

Introducere în fiziopatologie

FIZIOPATOLOGIA :

Știința și disciplina didactică care studiază procesele vitale în organismul bolnav

FIZIOPATOLOGIA :

Fiziologia organismului bolnav

Rudolf Virchow



Fiziologie patologică

„ Fiziopatologic este o știință biomedicală modernă integrativă, care se bazează pe studii experimentale și clinice și are drept scop elucidarea mecanismelor și împrejurărilor declanșării și evoluției proceselor patologice, precum și ale tratamentului lor la oameni și animale”

Societatea internațională de fiziopatologie

„Casa medicinei”

Medicina internă Chirurgie

FIZIOPATOLOGIE

Patologie

Farmacologie

Morfopatologie

FIZIOLOGIE

Anat

Biol

Histol

Bioch

Chim

Biophys

SARCINILE FIZIOPATOLOGIEI

- **Studierea legităților generale ale originii, apariției, evoluției și rezoluției proceselor patologice și bolilor.**
- **Studierea modificărilor funcționale în organism în cadrul proceselor patologice și bolii.**

Abordări de cercetare:

OBIECTUL DE STUDII al fiziopatologiei
este organismul bolnav:

animale de laborator
pacientul

Metodele de cercetare în fiziopatologie

1. Observarea

2. Experimentul pe animale

3. Studiul clinic (trialuri multicentrice)

**4. Elaborarea modelor patologice
(inclusiv prognostice, matematice)
aprobate în patologia umană**

METODELE DE CERCETĂRI

1. Metoda principală – **experimentul fiziopatologic** – reproducerea în experiment a proceselor patologice și bolilor naturale de care suferă omul
2. Metode auxiliare – investigații electrofiziologice, morfologice, genetice, microbiologice etc.

FIZIOPATOLOGIA CONSTĂ DIN:

I. FIZIOPATOLOGIA TEORETICĂ

II. FIZIOPATOLOGIA GENERALĂ

III. FIZIOPATOLOGIA SPECIALĂ

IV. FIZIOPATOLOGIA CLINICĂ

I. FIZIOPATOLOGIA TEORETICĂ (NOZOLOGIA)

STUDIAZĂ:

1. ETIOLOGIA GENERALĂ
2. PATOGENIA GENERALĂ
3. SANOGENEZA GENERALĂ
4. TANATOGENEZA GENERALĂ

II. FIZIOPATOLOGIA GENERALĂ

STUDIAZĂ PROCESE PATOLOGICE TIPICE:

Proces patologic –

totalitatea de fenomene (patologice și fiziologice, structurale, funcționale și biochimice, locale și generale), care se dezvoltă în organism din momentul acțiunii factorului nociv și până la rezoluție.

Proces patologic tipic –

fără specificitate de cauză, specia biologică și localizare.

II. FIZIOPATOLOGIA GENERALĂ

IERARHIA PROCESLOR PATOLOGICE

- **MOLECULARE** (enzimopatii, gemoglobinopatii, colagenoze).
- **CELULARE** (leziuni celulare, distrofii celulare, apoptoza, oncoza, necroza, etc.).
- **TISULARE** (dediferențiere, regenerare patologică, atrofie, hipertrofie, sclerozare).
- **ÎN ORGANE** (inflamația, alergia, procese discirculatorii, edeme).
- **INTEGRALE** (dismetabolisme, dismineraloze, dishidroze, dizoxii, distermii).

III. FIZIOPATOLOGIA SPECIALĂ

STUDIAZĂ PROCESE PATOLOGICE TIPICE ÎN SISTEME ȘI ORGANE:

Sistemul nervos central

Sistemul endocrin

Sistemul sanguin

Sistemul cardiovascular

Sistemul respirator

Sistemul digestiv

Sistemul excretor

Sistemul reproductiv

Sistemul locomotor

IV. FIZIOPATOLOGIA CLINICĂ

- **Fiziopatologia sindroamelor**
- **Fiziopatologia entităților nozologice**

(bolilor)

ETIOLOGIA GENERALĂ:

**Știința despre
cauzele și condițiile
necesare pentru apariția bolilor**

▶ **Cauza** – orice formă de materie, energie și informație, care produce modificări persistente în homeostazia structurală, biochimică și funcțională a organismului.

▶ **Cauza determină:**

1. posibilitatea apariției bolii

(în lipsa cauzei boala **nu este posibilă**; în prezența cauzei boala este posibilă, dar **nu inevitabilă**);

2. specificul bolii.

CLASIFICAREA CAUZELOR BOLII:

A. DUPĂ ORIGINEA CAUZEI:

- CAUZE ENDOGENE
- CAUZE EXOGENE

B. DUPĂ NATURA CAUZEI:

- **FACTORI MECANICI**
- **FIZICI**
- **CHIMICI**
- **INFORMAȚIONALI**
- **BIOLOGICI**
- **PSIHOGENI**
- **SOCIALI**

C. DUPĂ TOPOGRAFIA ACȚIUNII :

- **CAUZE CU ACȚIUNE GENERALĂ**
- **CAUZE CU ACȚIUNE LOCALĂ**

CARACTERISTICA CONDIȚIILOR:

- **Condiție** - orice formă de materie, energie și informație, care nemijlocit nu provoacă boala, dar favorizează sau împiedică acțiunea cauzei.
- **Condițiile determină** doar posibilitatea realizării acțiunii cauziei, prin urmare posibilitatea apariției bolii la acțiunea cauzei.

CLASIFICAREA CONDIȚIILOR BOLII:

- **A. DUPĂ ORIGINE:**
 - CONDIȚII ENDOGENE**
 - CONDIȚII EXOGENE**

- **B. DUPĂ IMPORTANȚA PENTRU ORGANISM:**

CONDIȚII FAVORABILE
CONDIȚII NEFAVORABILE

BOALA

este rezultanta interacțiunii dintre cauză și organism în anumite condiții.

În condiții favorabile cauza nu declanșează un proces patologic.

În condiții nefavorabile cauza conduce la leziune.

LEZIUNE – modificarea persistentă a homeostaziei structurale, biochimice și funcționale a organismului.

PATOGENIA GENERALĂ:

- Știința despre mecanismele
apariției,
evoluției
și rezoluției bolilor

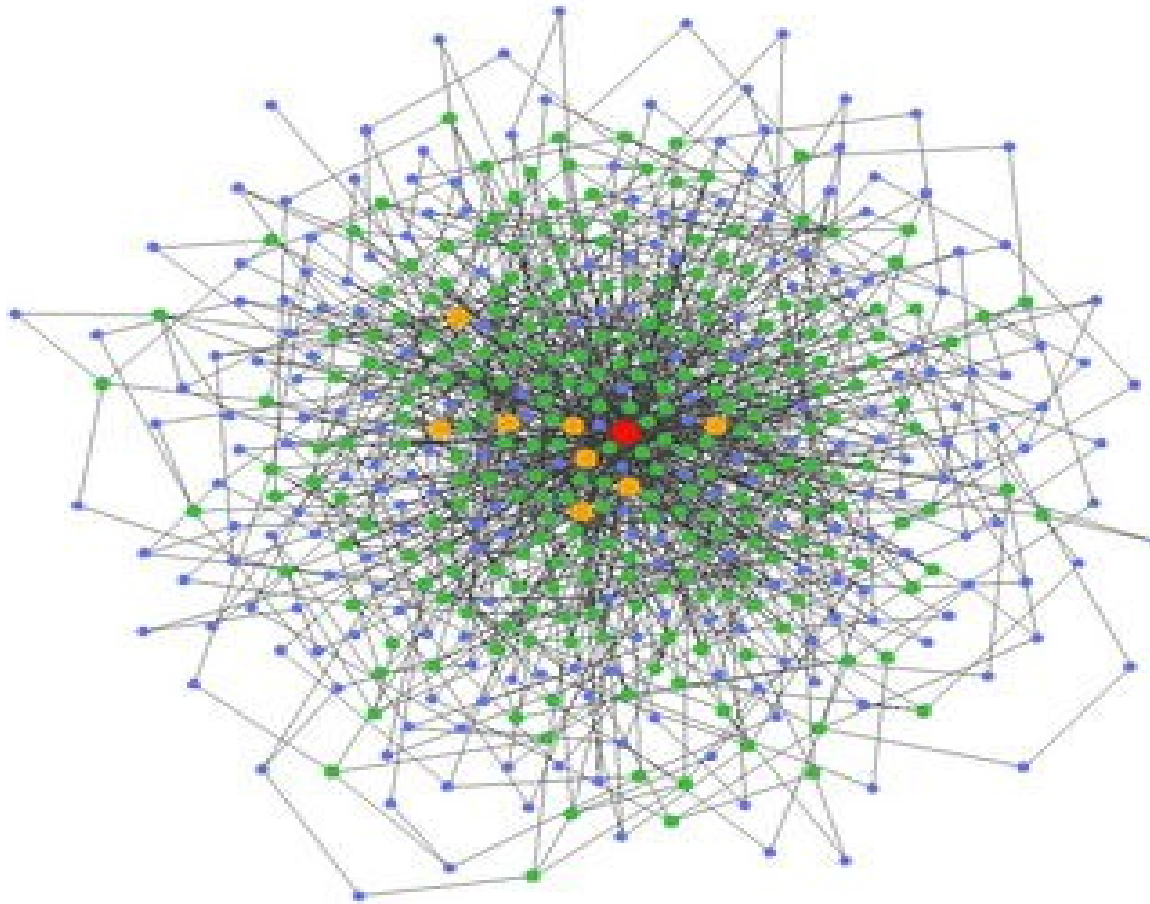
ETAPELE EVOLUȚIEI BOLII

Debutul (ore – ani)

Agravarea (ore – zile)

Rezolvarea (însănătoșire sau moartea)

Evoluția oricărei boli este o interfață de interacțiune a diferitor mecanisme



Oricare gen de leziune se impune prin modificarea expresiei diferitor factori ai homeostaziei care prin specificul și semnificația reflectării realității se estimează drept markeri sau predictorii ai bolii.

CLASIFICAREA LEZIUNILOR

A. ÎN FUNCȚIE DE NATURA CAUZEI :

- LEZIUNI MECANICE
- LEZIUNI FIZICE
- LEZIUNI CHIMICE
- LEZIUNI MIXTE
- DEREGLĂRI PSIHICE

B. ÎN FUNCȚIE DE NIVELUL IERARHIC AL STRUCTURII AFECTATE:

- **LEZIUNI „ATOMARE”**
- **LEZIUNI MOLECULARE**
- **LEZIUNI SUBCELULARE**
- **LEZIUNI CELULARE**
- **LEZIUNI TISULARE**
- **LEZIUNI INTEGRALE**
- **Boala este o stare generală a organismului cu localizare predominantă în structuri discrete**

C. ÎN FUNCȚIE DE CONSECUTIVITATEA APARIȚIEI:

- **LEZIUNI PRIMARE (PROVOCATE NEMIJLOCIT DE CAUZA PRIMARĂ)**
- **LEZIUNI SECUNDARE (PROVOCATE DE CONSECINȚELE ACȚIUNII CAUZEI PRIMARE)**

Boala este o îmbinare de leziuni primare provocate de cauză și leziuni secundare consecință a leziunilor primare

D. ÎN FUNCȚIE DE CÂMPUL AFECTAT:

- **LEZIUNI LOCALE**
- **LEZIUNI GENERALE**

Boala este o îmbinare inseparabilă de modificări locale și generale;
leziunile primordial locale conduc la leziuni generale, iar leziunile primordial generale conduc la leziuni locale.

MECANISMELE DE GENERALIZARE A LEZIUNILOR LOCALE

- MECANISMUL NEUROGEN
- MECANISMUL HEMATOGEN
- MECANISMUL LIMFOGEN
- GENERALIZARE PRIN CONTIUNUITATE
- MECANISMUL FUNCȚIONAL

**Orice modificare primordială locală, la orice nivel al organismului, conduce la modificări generale;
Boala este o îmbinare de modificări locale și generale**

MECANISMELE DE LOCALIZARE A LEZIUNILOR GENERALE

- **SENSIBILITATEA DIFERITĂ A
STRUCTURILOR ORGANISMULUI**
- **CALEA DE EXCREȚIE A NOXELOR**
- **TROPISMUL FACTORULUI PATOGEN**

**Orice modificare primordial generală
conduce la modificări locale;**

**Boala este o îmbinare de modificări
locale și generale**

E. ÎN FUNCȚIE DE CARACTERUL

LEZIUNII:

- **MODIFICĂRI STRUCTURALE**
- **DEREGLĂRI FUNCȚIONALE**

BOALA este o îmbinare inseparabilă de modificări structurale și dereglări funcționale

SUCCESIVITATEA FENOMENELOR PATOLOGICE

• CAUZA		
• LEZIUNI PRIMARE	E	C
•		E
• LEZIUNI SECUNDARE	F	R
•		C
• LEZIUNI TERȚIARE	E	
•		V
• LEZIUNI CUATERNARE	C	I
•		C
•	T	I
•		O
• LEZIUNI DE GRADUL N	E	S

LANȚUL PATOGENETIC CAUZĂ-EFECT:

**Totalitatea de fenomene
succesive legate prin
principiul cauză-efect sau
principiul determinismului**

Sucesiunea în timp a relațiilor cauză-efect formează așa numitul lanț patogenic care constă din mai multe verigi. O verigă = legătură cauză-efect. _

Lanțul patogenic închis:

Efectul din ultima verigă amplifică veriga principală:

astfel se formează un cerc vicios în care o verigă este veriga crucială.

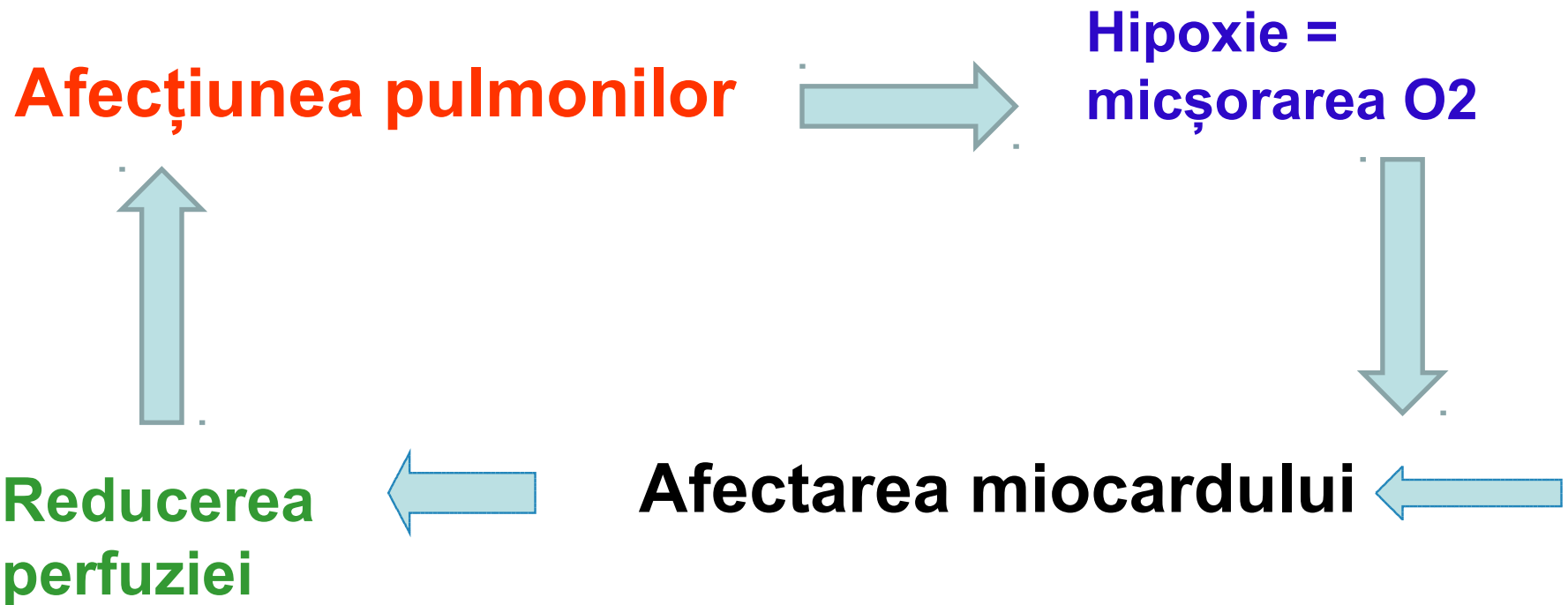
Cerc vicios

Fenomenele din cercul vicios reverberează cu aprofundarea efectelor patologice până la gradul de incompatibilitate cu viața.

Cercul vicios poate fi întrerupt doar prin intervenții curative.

Tratamentul patogenetic este tratamentul prin care se anihilează veriga principală.

Cerc vicios



ROLUL ORGANISMULUI ÎN APARIȚIA ȘI EVOLUȚIA BOLII:

**Organismul răspunde la acțiunea
factorului patogen cu reacții fiziologice
sau**

**Organismul se opune impactului patogen
prin angrenarea capacității inerente
reactivității și rezistenței naturale.**

Reacție fiziologică – reacția care vizează restabilirea homeostaziei organismului modificată de factorul patogen.

Reacția fiziologică este cantitativ și calitativ adecvată acțiunii cauzei.

Boala este o îmbinare a leziunilor provocate de cauză și reacțiile organismului (compensator-adaptive).

REAȚII FIZIOLOGICE

A. REAȚII ADAPTATIVE:

vizează adaptarea organismului sănătos la acțiunea factorului nociv (până la dereglarea homeostaziei)

Exemple: eritrocitoză la altitudini mari;
tahipnee la efort fizic;
tahicardie la efort fizic.

B. REACȚII PROTECTIVE:

vizează protecția organismului de acțiunea factorului nociv

Exemple:

tusea – protejează căile respiratorii de xenobionți

strănutul - protejează căile nazale de xenobionți

voma – protejează stomacul de nocivități

diareea - protejează intestinele de nocivități

inflamația – protejează organismul de xenobionți

C. REACȚII COMPENSATORII:

**asigură funcția unei structuri lezate
prin hiperfuncția altor structuri intacte**

Exemple:

**eritrocitoza în vicii cardiace;
tahipneea în pneumonii;
tahicardia în anemii.**

D. REACȚII REPARATIVE:

asigură restabilirea structurilor lezate și restabilirea homeostaziei organismului.

Exemple:

regenerarea plăgilor;

reparația ADN-ului afectat;

cicatrizarea ulcerului gastric.

II. REACȚII PATOLOGICE

A. REACȚII CALITATIV NEADECVATE:

**nu corespund caracterului
factorului patogen**

Exemple: dilatarea vaselor sanguine
periferice la temperaturi
joase (în intoxicația cu alcool).

B. REACȚII CANTITATIV NEADECVATE:

**Intensitatea reacției nu corespunde
forței factorului patogen:**

a. REACȚII HIPOERGICE

Exemplu: lipsa febrei în bolile infecțioase

b. REACȚII HIPERERGICE

**Exemplu: febra exagerat de înaltă
în bolile infecțioase**

STRUCTURA BOLII

- **Leziuni + Reacțiile organismului =**

Proces patologic

Procesul patologic este nucleul bolii

- **Proces patologic + Reacțiile organismului = Boala**

SANOGENEZA GENERALĂ:

- **știința despre legitățile restaurării homeostaziei organismului după acțiunea factorului patogen (însănătoșire)**

MECANISMELE SANOGENETICE PRIMARE

**reacțiile organismului de la momentul
acțiunii factorului nociv și până la
dereglarea homeostaziei**

- MECANISME PRIMARE ADAPTATIVE**
- MECANISME PRIMARE PROTECTIVE**
- MECANISME PRIMARE COMPENSATORII**

MECANISMELE SANOGENETICE SECUNDARE:

reacțiile organismului de la momentul dereglării homeostaziei și până la rezoluția bolii (însănătoșire sau moarte)

- **MECANISME PROTECTIVE**
- **MECANISME COMPENSATORII**
- **MECANISME TERMINALE**

Rezoluția bolii depinde de raportul dintre mecanismele patogenetice și sanogenetice.

Rezoluția bolii depinde de raportul dintre mecanismele patogenetice și sanogenetice.

Medicul prin tratamentul aplicat trebuie să atingă 2 ținte oportune:

- 1. Să atenueze până la anihilare evoluția procesului patologic.**
- 2. Să crească fezabilitatea proceselor sanogenetice.**



Medicina bazată pe dovezi Medicină personalizată



***„ Este mult mai important să știm ce persoană
are boala, decât boala pe care o are persoana ”***

Hippocrates (BC. 400)



Medicină personalizată



*Medicina personalizată este o practică emergentă a medicinei, care utilizează profilul genetic al unui individ, genderul, vârsta, caracterul constituțional, etc. pentru a ghida deciziile luate în ceea ce privește **prevenirea, diagnosticarea și tratamentul bolii.***

TANATOGENEZA

- **TANATOGENEZA** – mecanismele generale iminente morții organismului;
- **REANIMAREA ORGANISMULUI** - restaurarea funcțiilor organismului pierdute în procesul de murire; readucerea la viață a organismului bazată pe cunoașterea proceselor de murire.

LEZIUNI

CELULARE

LEZIUNEA CELULARĂ

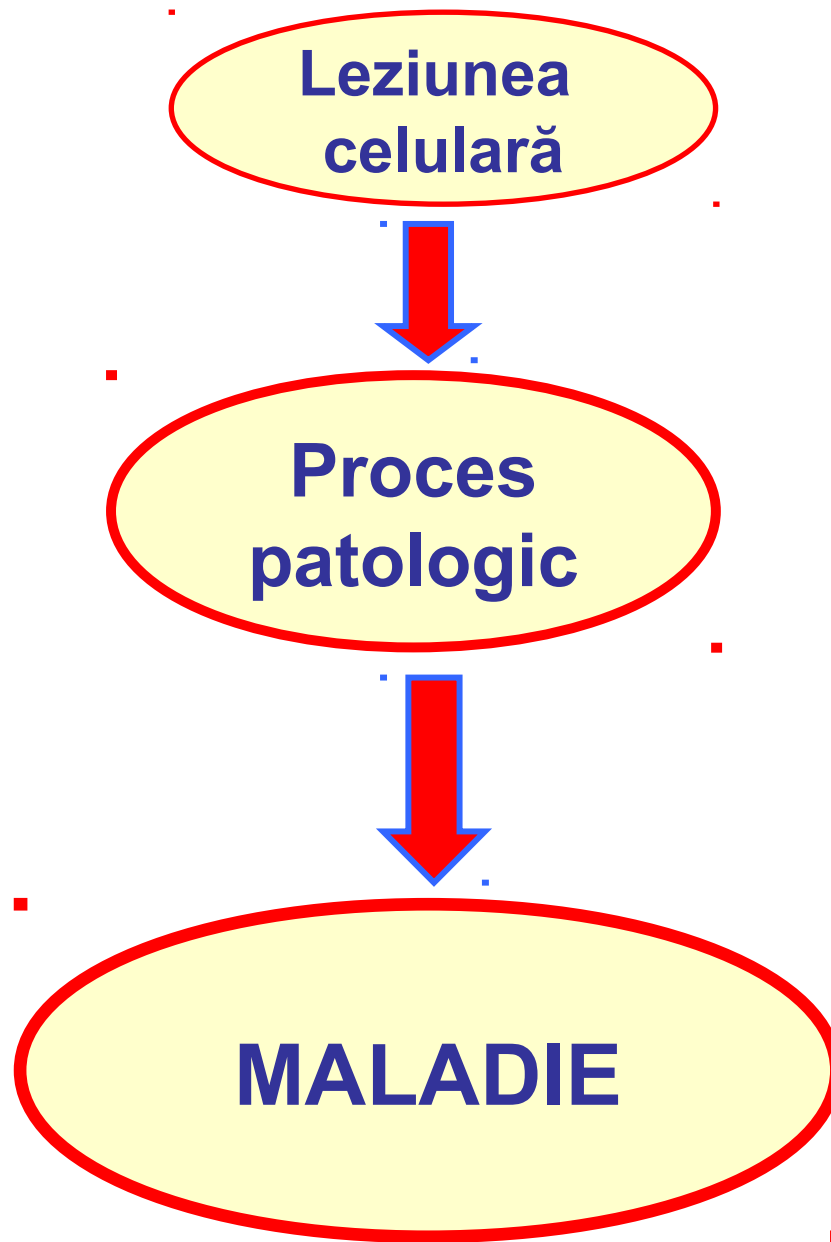
**Este modificarea persistentă a
homeostaziei celulei de ordin**

biochimic,

structural

și funcțional

**care nu se include în spectrul
modificărilor adaptive ale celulei**



CLASIFICAREA LEZIUNILOR CELULARE:

▶ După consecutivitatea apariției:

1. leziuni primare (provocate de acțiunea
nemijlocită a factorului nociv)

2. leziuni secundare
(provocate de leziunile primare).

▶ **După specificitate:**

- 1. leziuni specifice** (corespund calităților factorului nociv)
- 2. leziuni nespecifice** (au același caracter pentru toți factorii nocivi)

► **După reversibilitate:**

- 1. leziuni reversibile (celula revine la paternul normal după înlăturarea factorilor stresogeni)**
- 2. leziuni ireversibile (celula moare)**

► După localizare:

leziuni **membranare**

leziuni **mitocondriale**

leziuni **lizozomale**

leziuni ale **nucleului** (inclusiv leziuni
mutaționale)

leziuni ale **reticulului endoplasmatic și
aparaturii Golgi**

leziuni ale **citoscheletului**

**În relație cu structura celulară afectată
se disting:**

Membranopatii

Boli mitocondriale

Boli ale citoscheletului

Patologii ale nucleului (boli ereditare) etc.

Cauzele leziunilor celulare:

factori **mecanici** (traume mecanice)

factori **fizici** (combustii, congelare, electrocutare);

factori **osmotici** (citoliza);

radicali activi de oxigen (peroxidarea lipidelor, proteinelor);

factori **infecțioși** (afecțiuni bacteriale, virale);

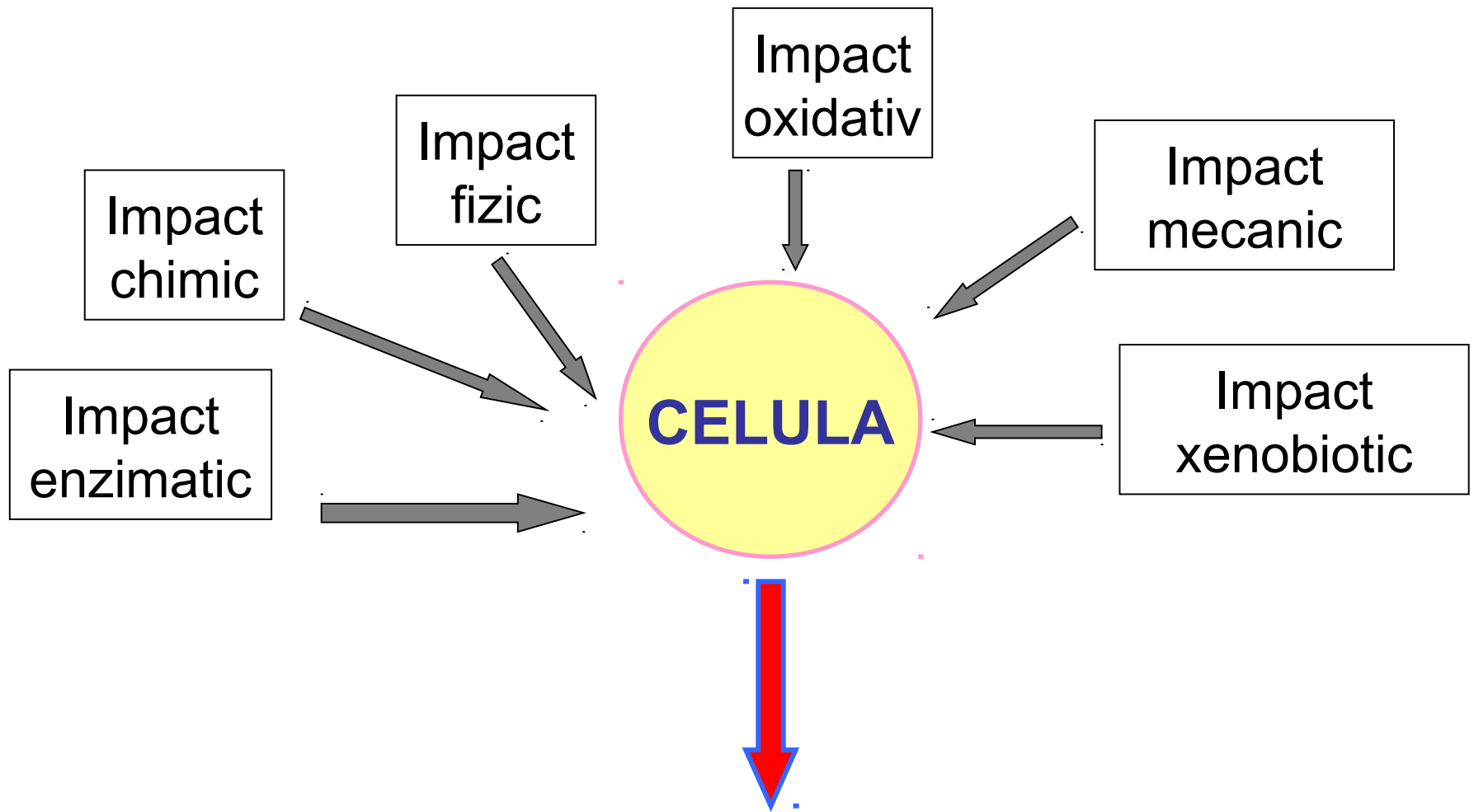
alergene (afecțiuni imunocitopatologice);

factori **chimici** (acizi, baze, toxine);

enzime endogene și exogene (leziuni enzimatice);

hipoxia (leziuni hipoxice);

dismetabolisme generale (**hiper- hipoglicemia, hiperlipidemia**);



Dezintegrarea membranei citoplasmatic

Consecințele dezintegrării citolemei:



Dereglarea funcției pompelor și canalelor membranare

**Pierderea potasiului intracelular –
tulburări electrofiziologice**

**Acumularea de sodiu intracelular –
hiperosmolaritate intracelulară,
gonflarea celulei,
citoliza osmogenă,
depolarizarea membranei.**

Acumularea de Ca^{2+} în hialoplasmă –

activarea enzimelor intracelulare:

ATP-azelor – scindarea ATP, carență de energie;

proteazelor – autoliza celulei;

fosfolipazelor – dezintegrarea membranelor celulare;

endonucleazelor – scindarea bazelor nucleotidice ale ADN-ului (elementul trigger al apoptozei).

Acumularea de Ca^{2+} în hialoplasmă



Stocarea excesivă a cationului în mitocondrii



Decuplarea oxidării-fosforilative

Periclitarea oxidării acizilor grași

Creșterea permeabilității membranei cristelor

Acumularea intracelulară de ioni de hidrogen

- ▶ acidoza celulară cu $\text{pH} < 6,0$
- ▶ inhibiția enzimelor glicolizei anaerobe
 - ▶ deficit de energie

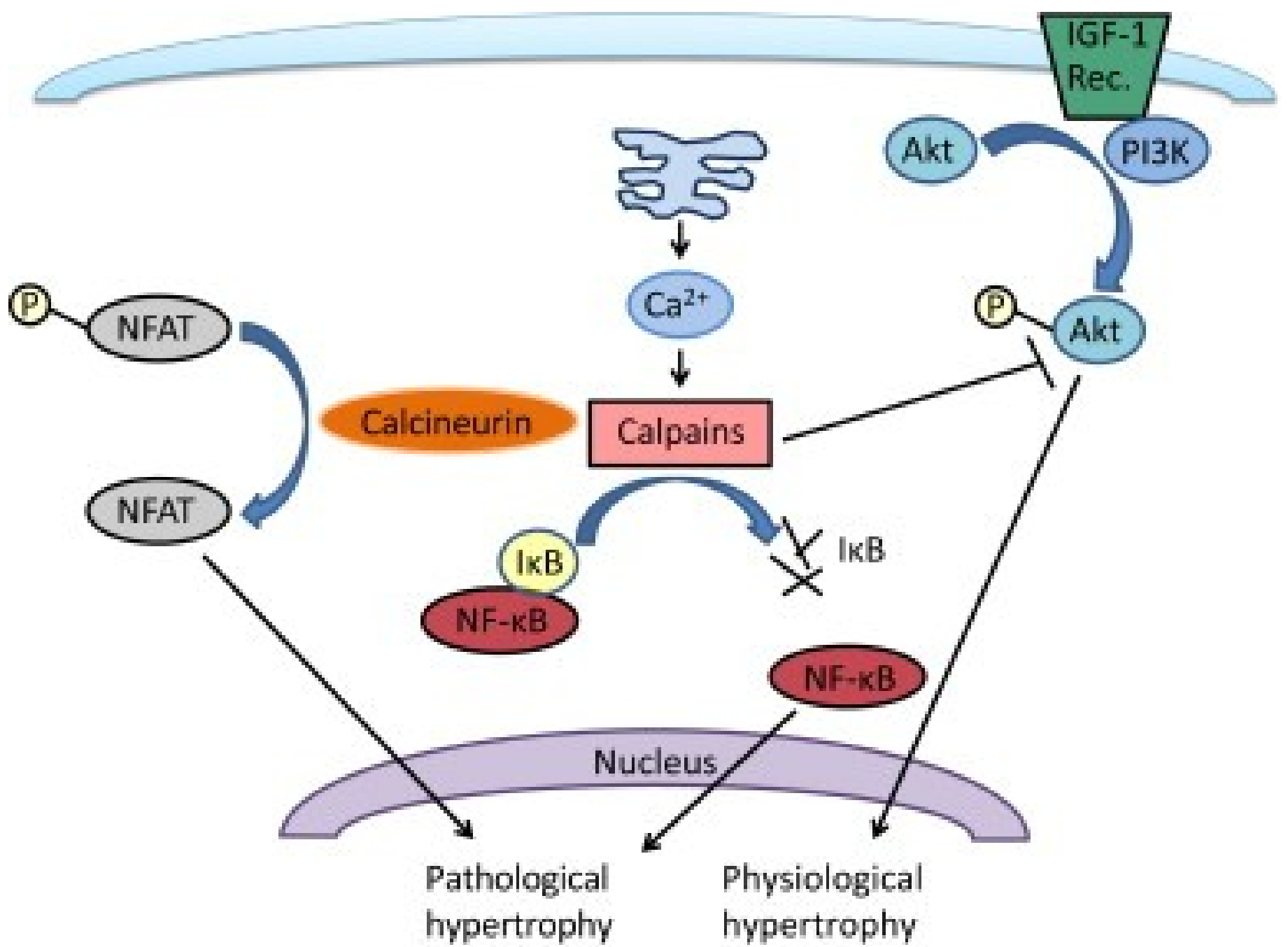
activarea enzimelor hidrolitice
lizozomale → autoliza celulei

Acidoza și excesul de Ca conduce la activarea calpainei – protează cisteinică care prin activitatea proteolitică conduce la:

- ▶ liza proteinelor citoscheletului celulei;
- ▶ labilizarea lizozomilor;
- ▶ activarea factorilor de transcripție în contiguitate cu acțiunea calcineurinei (fosfataza ce asigură procesul de defosforilare):
 1. NF-kappaB (factorul nuclear)
 2. NFAT (factorul nuclear al limfocitelor T activate).

Drept rezultat:

se activează diferite gene ale ADN-ului nuclear (genele hipertrofiei, inflamației, apoptozei, etc.)



**Micșorarea rezistenței electrice
a membranei citoplasmatică**



spargerea electrică a membranei



**afectarea propagării electrice prin
contact**

LEZIUNILE CITOSCHELETULUI

- **Componența:** microtubuli (20-25 nm)
microfilamente (15 nm)
filamente de actină și miozină
- **Funcțiile citoscheletului:**
 - menține forma celulei
 - organizarea citoplasmei
 - asigură translocarea organitelor

 - asigură motilitatea celulei
(chimiotactismul, migrarea celulelor,
fagocitoza, pinocitoza)

Leziunile citoscheletului:

- Imobilitatea **spermatozoizilor** (sterilitate masculină),
- Imobilitatea **cililor vibratili** (bronhoectazie),
- Imobilitatea **leucocitelor** (“leucocite leneșe”)
 - dereglarea fagocitozei
 - imunodeficiență nespecifică

Leziunile citoscheletului:

- Sistarea **mitozei** (nu se formează fusul mitotic)
- Modificarea formei eritrocitului (**sferocite**)
- Afectarea contractiei **celulelor endoteliale** în detrimentul schimbului de lichide și celule la nivelul sistemului de capilare

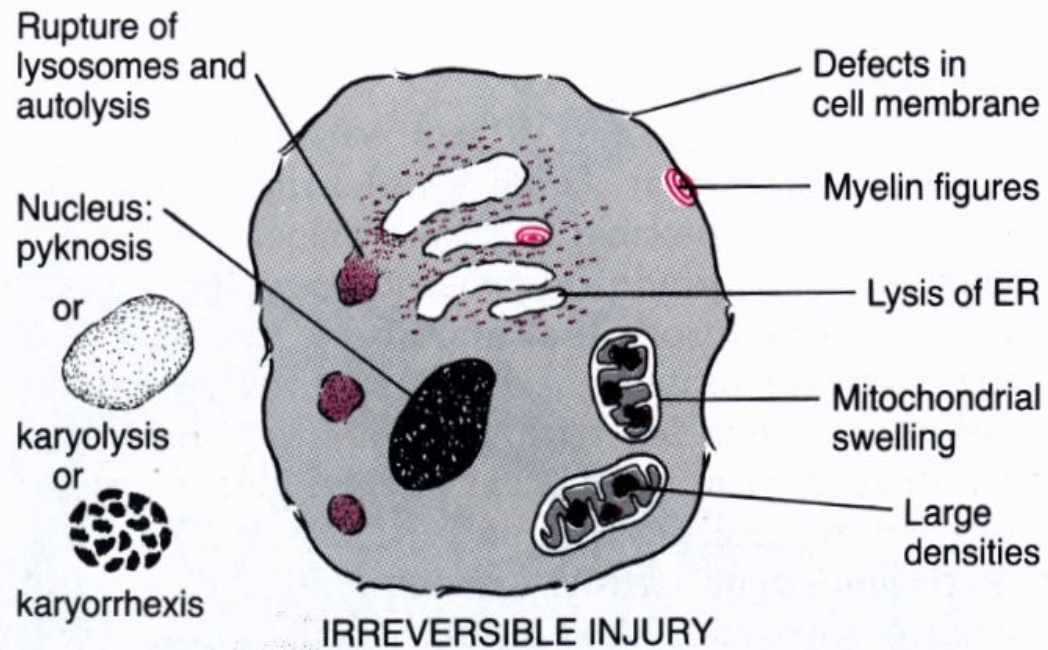
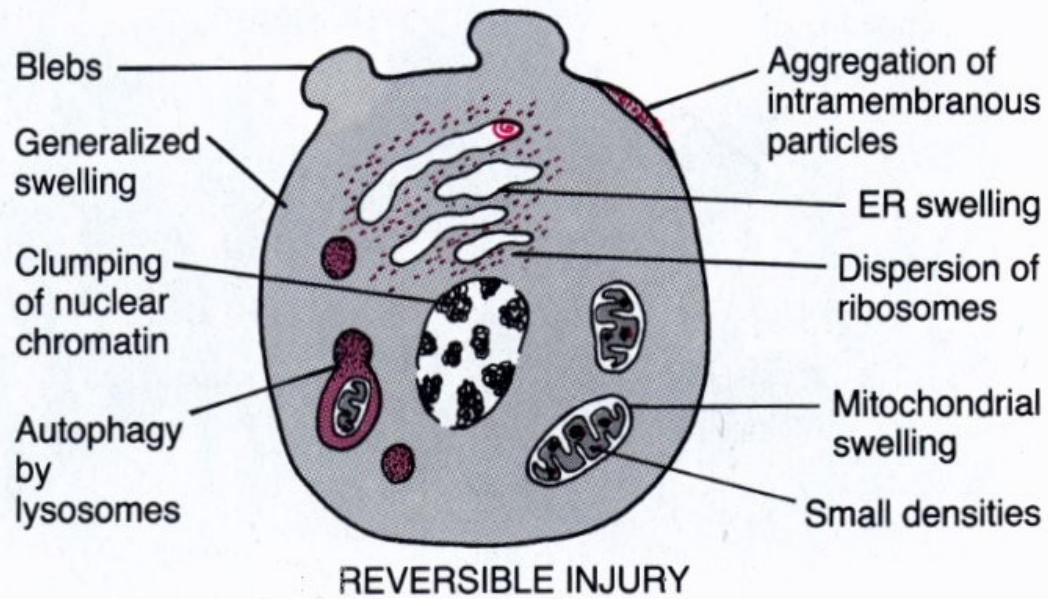
LEZIUNILE NUCLEULUI CELULEI

- **Cauzele** - factori fizici, chimici, biologici.
- **Manifestările morfologice și funcționale:**
 - **condensarea și marginlizarea cromatinei**
 - **cariopicnoza** (micșorarea și ratatinarea nucleelor cu condensarea cromatinei)
 - **cariorexis** (dezintegrarea nucleului celular în fragmente bazofile)
 - **carioliza** (dizolvarea nucleului și dispariția acestuia)

LEZIUNILE LIZOZOMILOR

- Destabilizarea membranei
- Labilizarea aparatului lizozomal (membrana nu mai poate asigura ermetizarea enzimelor active)
- leșirea hidrolazelor lizozomale (catepsinele, arilsulfatazele, lipazele etc.) în hialoplasmă

Efectul final ► AUTOLIZA CELULEI



LEZIUNILE MITOCONDRIILOR

- **Intumescența (umflarea) mitocondriilor.**
- **Acumularea de calciu și acizi grași.**
- **Decuplarea oxidării - fosforilării.**

LEZIUNILE MITOCONDRIILOR

- **Afectarea lanțului respirator și creșterea producției de radicali liberi de oxigen datorită blocării citocromoxidazelor și deficitului de coenzimă Q10.**

Efectul final:

deficit de energie și exces de radicali liberi de O₂

energy in the form of high-energy electrons



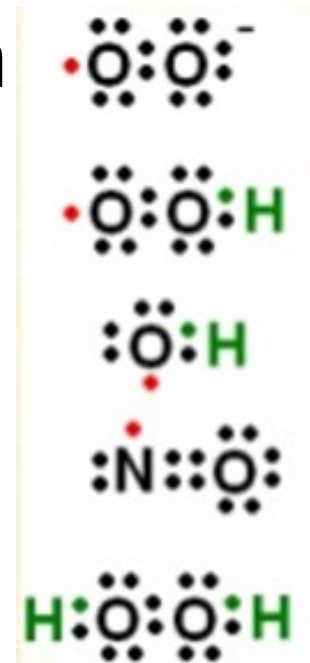
OXIDATIVE PHOSPHORYLATION
energy-conversion
processes in membrane



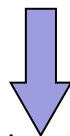
energy in the form of high-energy
phosphate bonds

Radicalii liberi de oxigen

- anionul superoxid (O_2^-)
- radicalul hidroxil (OH^-)
- peroxidul de hidrogen (H_2O_2)
- oxigenul singlet

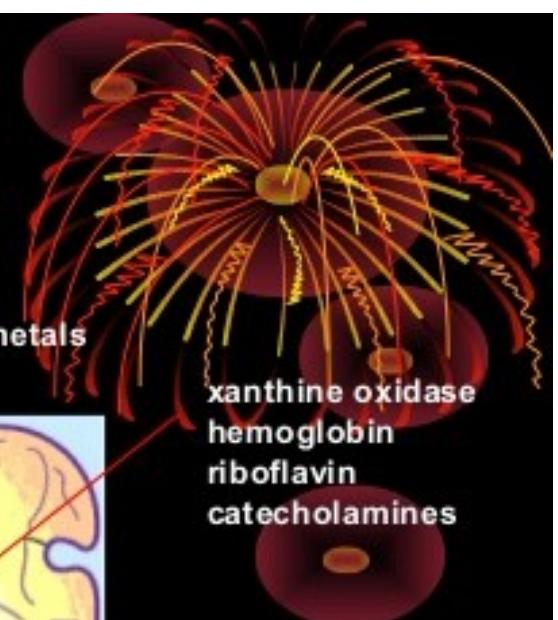


Instrument universal de leziune a celulei



- peroxidarea lipidelor din componența glicocalixului
- peroxidarea proteinelor intra- și extracelulare

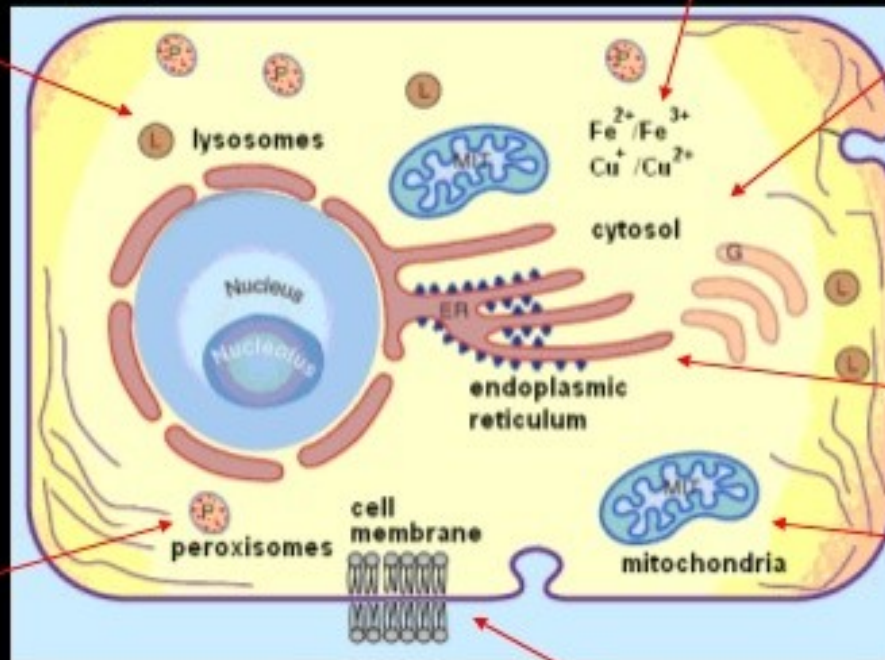
Cellular sources of ROS



myeloperoxidase
(oxidative burst: phagocytes)

transient metals

xanthine oxidase
hemoglobin
riboflavin
catecholamines



Cytochrome P450

electron
transport chain

oxidases
flavoproteins

lipid peroxidation
NADPH oxidase (oxidative burst: phagocytes)

Radicalii liberi de oxigen se formează continuu în cadrul:

- 1. Lanțului respirator, când preluarea electronului pierdut este afectată în baza incapacității reducătorilor (>80%).**
- 2. Reacției de metabolizare a adeninei și guaninei de către hipo- și xantinoxidază.**
- 3. Metabolizarea catecolaminelor.**
- 4. Activării NADPH-oxidazei membranare.**

Impactul radicalilor liberi de oxigen asupra celulei sau organelor ei se consemnează drept stres oxidativ:

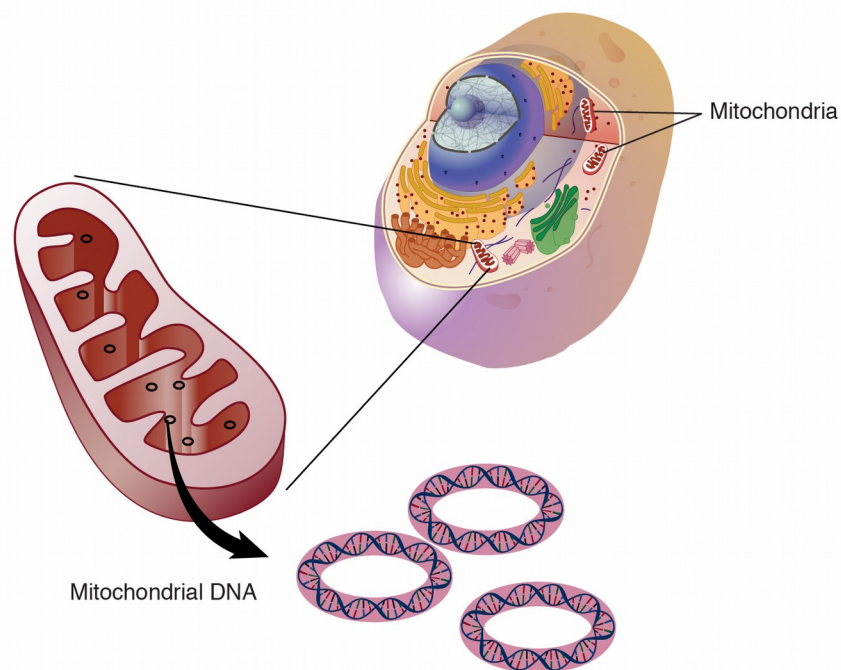
**Puterea stresului oxidativ este în raport direct cu
fezabilitatea sistemului antioxidant:**

- Catalaza**
- Superoxid-dismutaza**
- Sistemul glutathion-redox**
- Tioredoxina**
- Alpha-tocoferolii, vit. C, A**
- Coenzima Q10**

Leziunea ADN-ului mitocondrial:

un patern important al bolilor mitocondriale ereditare sau dobândite.

ADN-ul mitocondrial este mai vulnerabil decât ADN-ul nuclear (de circa 10 ori).



Leziunea ADN-ului mitocondrial:

Cauzele principale:

- 1. Accesul mult mai mare la radicalii liberi O₂.**
- 2. Prin sarcina negativă a cristelor se concentrează un număr mare de cationi (circa 1000 ori mai mare comparativ cu alte organite) în detrimentul menținerii echilibrului osmotic.**
- 3. Reducerea histonilor, proteinelor de protecție.**

Leziunea ADN-ului mitocondrial:

- 1. Crește notabil producția de radicali liberi de oxigen.**
- 2. Se impune prin afectarea metabolismului energetic.**
- 3. Devine o cauză a declanșării procesului neoplastic (e.g. carcinoma hepatică).**

Patern bioenergetic al cancerului – implicarea mitocondiilor

Afectarea sintezei de ATP



Acumularea lactatului și dezvoltarea acidozei



1. Inhibiția apoptozei și mitoza necontrolată
2. Activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare
3. Alterarea spațiului intercelular și apariția condițiilor pentru diseminarea procesului (metastazare)
4. Vasodilatarea care întreține creșterea tumorii

Stresul oxidativ și deficitul energetic sunt factorii de bază ai leziunii celulare în condițiile de ischemie și hipoxie.

Diferite celule au toleranță (rezistență) distinctă la acțiunea alterativă a ischemiei și hipoxiei.

Celula musculară a gambei rezistă 2-3 ore.

Cardiomiocitul moare în curs de 20-30 min.

Neuronii SNC (în special ai scoarței) mor pe o perioadă de la 5-6 min până la 12 min.

Impact asupra celulei



Rezistența celulei



Adaptarea celulei



**Leziune ireversibilă
reversibilă**



Moarte

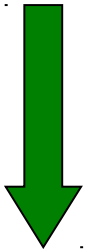


Leziune



Supraviețuire

Răspunsul celulei la acțiuni stresogene



**Reacții
adaptive și
compensatorii**



**Reacții
reparative**



**Reacții
protective**

I. REACȚIILE CELULARE ADAPTATIVE ȘI COMPENSATORII.

1. Mobilizarea moleculelor și organitelor „de rezervă”

2. Hiperactivitatea metabolică:

**sinteza c-AMP - activarea organitelor celulare
- intensificarea oxidării și sintezei de ATP –
crearea rezervelor intracelulare de substanțe
și energie - asigurarea reacțiilor celulare
compensatorii și reparative.**

REAȚIILE FIZIOLOGICE CELULARE

3. Hipertrofia adaptativă a organitelor
4. Hiperplazia mitocondriilor.
5. Atrofia adaptativă a unor organite

**Efectul final pozitiv -
„însănătoșirea” celulei;**

**la insuficiența reacțiilor fiziologice
– distrofie, apoptoză, necroză.**

II. REACȚII CELULARE REPARATIVE

1. regenerarea mitocondriilor

2. reparația ADN:

→ **clivarea** secvenței **lezate** din ADN

(endonucleazele);

→ **dezintegrarea** secvenței clivate de ADN

(exonucleazele);

→ **reconstrucția** secvenței normale de ADN

(ADN-polimerazele);

→ **inserarea** secvenței reconstruite în
molecula de ADN (ligazele).

II. REACȚII CELULARE REPARATIVE

**3. reparația plasmolemei –
reintegrarea fizico-chimică;**

„amputarea” membranei”;

**resinteza fosfolipidelor, colesterolului și
proteinelor
membranare.**

III. REACȚIILE CELULARE PROTECTIVE

Sistemele antioxidante

se activează la acțiunea prooxidanților:

-inflamația,

-fagocitoza,

-razele ionizante,

-hipoxia,

-hiperoxia,

-intoxicații

III. REACȚIILE CELULARE PROTECTIVE

2. Antioxidanții naturali :

alfa-tocoferolul

Vitamina A

Vitamina K

Vitamina Q (ubikinonul)

superoxiddismutaza

glutationperoxidaza

catalaza

selenul

globulinele fazei acute

ceruloplasmina, transferina

acidul ascorbic

3. Stabilizatorii membranei lizozomale –

(la acțiunea labilizatorilor membranei -
inanifiția, hipoxia, acidoza celulară,
micotoxine, endotoxine, cancerigene,
fosfolipaze, radicali liberi de oxigen)

- Stabilizatorii naturali:
 - glucocorticoizii**
 - colesterolul**
 - alfa-tocoferolul.**

4. Proteinele șocului termic

- **hsp 84-110 Kda:** mențin reacția de stres în diapazon fiziologic
- **hsp 70 Kda – șaperoane:**

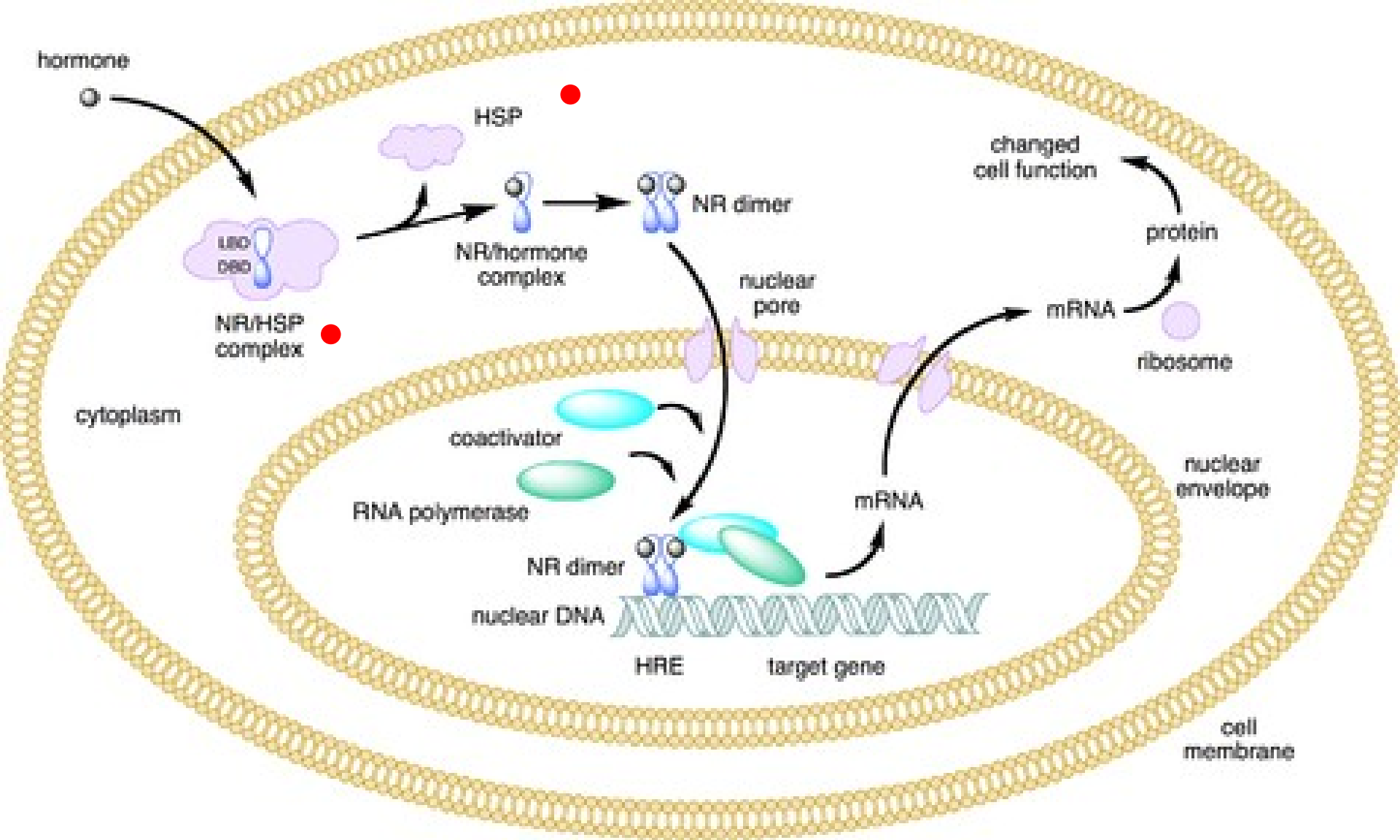
*foldingu*l proteinelor intracelulare:

formarea și menținerea structurii terțiare a proteinelor intracelulare

protejează de agregare și denaturare
proteinele sintetizate în ribozomi în calea lor
spre organitele de destinație

4. Proteinele șocului termic

- ▶ solubilizează proteinele intracelulare („șine moleculare”)
- ▶ induc liza proteinelor denaturate ireversibil
- ▶ induc resinteza proteinelor normale
- ▶ induc apoptoza în leziuni celulare ireversibile
- ▶ protejează nucleoproteidele de mutații
- ▶ stabilizează citoscheletul
- ▶ stopează mitoză celulelor afectate



Receptorul nuclear de tip 1 și proteina heat-shock

5. Genele imediate ale reacției reparative

Genele c-fos și c-jun (cr.14):

c-fos și c-jun → AP1 (adaptive protein) → factor de transcripție

→ În embriogeneză - reglatori ai proliferării și morții celulare.

→ În celule mature cu activitate proliferativă joasă sunt suprimate;

→ În țesuturile cu activitate mitotică permanentă (epidermă) c-fos este expresată permanent.

▶ În celulele mature se activează la leziuni celulare.

→ În neuroni c-fos este „gena morții” (apoptozei) și se activează în ischemie și boli degenerative.

5. Genele imediate ale reacției reparative

- **Genele MYC (c-myc, n-myc, l-myc) → cr.8**

**reglează multiplicarea celulară
(proto-oncogen)**

- **Genele nur-77**
- **în stres codifică receptorii steroizi
nucleari de tip 1**

6. Antioncogenele (supresorii tumorilor)

Anti-oncogena Rb (retinoblasoma)

**produce proteina p53 care
reglează stabilitatea genetică:**

**→ în caz de mutații oprește
ciclul mitotic în faza G1
→→ induce reparația greșelei
sau
declanșează apoptoza.**

7. Antigenul celulelor bătrâne (proteinele pistei III)

- **Proteina citoplasmatică** (canal ionic):
(în celulele tinere acest antigen este „ascuns”;
se expresează doar pe celulele bătrâne la
expirarea vieții ontogenetice);

**Antigenul expresat (“demascată”)
interacționează cu autoanticorpii naturali –
opsonizarea celulelor bătrâne, fagocitoza de
macrofage dotate cu receptori naturali**

► **moarte violentă programată**

8. Declanșarea răspunsului inflamator:

- **Componentele celulei bacteriene** (“PAMP – Pathogen-associated molecular pattern”): LPS, lipoproteine, acidul lipoteihoic, flagelina, acizii nucleiciprodușele dezintegrării celulare
- **Componentele celulelor umane** stresate, lezate, infectate sau transformate

“DAMP -damage-associated molecular pattern”:

proteinele șocului termic, fosfolipidele membranare etc.

9. Demararea apoptozei:

- **Factori patogeni**
- **Leziuni celulare ireversibile**
- **Mutații nonvitale**
- **Infectarea cu viruși -**

FIAT

LUX

**PROCESE
PATOLOGIE
TIPICE
CELULARE**

**reprezintă consecința incompetenței
sistemelor de control al homeostaziei celulei
în cadrul acțiunii factorilor de intensitate
întâlnită ce amenință supraviețuirea celulei:**

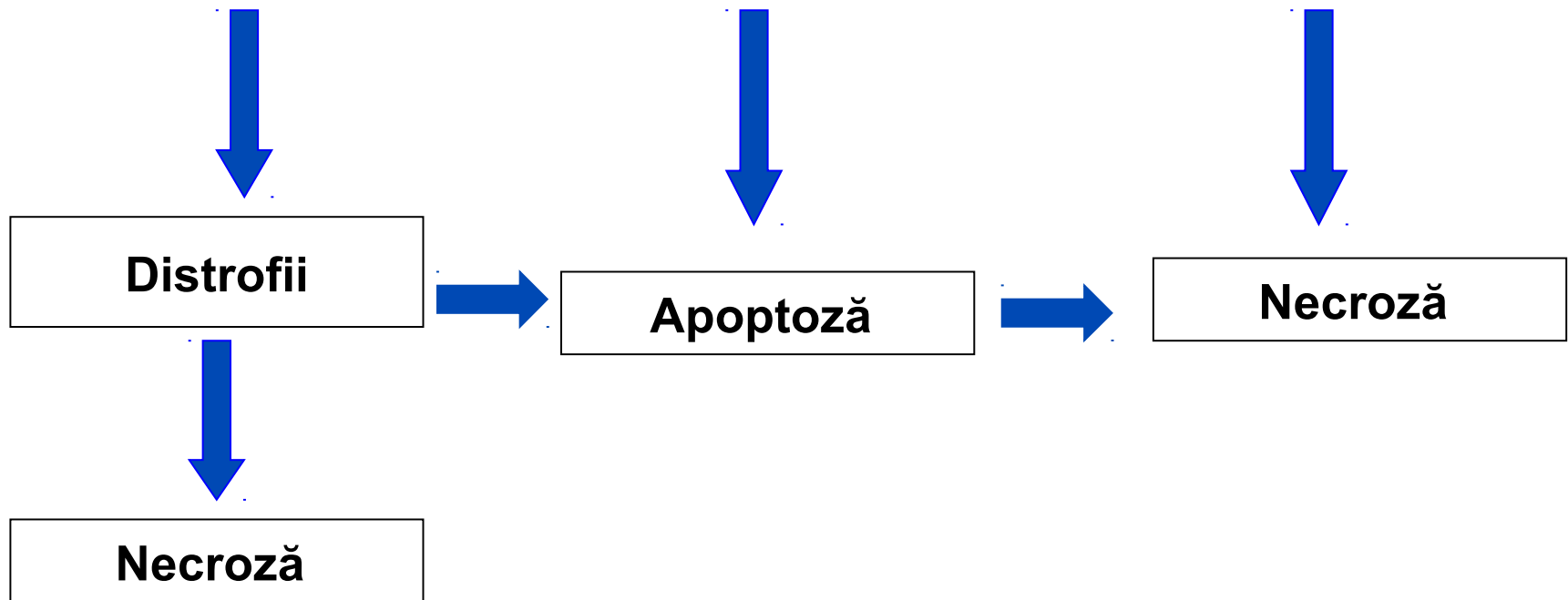
-distrofia

-apoptoza

-autofagia

-necroza

FACTORI ALTERATIVI ENDOGENI ȘI EXOGENI



DISTROFIA

(DISMETABOLISMELE)

**dereglări persistente ale metabolismului
celular sau ale matricei extracelulare (MEC)**



dereglări funcționale



modificări structurale

DISTROFIA

(DISMETABOLISMELE)

**Are la bază fenomenul de
acumulare excesivă sau de
deficit a diferitor
substanțe organice în celulă**

Paternal distrofiilor în patologie:

Distrofia hepatocitului (ficatului)

Distrofia cardiomiocitului (miocardului)

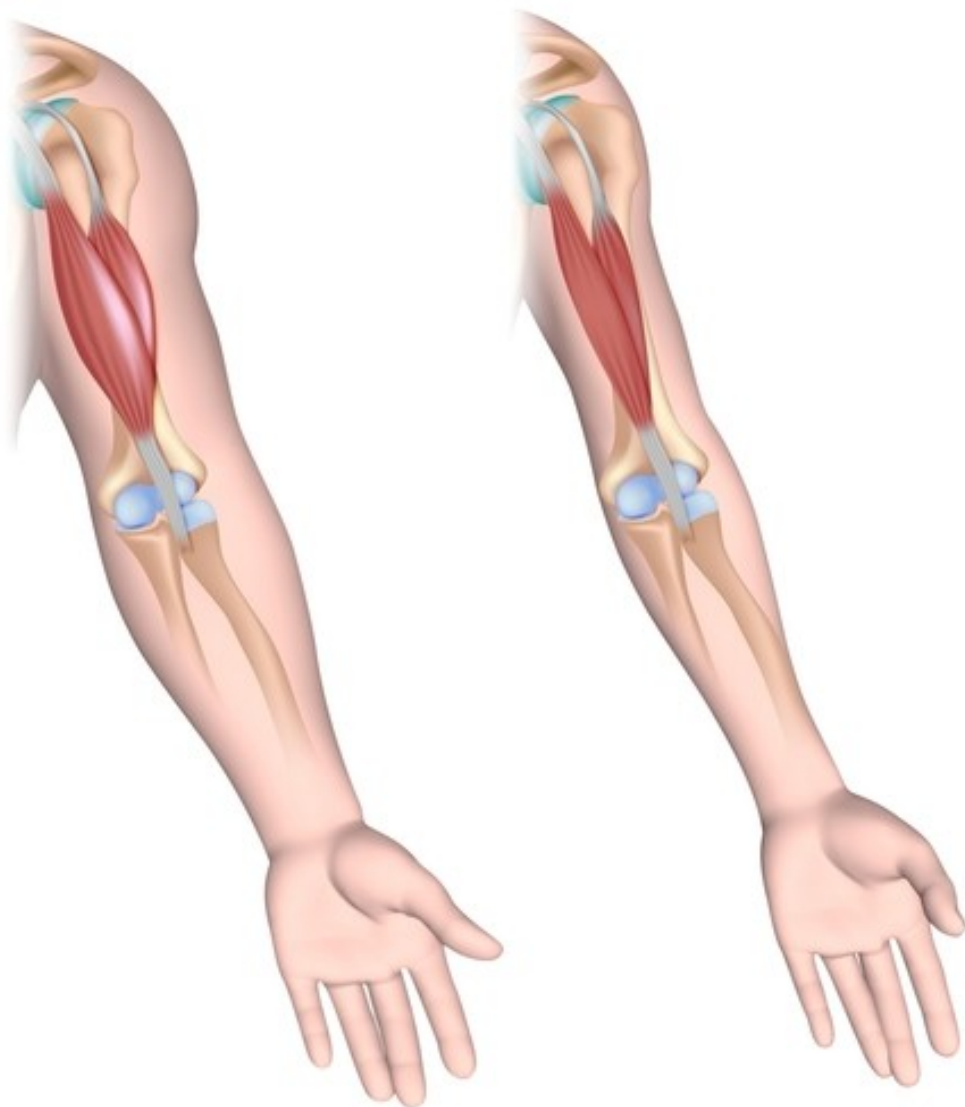
Distrofia nefrocitelor (rinichiului)

Distrofia gonadelor

Distrofia suprarenalelor etc.

Normal biceps

Muscular dystrophy



Distrofia mușchiului scheletic.

Deficit de distrofină.

Deficit de celule satelit (celule stem).

Deficit de mioblaste ce trebuie să repară injuriile musculare.

CLASIFICAREA DISTROFIILOR:

După etiologie:

- **distrofii congenitale**
(enzimopatii congenitale)

- **distrofii achiziționate**
(tulburări dobândite)

CLASIFICAREA DISTROFIILOR:

După metabolismul primordial afectat:

- distrofii lipidice
- distrofii glucidice
- distrofii proteice
- distrofii hidroelectrolitice
- distrofii mixte

ETIOLOGIA DISTROFIILOR:

- **Defecte ereditare** – enzimopatii congenitale
- **Leziunile celulare**
- **Dereglări primare** ale metabolismului celular
- **Dereglări primare** ale metabolismului **general** (dismetabolisme integrale)

PATOGENIA DISTROFIILOR:

- **Lipsa enzimelor intracelulare**
de ex., lipsa glucozo-6-fosfatazei →
imposibilitatea glicogenolizei →
acumularea de glicogen în hepatocite
(e.g. glicogenoze)

PATOGENIA DISTROFIILOR:

- **Defecte enzimaticе sau foldingul defectuos al proteinelor intracelulare (efectul redus al chaperonilor):**
 - **sinteza de proteine anormale**
 - **acumularea proteinelor periclitate structural și funcțional**

PATOGENIA DISTROFIILOR:

- **Radicalii liberi** (stres oxidativ)



leziuni celulare

inactivarea enzimelor

surplusul de substanțe nesolicitate



distrofii

PATOGENIA DISTROFIILOR:

- **Acumularea intracelulară a calciului**



activarea nesanționată a enzimelor



**degradarea componentelor celulare
(AMP, proteine, fosfolipide, acizi nucleici)**



distrofii

PATOGENIA DISTROFIILOR:

Acidoza intracelulară



inactivarea enzimelor citozolice



inhibiția reacțiilor anabolice



intensificarea catabolismului



DISTROFII

PATOGENIA DISTROFIILOR:

Mecanismul lizozomal



**destabilizarea (sau labilizarea)
membranei lizozomale**



**ieșirea în hialoplasmă a
enzimelor lizozomale**



autodigestia și autoliza parțială a celulei



DISTROFII

PATOGENIA DISTROFIILOR:

- **Surplusul de acizi grași:**

acidoza intracelulară;

formarea de peroxizi ai lipidelor

(e.g. dialdegida malonică);

destabilizarea membranelor biologice;

saponificarea cu cationii intracelulari;

decuplarea oxidării – fosforilării;

carență de energie;

▶ **Distrofii**

PATOGENIA DISTROFIILOR:

- **Surplusul de catecolamine:**
 - activarea funcției celulei
 - activarea lipolizei intracelulare
 - acumularea acizilor grași
 - acumularea ionilor de calciu
 - deficit energetic
 - activarea stresului oxidativ

▶ **Distrofii**

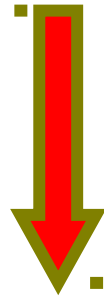
PATOGENIA DISTROFIILOR:

- Dereglarea proceselor de exocitoză privind eliminarea cataboliților
- activitatea slabă a arilsulfatazelor (A,B) lizozomale sau accesul insuficient al substratului la aceste enzime



acumularea intracelulară a lipofuscinei
(glicoproteină de ultraj pentru celulă și
marker al senescenței ei premature)

PATOGENIA DISTROFIILOR: PREZENȚA LIPOFUSCINEI



**Accelerează procesul de îmbătrânire a celulei
și
precondiționează dezvoltarea
DISTROFIILOR**

- **Avitaminoze**

- **Intoxicații**

inactivarea enzimelor →

acumularea de substanțe nesolicitate →

→ distrofii

Hipoxia generală

Hipoxia regională

- **Deficitul energetic**

→ **Compromiterea pompelor și sistemelor energo-dependente**

→ **Acumularea de substanțe nesolicitate**

▶ ▶ ▶ ▶ ▶ **Distrofii**

- **Modificările metabolice integrale**

**Hiperlipidemia - infiltrația (distrofia)
grasă sau cu grăsimi**

**Hipercolesterolemia -
aterogenitate**

**Galactozemia –
infiltrația cu galactoză și
produșii de degradare**

MANIFESTĂRILE DISTROFIILOR CELULARE:

Manifestările biochimice

- diminuarea activității enzimelor →
acumularea substanțelor nesolicitate
(proteine, glucide, lipide)
- denaturarea substanțelor intracelulare
- sinteza substanțelor anormale
- acumularea cataboliților
(corpi cetonici, acid uric)
- acumularea xenobioticilor

MANIFESTĂRILE DISTROFIILOR CELULARE:

- **Manifestările funcționale:**
diminuarea funcției celulei
- **Manifestările morfologice:**
depuneri intracelulare de substanțe native, substanțe modificate,
substanțe transformate și, respectiv,
leziunile
organitelor celulare.

CONSECINȚE FINALE

ale dismetabolismelor ireversibile

- ▶ **Apoptoza** moarte celulară reversibilă
- ▶ **Autofagie** moarte celulară reversibilă
- ▶ **Oncoză** moarte celulară reversibilă
- ▶ **Netoză** moarte celulară ireversibilă
- ▶ **Piroptoză** moarte celulară reversibilă
- ▶ **Necroza** moarte celulară ireversibilă

36

APOPTOZA

APOPTOZA

Moarte curată a celulei.

Din greacă:

**Frunzele cad și părăsesc
copacul.**

APOPTOZA

- **APOPTOZA**
 - moartea programată a celulei prin activarea mecanismului **genetic apoptogen**
- **OBIECTIVUL APOPTOZEI:**
 - menținerea homeostaziei celulare **cantitative și calitative.**

APOPTOZA

**Apoptoza a fost descoperită ca fenomen iminent
moții celulare (și opus fenomenului de
hiperplazie) în '1972 de către John Kerr și Alastair
Currie.**

Publicația în Nature.

În 2002 a fost oferit premiul Nobel:

*** Sydney Brenner**

*** John Sulston**

*** Robert Horvitz**

Proteina p53- molecula anului 2002

APOPTOZA

- 1. Fiziologică** – pentru menținerea unui număr adecvat de celule corespunzător cerințelor organului în dependență de vârstă și travaliul metabolic-funcțional.
- 2. Patologică** – indusă de acțiunea unor factori ce compromit homeostazia celulei și pun viața ei în pericol.

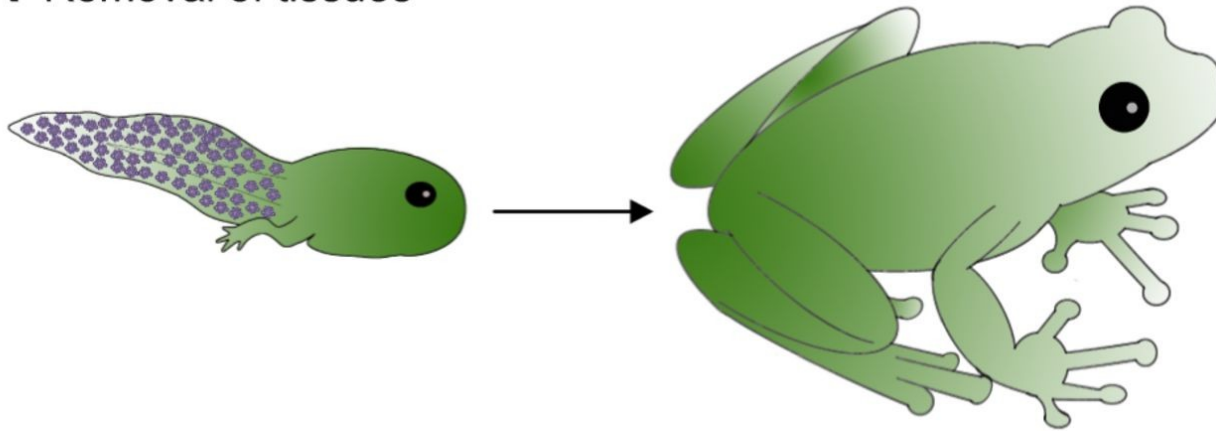
APOPTOZA

noțiuni generale

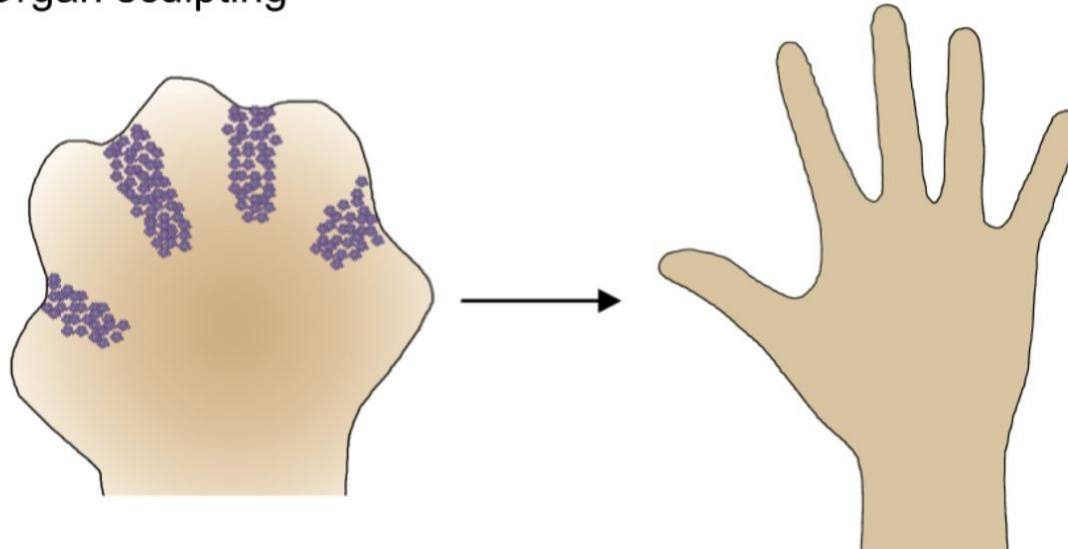
1. Durează de la 24 ore până la 72 de ore.
2. Se referă la un grup mic de celule.
3. Prin apoptoză nu se produce careva impact asupra celurilor vecine –
moarte curată.

Apoptoza fiziologică - embriogeneză

A Removal of tissues



B Organ sculpting



Key  Apoptotic cell

Apoptoza fiziologică

- Involuția țesuturilor hormon dependente.

Involuția glandei mamare după sistarea hrănirii la sân.

Apoptoza prostatei la castrare.

Apoptoza foliculelor ovariene în menopauză.

- Apoptoza neutrofilelor după eradicarea focarului inflamator-infecțios.
- Apoptoza limfocitelor hiper-reactive pentru a preveni procesul autoimun.
- Apoptoza limfocitelor areactive.

Apoptoza fiziologică

Hormonul masculin sintetizat de celulele Sertoli imature (ontogeneza intrauterină) induce apoptoza celulelor ductelor Muller.

Astfel se creează condițiile pentru dezvoltarea normală a fătului masculin, la prezența garniturii XY.

Apoptoza patologică

- Apoptoza celulelor cu leziuni ireversibile (injuriile ADN, foldingul periclitat al proteinelor citoplasmatiche).
- Apoptoza în cancer.
- Apoptoza în impact viral.
- Apoptoza în distrofiile celulare.
- Apoptoza în radiație.

APOPTOZA



**Proces
ireversibil**



**Proces
reversibil**

Decisiv este raportul dintre:

- sistemele antiapoptocice și proapoptotice**
- puterea stimulilor pro-apoptotici**
- capacitatea energetică a celulei**

HOMEOSTAZIA CELULARĂ CANTITATIVĂ

- **Se efectuează prin moartea celulelor normale, numărul cărora depășește necesitatea funcțională actuală**
- **(involuția post-partum a miometrului;**
- **a glandei mamare după lactație;**
- **involuția de vârstă a timusului;**
- **involuția mușchilor scheletului în imobilizarea corpului).**

HOMEOSTAZIA CELULARĂ CALITATIVĂ

Se efectuează prin:

- **eliminarea din populație a celulelor anormale și indizerabile la momentul actual în țesutul concret;**
- **celulelor cu leziuni ireversibile;**
- **celulelor cu mutații letale;**
- **celulelor cu defecte ireparabile;**
- **celulelor malignizate;**
- **celulelor infectate cu microbi și viruși.**

CAUZELE APOPTOZEI

SEMNALE APOPTOTICE POZITIVE

SEMNALE APOPTOTICE NEGATIVE

Semnale apoptogene pozitive:
leziuni celulare ireversibile,

celule cu mutații,
celule cu defecte,
celule malignizate,
celule infectate cu microbi și virusuri,
unii hormoni (ex. cortizolul)
deficit energetic
exces de TNF- α
exces de radicali liberi de oxigen

Semnalelor apoptogene negative: **(lipsa lor declanșează apoptoza)**

- 1. Factorii de creștere celulară,**
- 2. Hormonii tropi pentru anumite organe:**

ACTH – pentru corticosuprarenale;

TSH – pentru tiroidă;

androgenele – pentru prostată;

estrogenele – pentru endometriu;

prolactina – pentru glanda mamară

Androgeni



**Inhibiția apoptozei
celulelor prostatei**

- Androgeni





**Activația apoptozei
celulelor prostatei**

Androgeni



**Activația apoptozei
celulelor foliculului
ovarian**

Când celula decide să moară?

-  **Retragerea semnalelor negative**
-  **Acțiunea semnalelor pozitive**

Fazele apoptozei:

1. Inițiere sau declanșare (activarea caspazelor):

- 1.a. Calea intrinsecă
- 1.b. Calea extrinsecă

2. Faza de execuție (clivarea structurilor celulare de către caspazele activate).

Caspases

25

Caspases = Cysteiny l aspartate specific proteases

- A family of **intracellular cysteine proteases** that play a **pivotal role** in the initiation and execution of apoptosis.
- At least **14** different members of caspases in mammalian cells have been identified
- All are synthesized as **inactive proenzymes** (zymogen) with 32-56 kDa

CAUZELE APOPTOZEI

Factorii comuni de inducție a apoptozei:

- **Sistarea acțiunii factorilor de creștere**
- **Detașarea celulei de la matricea extracelulară**
- **Cortizolul**
- **Radiația**
- **Radicalii liberi de oxigen**
- **Virusurii**

- **Moarte celulară prin suicid**

- Semnale interne (apoptoză declanșată prin mecanism intrinsec)

- Semnale externe (apoptoză declanșată prin mecanism extrinsec)

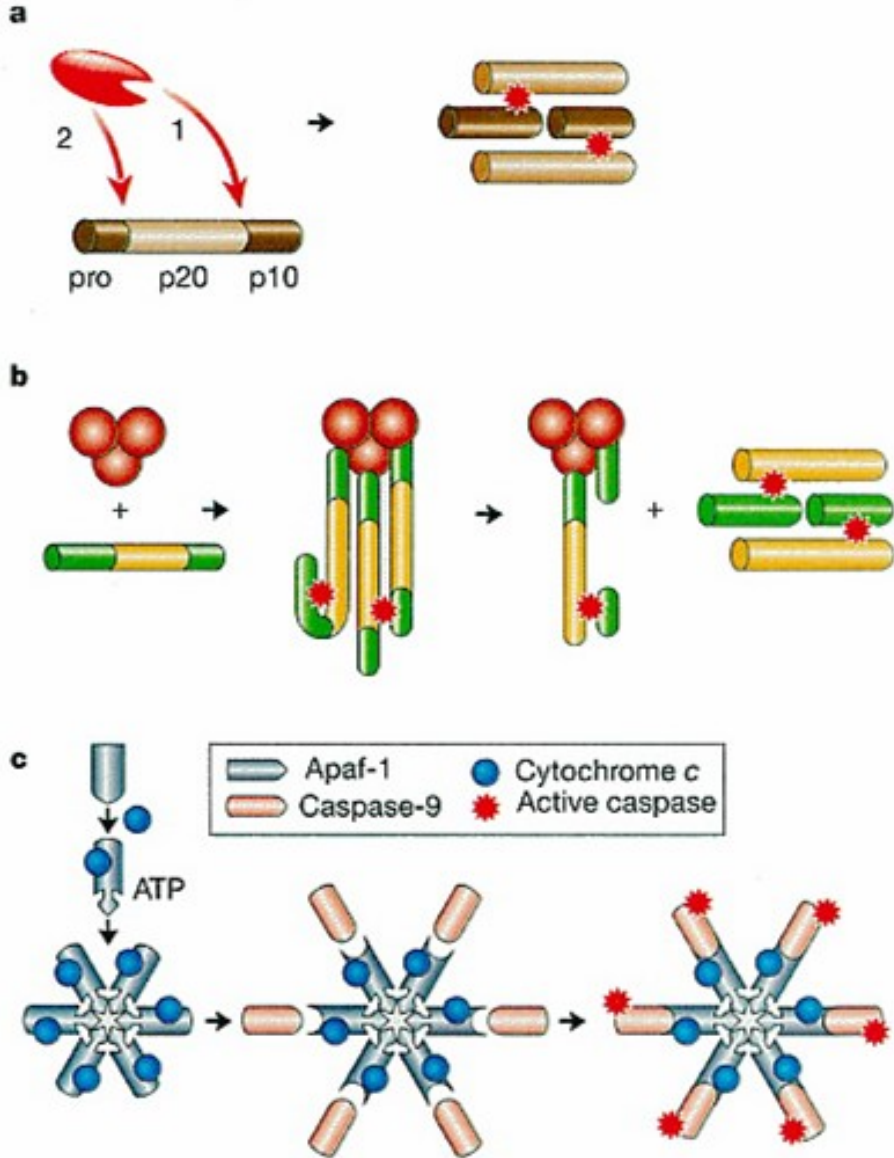
Caspazele – mediatorii apoptozei

Cysteine-dependent aspartate-directed proteases

Caspazele 1,2,8,9,10 – faza de inițiere

Caspazele 3,6,7 – faza de execuție

Mecanisme de activare a caspazelor



a. Clivarea proteolitică

e.g. pro-caspaza 3

b. Trimerizare + clivare

e.g. pro-caspaza 8

c. Autoactivarea

e.g. caspaza 9

Apoptoza intrinsecă

Factorul trigger
afectarea mitocondriilor
și carența de ATP

Activarea în cascadă
a caspazelor ce
rezultă în activarea
Caspazei 3

Mediată prin
citocromul c care iese
din mitocondrii grație
creșterii permeabilității

Activarea caspazei 9

Apoptoza intrinsecă

Citocromul c



Activarea Apaf1

**apoptosis activated
factor 1**

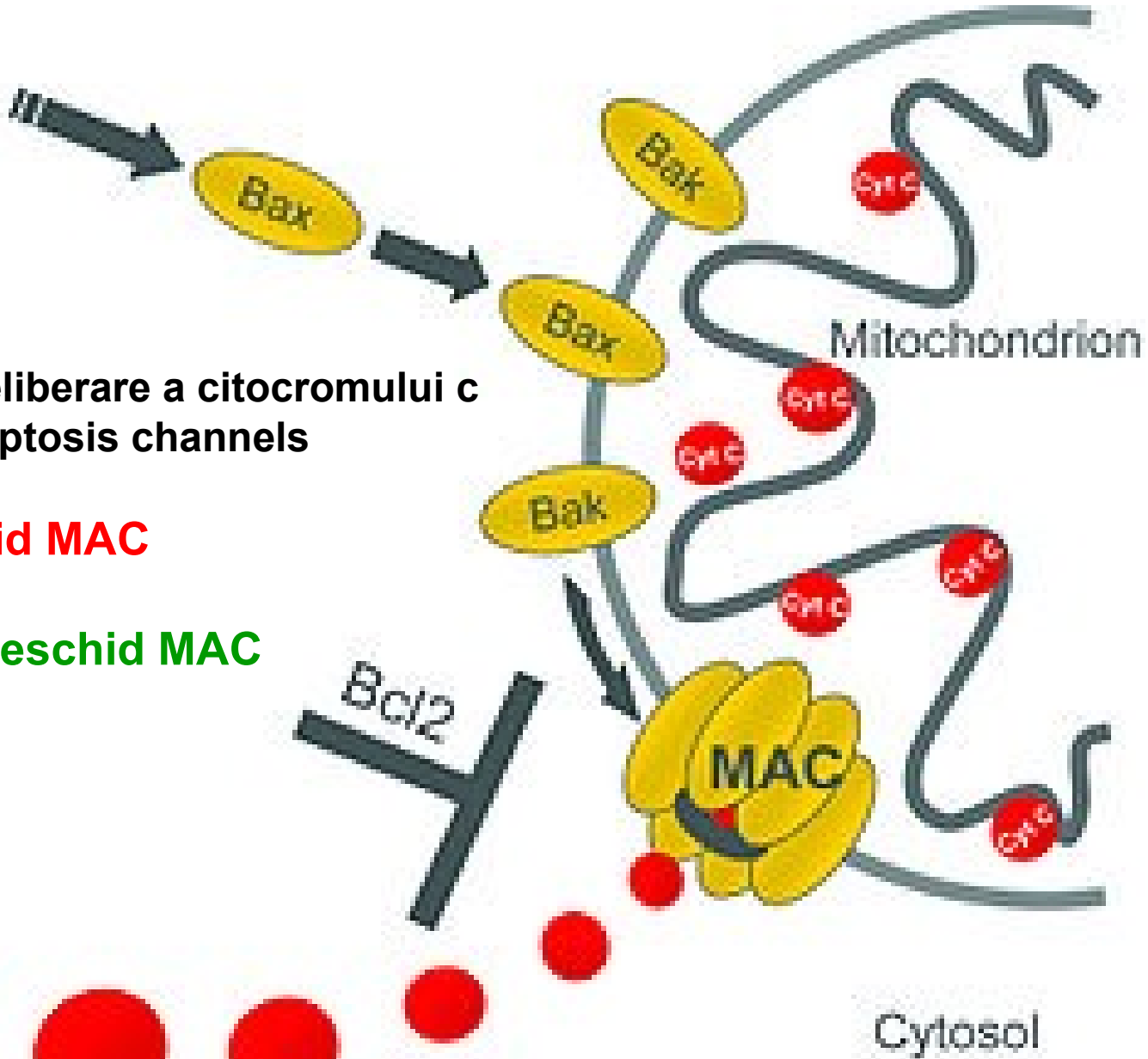


**Activarea
Caspazei 9**



**Apaf-1 + citocromul c
= apoptosoma**

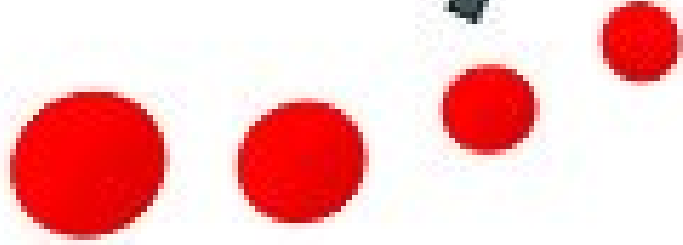
Apoptotic stimuli

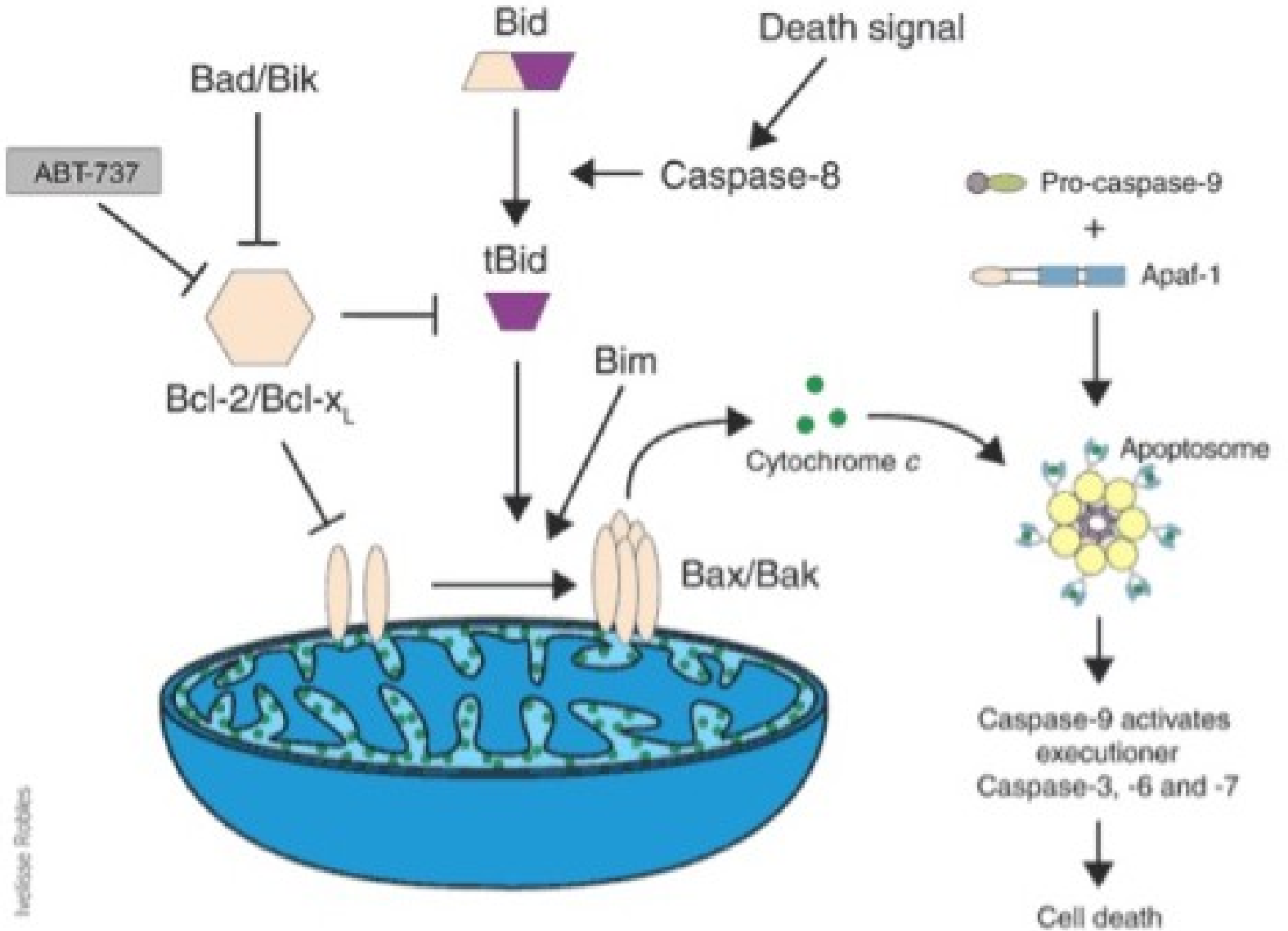


MAC - poarta de eliberare a citocromului c
mitochondrial apoptosis channels

Bcl2, Bcx – închid MAC

Bak, Bax Bid – deschid MAC





Apoptoza extrinsecă

Factorul trigger
principal – TNF-alpha

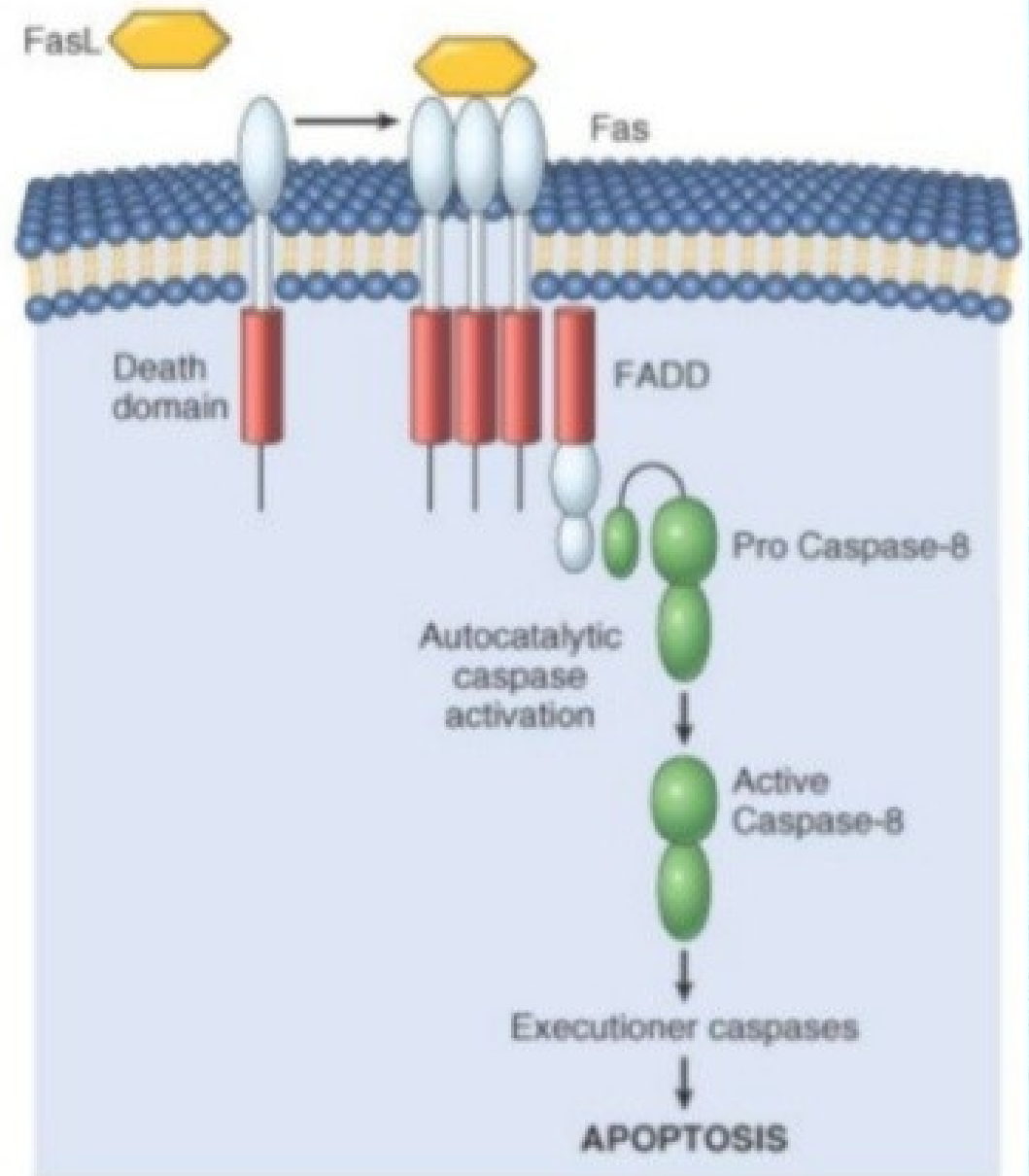
Mediată prin receptorii
Death de pe membrană
(familia receptorilor
TNF-alpha)
TNF-R și **Fas receptor**

Activarea
Caspazei 3
Programul
de execuție (C3,6,7)

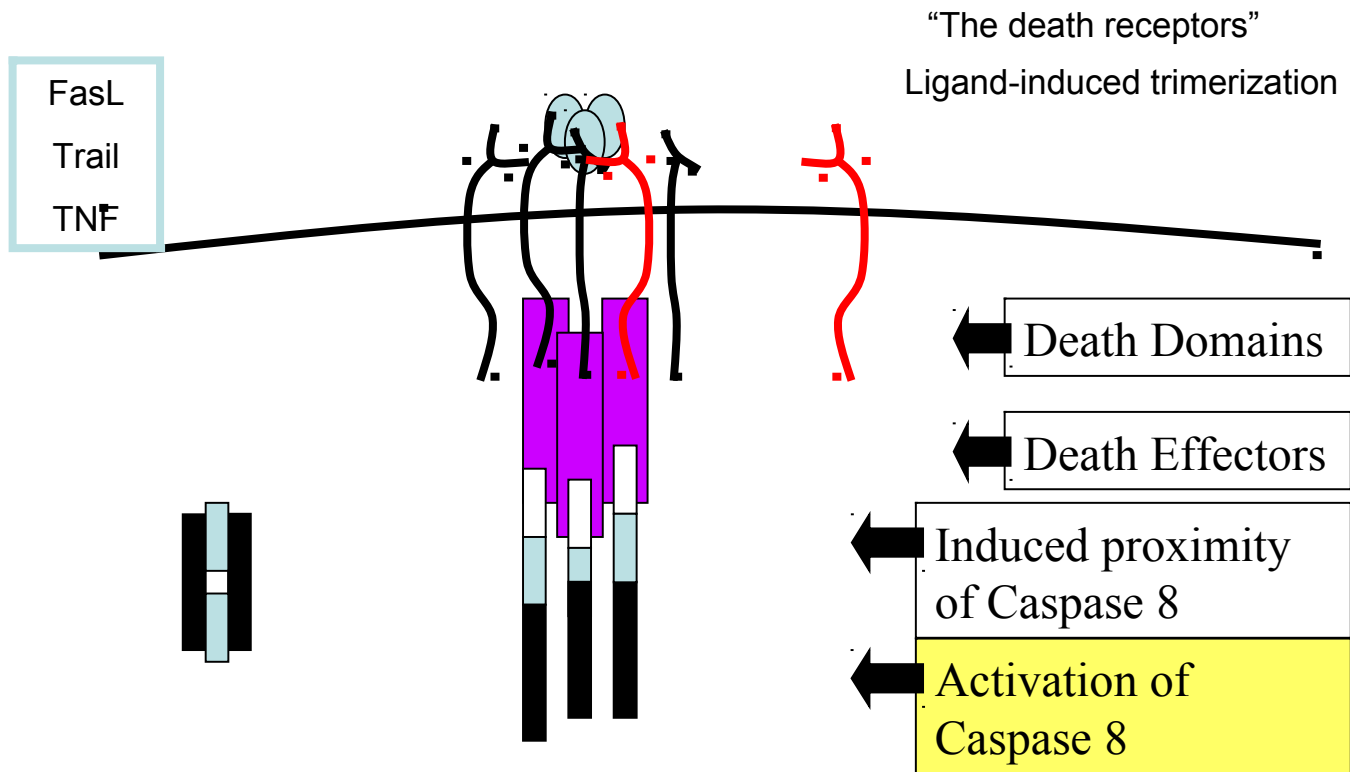
FADD –
Fas Associated Death Domain
Activarea caspazei 8

- Extrinsic pathway

The death receptor pathway



Ligand-induced cell death



Death receptorul din familia TNF-alpha este un receptor trans-membranar bogat la exterior în cisteină.

Partea citozolică se numește Death-Domain și conține circa 80 de aminoacizi.

Perechele ligand-receptor mai importante

**FasL/FasR (CD95) /FAS- fatty acid synthetase/
TNF- α /TNFR1,
Apo3L/DR3,
Apo2L/DR4
Apo2L/DR5**

Apoptoza extrinsecă

FLIP

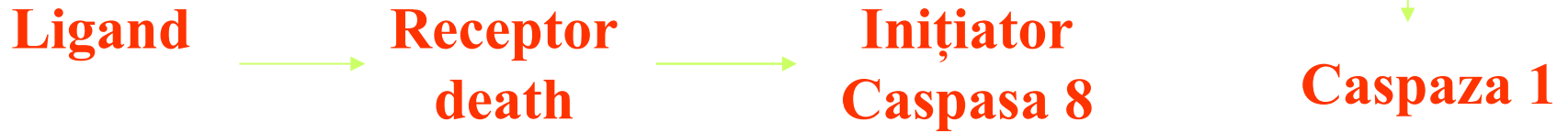
Inactivarea caspazei 8

Inhibiția apoptozei extrinseci deoarece micșorează permeabilitatea membranei Mit. și eliberarea citocromului c

Reducerea sau sistarea APOPTOZEI intrinseci

Apoptoză: Patogenie generală

“Calea extrinsecă”



“Calea intrinsecă”

Alterarea
mitochondrială

→ Ieșirea
Citocromului C

→ Inițiator
Caspase 9

→ Efector Caspasa 3 → Suicid → Fragmentarea ADN

Liza ADN

NK (natural killer)

Limfocitul T-citotoxic
CD8

Eliberează perforină

Celulă infectată
Celulă bătrână
Expresază glicanul-N
ca receptor CD337

APOPTOZĂ

Gr. B activează caspazele 1 și 10

Intrarea granzimelor
A și B

INTRINSIC PATHWAY

MITOCHONDRIA-MEDIATED

Intracellular stress

Genetic damage

Oxidative stress

High cytosolic stress

EXTRINSIC PATHWAY

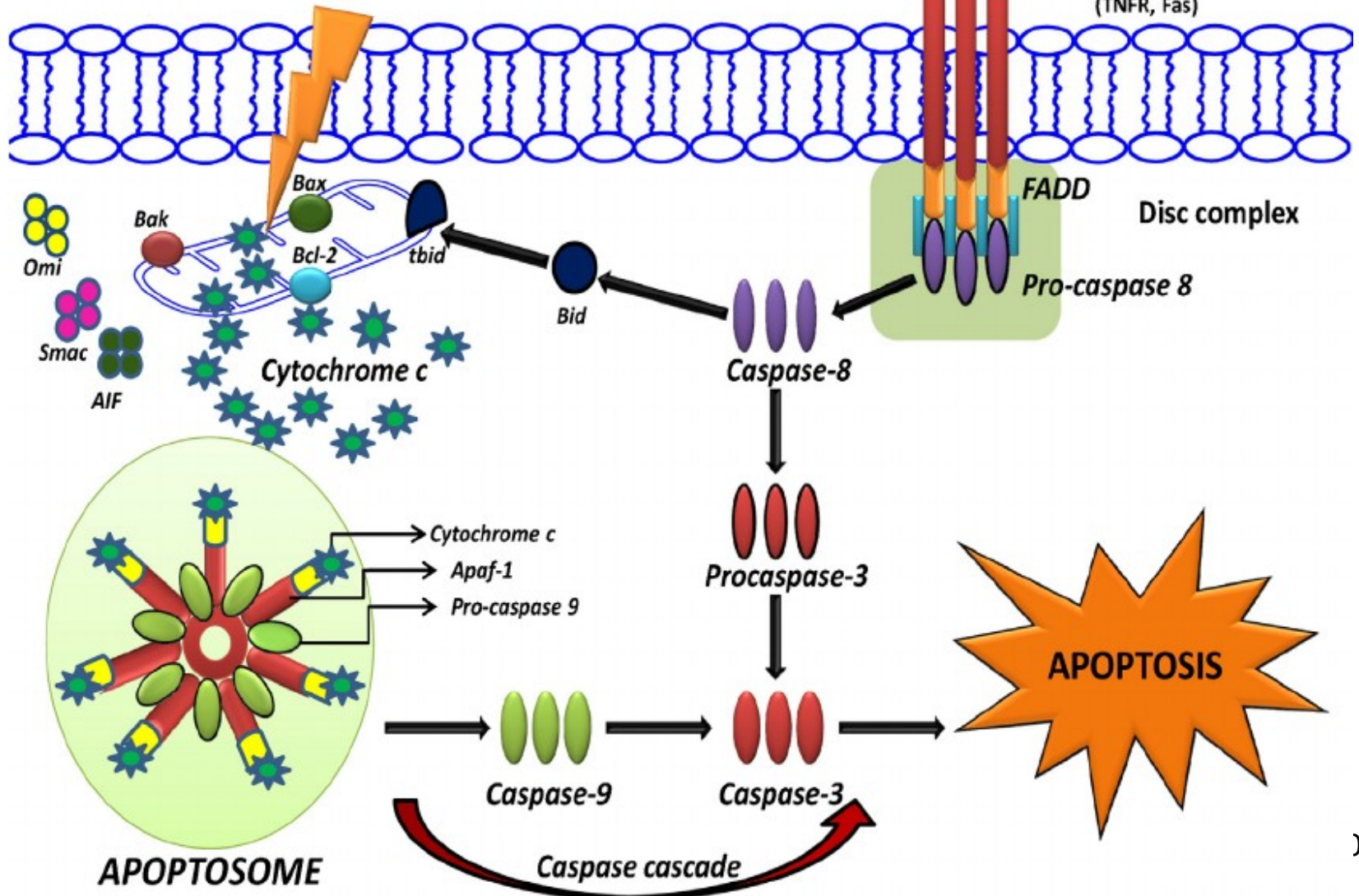
RECEPTOR-MEDIATED

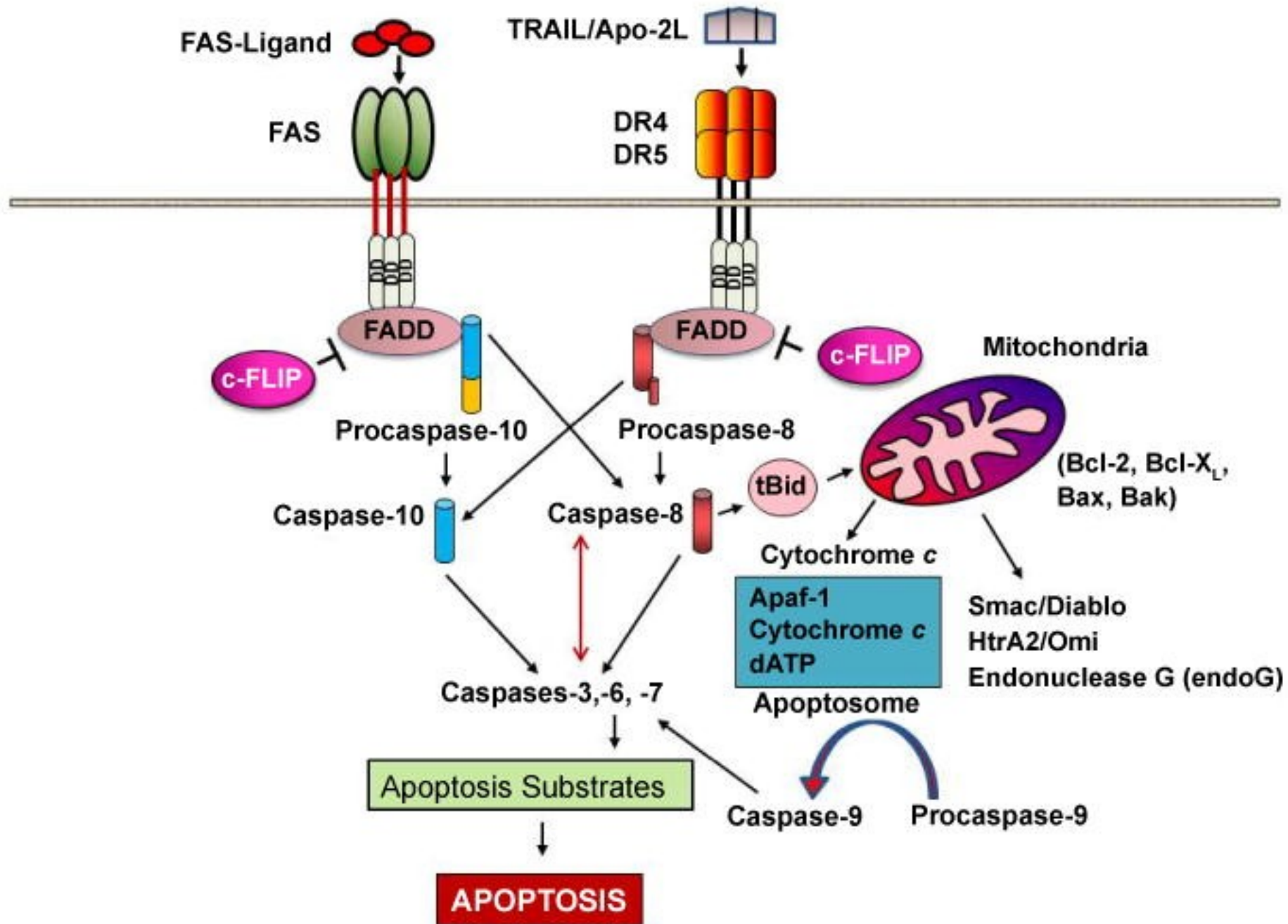
Death ligand

(CD95L, TRAIL, TNF- α)

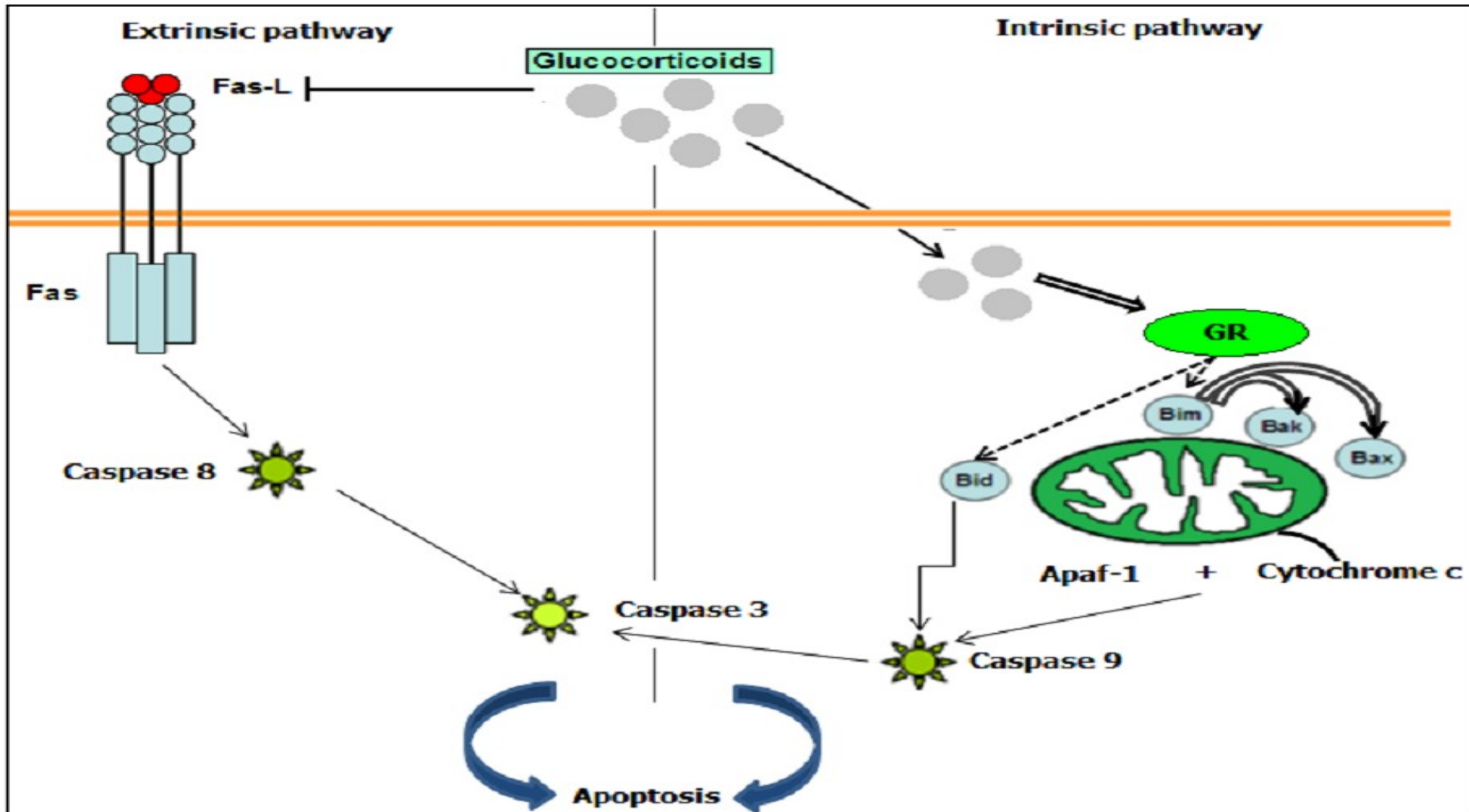
Death receptors

(TNFR, Fas)

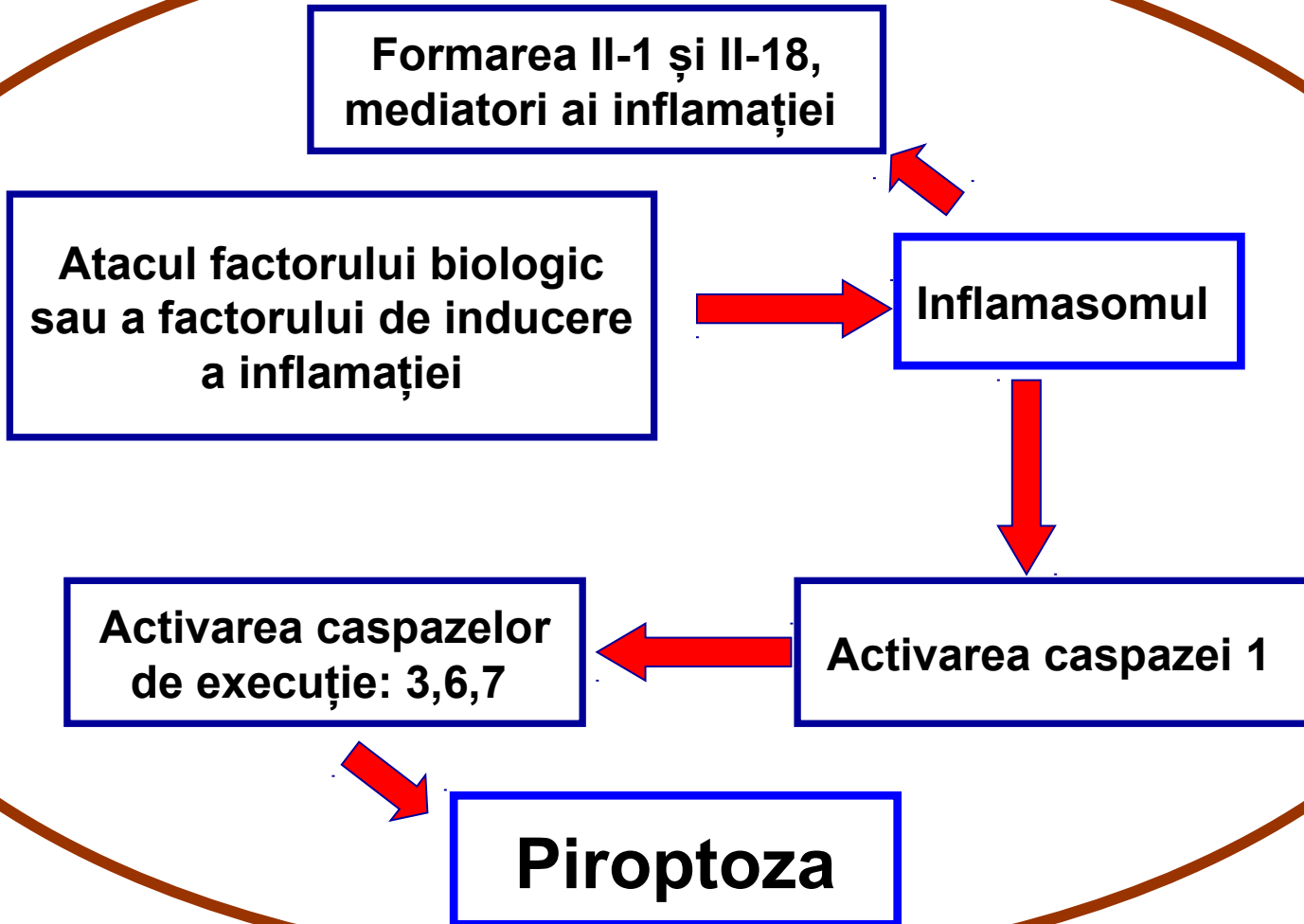




Cortizolul induce apoptoza (e.g. limfocitelor) prin declanșarea ambelor căi

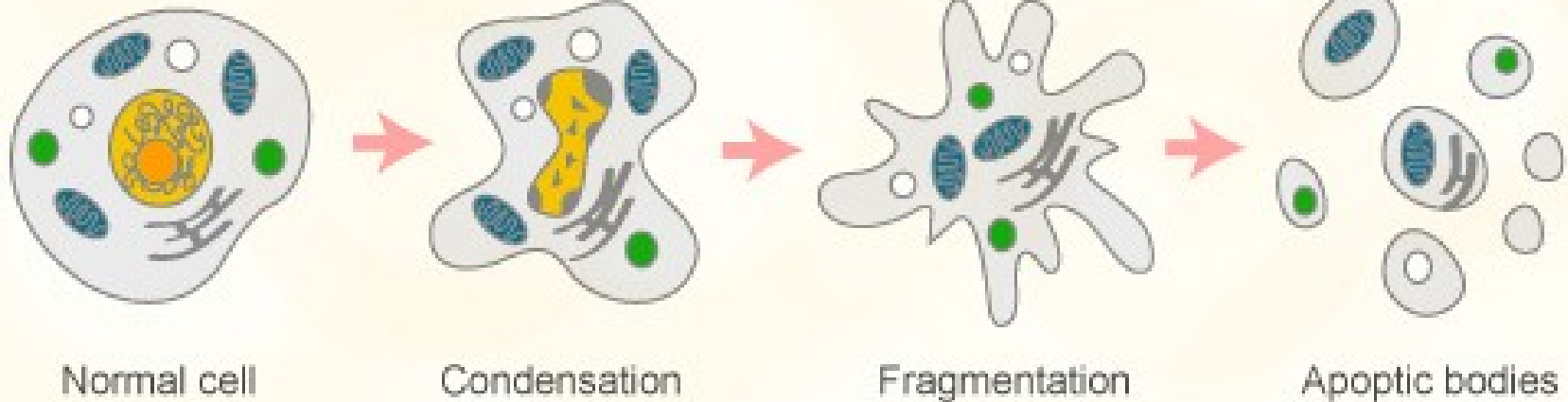


Impactul fatal inflamator/infecțios asupra celulei poate fi mediat prin apoptoză, denumită piroptoză



Apoptoza este o „moarte curată”.
Corpui apoptotici sunt fagocitați de către macrofage

Apoptosis

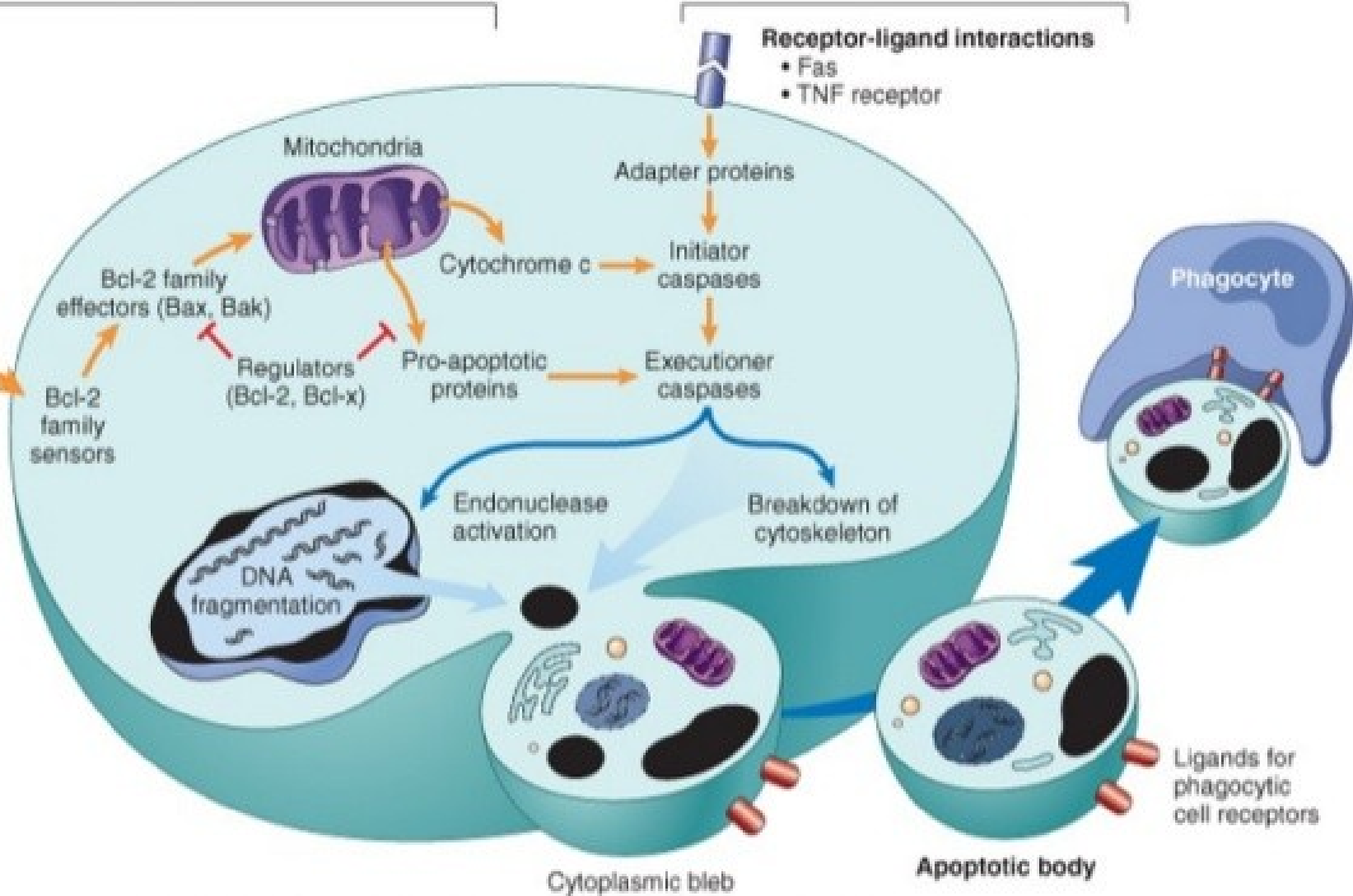


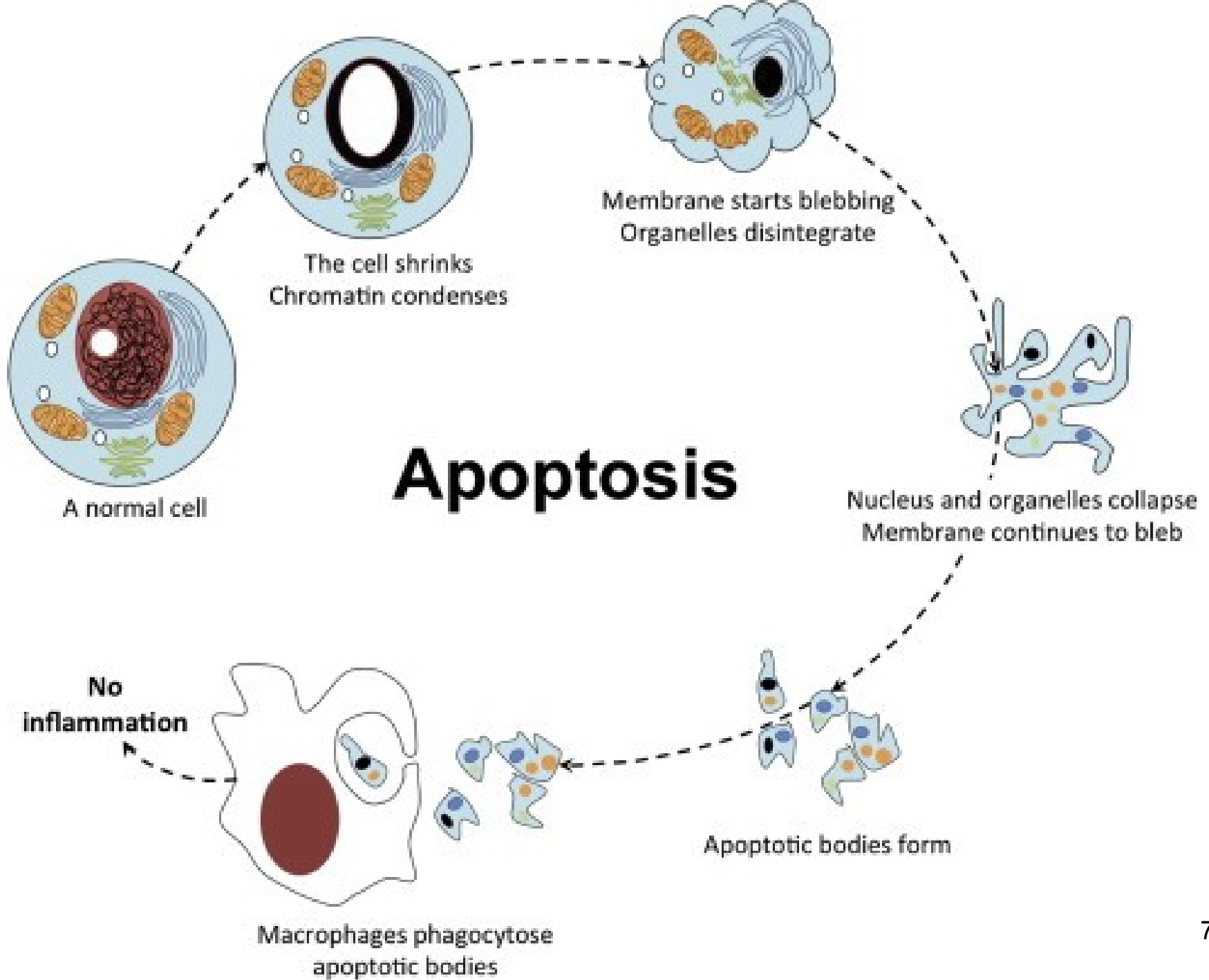
Macrofagele pot recunoaște celulele apoptotice și corpui apoptotici datorită expresiei pe membrană a unui receptor special – fosfatidilserina (glicoproteină).

MITOCHONDRIAL (INTRINSIC) PATHWAY

DEATH RECEPTOR (EXTRINSIC) PATHWAY

- Cell injury**
- Growth factor withdrawal
 - DNA damage (by radiation, toxins, free radicals)
 - Protein misfolding (ER stress)





Fosfatidilserina este expresată de celulele infectate cu virus, de celulele tumorale, de celulele cu leziuni ireversibile.

Flopaza – o enzimă membranară, care asigură expresia fosfatidilserinei prin transportul activ cu utilizarea ATP (translocarea) acestei glicoproteine din citozol prin glicocalix pe suprafața membranei externe.

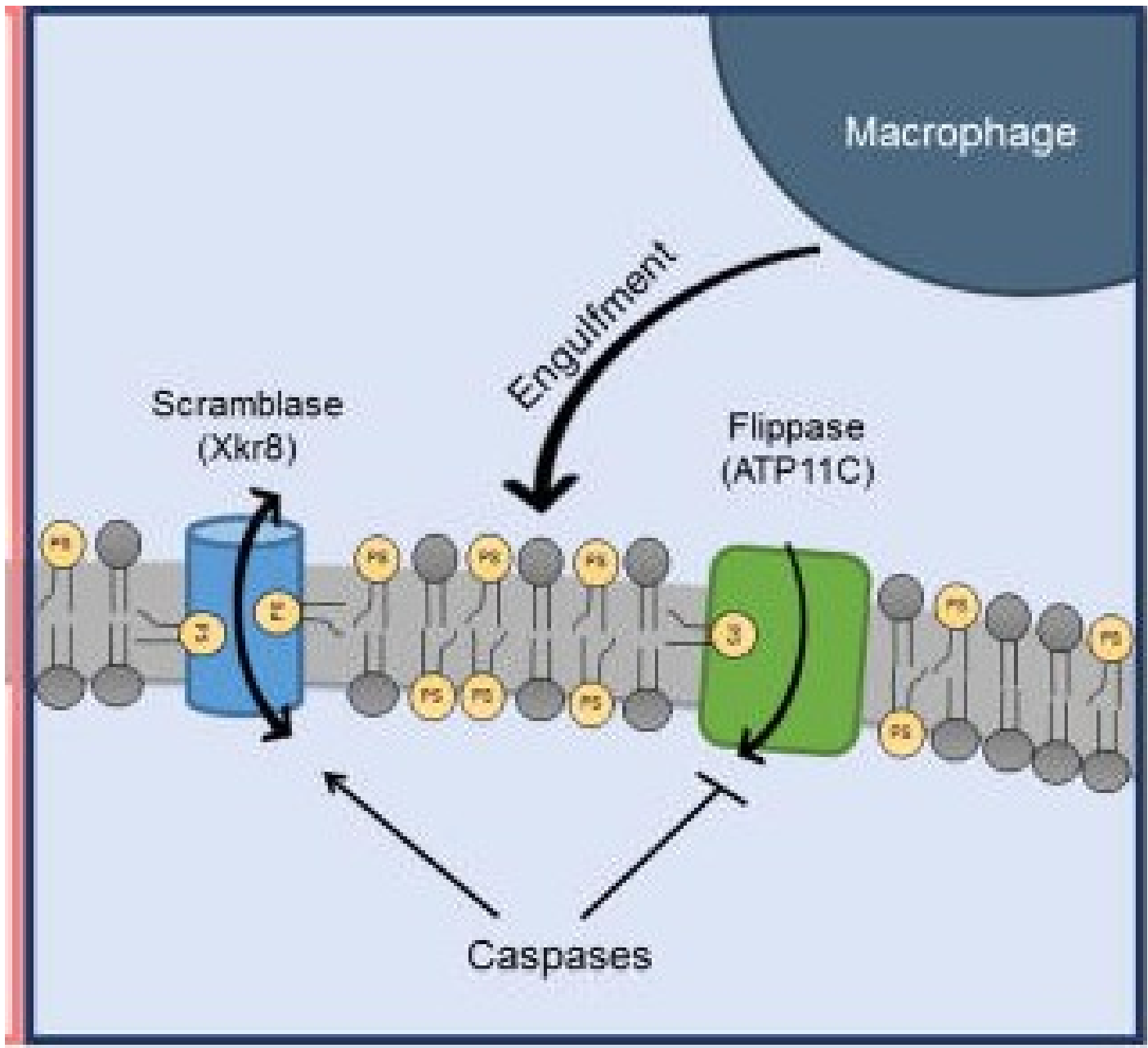
Astfel, flopaza menține efect pro-apoptotic.

Flipaza – o altă enzimă membranară asigură prin uz de ATP relația inversă: transportul fosfatidilserinei de pe suprafața membranei în partea citozolică.

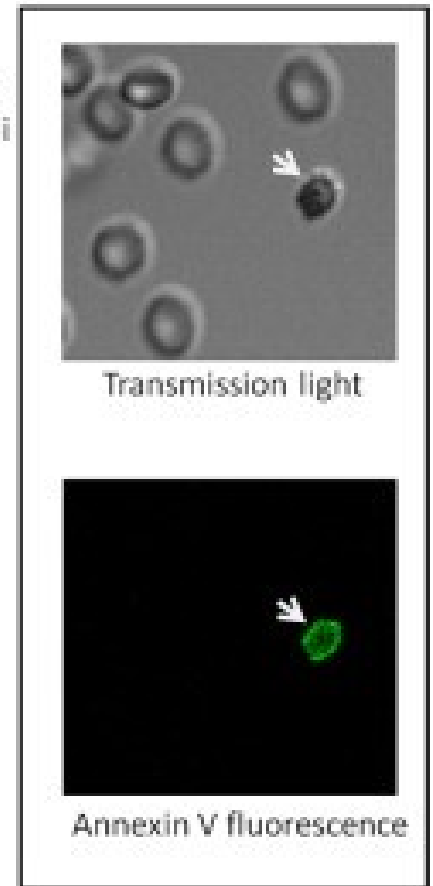
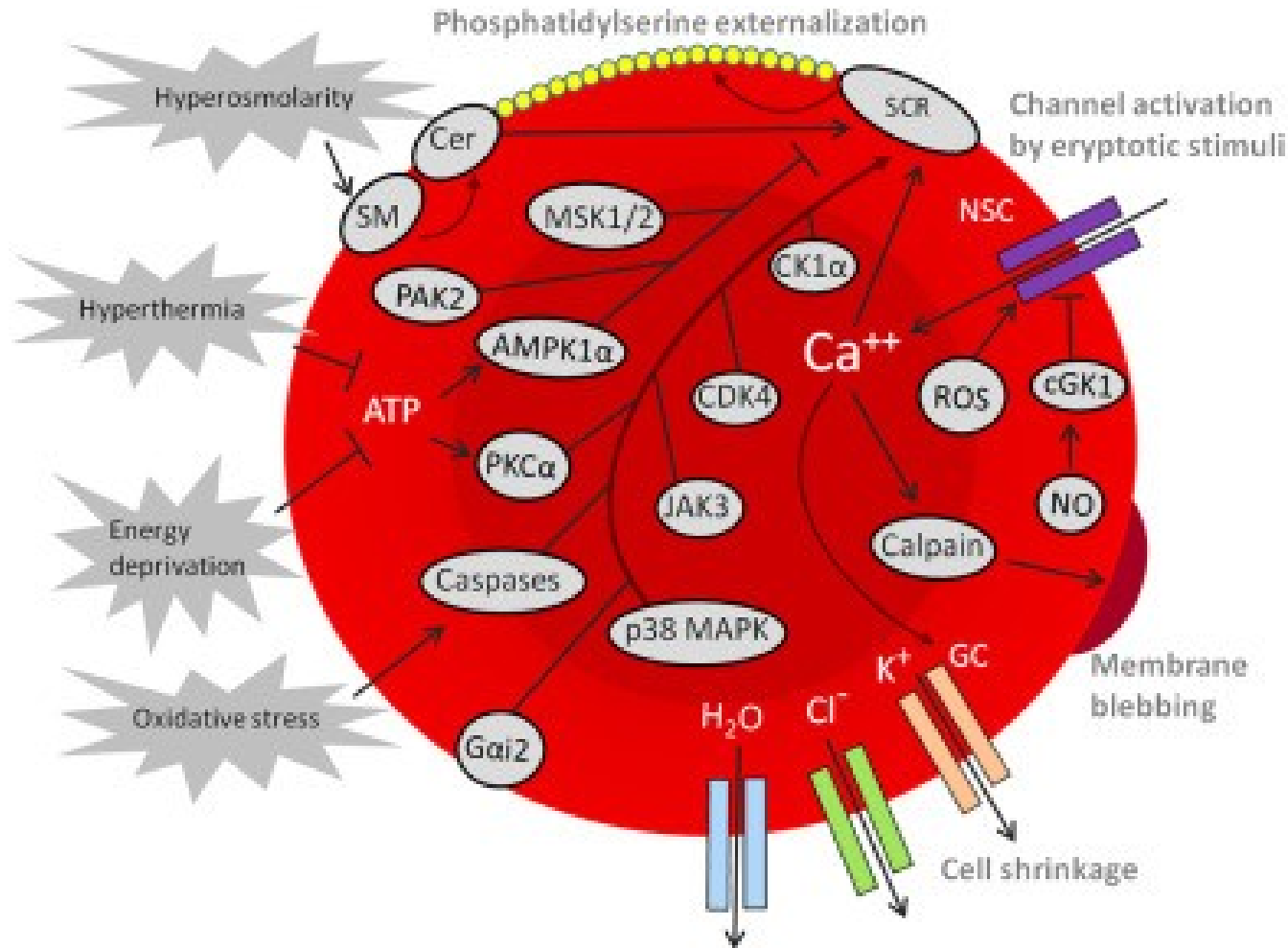
Astfel, flipaza menține efect anti-apoptotic.

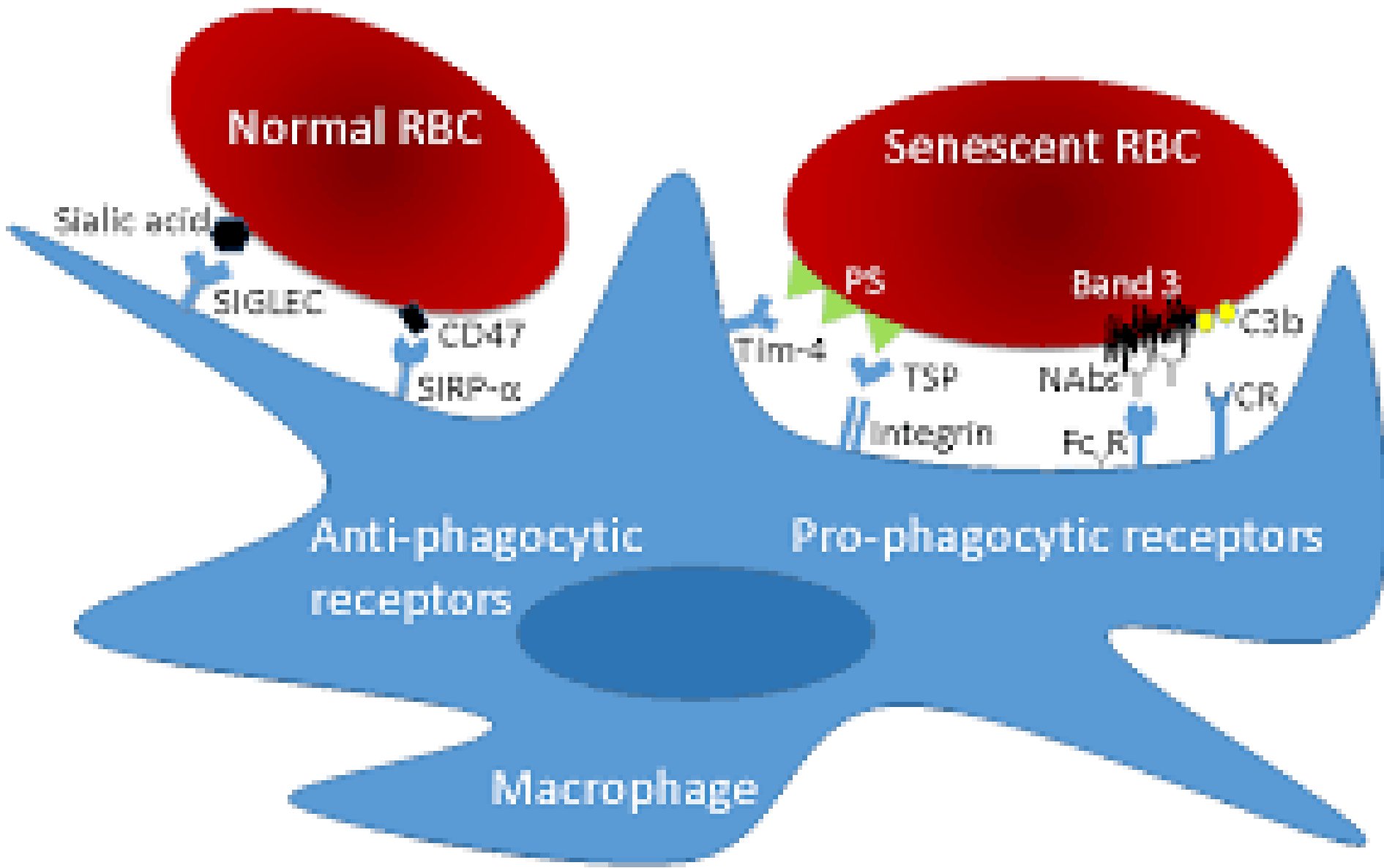
Scramblasa
– o enzimă.

Asigură
transportul
bidirecțional
al
fosfatidilseri
nei
fără uz de
ATP.



Fosfatidilserina este factorul triger al morții eritrocitului, celulei anucleate – **ERIPTOZA**.





Actorii principali ai APOPTOZEI

Caspazele

- Proteinele adaptor (p53)
- **TNF & TNFR CD95**
- **Bak și Bax - sistemul pro-apoptotic**

Bcl-2 – sistemul anti-apoptotic

P53 și Apoptoza: dualitate eligibilă

- **p53 arestează creșterea celulară între fazele G1 și S ale ciclului celular.**
- **Aceasta permite repararea ADN**
- **Dacă injuria este prea mare, atunci p53 activează gena de control al suicidului. Sunt activate genele Bax.**

PATOGENIA APOPTOZEI:

- **Condiție necesară pentru evoluția și finalizarea apoptozei –**
păstrarea energogenezei celulare critice (10-15% de ATP) necesară pentru realizarea lizei adecvate a structurilor celulare.
- **În caz de lipsă de energie** apoptoza inițiată trece la necroza celulei.

PATOGENIA APOPTOZEI:

Continuum:

Apoptoză – Necroză

Incompetența caspazelor și penurie de ATP

Anomaliile apoptozei:

- **Refracteritatea programului apoptogen la stimulii apoptogeni pozitivi**
 - lipsa apoptozei
 - supraviețuirea și acumularea populației de celule mutante, malignizate, infectate, defectuoase, purtătoare de antigen non-self etc.

Anomaliile apoptozei:

- **Accelerarea sau declanșarea nesancționată a apoptozei**

→ **celulelor viabile și sănătoase:**

boli degenerative (de ex., Alzheimer)

NECROZA CELULARĂ

- **NECROZA** – moartea celulei, a unei părți sau a întregului organ în organismul viu.
- **ETIOLOGIA NECROZEI:**
 - factorii nocivi, care provoacă leziuni
celulare ireversibile;
 - factorii nocivi, care provoacă
distrofii celulare

PATOGENIA NECROZEI:

Spre deosebire de apoptoză în necroză ținta este membrana celulară!

- **perioada „bolii celulei” –**
leziuni celulare neletale, distrofii;

2. perioada necrobiozei (agonia celulară)

stresul oxidativ;

dishomeostazii electrolitice intracelulare (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , H^+) ;

intumescenta citoplasmei (oncoza celulei);

destabilizarea lizozomilor; intumescenta

mitocondriilor - deficit energetic (ATP sub 10%)

activizarea reacțiilor anaerobe –

acidoza intracelulară –

inhibiția enzimelor glicolizei anaerobe –

penurie absolută de energie

**În perioada „agoniei celulare este posibilă
„reanimarea celulei”.**

3. moartea celulei -

sistarea activităților vitale a celulei;

**procesul crucial – sistarea funcției
mitocondriilor**

4. Perioada post-mortem

dezintegrarea citoplasmei: intumescența, plasmorexia, plasmoliza;

dezintegrarea organitelor celulare (reticulul endoplasmatic, aparatul Golgi);

mitocondriile – intumescență;

dezintegrarea poliribozomilor;

**dezintegrarea nucleului – predomină carioliza;
autoliza reziduurilor;**

fagocitoza reziduurilor celulare;

Efectul general -

poluarea mediului intern al organismului cu produsele dezintegrării celulare (electroliti, K⁺, enzime intracelulare, produsele proteolizei și citokine proinflamatoare.

DISTINCȚII OPORTUNE:

**APOPTOZA NU DECLANȘEAZĂ
INFLAMAȚIE.**

**NECROZA INDUCE UN RĂPUNS
INFLAMATOR MARCAT ȘI ANTRENEAZĂ
ÎN PROCES ALTERATIV CELULELE
VECINE!**

NECROZA și INFLAMAȚIA

- 1. În cadrul necrozei ADN-ul mitocondrial nimereste în spațiul extrtaceular.**
- 2. ADN-ul mitocondrial are natură filogenetică bacteriană, deci va fi recunoscut de celulele normale drept un agent xenobiotic prin intermediul receptorului Toll-like (tipul 9).**
- 3. Odată cu activarea receptorului Toll-like celula va declanșa programul genetic pro-inflamator.**

Necroză vs. Apoptoză

Necroză

- Intumescenta celulei
- Membranele sunt lezate
- ATP <10%
- Celula este supusă lizei, iar materialul expulzat are efect pro-inflamator
- ADN-ul este rar fragmentat
- Timpul 30-120 min
- Pasivă

Apoptoză

- Condensare celulară
- Membranele rămân intacte până la sfârșit
- ATP >10-15%
- Celula este fagocitată fără reacție tisulară
- Fragmentarea ADN
- Timpul 24-72 de ore
- Activă

CONSECINȚELE NECROZEI:

- **consecințe locale:**
pierderea funcției structurilor necrotizate;
inflamația locală;
regenerarea completă sau
sclerozarea,
demarcația sau incapsularea porțiunii necrotizate;
- **consecințe generale:**
„poluarea” mediului intern:
toxemia,
enzimemie,
hiperkaliemia,
citokinemia, etc.

reacțiile generale ale organismului:
reacția fazei acute, febra, leucocitoza,
intensificarea catabolismului.

DEOSEBIREA NECROZEI DE APOPTOZĂ

- **Apoptoza** - proces fiziologic homeostatic
proces programat genetic
proces individual (antrenează o singură celulă)
moarte a celulei „ecologic pură”
nu alterează funcția organului
nu provoacă inflamație locală
nu provoacă dereglări generale în organism
- **Necroza**- proces patologic,
moartea violentă a celulei
antrenează o populație mare de celule
conduce la deficitul populației celulare
”poluează” mediul intern: hiperkaliemie,
enzimemie, citokinemie
provoacă inflamație locală
provoacă reacții generale:
reacția fazei acute, febră, leucocitoză, cașexie

PROCESE ADAPTIVE LA ACȚIUNI STRESOGENE

Reprezintă modificări reversibile ale formei, dimensiunii, numărului și fenotipului celulei la acțiunea diferitor noxe (radiație, stres oxidative, inflamație, etc.), care au menirea să asigure supraviețuirea celulei în noile condiții:

HIPERTROFIE
HIPERPLAZIE
ATROFIE
METAPLAZIE

PATERN FIZIOLOGIC:

→ creșterea uterului și glandei mamare în gestație și lactație sub acțiunea hormonilor (progesteronă și prolactină).

PATERN PATOLOGIC:

→ modificări celulare care asigură adaptația celulei, organului în condiții noi de ordin patologic (hipertrofia miocardului în hipertensiune arterială).

HIPERTROFIA

Creșterea dimensiunii celulei fără modificarea numărului populației (hipertrofia miocardului, musculaturii scheletice, miometrului, etc.).

Stimuli:

1. Mecanici (activitatea fizică).
2. Trofici (hormoni, factori neuroendocrini și de creștere).

Prin intermediul moleculelor de semnalizare stimulii hipertrofiei activează gene, care asigură sinteza de proteine.

HIPERTROFIA

Fiziologică:

hipertofia miocardului și m/scheletice în activitate fizică dozată și repetată.

Patologică:

hipertofia miocardului în stenoză aortică sau hipertensiune arterială sau în hiperactivarea neuroendocrină (catecolamine, Ang II, ET-1).

Este caracteristică activarea genelor fatale: micșorarea raportului miozina alpha/miozina beta a lanțului greu.

Miozina beta are o capacitate contractilă mai mică, dar, totodată, consumă și mai puțin ATP.

HIPERPLAZIA

Creșterea numărului de celule → creșterea dimensiunii organului ca rezultat al activării mitozei.

Stimulii principali ai mitozei (faza S):

(1) Factori de creștere

(2) Factori neuroendocrini

(3) Hormoni

HIPERPLAZIA

FIZIOLOGICĂ:

1. Proliferarea epiteliului glandular mamar în pubertate, gestație și lactație.
2. Proliferarea organului la rezecție sau lezare de țesut
→ hepatocitele și celulele stelate eliberează factori de creștere care prin acțiune paracrină vor asigura restabilirea parenchimului hepatic.

HIPERPLAZIA

PATOLOGICĂ:

Hiperplazia mucoasei și epitelului sub acțiunea factorilor de creștere eliberați de virusuri (ex. Papillomaviruses).

De asemenea pot apărea negi cutanați sub acțiunea acestui virus.

Important:

la sfârșitul acțiunii stimulilor iminenți proliferarea celulară nu mai continuă.

Aceasta este deosebirea crucială vs tumoare.

HIPERPLAZIA ȘI HIPERTOFIA

Pot evolua momentan în același organ:

- 1. Hipertrofia și proliferarea miocitelor netede ale miometrului în gestație.**
- 2. Hipertrofia cardiomiocitelor și proliferarea fibroblastelor în miocard în hipertensiunea arterială (remodelarea cardiacă).**

METAPLAZIA

- PROCES REVERSIBIL, în cadrul căruia o celulă matură (din țesut epitelial sau mezenchimal) este înlocuită cu alt tip de celulă, capabilă la o supraviețuire mai bună în condițiile noi.

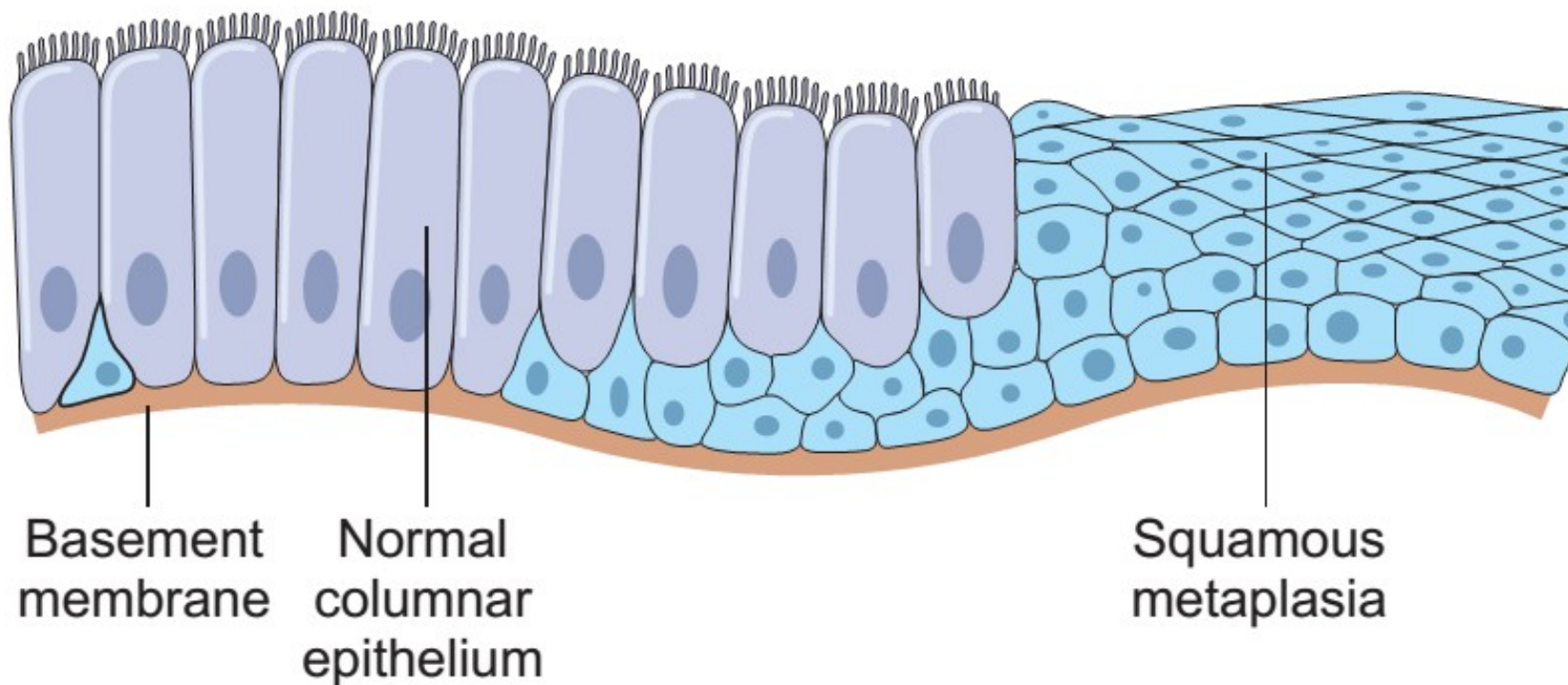
Are la bază 2 mecanisme:

1. Reprogramarea celulelor stem.
2. Procesul de transdiferențiere:

celulă matură → celulă stem → celulă matură de alt fenotip.

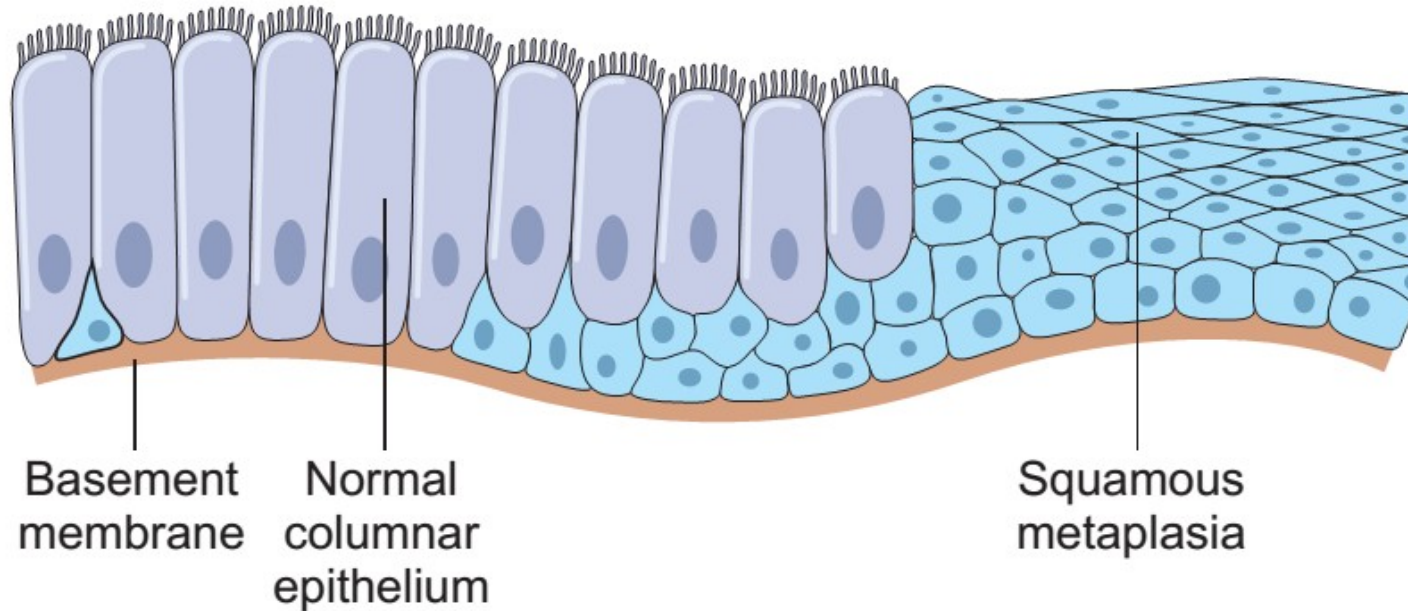
METAPLAZIE

Substituția la fumători a țesutului epitelial columnar ciliar din bronhi cu țesut scuamos.



Carența de vitamină A facilitează acest proces.

METAPLAZIE



Sunt și puncte slabe:

- 1. Este redusă lubrifierea bronhilor din cauza secreției diminuate a mucusului.**
- 2. Este redusă clearance-ului ciliar.**

METAPLAZIE

Înlocuirea epiteliului scuamos din 1/3 de jos a esofagului cu țesut cilindric inerent stomacului și intestinului în cadrul refluxului gastric cronic.

Esofagul Barrette – esofagul schimbat prin metaplazie, caracterizat prin inflamație accentuată și deficit de NO.

METAPLAZIE

Apariția în colul uterin a țesutului scuamos (pavimentos) în locul țesutului cilindric (columnal) în condiții de inflamație – cervicita cronică – virusul herpesului genital, virusul papilomatozei și virusului citomegalic.

Testul Papanicolau!

Condiloamele genitale (formă de metaplazie) pot trece în cancer cervical.

Apariția țesutului osos în țesutul moale (de ex. musculatura scheletică).

Atrofia –

reducerea în dimensiuni a celulei, țesutului sau organului în condițiile periclitării bilanței între necesitățile și aprovizionările metabolice curente sau nejustificarea păstrării volumului celulei la declinul ei funcțional.

Atrofia fiziologică:

se solicită o depreciere a unităților structurale la:

1. Involuția de vârstă a timusului
2. Diminuarea stimulilor endocrini sau a factorilor de creștere
3. Micșorarea efectului muscular, în deosebi după o perioadă de activitate fizică manifestă.
4. Involuția post-partum a miometrului

Atrofia fiziopatologică:

micșorarea substratului plastic la acțiune diferitor factori de ultraj asupra viabilității celulei:

-mecanici

-chimici

-fizici

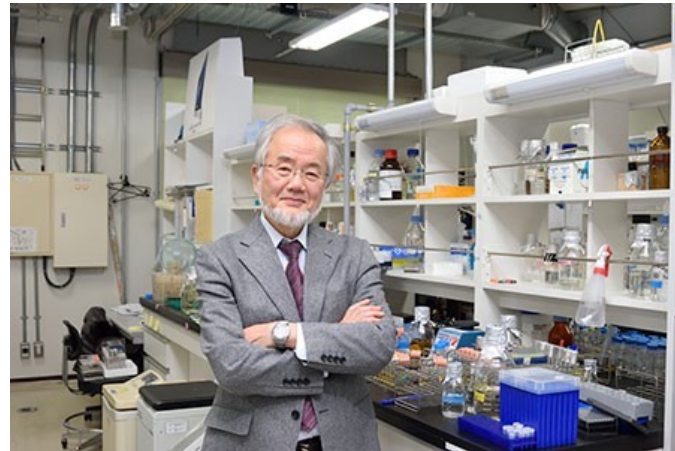
-hiponutriție și restricții calorigene

Patogenia atrofiei se bazează pe 2 mecanisme de bază:

1. Activarea enzimelor lizozomului și autofagia lizozomală.

2. Activarea proteosomului și autofagia asistată prin ubiquitin.

Yoshinori Ohsumi 2016



Premiul Nobel pentru elucidarea autofagiei celulei drept o capacitate a celulelor eucariote de autodigestie.

Proteosomul – o protează care participă ca un sistem de alternativă față de fagosomul lizozomal în degradarea proteinelor intracelulare sub controlul **ubiquitin**-ului.

Ultimul (76 de aminoacizi) markează prin intermediul ligazelor (ținta de proiecție este lizina) proteina care urmează să fie digerată până la aminoacizi.

Ubiquitina poate supune degradării proteinele pro-și anti-apoptotice.

FIAT
LUX