

# *Apoptose em Otorrinolaringologia*

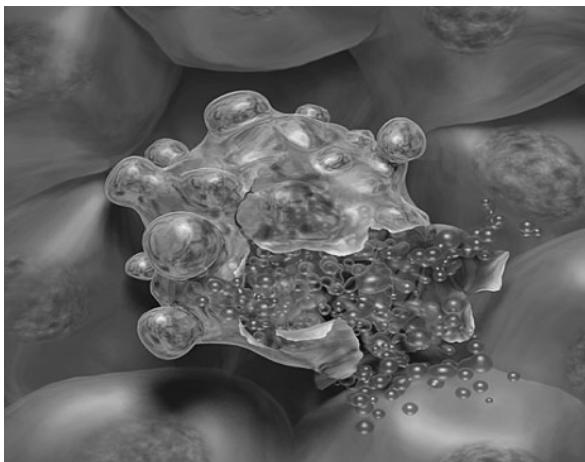
*Teolinda Mendoza de Morales e Myrian Adriana Pérez García*

## **Definição**

A apoptose é um processo biológico existente em todas as células de nosso organismo, conhecida desde 1950 a partir de estudos de Sidner Brenner, sendo que a partir de 1990, tem assumido uma relevância maior .

É definida como a morte celular programada, silenciosa, fisiológica, passiva e também é denominada de “suicídio celular” (**Figura 1**).

**Figura 1.** Apoptose



## **Características**

- 1- Tem um controle genético central.
- 2- Existem 14 genes relacionados com a morte celular programada.
- 3- É o mecanismo de equilíbrio do sistema imunitário.
- 4- Suas alterações causam doenças sistêmicas imunes.
- 5- A apoptose é uma falha na autoimunidade.

## **Funções**

- 1- Reparação do dano celular por infecção viral.

O bloqueio da apoptose, no caso das infecções pelo *Human Papilloma Virus* (HPV), pode resultar no desenvolvimento de um câncer de laringe, do colo

uterino, devido à persistência da infecção pelo oncogene humano como o do papiloma viral, a proteína p53.

2- Resposta ao estresse ou dano do DNA nuclear.

Em condições de estresse ocorrem danos celulares similares aos produzidos pela toxicidade da exposição aos raios ultravioletas, às radiações ionizantes, aos raios gamma, radioterapia, que podem induzir à célula a um processo de apoptose.

No núcleo e nas mitocôndrias é onde ocorre o início do processo.

Parp-1 é a enzima que mantém a integridade do genoma.

3- Homeostase

É o equilíbrio entre a vida e a morte, ou seja o equilíbrio entre a mitose e a morte celular (seja ela por necrose ou apoptose). 50 a 70 bilhões de células morrem diariamente por apoptose, no adulto.

A mitose resulta em proliferação celular, sempre em equilíbrio com a morte celular.

Quando a apoptose é exagerada acontecem alterações por perdas celulares e quando a apoptose é fraca acontece o desenvolvimento de tumores. Ambas as situações são fatais.

4- Desenvolvimento

A apoptose tem um papel importante no desenvolvimento dos tecidos de animais e plantas.

A morte celular pode ser por necrose e nesse caso a causa é aguda, acidente ou uma forte infecção; o conteúdo interno da célula “cai” no espaço extracelular.

Na apoptose o núcleo celular é fragmentado e os macrófagos o fagocitam. No desenvolvimento embrionário a apoptose é necessária para evitar a proliferação exagerada de células anormais e assim evitar malformações e formações tumorais embrionárias.

5.-Regulação do sistema imune

Pela presença dos linfócitos T e B.

6.- Controle de auto tolerância

Resposta do sistema imunitário adaptado ao auto-antígeno.

7.- Remodelação tissular

8.- Eliminação de órgãos transitórios

9.- Eliminação de vestígios filogenéticos

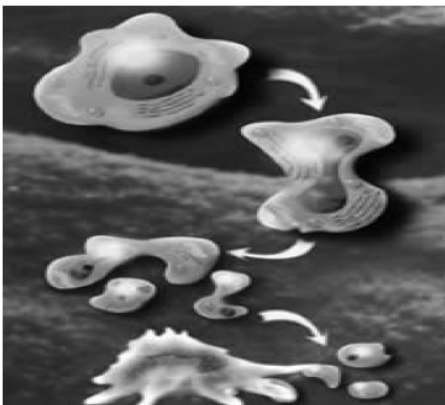
**Mecanismos da apoptose (Figura2)**

1- Fase de indução

Depende dos sinais de indução da morte celular, estímulos pro-apoptose, “cascata”, ativação dos canais de cálcio, bax, bad, bcl-2.

2- Fase do efetor

Dada pela mitocôndria, a chave reguladora, ou ação mitocondrial.



**Figura2.** Mecanismos da apoptose

### 3.- Fase de degradação formação de corpos apoptóticos

Eventos no citoplasma, onde acontece a “cascata” ➔ fragmentação do núcleo do DNA ➔ condensação da cromatina ➔ depósitos de fosfatidil serina na membrana, ➔ fagocitose ➔ processo de apoptose.

#### **Apoptose em ORL**

1.- Faringe: contém grande quantidade de linfócitos, elementos importantes no sistema imune.

2.- Orelha: as células ciliadas da cóclea têm componentes do neuroepitélio com grande componente mitocondrial no citoplasma.

3.- Nariz: com abundantes eosinófilos na sua mucosa intervêm em grande quantidade de processos que afetam a via respiratória.

#### **Apoptose do linfócito (Figura 3)**

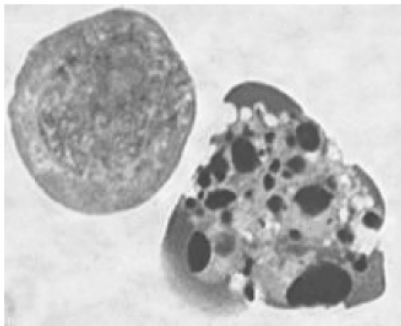
1.-Via Intrínseca ou Mitocondrial

Por falta de estímulo leva à liberação de citocromo e a ativação da caspase 9.

2.- Via Extrínseca de receptores.

Por estímulos múltiplos de antígenos, liberação de proteínas e ativação da caspase 8.

**Figura 3.** Apoptose do linfócito



3.- Caspase (**Figura 4**) São os principais efetores da apoptose; são da família das proteases de cisteína. São cerca de 14, que se ativam por vários mecanismos, de vários tipos: inativos, ativos, executores, inibidores e independentes.

#### **Apoptose das células ciliadas da cóclea**

Estas células são os receptores primários do sistema cócleo-vestibular. São muito delicadas e frágeis à hipoxia e sua afecção produz surdez coclear.

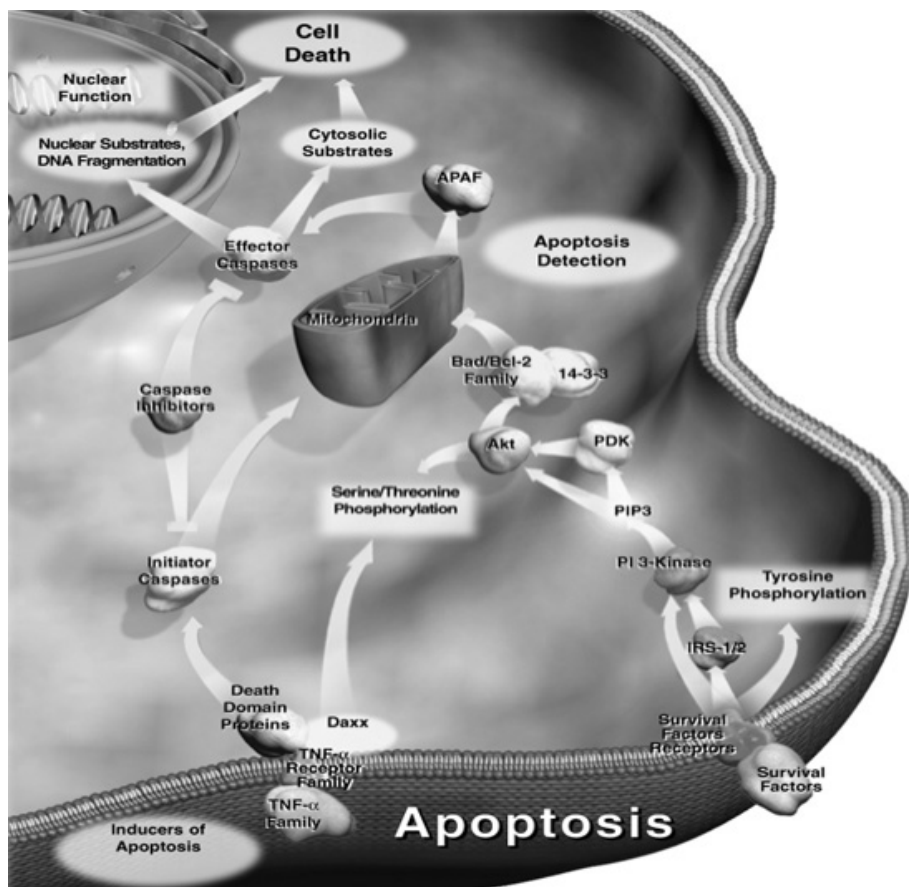
As causas da apoptose aqui são: hipóxia, infecções, medicamentos ototóxicos, trauma acústico, presbiacusia ou envelhecimento, estresse.

Papel das mitocôndrias: têm função importante na oxigenação, energia celular e no estresse, na surdez coclear ocasionada por presbiacusia, trauma acústico, ototóxicos, e vírus. Sem mitocôndrias, não há apoptose.

#### **Apoptose do eosinófilo**

É uma célula com grande capacidade de produzir lise celular na árvore respiratória. Contém grânulos citoplasmáticos, mediadores químicos e citocinas responsáveis

Figura 4. Caspase



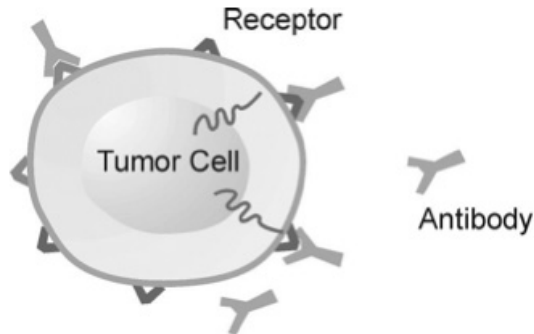
por sinusite crônica. Passa por três fases: maturação, ativação, e liberação de mediadores. Os corticóides aumentam a apoptose, portanto melhoram a sintomatologia respiratória. Genes específicos codificam as mitocôndrias dos eosinófilos para receptores específicos aos corticóides.

### Apoptose e câncer

A apoptose beneficia a morte de células cancerígenas, levando à fagocitose (Figura 5) celular. As células deverão estar enfraquecidas por um erro genético, que induz à apoptose e por consequência à morte celular, facilitando a fagocitose daquela célula por macrófagos. Há necessidade de provocar o desgaste celular por um erro genético para que a célula morra por apoptose. A falha da apoptose nos tumores congênitos é devida à inabilidade de prevenir a proliferação de células anormais.

A apoptose é encontrada mais na pele e no sangue, e menos nos ovários e no cristalino. Está aumentada em doenças como o mal de Parkinson e na Doença de Alzheimer e está diminuída nas doenças tumorais.

**Figura 5.** Apoptose e câncer



### **Apoptose e envelhecimento**

O estresse e a liberação de radicais livres têm um papel muito importante na fisiopatologia do envelhecimento e são capazes de produzir dano ao DNA nuclear e, por consequência, induzir a apoptose.

### **Apoptose e neurônios**

As doenças neurodegenerativas são relacionadas com a apoptose, na *substantia nigra* como é o caso da Doença de Parkinson. Na doença de Alzheimer acontece uma apoptose nos neurônios da zona do hipocampo.

Devemos recordar: a célula normal tem herança, desenvolvimento, doença e morte. A célula mutante nunca é capaz de suprimir a apoptose.