

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

FACULDADE DE MEDICINA

MATHEUS SOARES VICENTE

“A MORTE DENTRO DE NÓS: APOPTOSE, MITOPTOSE, AUTOFAGIA E
COMPANHIA”, referente ao capítulo 18, do livro “TANATOLOGIA:
DESMISTIFICANDO A MORTE E O MORRER”

MACEIÓ

2021

MATHEUS SOARES VICENTE

“A MORTE DENTRO DE NÓS: APOPTOSE, MITOPTOSE, AUTOFAGIA E
COMPANHIA”, referente ao capítulo 18, do livro “TANATOLOGIA:
DESMISTIFICANDO A MORTE E O MORRER”

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a coordenação do curso de
Medicina da Universidade Federal de
Alagoas

Orientador: Gerson Odilon Pereira

MACEIÓ

2021

TANATOLOGIA

Desmistificando a Morte e o Morrer

———— Gerson Odilon Pereira ————



TANATOLOGIA **DESMISTIFICANDO A MORTE E O MORRER**

GERSON ODILON PEREIRA

Capa

Ana Carolina Vidal Xavier

Foto capa

Death and the miser. Oil painting by Frans II van Francken

Fotolitos/Impressão/Acabamento

Editora e Gráfica Santuário Aparecida

Fone: (12) 3104-2000

Direitos Reservados

Nenhuma parte pode ser duplicada ou reproduzida sem expressa autorização do Editor

sarvier

Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda.
Rua dos Chanés 320 - Indianópolis
04087-031 - São Paulo - Brasil
Telefone (11) 5093-6966
sarvier@sarvier.com.br
www.sarvier.com.br

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) **(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Pereira, Gerson Odilon

Tanatologia : desmistificando a morte e o morrer /
Gerson Odilon Pereira. -- São Paulo : SARVIER, 2020.

ISBN 978-85-7378-274-5

1. Cuidados paliativos 2. Doentes em fase
terminal - Cuidados 3. Morte - Aspectos filosóficos
4. Morte - Aspectos morais e éticos 5. Morte -
Aspectos psicológicos 6. Morte - Aspectos religiosos
7. Morte - Causas 8. Tanatologia I. Título.

19-30764

CDD-155.937
-612.67

Índices para catálogo sistemático:

1. Tanatologia : Morte : Aspectos psicológicos
155.937

2. Tanatologia : Morte : Ciências médicas 612.67

Cibele Maria Dias - Bibliotecária - CDD 22

11.10.2020

A Morte Dentro de Nós: Apoptose, Mitoptose, Autofagia e Companhia

Elízia Regina Almeida
Marcus Vinicius Cordeiro Costa
Matheus Soares Vicente

INTRODUÇÃO

A morte dentro de nós, apesar de se parecer contra intuitivo, pode ser considerada algo fisiológico e fundamental para a preservação da espécie humana enquanto organismo complexo. Ao longo do processo da vida em humanos, desordens internas, como o estresse celular, e externas, como agentes infecciosos, são consequências regulares que ocasionalmente podem ser reversíveis ou não. Quando reversíveis, apesar de apresentar sequelas, o maquinário celular como um todo se mantém ativo (ALBERTS, 2017).

No entanto, em agravos irreversíveis, a célula pode se tornar incapaz de se recuperar e, com o intuito de privar o organismo/órgão/tecido dos seus danos sofridos de forma individual, morre de forma planejada. Essas perturbações agressivas podem vir a lesar significativamente as células afetadas, lesão essa que advém de três condições: (1) estímulo intenso o bastante para as células serem incapazes de se adaptar em tal condição; (2) exposição a agentes espontaneamente nocivos; (3) prejuízo decorrente de anormalidades intrínsecas à célula devido ao seu tempo de funcionamento, por exemplo (SU et al., 2015).

Os processos de morte celular serão percorridos adiante e podem ser classificados de acordo com suas características bioquímicas e morfológicas em: apoptose, ferroptose, mitoptose, autofagia, entre outros.

APOPTOSE

Genericamente, apoptose (do grego, “cair”, como folhas de árvores) é como se denomina o processo de morte celular programado. Primeiramente, é importante destacar que a morte celular programada é caracterizada por modificações na estrutura e morfologia celular que, fisiologicamente, seguem um padrão sequencial. Dentre as modificações, destacam-se a condensação e a diminuição celular, o colapso do citoesqueleto, a destruição do envelope celular, o abaulamento da superfície celular para o exterior (em células grandes há a fragmentação celular em corpos apoptóticos). As mudanças membranares, tanto nos corpos apoptóticos quanto nas células, incluem

marcadores celulares na membrana para que haja a fagocitose, seja por um macrófago ou por uma célula vizinha, não causando respostas inflamatórias desnecessárias (SU et al., 2015).

O processo apoptótico tem como fator desencadeante proteases intracelulares denominadas de caspases (c de cisteína e asp de ácido aspártico) que clivam sequências específicas de diferentes proteínas intracelulares. Sabendo disso, vale lembrar que as caspases são produzidas em sua forma inativa e só ocorre sua ativação após o estímulo para o início do processo apoptótico. As principais classes de caspases apoptóticas são: (1) caspases iniciadoras e (2) caspases executoras, podendo o sinal apoptótico ser feito por duas vias: (1) via extrínseca e (2) via intrínseca (O'BRIEN et al., 2015).

A via extrínseca de ativação de caspases iniciadoras ocorre através da ligação entre receptores de morte que estão ao longo da membrana e ligantes sinalizadores presentes, por exemplo, em células de defesa (linfócitos T CD8+). Com a ativação do receptor, há a ativação de caspases iniciadoras e, por consequência, de caspases executoras. Já a via intrínseca ou mitocondrial é dependente de proteínas da mitocôndria, como o citocromo c, liberadas no citosol em consequência de estímulos apoptóticos intracelulares. Após a liberação desse citocromo, há a cascata proteolítica de caspases levando à apoptose (LOPEZ; TAIT, 2015).

As caspases iniciadoras, como o nome sugere, dão início ao processo e estão inativas no citosol. Após o sinal apoptótico, que pode ter via intrínseca e extrínseca, há a aglomeração de caspases iniciadoras (um complexo de caspases iniciadoras tem capacidade de ativar várias caspases executoras), e por fim mediam a ativação das caspases executoras. Após sua ativação, há a liberação de endonucleases que degeneram DNA, desencadeando todas as modificações já citadas (LOPEZ; TAIT, 2015).

FERROPTOSE

É de grande importância ter em mente que a morte celular programada é fundamental para o desenvolvimento normal e para a real manutenção da homeostase. Esse processo pode ocorrer através da apoptose, explicada anteriormente, ou por meio de uma das várias vias de morte celular não apoptóticas, sendo incluída entre elas a ferroptose, a qual ocorre por meio do acúmulo de radicais livres solúveis e lipídicos dependentes de ferro em níveis letais no interior das células, sendo, portanto, uma morte celular induzida por estresse oxidativo (WU, 2018). Em outras palavras, a ferroptose é desencadeada por "pequenas moléculas ou condições que inibem a biossíntese da glutathiona ou a enzima antioxidante glutathiona, dependente da glutathiona peroxidase 4 (GPX4)" (CAO, p. 2195, 2016).

Em estudos recentes, esse processo foi encontrado em neurônios, em vias de sinalização de morte, induzidos por isquemia cerebral e em neurotoxicidade induzida por glutamato, bem como em tecidos renais e cardíacos expostos à lesão de isquemia-reperfusão, sendo, portanto, associada à morte patológica em tais tecidos. Além disso, células cancerosas com alta expressão da p53, bem como alta sinalização da via RAS, podem ser sensibilizadas por esse processo, portanto a ferroptose pode ter uma função supressora de tumor que pode ser aproveitada para a terapia do câncer (STOCKWELL, 2017).

Tem sido demonstrada a atuação de vários genes no controle desse processo, podendo ser destacados entre eles os "envolvidos no metabolismo de lipídeos e aminoácidos" (CAO, p. 2196, 2016). Não se conhece ao certo, no entanto, a relação entre a ferroptose e outras formas de morte celular e como esse processo de morte celular pode ser empregado de fato para atingir os fins terapêuticos desejáveis (CAO, p. 2196, 2016).

MITOPTOSE

As mitocôndrias desempenham um papel fundamental na função celular, já que se trata de um local onde são produzidos espécies reativas de oxigênio, e é também responsável por reações metabólicas fundamentais e geração de energia. Pensando nisso, então, sabe-se que disfunções mitocondriais podem resultar em graves consequências e uma das formas de resolver tal processo é por meio da mitoptose, ou seja, a destruição programada de mitocôndrias. O real funcionamento desses processos pode ser um fator contribuinte para a base patológica de várias doenças (MIJALJICA, et al; 2010; p. 93).

Em um ser humano adulto, as mitocôndrias consomem cerca de 400 l de O_2 e sintetizam cerca de 40 kg de ATP por dia. É fácil imaginar as consequências catastróficas do mau funcionamento da fosforilação oxidativa, que poderia resultar na produção massiva de espécies reativas de oxigênio prejudiciais (ROS) (KONSTANTIN; 2008; p. 817). Portanto, é fundamental ter em mente que o real funcionamento da mitoptose pode ser um fator contribuinte para a base patológica de várias doenças.

Diversas são as formas que a mitoptose pode assumir. No seu processo natural, pode ocorrer mitoptose da membrana interna, sendo apenas a matriz interna e as cristas degradadas, ou pode ocorrer mitoptose mitocondrial externa, na qual seus elementos internos são preservados. Sabe-se que as mitocôndrias degradadas podem tornar-se autofagossomos, ou corpos mitoptóticos, os quais serão expulsos da célula (JANGAMREDDY; 2012; p. 6159).

Quando ocorre o processo externamente nas mitocôndrias, estas sofrem condesação e tumefação das cristas, as quais permanecem livres no citoplasma celular. Na mitoptose interna, a membrana externa permanece íntegra e apenas as cristas são degradadas. É observada, ainda, uma terceira forma de mitoptose, que se assemelha à forma externa, no entanto, ao invés de rompimento da membrana, as mitocôndrias são englobadas em autofagossomos (KONSTANTIN; 2008; p. 819).

Pela complexidade do processo e pelas funções exercidas pelas mitocôndrias, é de fundamental importância entender completamente a ligação entre a disfunção mitocondrial e a degradação subsequente, pois tal processo pode, em última análise, oferecer melhorias na saúde humana (MIJALJICA, et al; 2010; p. 104).

AUTOFAGIA

Um outro mecanismo bastante comum no nosso corpo é a autofagia. De origem grega, essa palavra significa “comer a si mesmo” (auto = eu, próprio, e fagia = comer), ou seja, auto-canaibalização, segundo Giogio (2014, apud LEVINE; YUAN, 2005). A homeostase é fundamental para que as células funcionem e sobrevivam adequadamente, sendo a autofagia um dos recursos utilizados para que isso ocorra (MIZUSHIMA, 2007).

Tal recurso é um processo ativo no qual a célula envolve partes de estruturas envelhecidas ou agregados de proteínas alteradas ou estruturas lesadas e forma um autofagossomo (um vacúolo autofágico), que irá se fundir com lisossomos (autofagolisossomo) para digestão de componentes capturados (FILHO, 2016). Há 3 formas: macroautofagia, microautofagia e autofagia mediada por chaperonas (HSP), estando as duas primeiras presentes em todos os eucariotos e a última presente apenas nos mamíferos. Na microautofagia, os agregados proteicos ou fragmentos de organelas são diretamente englobados pela membrana de lisossomos. Na macroautofagia, por sua vez, há a formação de uma vesícula que envolve o componente a ser digerido:

dessa forma, surge um vacúolo autofágico, que se funde com os lisossomos. Por fim, na autofagia mediada por chaperonas, os lisossomos irão digerir as proteínas alteradas do citosol associadas a HSP (FILHO, 2016).

OUTROS

Necrose

Diferentemente da apoptose, em casos de danos intensos e agudos, a morte celular se dá através de um processo denominado necrose, em que, inversamente à morte programada, ocorrem a expansão e a explosão do interior celular sobre as células próximas, e por ser algo de certo modo inesperado pelos tecidos corporais, a resposta inflamatória é recorrente em necroses (NIKOLETEPOULOU et al., 2013).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FILHO, G. B. *Bogliolo Patologia Geral*. 9. ed. [s.l.: s.n.].
2. KUMAR, V. et al. *Robbins & Cotran: Patologia – Bases patológicas das doenças*. 9. ed. [s.l.: s.n.].
3. NIKOLETEPOULOU, V. et al. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. 2013.
4. NIKA N. DANIAL; STANLEY J. KORSMEYER. Cell Death: Critical Control Points. *Cell*, v. 116, p. 205-219, 2004.
5. LOPEZ, J.; TAIT, S. W. G. Mitochondrial apoptosis: Killing cancer using the enemy within. *British Journal of Cancer*, v. 112, n. 6, p. 957-962, 2015.
6. O'BRIEN, E. S. et al. Defining the apoptotic trigger: The interaction of cytochrome c and cardiolipin. *Journal of Biological Chemistry*, v. 290, n. 52, p. 30879-30887, 2015.
7. SU, Z. et al. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Molecular Cancer*, v. 14, n. 1, p. 1-14, 2015.
8. STOCKWELL, B. R., et al. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Elsevier Inc. Cell* 171, October 5, 2017.
9. WU, C., et al. Induction of ferroptosis and mitochondrial dysfunction by oxidative stress in PC12 cells. *Scientific Reports* volume 8, Article number: 574 (2018).
10. CAO, J. Y., et al. Mechanisms of ferroptosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. June 2016, Volume 73, Issue 11-12, pp 2195-2209.
11. MIJALJICA, Dalibor; et al. Mitophagy and Mitoptosis in Disease Processes. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.) 648:93-106 · July 2010.
12. JANGAMREDDY J. R., LOS M. J. Mitoptosis, a Novel Mitochondrial Death Mechanism Leading Predominantly to Activation of Autophagy. *Hepat Mon.* 2012;12(8): e6159.
13. KONSTANTIN, G.; et al. Novel mechanism of elimination of malfunctioning mitochondria (mitoptosis): Formation of mitoptotic bodies and extrusion of mitochondrial material from the cell. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Bioenergetics*. Volume 1777, Issues 7-8, July-August 2008, Pages 817-825.
14. GIORGIO, S. Autofagia celular em processos patológicos. *Ciências Biológicas e da Saúde*, Londrina, v. 35, n. 1, p. 125-136, jan./jun. 2014
15. MIZUSHIMA, N. Autophagy: Process and functions. *Genes & Development*, Cold Spring Harbor, v. 21, p. 2861-2873, 2007.
16. YANG, Z.; KLIONSKY, D. J. Eaten alive: a history of macroautophagy. *Nature Cell Biology*, London, v. 12, n. 8, p. 814-822, 2010.