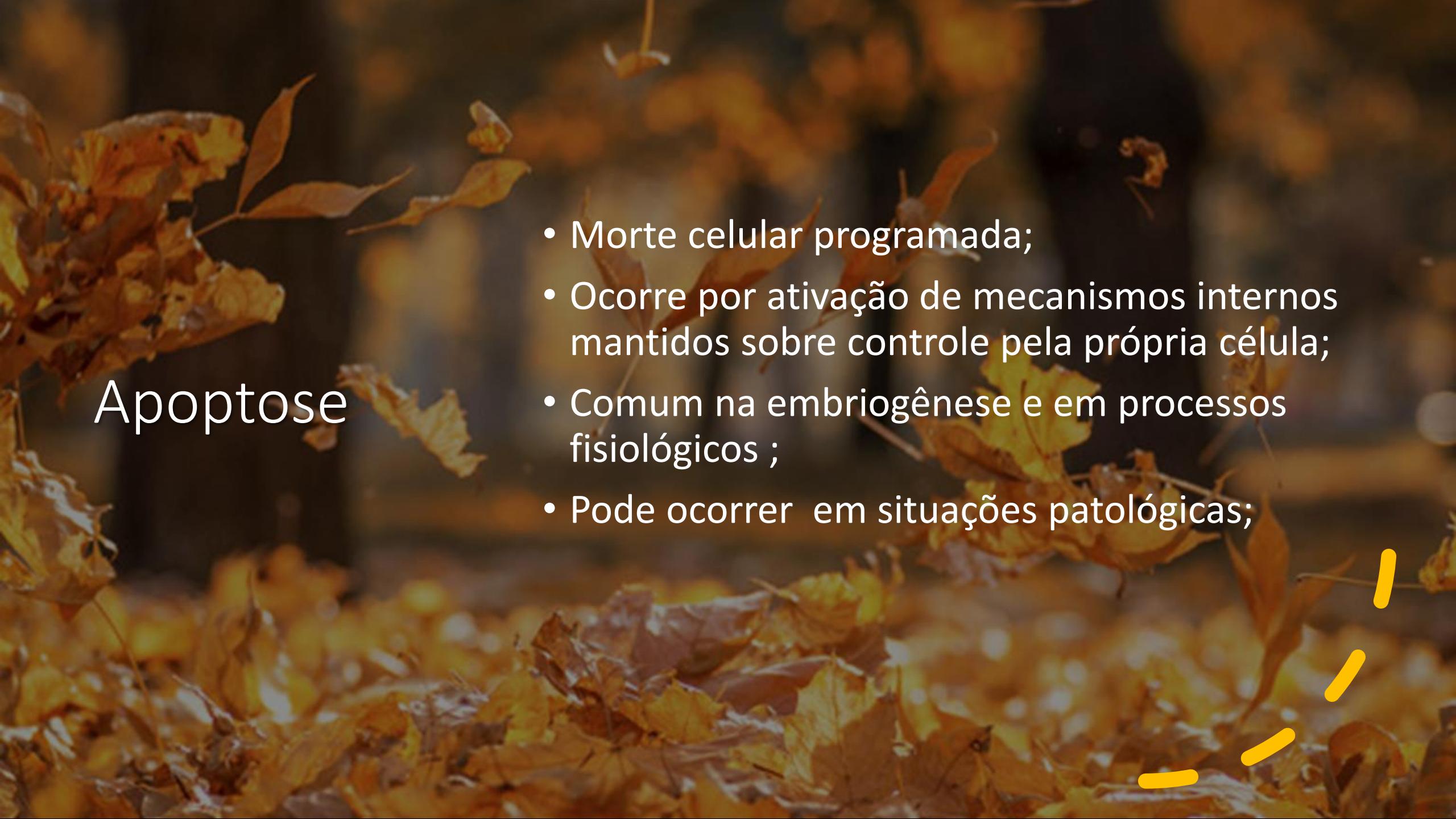
Sudão vermelho

Fagocitose → células grânulo-adiposas

Apoptose

- O termo "apoptose" foi introduzido em 1972, mas somente no início da década de 90 começou a ser intensamente investigado;
- A apoptose origina-se do grego e significa "cair fora", sendo o mecanismo pelo qual a célula promove a sua autodestruição de modo programado, ou seja, a "morte celular programada".





Apoptose

- Morte celular programada;
- Ocorre por ativação de mecanismos internos mantidos sobre controle pela própria célula;
- Comum na embriogênese e em processos fisiológicos ;
- Pode ocorrer em situações patológicas;

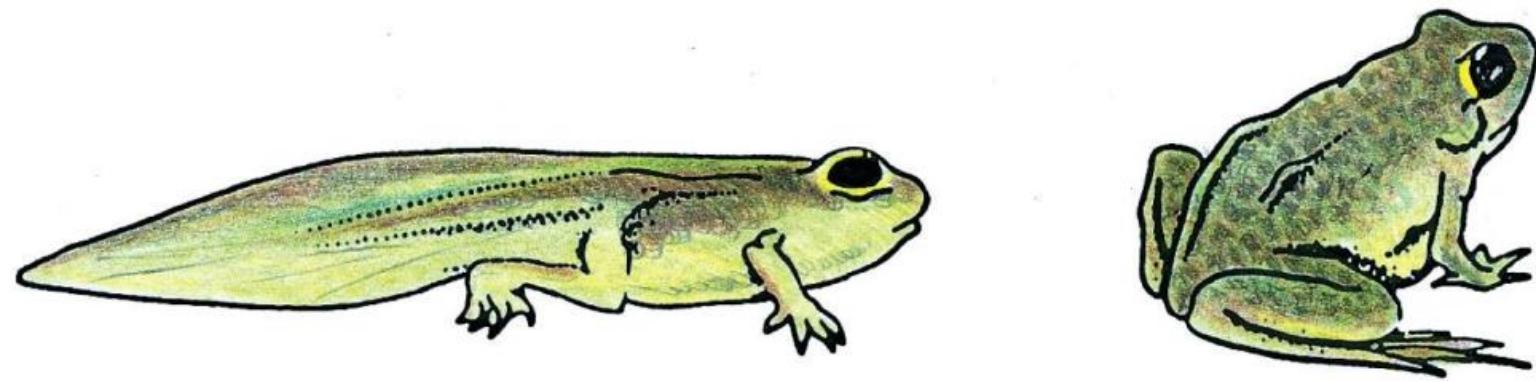
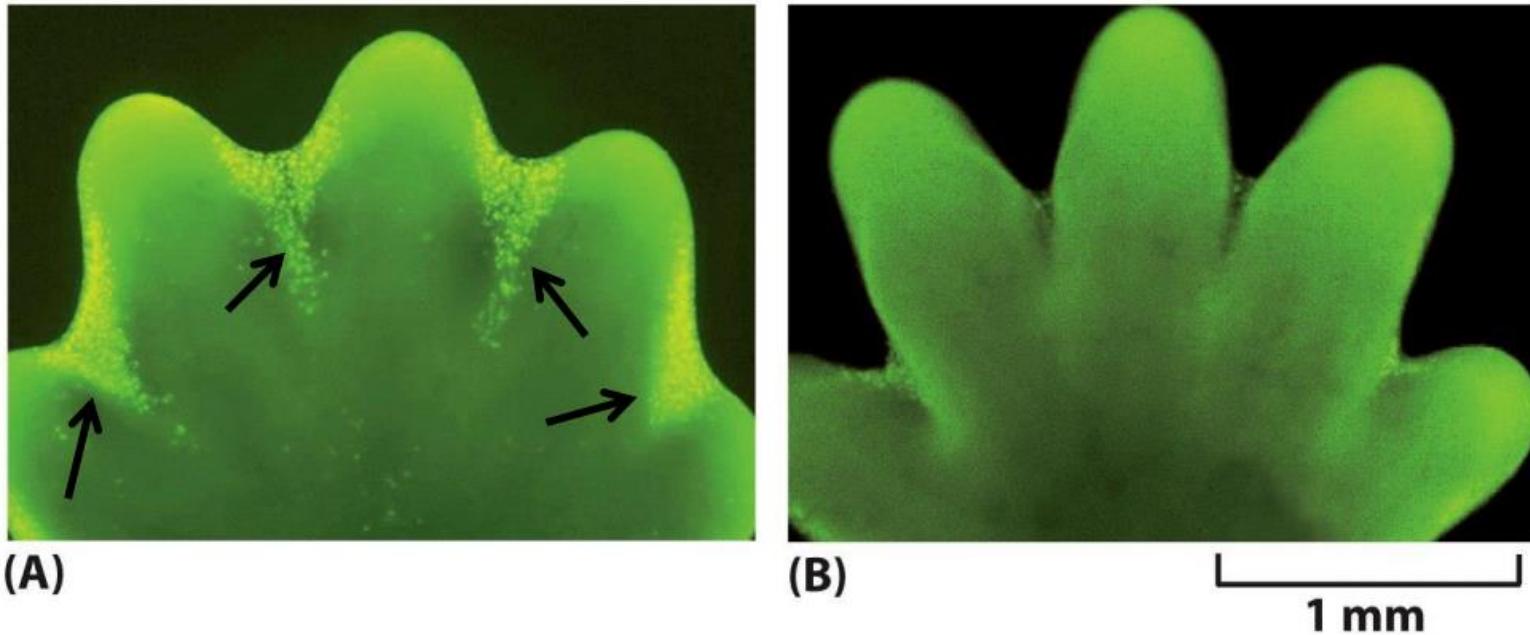
Etiologia da apoptose

Fisiológica

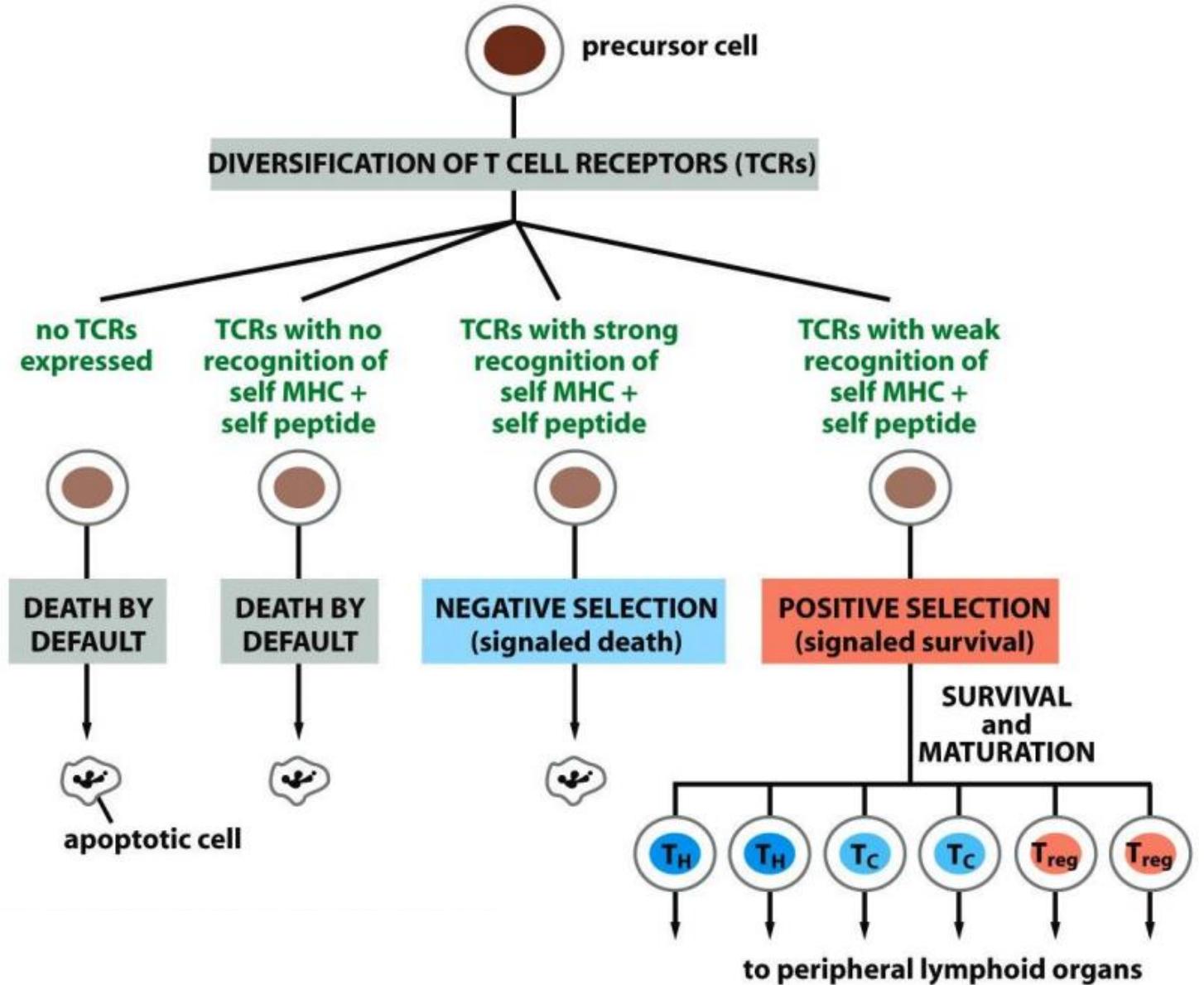
- Embriogênese;
- Alterações hormonais (endométrio, próstata, ovários);
- Epitélio intestinal;
- Células inflamatórias;
- Linfócitos auto-reativos potencialmente danosos
- Morte celular induzida por células T citotóxicas.

Patológica

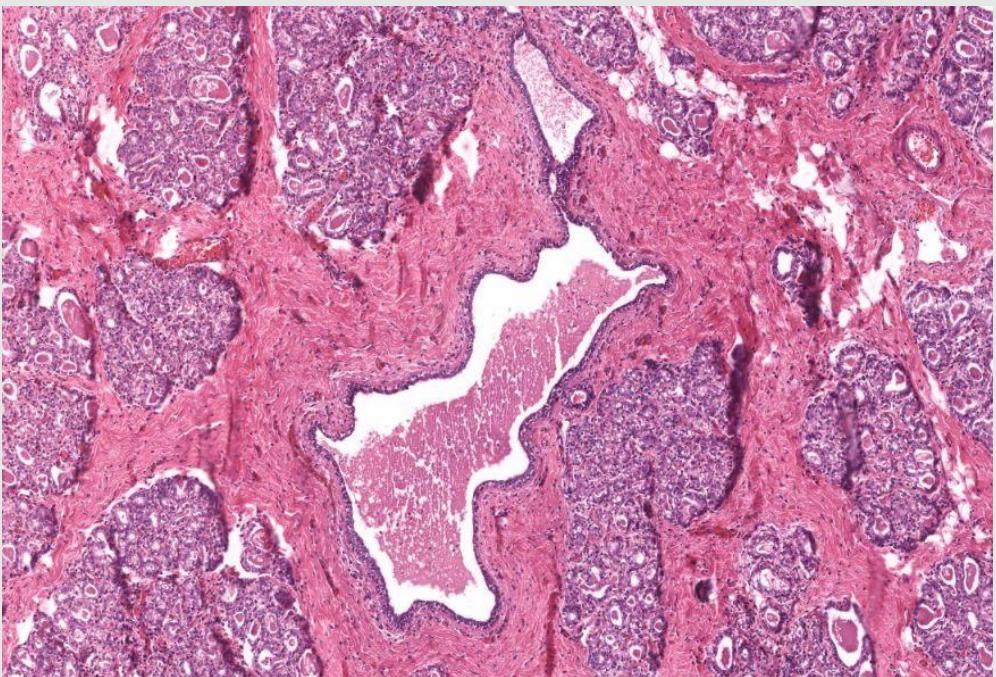
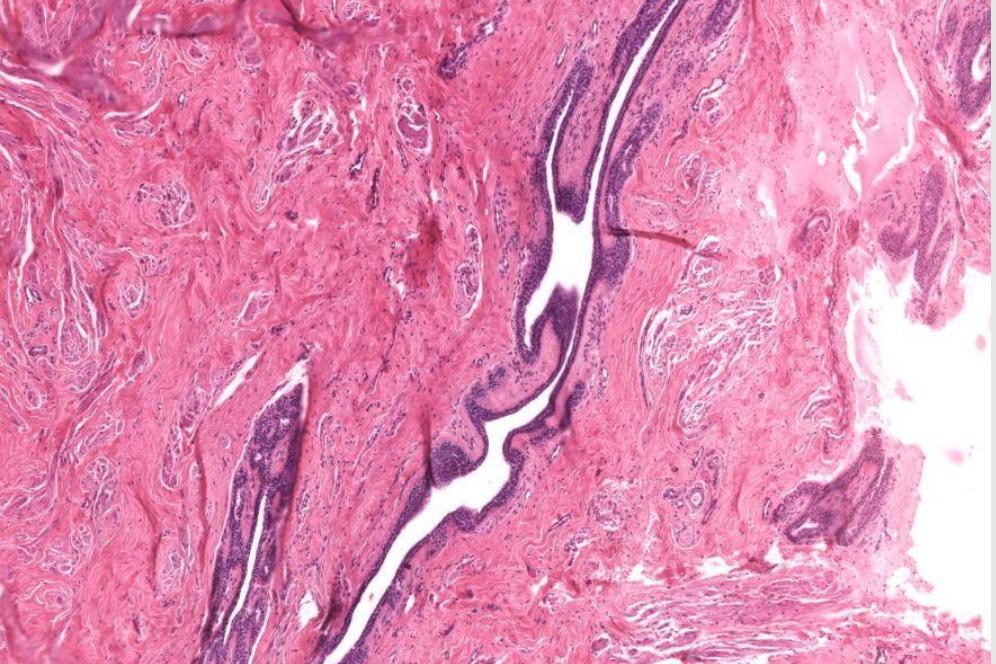
- Doenças virais (hepatites);
- Estímulos nocivos;
- Atrofia patológica dos órgãos parenquimatosos após obstrução ductal;
- Tumores;
- Pode ocorrer junto com necrose.



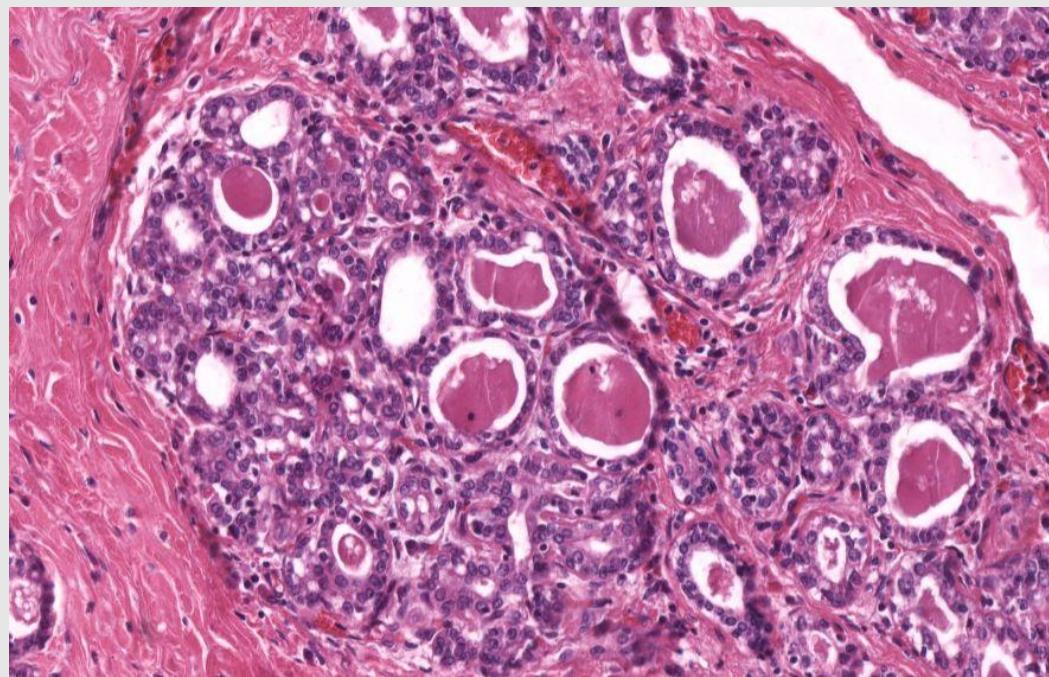
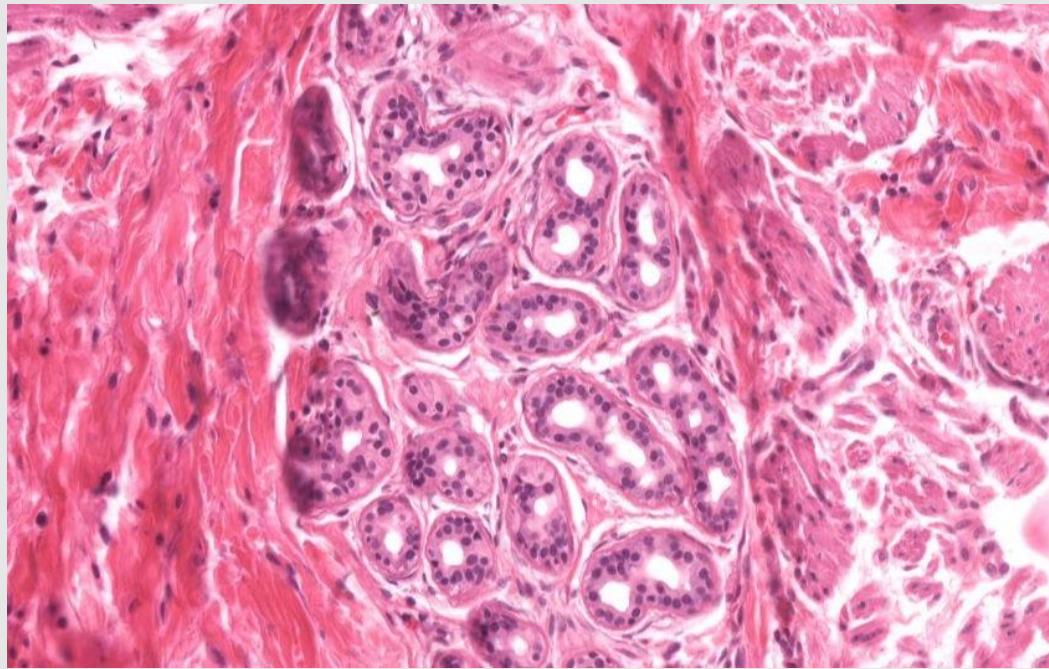
Morte celular
no “controle
de qualidade”
de células do
sistema imune
(eliminação de
células T
autorreativas)



Ducto galactóforo



Ductos intralobulares e alvéolos



Morfologia da apoptose

Diminuição do tamanho da célula

Condensação nuclear

Formação de bolhas citoplasmáticas e corpos apoptóticos

Fagocitose dos corpos apoptóticos por células adjacentes

Sem reação inflamatória adjacente

Desregulação da apoptose

Apoptose defeituosa e aumento do tempo de sobrevida da célula;

Cânceres;

Doenças auto-imunes;

Apoptose em excesso;

Doenças neurodegenerativas;

Infecções virais.

Apoptose

As células em apoptose manifestam receptores para macrófagos, os quais fagocitam essas células.

Todos esses eventos são controlados por genes responsáveis pelo crescimento e diferenciação celular.

Características Bioquímicas da apoptose

Degradação de proteínas

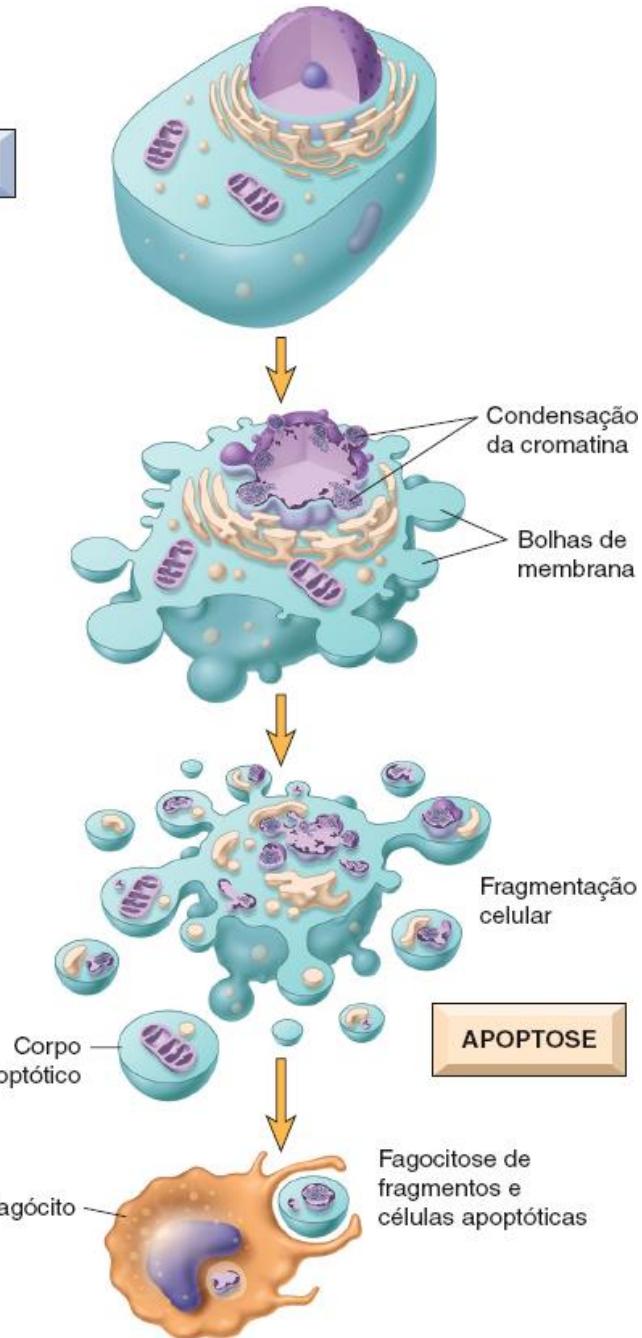
Decomposição do DNA

Reconhecimento fagocitário

Morfologia da apoptose

- Retração celular;
- Condensação da cromatina;
- Formação das bolhas citoplasmáticas e corpos apoptóticos;
- Fagocitose das células ou dos corpos apoptóticos.

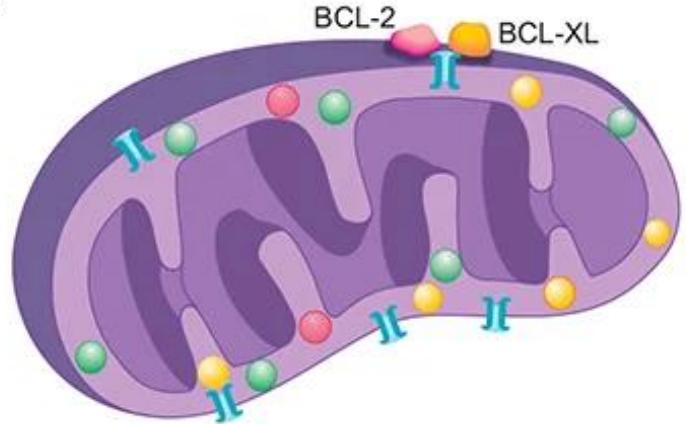
CÉLULA NORMAL



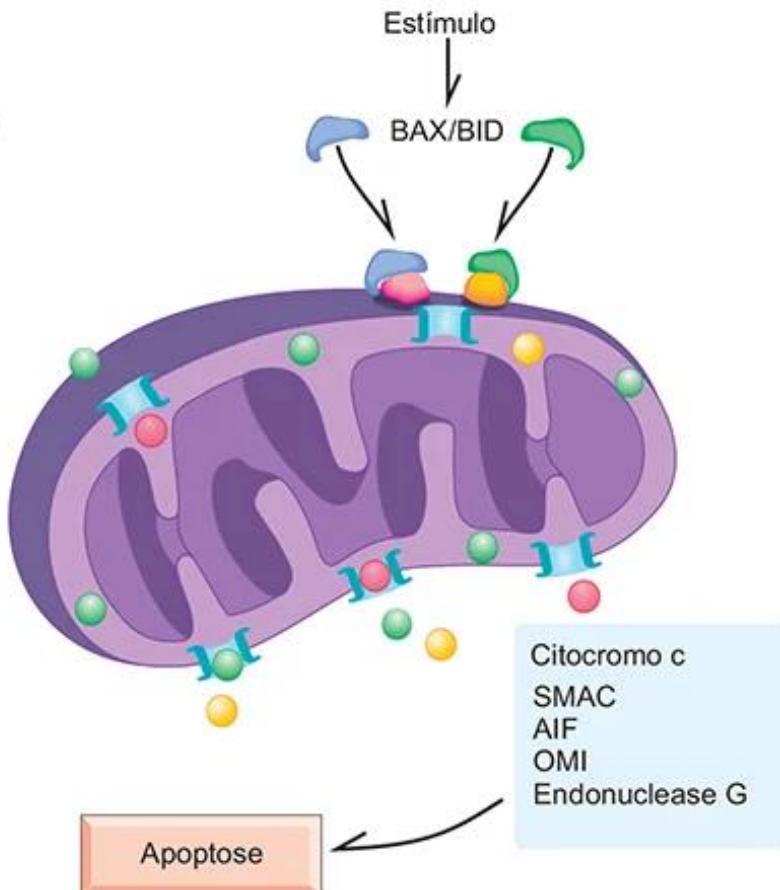
Patogênese – Apoptose

- Estímulos endógenos – receptores de membrana
- Estímulos exógenos – radiação ionizante, radiação UV, estresse oxidativo, agressão química, hipóxia, etc.
- Pode ser desencadeada:
 - Caspases
 - Citocromo C
 - Família Bcl

A



B



Família Bcl (*B cell lymphoma*)

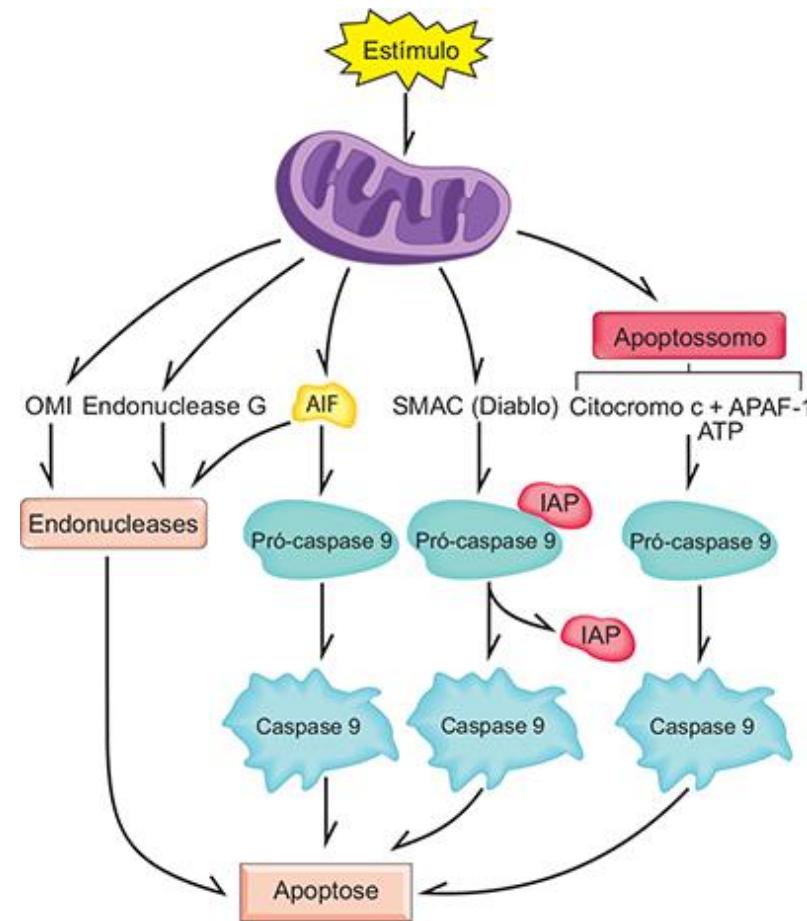
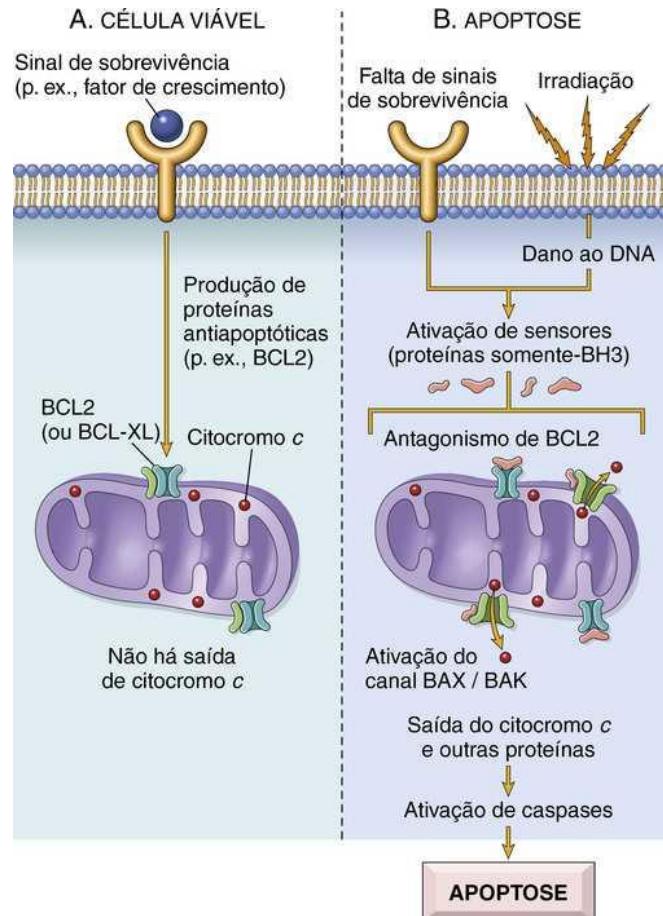
- As proteínas antiapoptóticas, como BCL-2 e BCL-XL, localizam-se especialmente na membrana mitocondrial externa, onde fazem parte dos poros de permeabilidade transicional
- As proteínas pró-apoptóticas, conhecidas em conjunto como proteínas BAX (BID, BIM, BAD, NOXA, entre outras), têm um domínio que as liga a proteínas antiapoptóticas (BCL-2 e BCL-XL, situadas na membrana mitocondrial).
- Quando BAX/BID liga-se a esse domínio, os poros da membrana mitocondrial externa se abrem e permitem a saída de citocromo c, SMAC e AIF, que ativam caspases no citosol. Tal acontece quando há acúmulo de proteínas mal dobradas, lesões no DNA, falta de fatores de crescimento etc.

AIF: apoptosis inducing factor; SMAC: second mitochondrial activator of caspases; OMI: serina protease

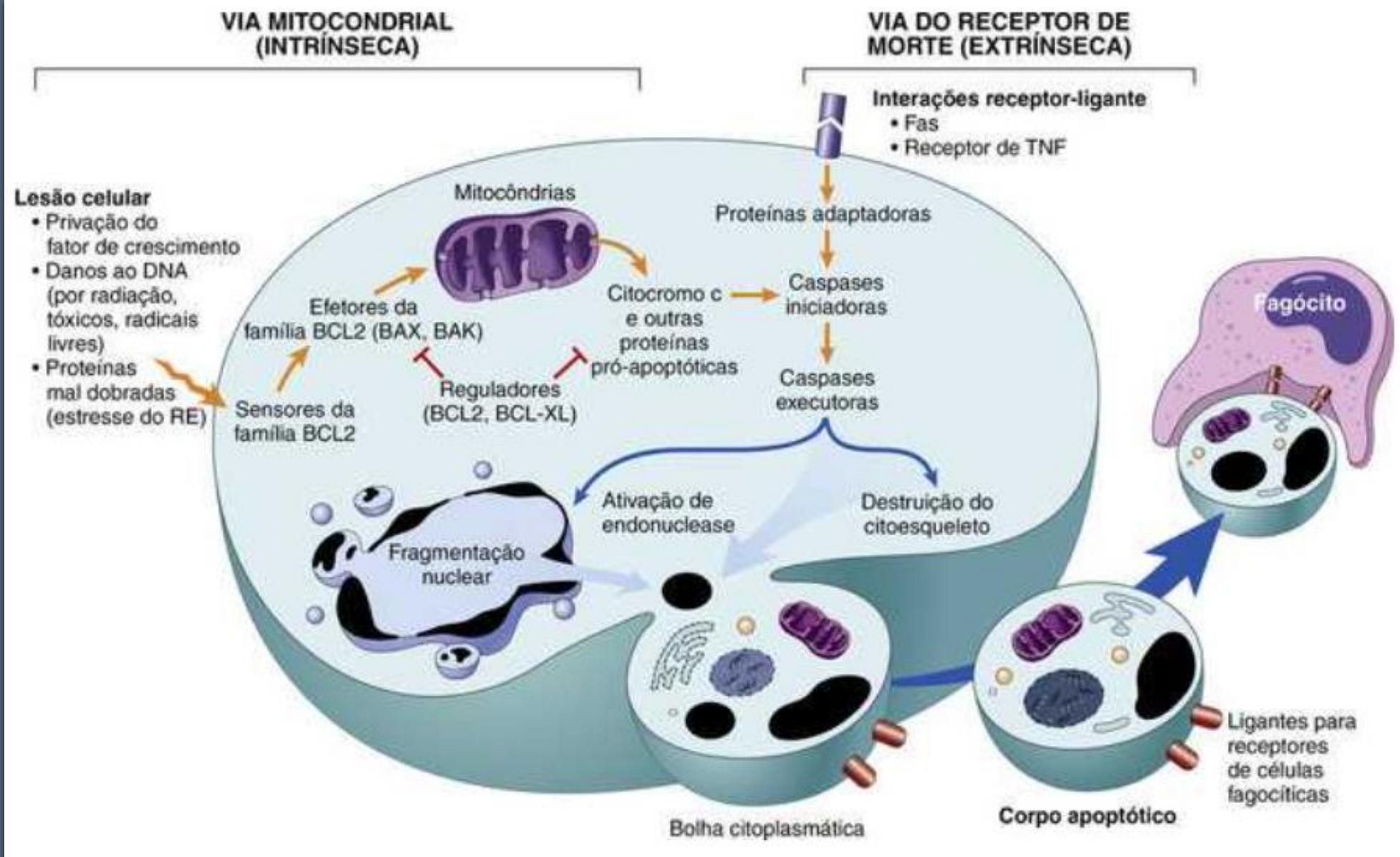
Mecanismos - Apoptose

- Caspases ativadoras ou iniciadoras ⇒ clivam pró-formas inativas de caspases efetoras, ativando-as.
 - Caspases 8, 9 e 10.
- Caspases efetoras ⇒ clivam outras proteases que degradam diferentes substratos da célula incluindo: DNA, proteínas do citoesqueleto, resultando no processo apoptótico.
 - Caspases 3, 6 e 7.

Mitocôndrias na apoptose



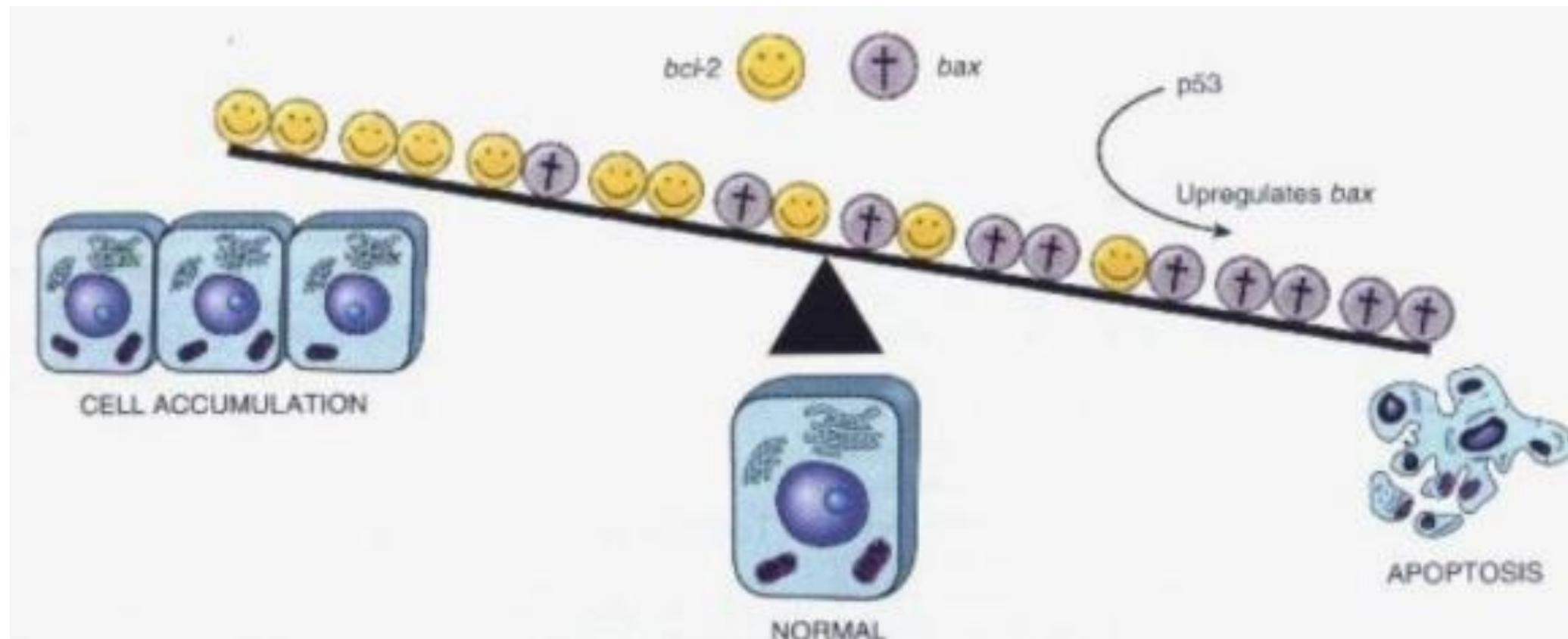
Mecanismos da Apoptose

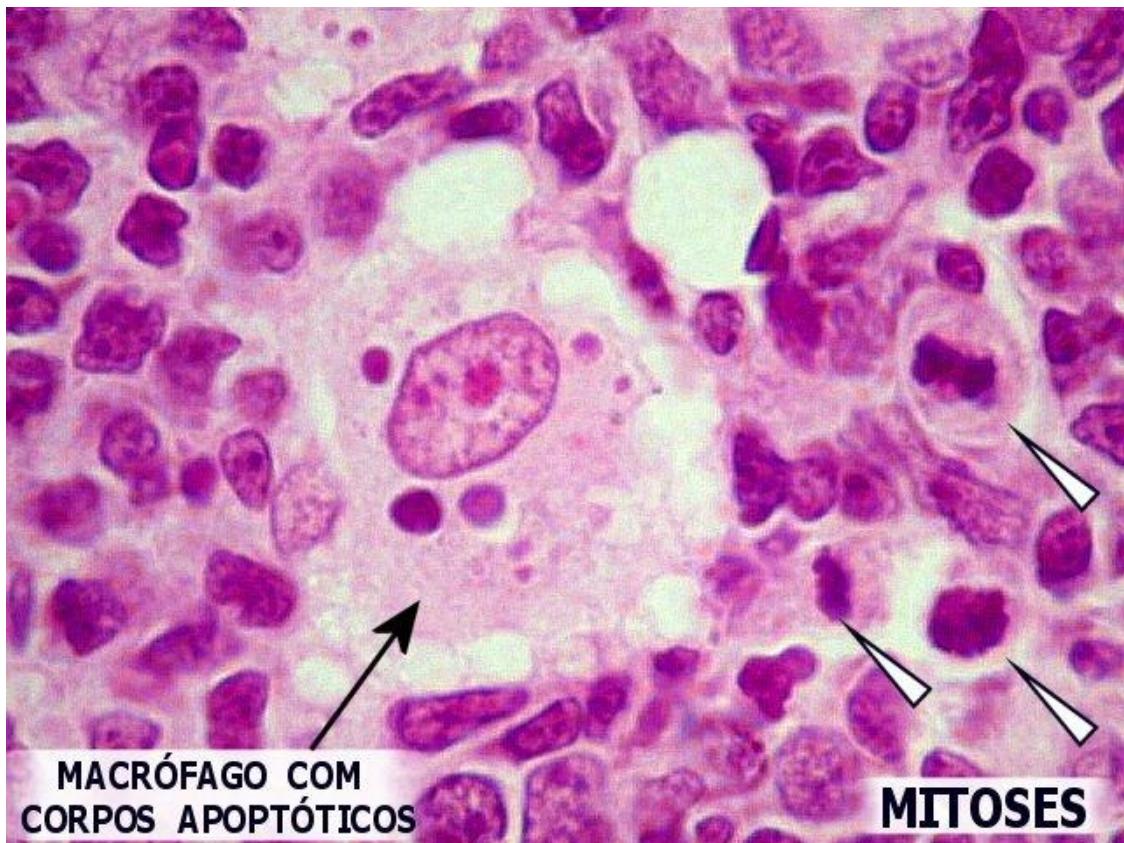
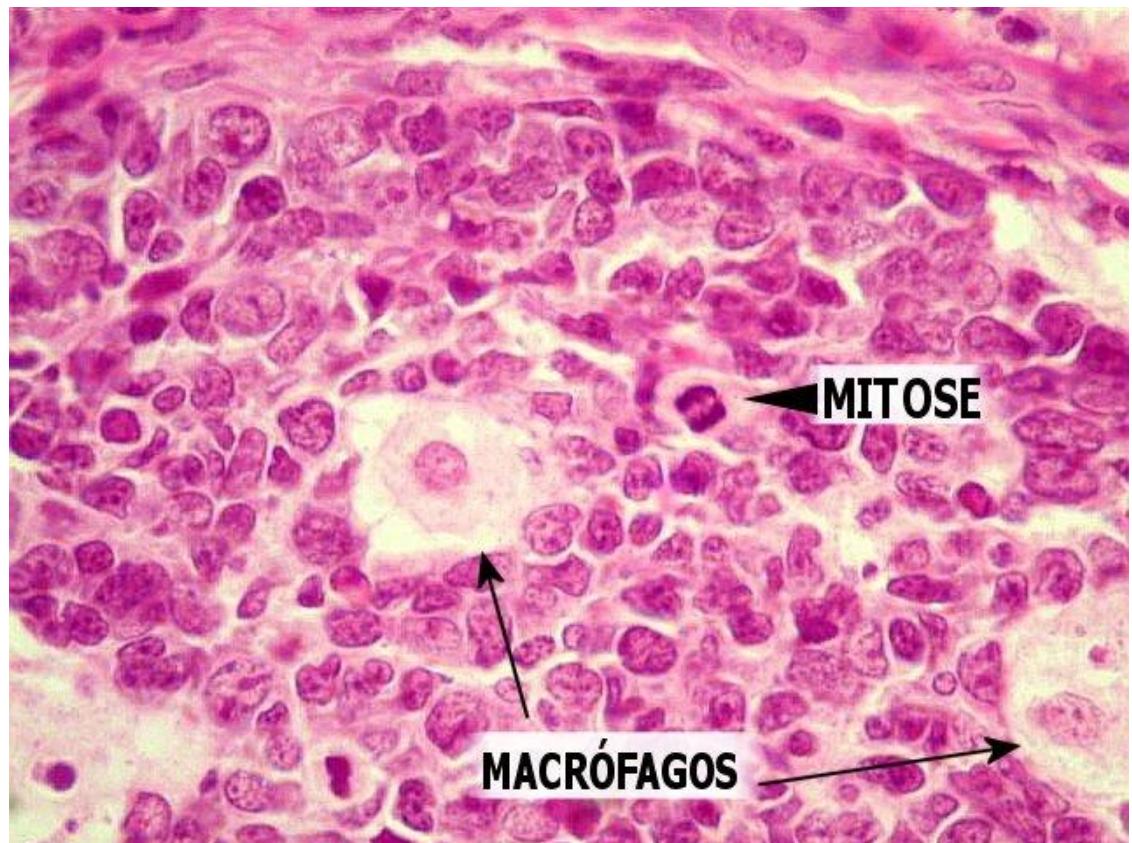


Apoptose independente de caspase

- Ocorre em algumas infecções virais em que os vírus inibem as caspases;
- Nesses casos, há também aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial externa que libera OMI (serina protease), endonuclease G e AIF (apoptosis inducing factor);
- AIF induz condensação da cromatina, enquanto endonuclease G promove fragmentação do DNA, mas sem fragmentação do núcleo;
- A célula morre, com volume reduzido, núcleo condensado e cromatina agrupada na membrana nuclear, mas sem cariorréxe; trata-se de morte celular em parte semelhante a apoptose, mas feita sem ativação de caspases.

Mecanismos - Apoptose



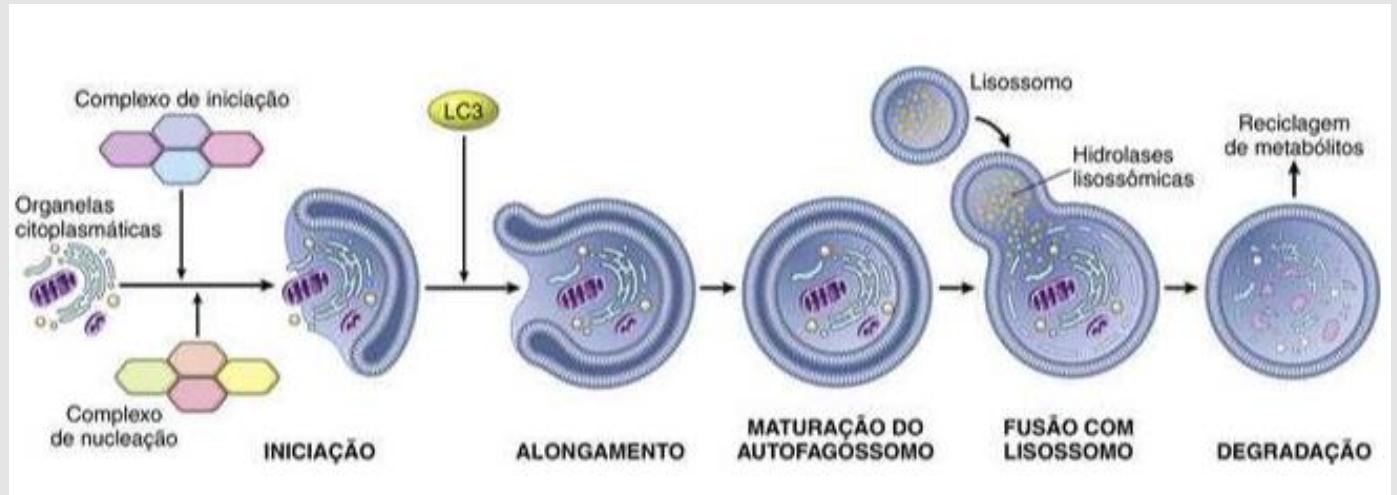


Apoptose

Diferenças entre a apoptose e necrose

Características	Necrose	Apoptose
Tipo de morte celular	Acidental	Programada
Tamanho celular	Aumentado (edema)	Reduzido (encolhe)
Núcleo	Picnose, cariorréxis, cariólise	Fragmentação em partículas menores
Membrana plasmática	Danificada	Intacta, a estrutura está alterada
Conteúdo celular	Digestão enzimática	Intactos; podem ser liberados na forma de lipídios
Inflamação adjacente	Frequente	Não
Papel fisiológico ou patológico	Invariavelmente patológica	Geralmente fisiológica, uma forma de eliminar células indesejáveis; pode ser patológica após algumas formas de lesão celular, especialmente dano ao DNA.

Autofagia



- Morte celular programada não apoptótica;
- O processo no qual a célula digere seu próprio conteúdo;
- Ela envolve a entrega de materiais citoplasmáticos ao lisossomo para degradação; Dependendo da forma como o material é entregue, a autofagia pode ser classificada em três tipos:
 - Autofagia mediada por chaperonas
 - Microautofagia
 - Macroautofagia ⇔ autofagia

Autofagia

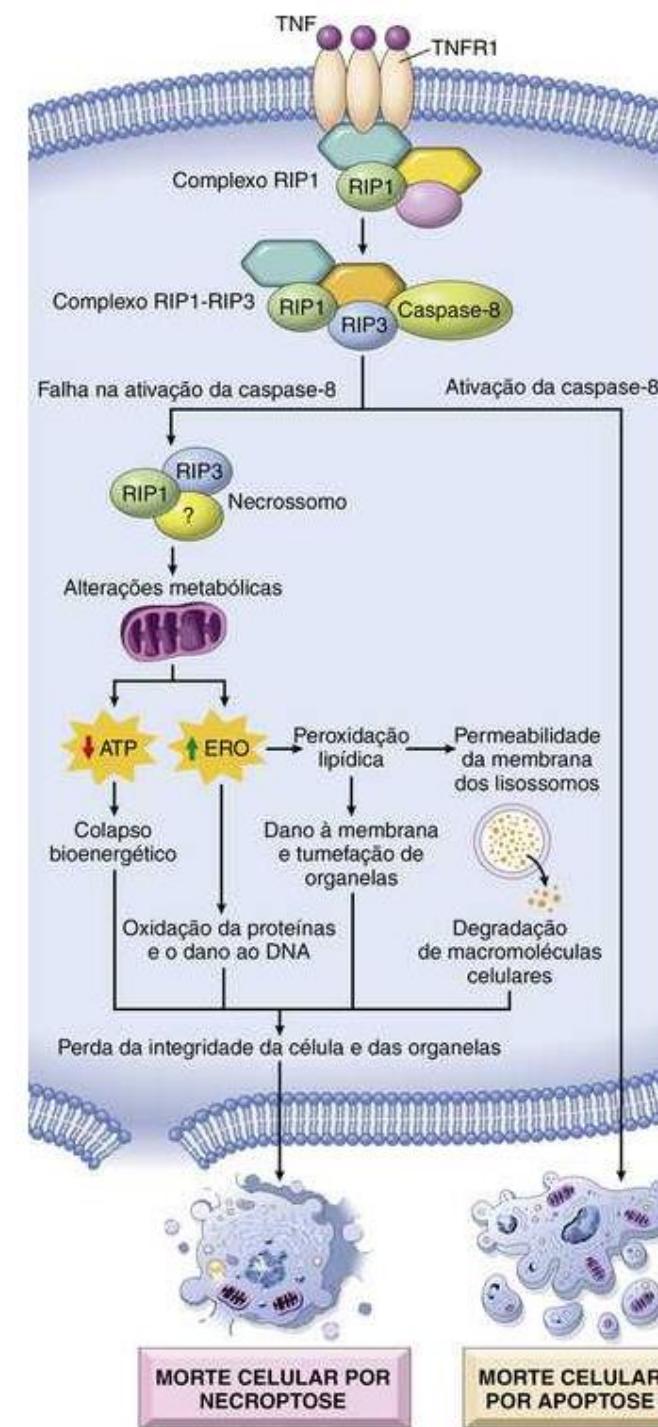
- Envolve o sequestro de organelas celulares em vacúolos autofágicos citoplasmáticos (autofagossomos) que se fundem com os lisossomos e digerem o material incluso;
- Resposta adaptativa reforçada durante a privação de nutrientes, permitindo que a célula se canibalize para sobreviver;
- A formação do autofagossomo é regulada por mais de uma dúzia de proteínas que atuam de forma coordenada e sequencial;
- A desregulação da autofagia ocorre em muitos estados de doença, incluindo cânceres, doenças inflamatórias intestinais e distúrbios neurodegenerativos.
- A autofagia desempenha um papel na defesa do hospedeiro contra certos microrganismos.

Necroptose (necrose regulada)

- Compartilha aspectos da necrose e da apoptose. Os seguintes aspectos caracterizam a necroptose:
 - ⇒ Assemelha-se morfologicamente à necrose e, patogeneticamente, à apoptose como uma forma de morte celular programada.
 - ⇒ A necroptose é desencadeada pela ligação de TNFR1 e proteínas de vírus RNA e DNA;
 - ⇒ Morte celular programada “independente de caspase”;
 - ⇒ A sinalização de RIP1-RIP3 reduz a geração mitocondrial de ATP, causa a produção de ERO e aumenta a permeabilidade de membranas lisossômicas, causando tumefação celular e danos à membrana, como ocorre na necrose;
 - ⇒ A liberação de conteúdo celular evoca uma reação inflamatória como na necrose.

Necroptose

- O processo da necroptose começa de um modo semelhante ao da forma extrínseca da apoptose.
- Embora a ligação de TNFR1 seja o modelo mais amplamente estudado de necroptose, muitos outros sinais, incluindo ligação de Fas, e sensores de DNA e RNA virais a serem identificados, bem como agentes genotóxicos, também podem desencadear a necroptose.



Outras formas de morte celular

- Piroptose
- Catástrofe mitótica
- Degeneração walleriana
- Corneificação de ceratinócitos
- Entose
- Morte excitotóxica
- Eriptose
- Netose