

Κυτταρική προσαρμογή, κυτταρικός βλάβη και κυτταρικός θάνατος

Ελένη Π. Κουρέα
Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής
Φεβρουάριος 2023

Με αντρεία, με σκληρότητα
στερέωσε πάνω στο σαλευόμενο χάος
το καταστρόγγυλο, το καταφώτιστο αλώνι του νου,
ν' αλωνίσεις,
να λιχνίσεις
σα νοικοκύρης τα σύμπαντα

Ν. Καζαντζάκης
Ασκητική

- **Σημαντικό**
 - **κατανόηση** και εμπέδωση της γνώσης (όχι απλή απομνημόνευση)
 - Για κάθε «**έννοια**» αναγκαία η αναγνώριση των ουσιαστών **λέξεων-κλειδιών που την προσδιορίζουν**

Σκοπός Παθολογικής Ανατομίας

- Μελέτη της νόσου:
 - των **αιτίων και παθογενετικών μηχανισμών** που οδηγούν στην βλάβη του κυττάρου και του ιστού
 - των **μορφολογικών αλλαγών, μακροσκοπικών και μικροσκοπικών**, που παρατηρούνται σε αυτή
- Η αναγνώριση των μορφολογικών αλλαγών κατευθύνει τη **διάγνωση**
- και η γνώση αιτίου/μηχανισμού οδηγεί τη **θεραπεία**

Παθολογική Ανατομία

Γενική:

Γενικοί μηχανισμοί ανάπτυξης νόσου

Π.χ. οξεία φλεγμονή

Συστηματική:

Επιμέρους νοσήματα ανά όργανο

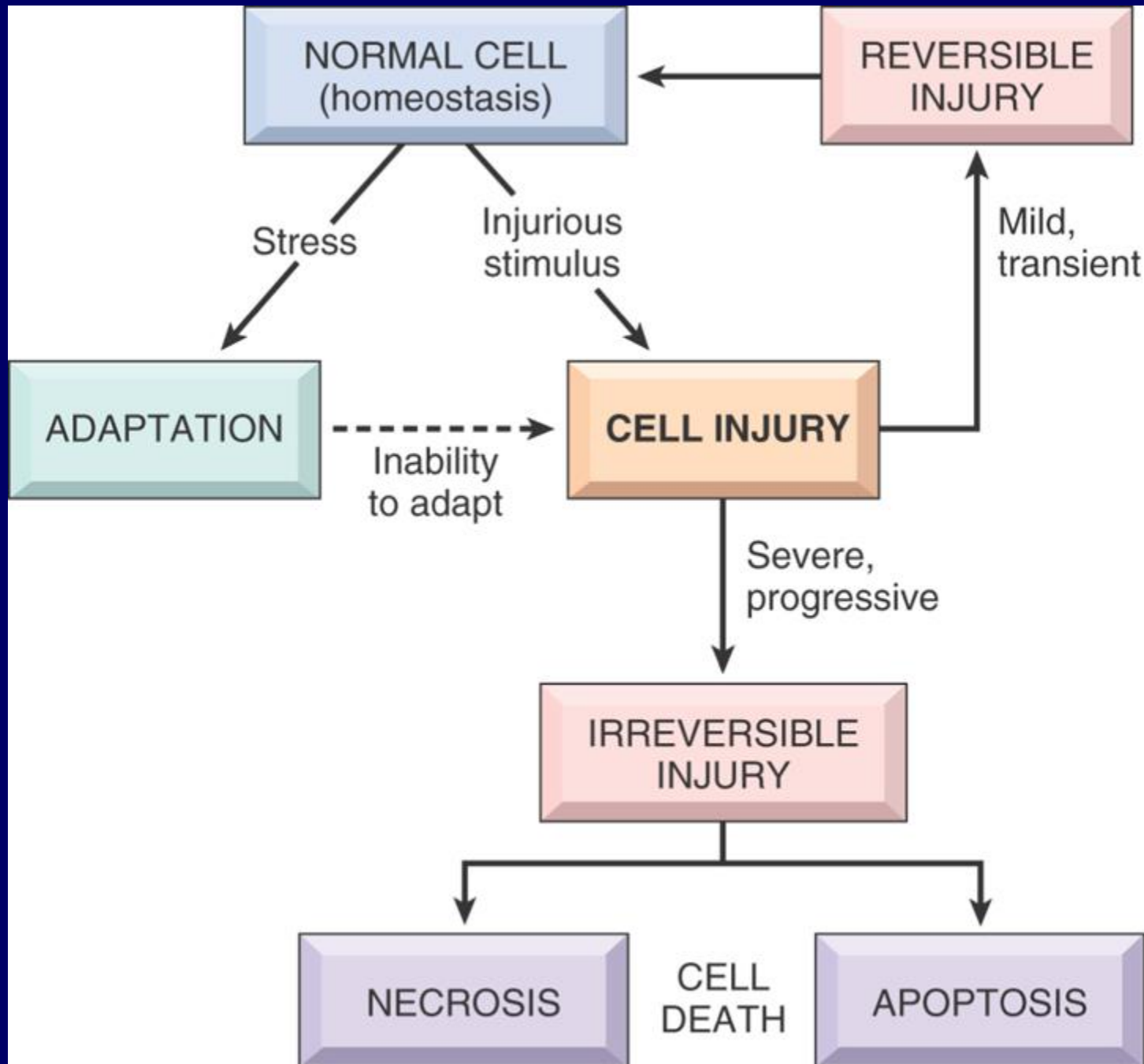
Π.χ. πνευμονία, παγκρεατίτιδα

Κύτταρο

- Δομή και λειτουργία περιορίζονται σε προκαθορισμένα πλαίσια μέσω
 - Γενετικού προγραμματισμού
 - Γειτονικών κυττάρων
 - Διαθεσιμότητας μεταβολικών ουσιών
- **Ομοιόσταση**: σύνολο των επιτελούμενων λειτουργιών, ώστε να διατηρηθεί μια «σταθερή κατάσταση» σε μεταβαλλόμενες «φυσιολογικές» συνθήκες

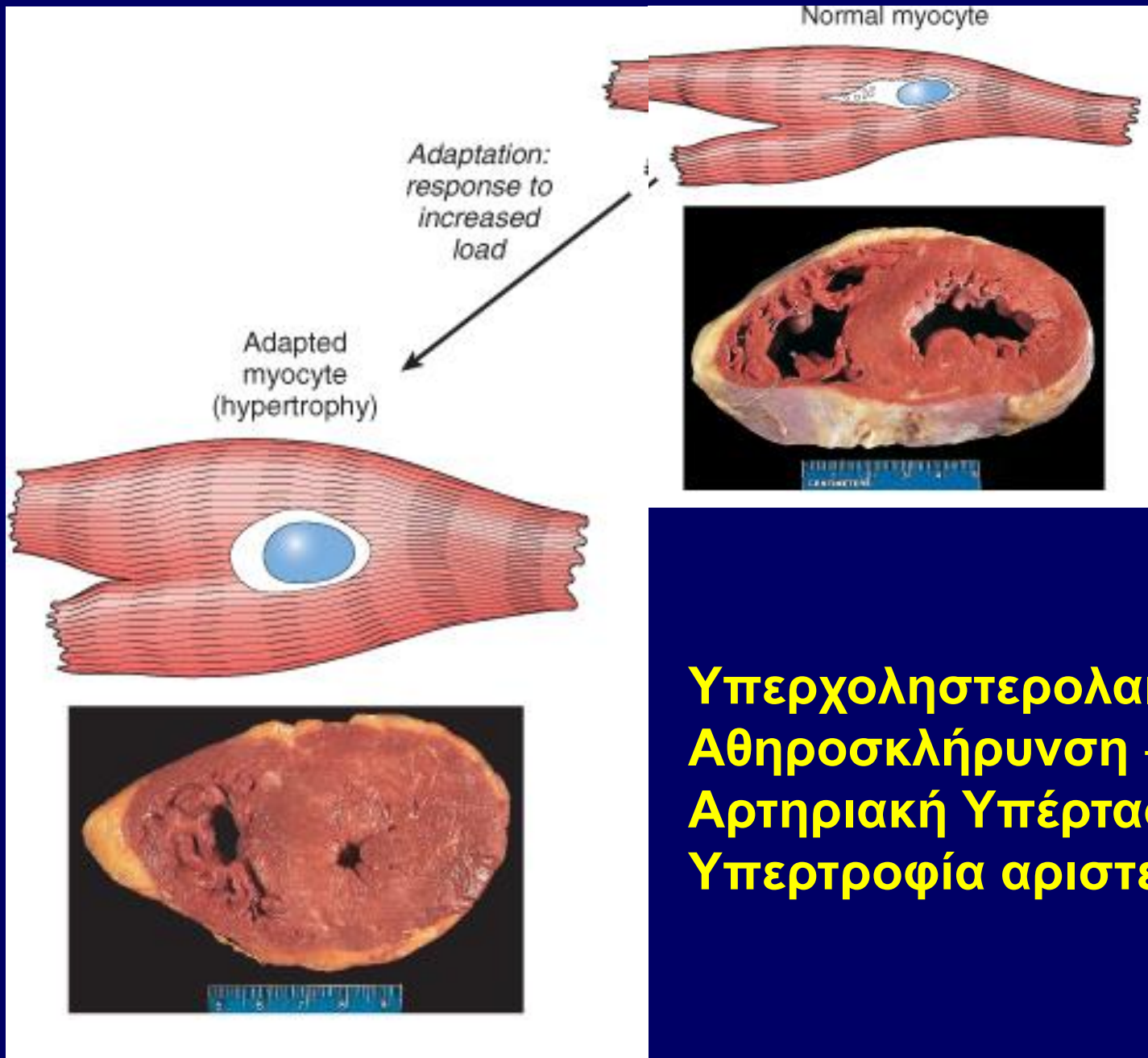
Κυτταρική προσαρμογή

- Διατήρηση της βιωσιμότητας και λειτουργίας του κυττάρου σαν απάντηση σε
 - Υπέρμετρα φυσιολογικά ή
 - Παθολογικά ερεθίσματα



Κλινική περίπτωση 1

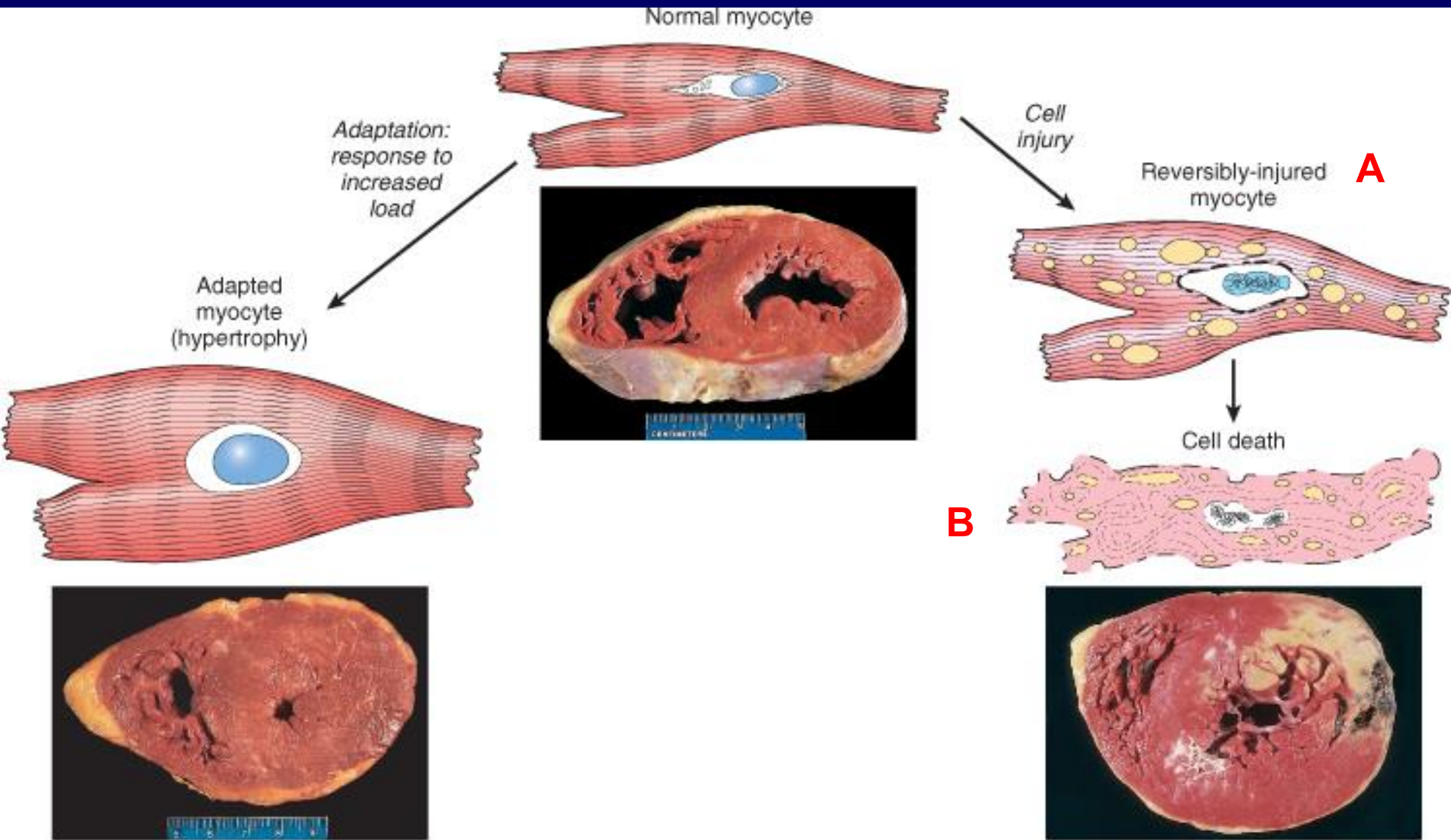
- Παχύσαρκος άνδρας 47 ετών παραπονείται για πονοκεφάλους και επισκέπτεται παθολόγο.
- Κατά τη φυσική εξέταση η αρτηριακή του πίεση είναι 180/110 mm Hg.
- Στο βιοχημικό έλεγχο η ολική χοληστερόλη είναι 250 mg/dl και η LDL είναι 210 mg/dl.
- Ο ασθενής αναφέρει ότι η χοληστερίνη του είναι υψηλή από πολλών ετών.
- Τι ευρήματα περιμένετε να βρείτε στην καρδιά του ασθενούς;

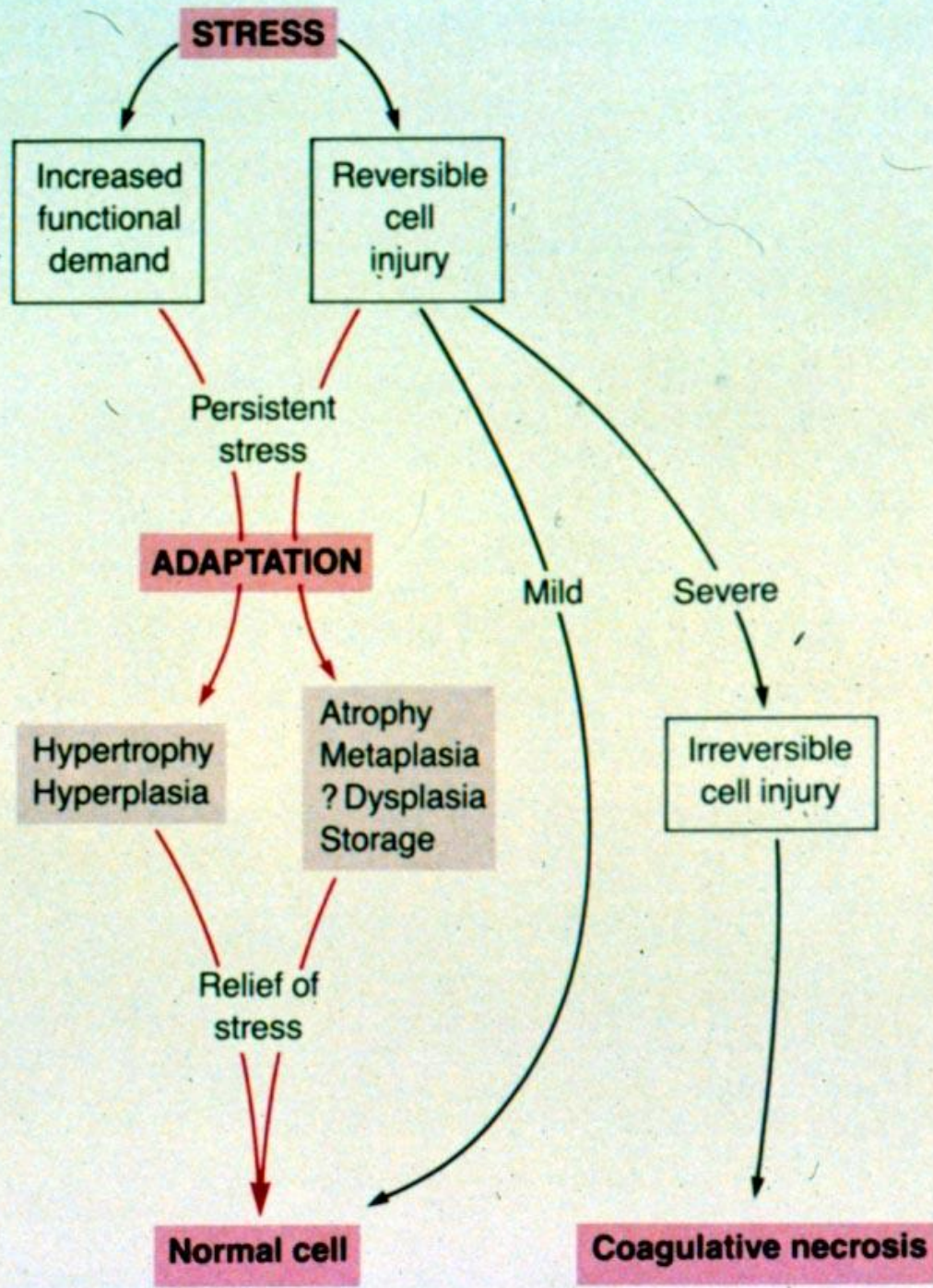


**Υπερχοληστερολαιμία →
Αθηροσκλήρυνση →
Αρτηριακή Υπέρταση →
Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας**

Κλινική περίπτωση 1

- Α. Ο ασθενής αυτός αρχίζει αντιυπερτασική και αντιλιπιδαιμική αγωγή αλλά σε μια εβδομάδα εμφανίζει έντονο προκάρδιο πιεστικό πόνο που διαρκεί περίπου 10 min.
- Σε τι αφορούν τα συμπτώματα του ασθενούς;
- Β. Αν η διάρκεια του πόνου ήταν 60 min τι θα σήμαινε αυτό για τον ασθενή;
- Τι ευρήματα θα βρίσκατε στην καρδιά του ασθενούς σε καθεμιά από τις 2 ανωτέρω περιπτώσεις;



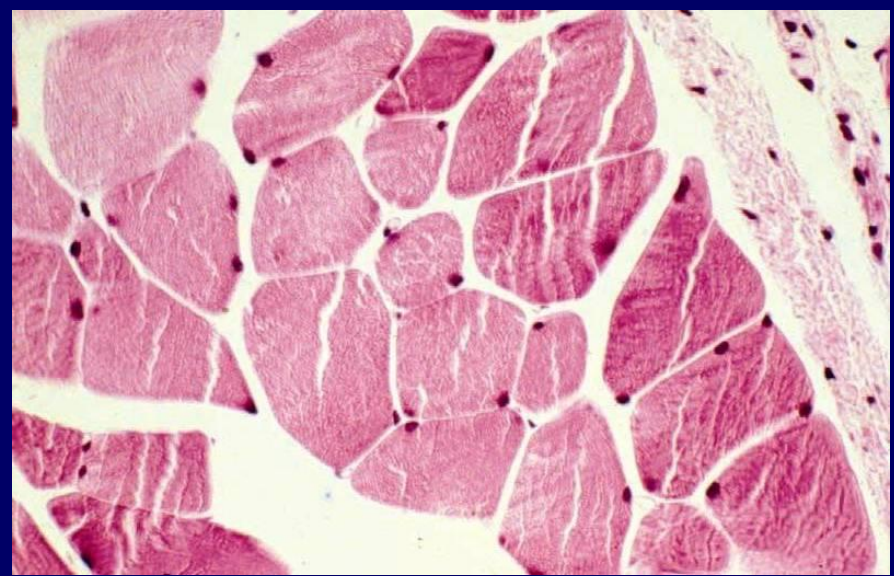


Τύποι κυτταρικής προσαρμογής (adaptation)

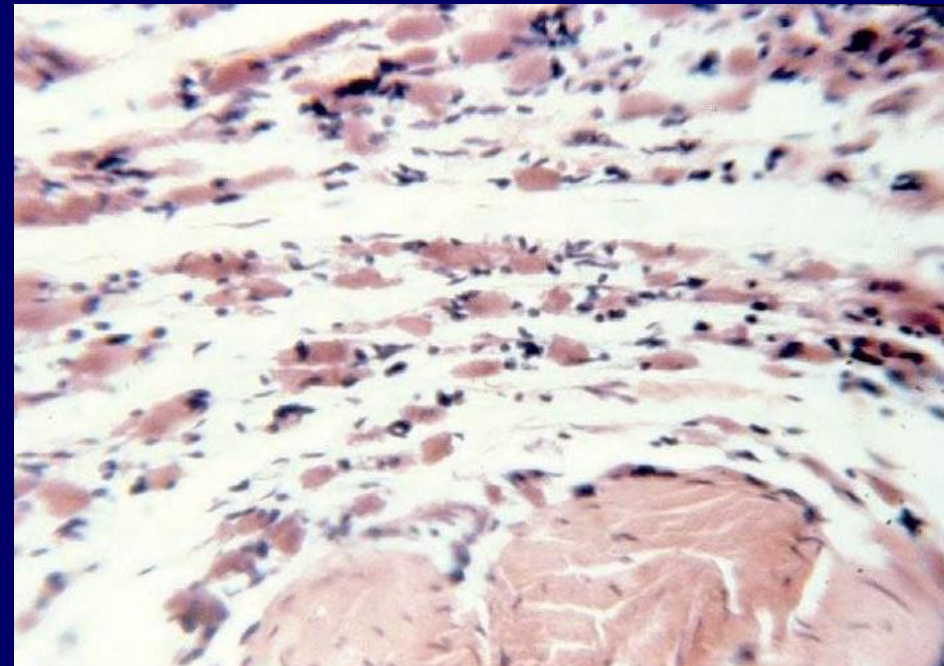
- **Ατροφία:** μείωση του μεγέθους και της λειτουργίας του κυττάρου
- **Υπερτροφία:** αύξηση του **μεγέθους** του κυττάρου και του ιστού
- **Υπερπλασία:** αύξηση του **αριθμού** των κυττάρων ενός ιστού
- **Μεταπλασία:** αλλαγή της μορφής / τύπου του κυττάρου

Ατροφία -1

- μείωση του μεγέθους και της λειτουργίας του κυττάρου (και του ιστού) από απώλεια συστατικών
- Λόγω
 - ↓ χρήσης
 - Π.χ. ακινητοποίηση άκρου
 - ↓ αιμάτωσης
 - ↓ νεύρωσης
 - ↓ θρέψης
 - ↓ ορμονικής διέγερσης
 - γήρανσης



φυσιολογικός μυς

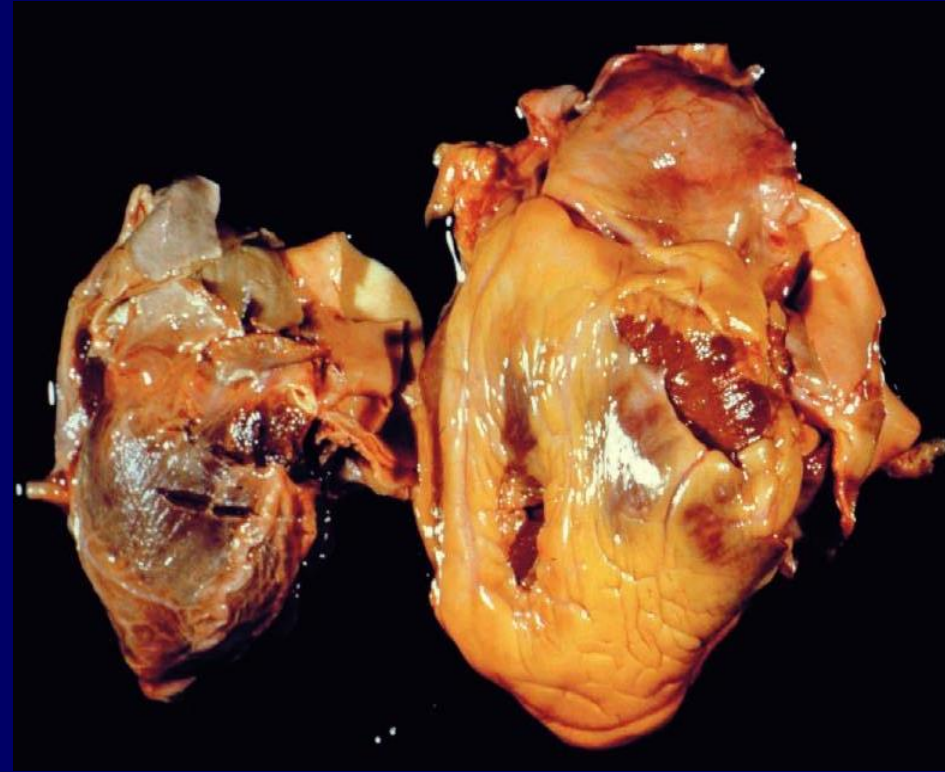


Ατροφικός Μυς (άνω ήμισυ)

Ατροφία -2

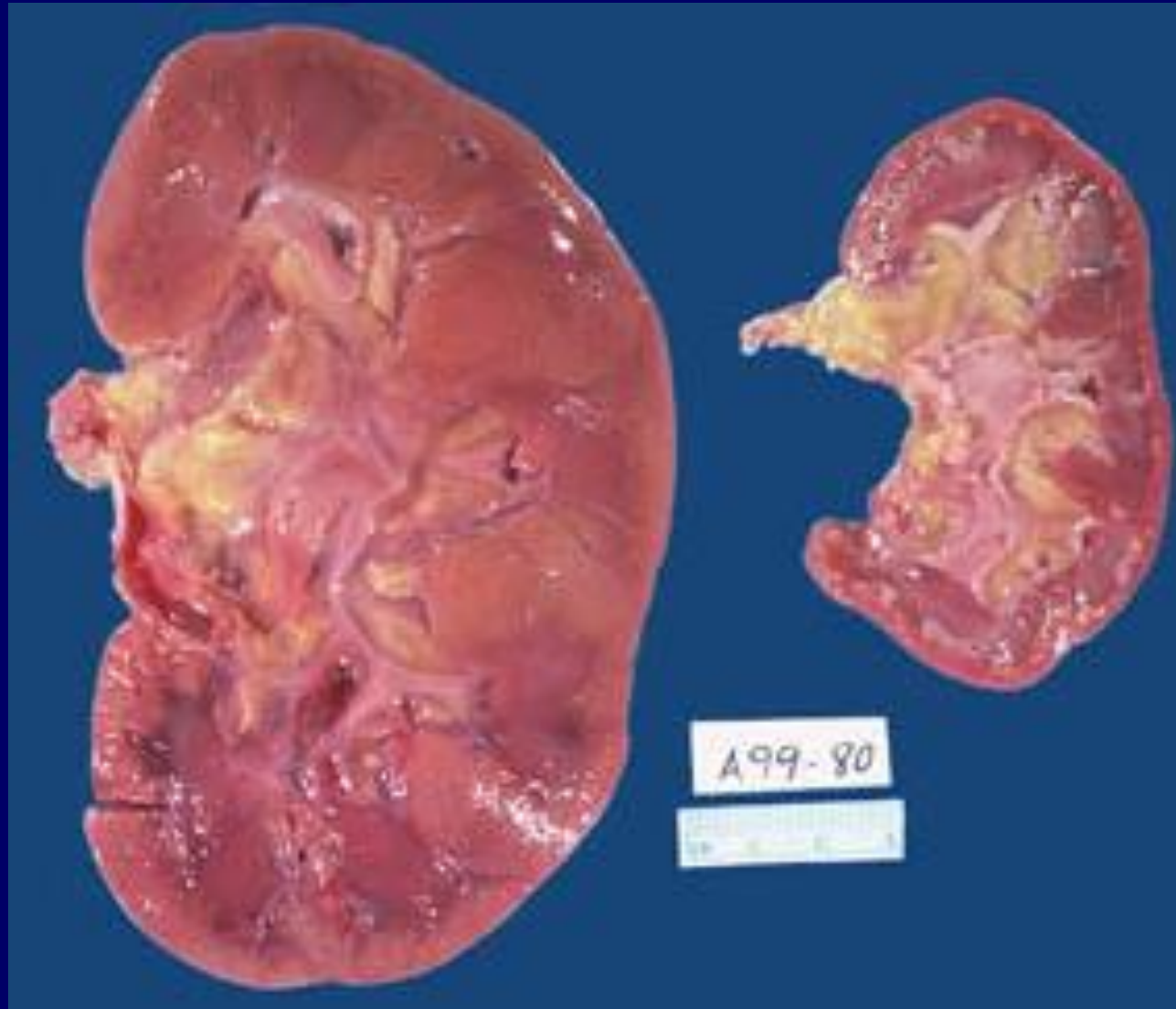
Μηχανισμοί ατροφίας

- Ελαττωμένη σύνθεση πρωτεϊνών
- Αυξημένος καταβολισμός
 1. Στα **λυσosώματα**
 - Ενδοκυττάρωση, γηρασμένα οργανίδια
 - Αποδόμηση των οργανιδίων
→ εναπόθεση λιποφουσκίνης
→ φαιή ατροφία
 2. Μέσω **ουβικουϊίνης-πρωτεosώματος**
 - Π.χ. σε καταβολικές καταστάσεις – καχεξία ca
 - Ρύθμιση επιπέδων μορίων ενδοκυττάριας ενεργοποίησης



Καρδιά: φαιή ατροφία και φυσιολογική

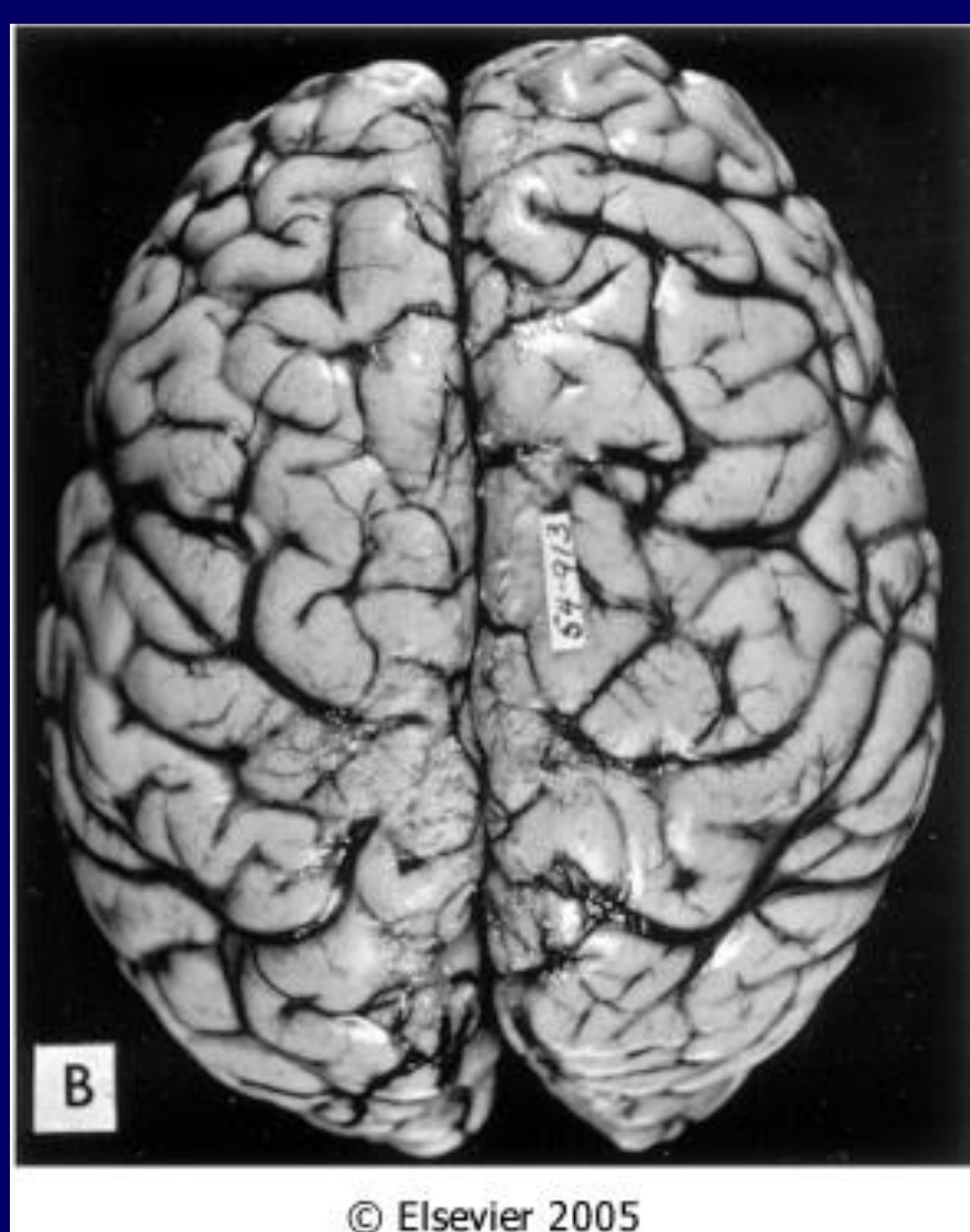
Νεφροί:
Φυσιολογικός (αρ) και
Ατροφικός (δεξ)
λόγω ισχαιμίας από
αθηροσκληρυντική
στένωση της δεξιάς
νεφρικής αρτηρίας.
Η ατροφία προσβάλλει
κυρίως το φλοιό, όπου
υπάρχουν και τα
μεταβολικά ενεργά
κύτταρα





© Elsevier 2005

Ατροφία εγκεφάλου από γήρας και αθηροσκλήρυνση: Στένωση ελίκων και διεύρυνση αυλάκων

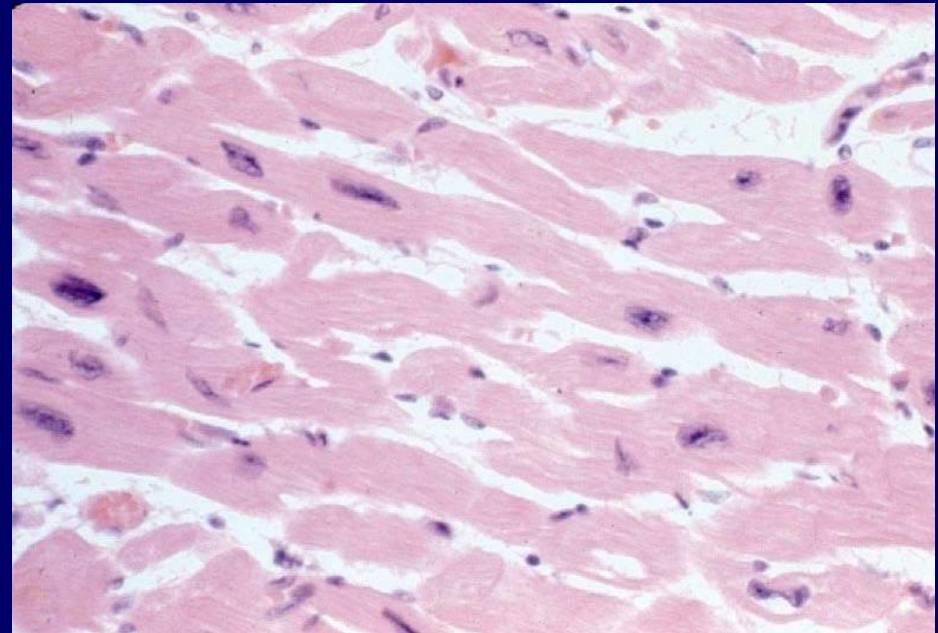


© Elsevier 2005

Φυσιολογικός εγκέφαλος

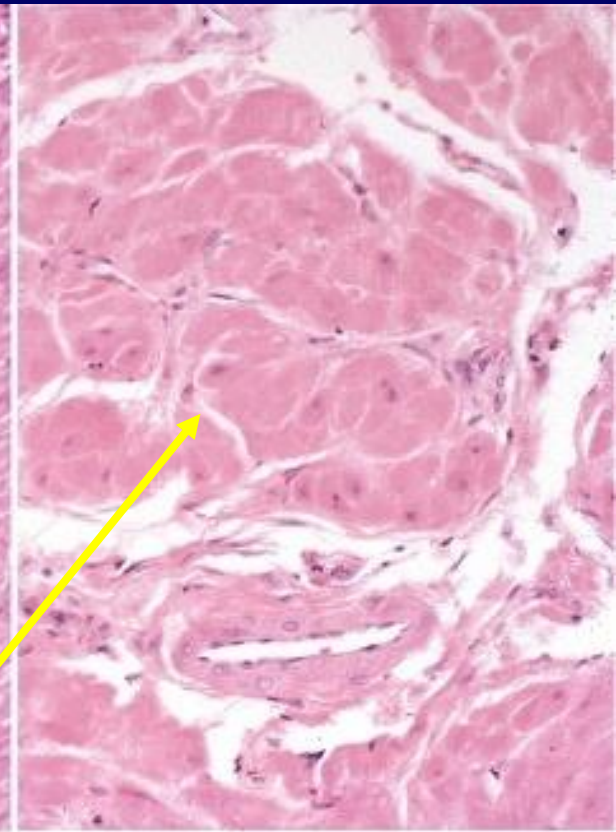
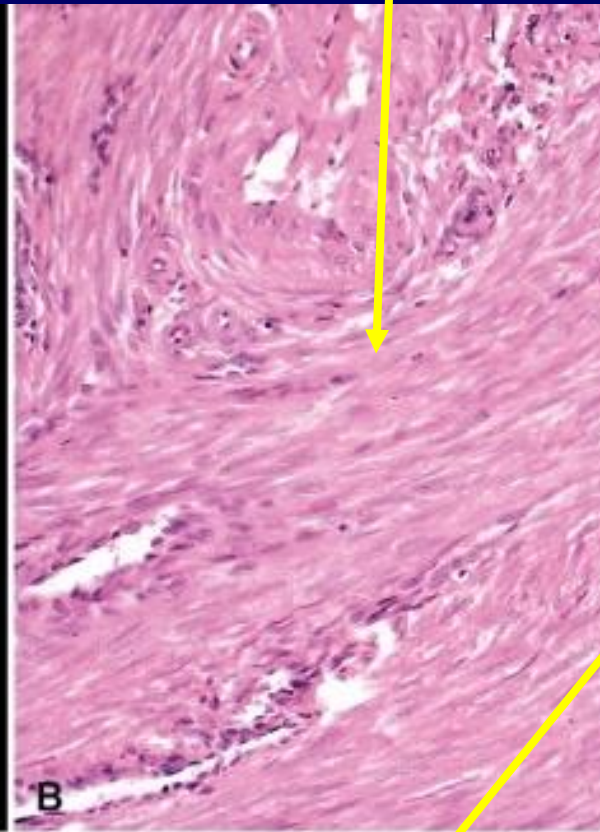
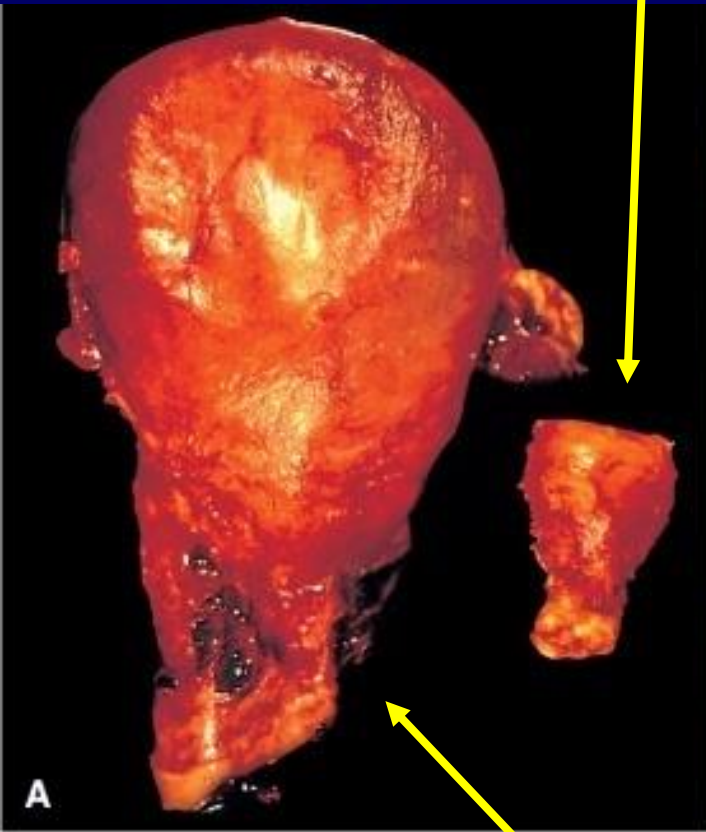
Υπερτροφία

- **αύξηση του μεγέθους του κυττάρου** και του οργάνου χωρίς αύξηση στον αριθμό των κυττάρων
- **↑ σύνθεση πρωτεϊνών, οργανιδίων κυττάρου**
- Λόγω **↑ λειτουργικών απαιτήσεων**
 - π.χ. γραμμωτός μυς σε χρόνια άσκηση
- **Ή ορμονικών επιδράσεων**
 - Εγκύμων μήτρα



Υπερτροφία καρδιακού γραμμωτού μυός

Φυσιολογική μήτρα και λείος μυϊκός ιστός



© Elsevier 2005

Εγκύμων μήτρα και λείος μυϊκός ιστός με υπερτροφία

Καρδιές:

Υπερτροφική (άνω) με
πάχυνση του τοιχώματος
λόγω προσαρμογής
σε αυξημένο έργο

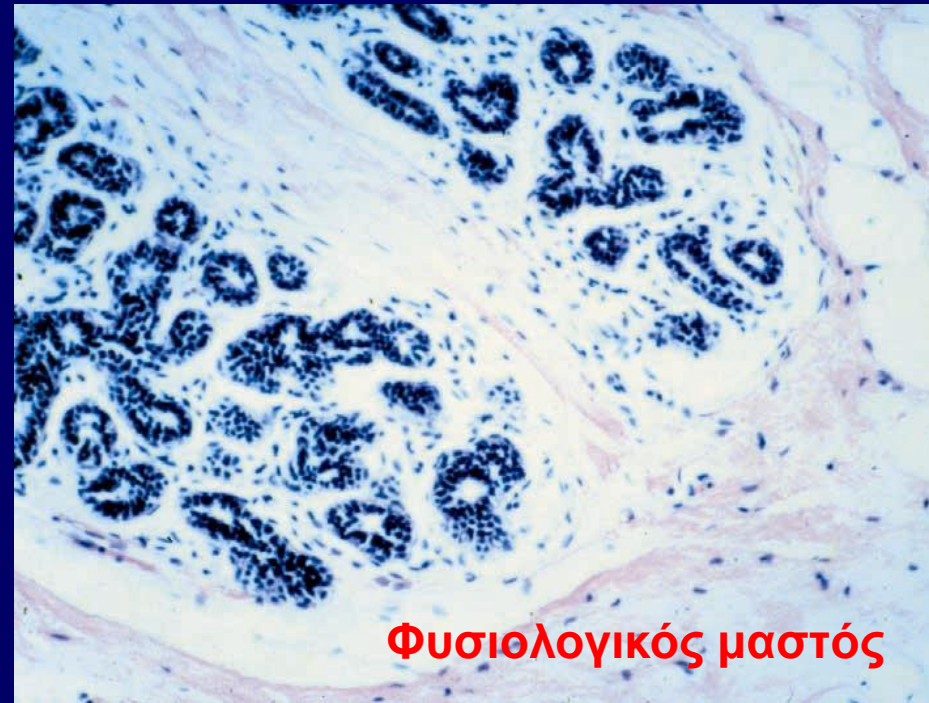
φυσιολογική (μέσον)

Μετά από αδυναμία προσαρμογής
με περαιτέρω υπερτροφία οδηγεί σε
διάταση (κάτω) των καρδιακών
κοιλοτήτων

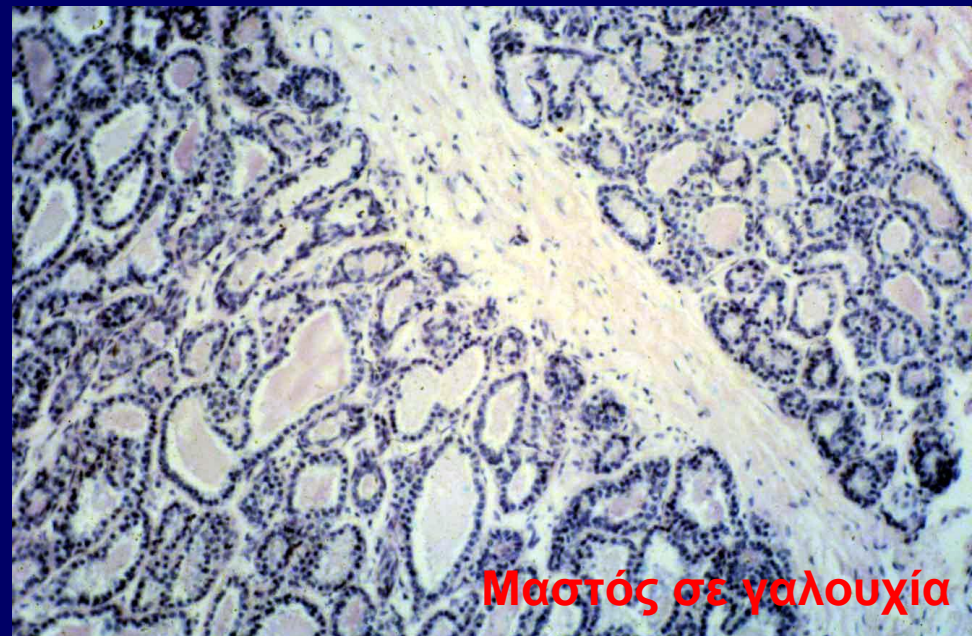


Υπερπλασία

- **αύξηση του αριθμού των κυττάρων** ενός ιστού και αύξηση του μεγέθους
- Σε ιστούς με ικανότητα διαίρεσης
 - Δεν διαιρούνται: νευρώνες, καρδιακός και σκελετικός μυς
 - Διαιρούνται: Ήπαρ, μαστός, εντερικό επιθήλιο, επιδερμίδα
- **Η διαίρεση ελέγχεται από ερέθισμα**
 - Ορμονικό
 - Αντισταθμιστικό π.χ. εκτομή
 - Παθολογικό



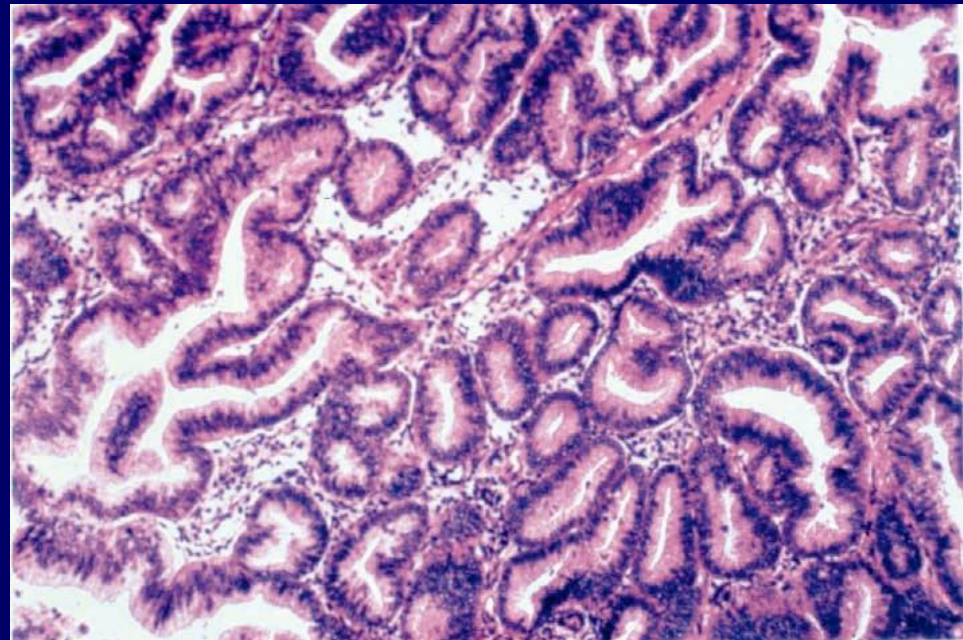
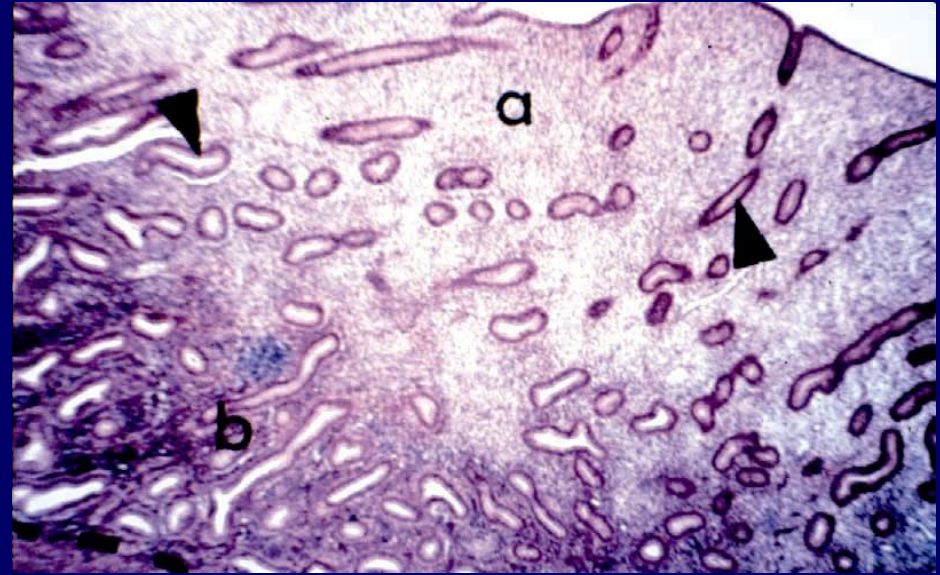
Φυσιολογικός μαστός



Μαστός σε γαλουχία

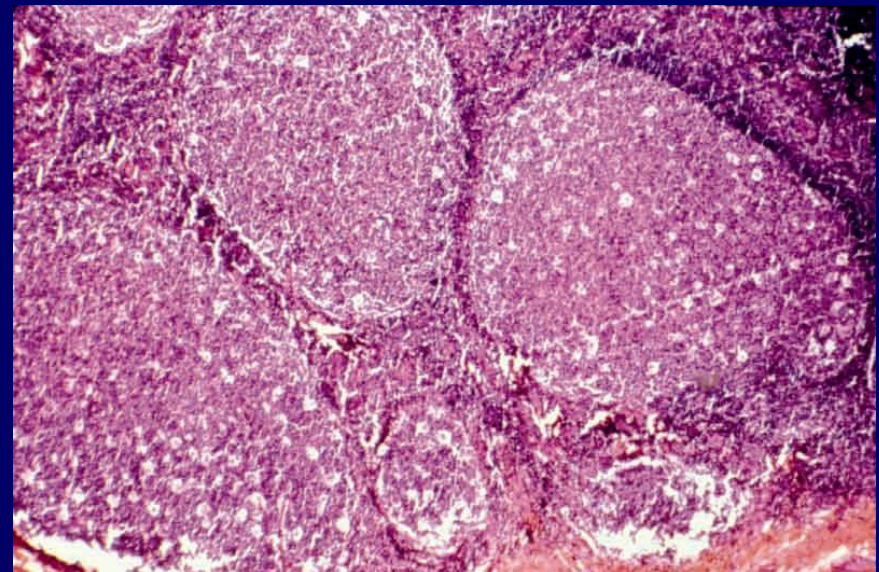
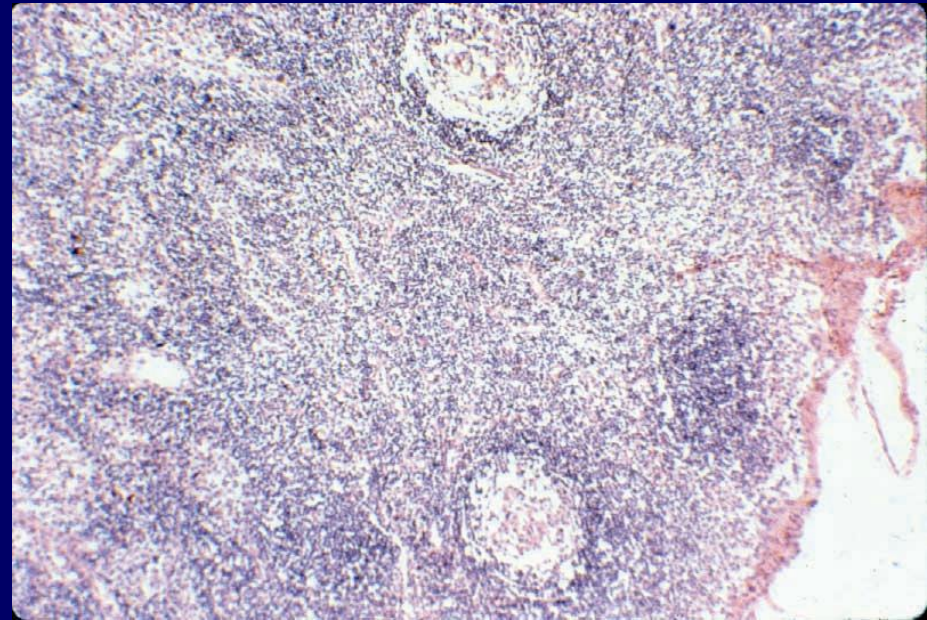
Παθολογική Υπερπλασία -1

- Υπέρμετρη ορμονική διέγερση
- Ενδομήτριο παραγωγικής φάσης κύκλου
- Υπερπλασία ενδομητρίου
 - Δυνητικά προκαρκινωματώδης



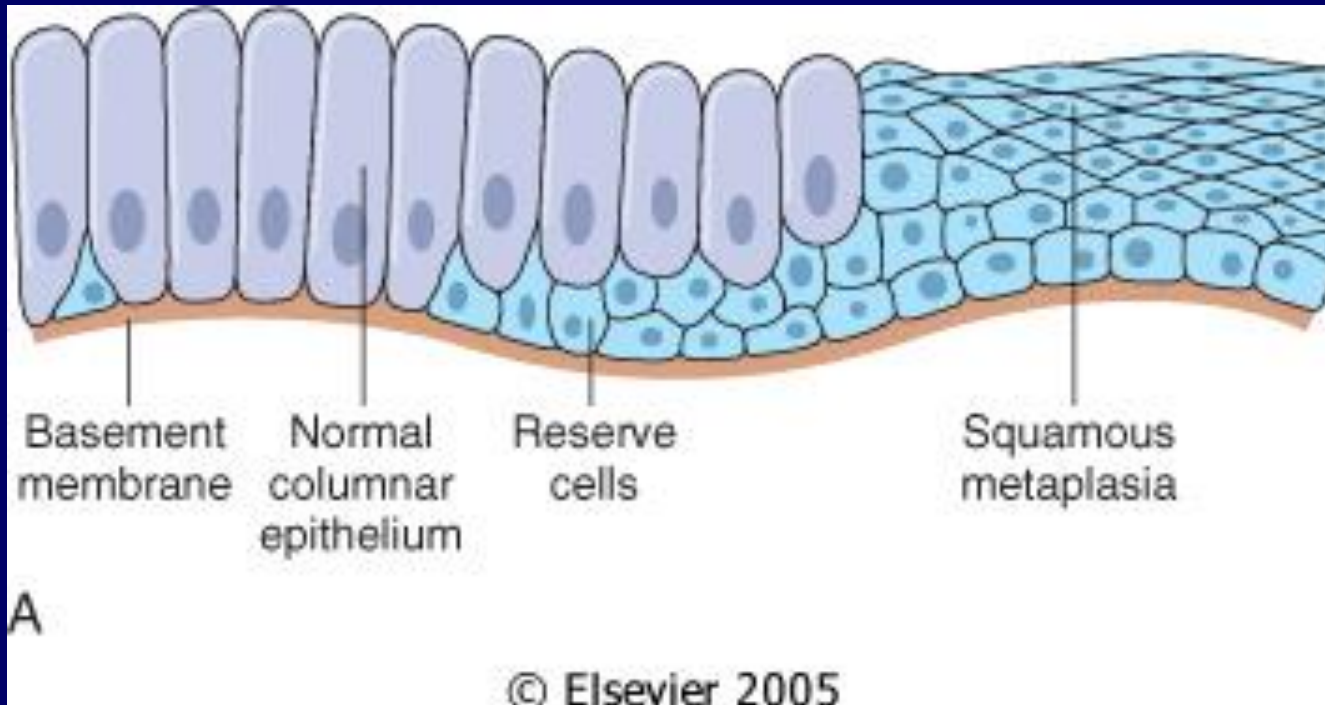
Παθολογική Υπερπλασία -2

- Υπερπλασία λεμφικού ιστού
- Φυσιολογικός λεμφαδένας
- Υπερπλασία λεμφοζιδίων του λεμφαδένα



Μεταπλασία

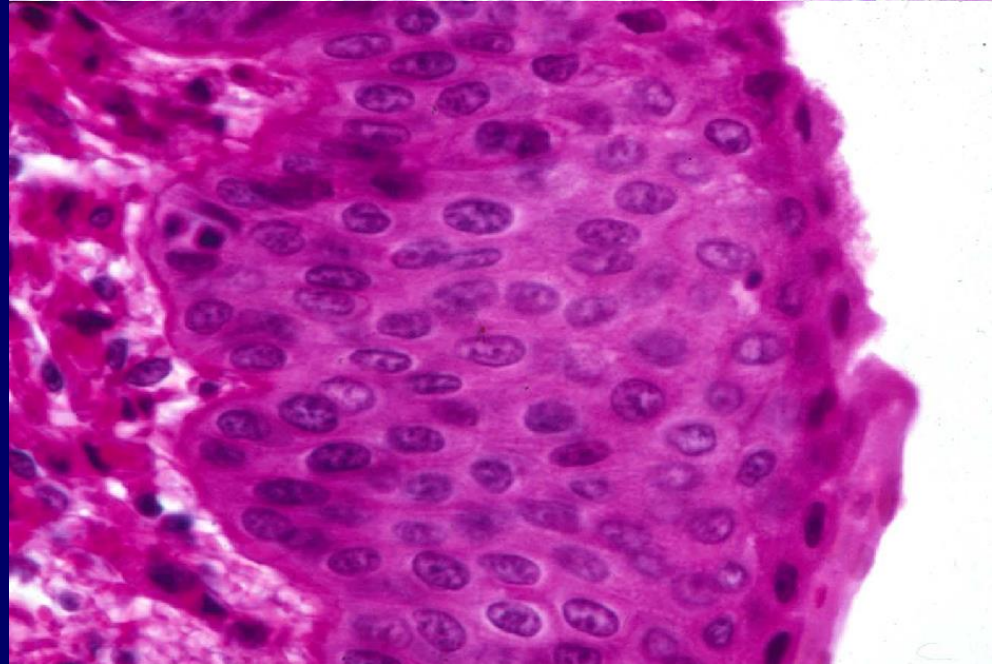
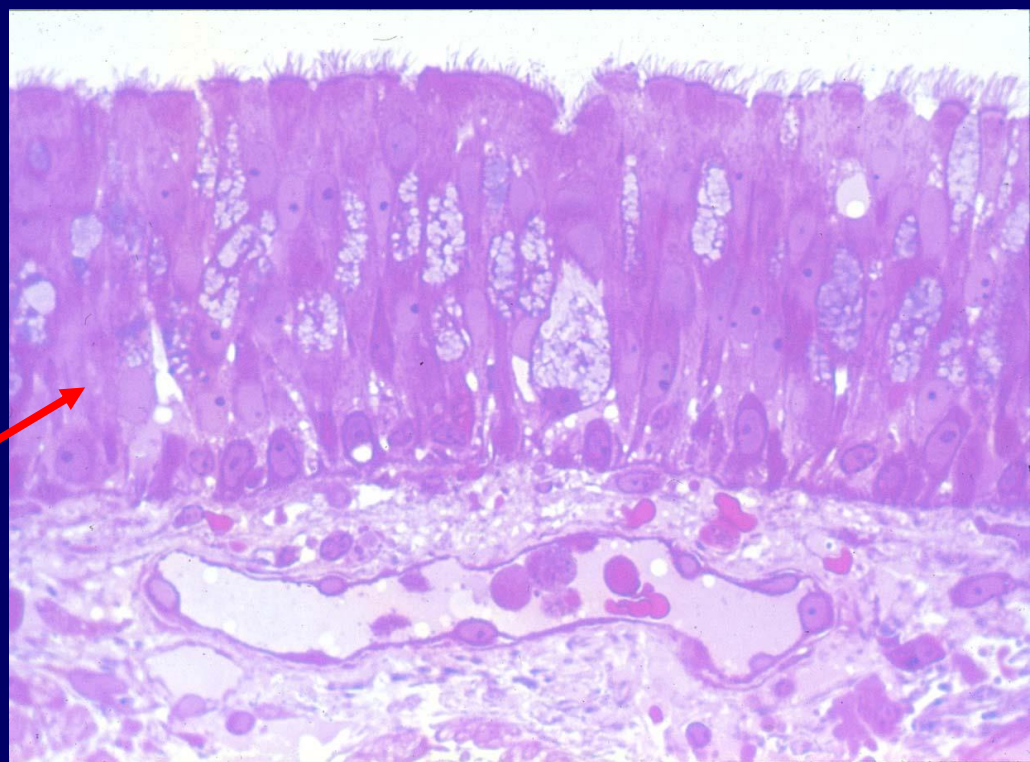
- Αντικατάσταση ενός ώριμου τύπου κυττάρου από άλλο ώριμο τύπο που αντέχει περισσότερο στο νέο δυσμενές περιβάλλον



Μεταπλασία κυλινδρικού προς πλακώδες επιθήλιο π.χ. στους βρόγχους

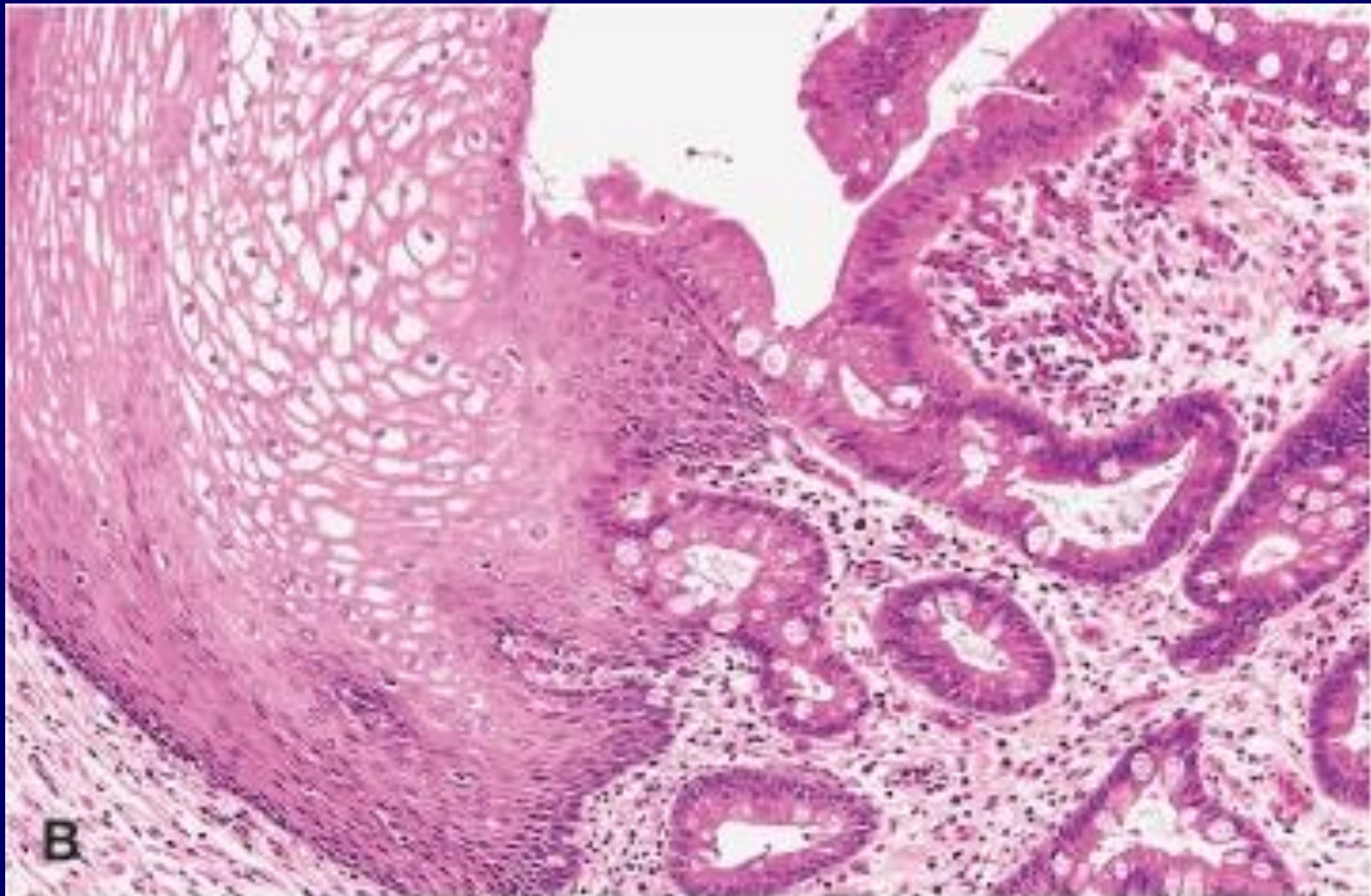
Μεταπλασία

Π.χ. κυλινδρικό
κροσσωτό
αναπνευστικό
επιθήλιο σε
πλακώδες



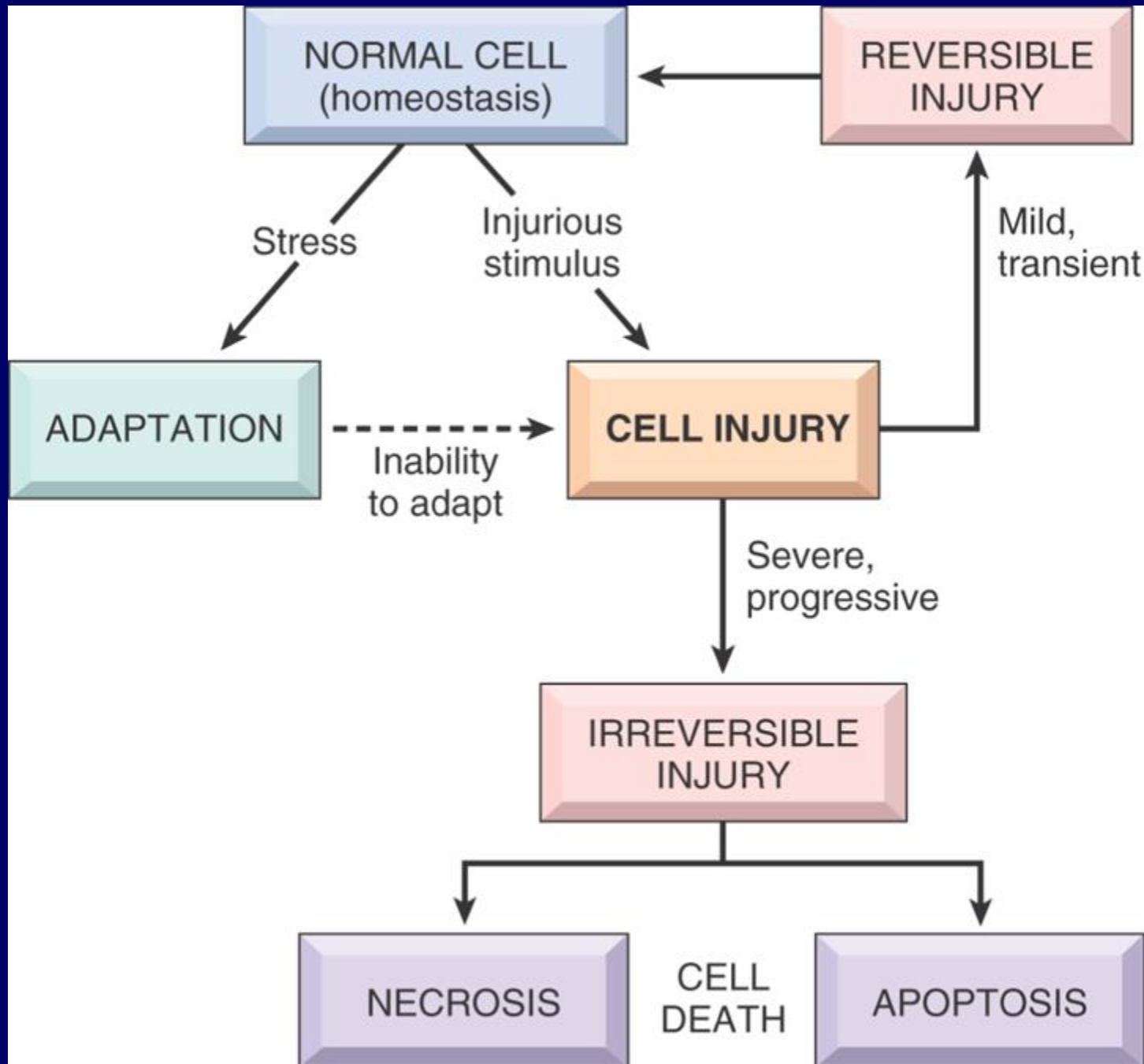
Κλινική περίπτωση 2

- Γυναίκα 35 ετών παραπονείται για καυστικό οπισθοστερνικό πόνο κατά τη βραδινή κατάκλιση ιδίως όταν αυτή συμβαίνει σύντομα μετά το δείπνο.
- Από τι πάσχει η ασθενής και τι περιμένετε να παρατηρήσετε μορφολογικά;



© Elsevier 2005

**Μεταπλασία πλακώδους προς εντερικό κυλινδρικό επιθήλιο
(με καλυκοειδή κύτταρα) = Οισοφάγος Barrett**



Κυτταρική βλάβη (Cell injury)

- Σε υπέρβαση των δυνατοτήτων προσαρμογής ή όταν η προσαρμογή είναι αδύνατη
 - **Αναστρέψιμη** (reversible injury) (αρχικά)
 - **Μη αναστρέψιμη** (irreversible injury) (σε υπέρμετρο ή παρατεταμένο ερέθισμα)
- Π.χ. αιματική παροχή στην καρδιά
 - Διακοπή για 10-15 min → αναστρέψιμη=ισχαιμία
 - Διακοπή για > 1/2h → μη αναστρέψιμη (θανάτος μυοκαρδιακών κυττάρων=έμφρακτο μυοκαρδίου)

Κυτταρική βλάβη

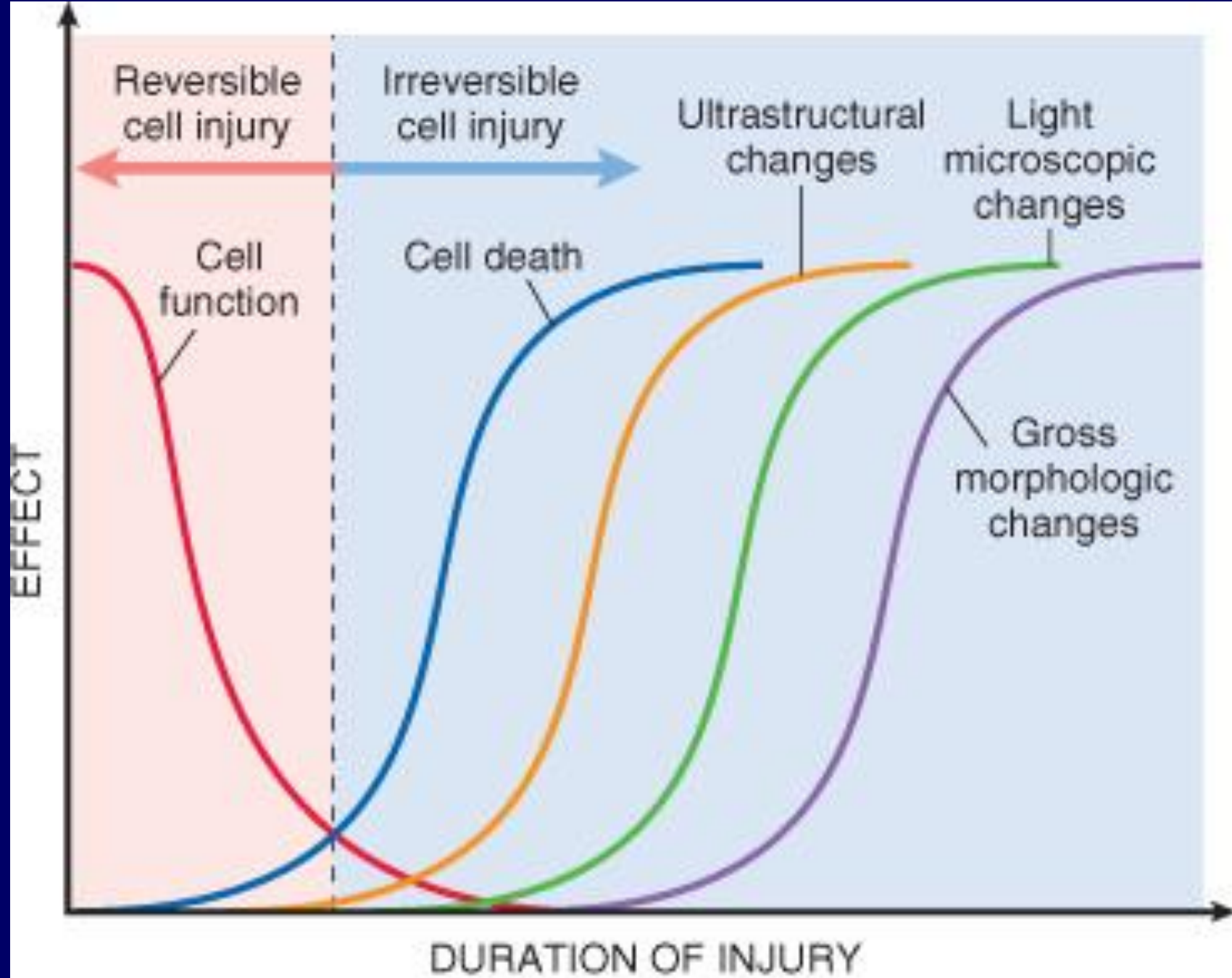
Αίτια

1. Λοιμώδεις παράγοντες
2. Ανοσολογικές αντιδράσεις
3. Γενετικές διαταραχές
4. Φυσικοί παράγοντες (μηχανικοί π.χ. τροχαίο, θερμικοί, ηλεκτροπληξία, ακτινοβολία)
5. Τοξικοί χημικοί παράγοντες και φάρμακα
6. Διατροφικοί παράγοντες
7. ↓ παροχή O_2 = υποξία και ισχαιμία
8. Γήρανση

Αναστρέψιμη βλάβη

Μορφολογία - Μακροσκοπικά

- Προηγείται η μοριακή/βιοχημική βλάβη
- Η μορφολογική αλλοίωση είναι ανιχνεύσιμη μετά πάροδο χρόνου από τη μοριακή βλάβη
 - Οι αλλοιώσεις εμφανίζονται προοδευτικά με τις εξής μεθόδους:
 - Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, ιστοχημικές χρώσεις (min to h), φωτονικό μικροσκόπιο, μακροσκοπικά
 - Ωστόσο μπορεί να είναι ευκολότερα αναγνωρίσιμη μακροσκοπικά: Ωχρότητα, αυξημένη σπαργή και βάρος οργάνου (λόγω κυτταρικού οιδήματος= ↑ ενδοκυττάριο H₂O)



Αναστρέψιμη βλάβη

Μικροσκοπικά

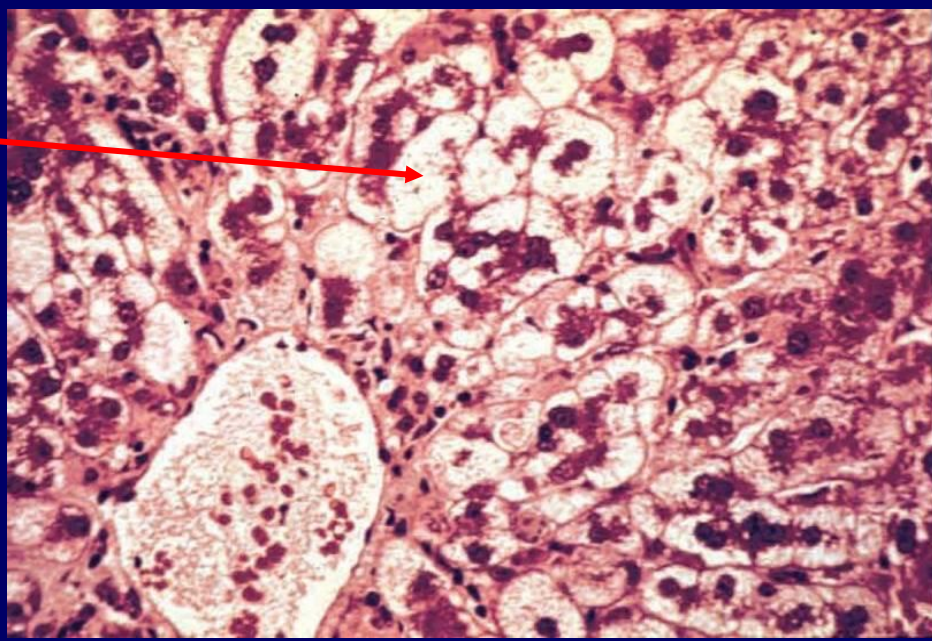
1. Κυτταρικό οίδημα (υδρωπική αλλαγή ή κενοδοπιώδης εκφύλιση)

- Διαταραχή κυτταροσκελετού → φυσαλίδες ΚΜ, ↓ λάχνες
- οίδημα μιτοχονδρίων
- Διατεταμένα κυστίδια αδρού ενδοπλ. δικτύου (ΑΕΔ)

2. Λιπώδης αλλαγή (κενοτόπια λίπους στο κυττ/σμα) σε μορφές τοξικής ή μεταβολικής βλάβης

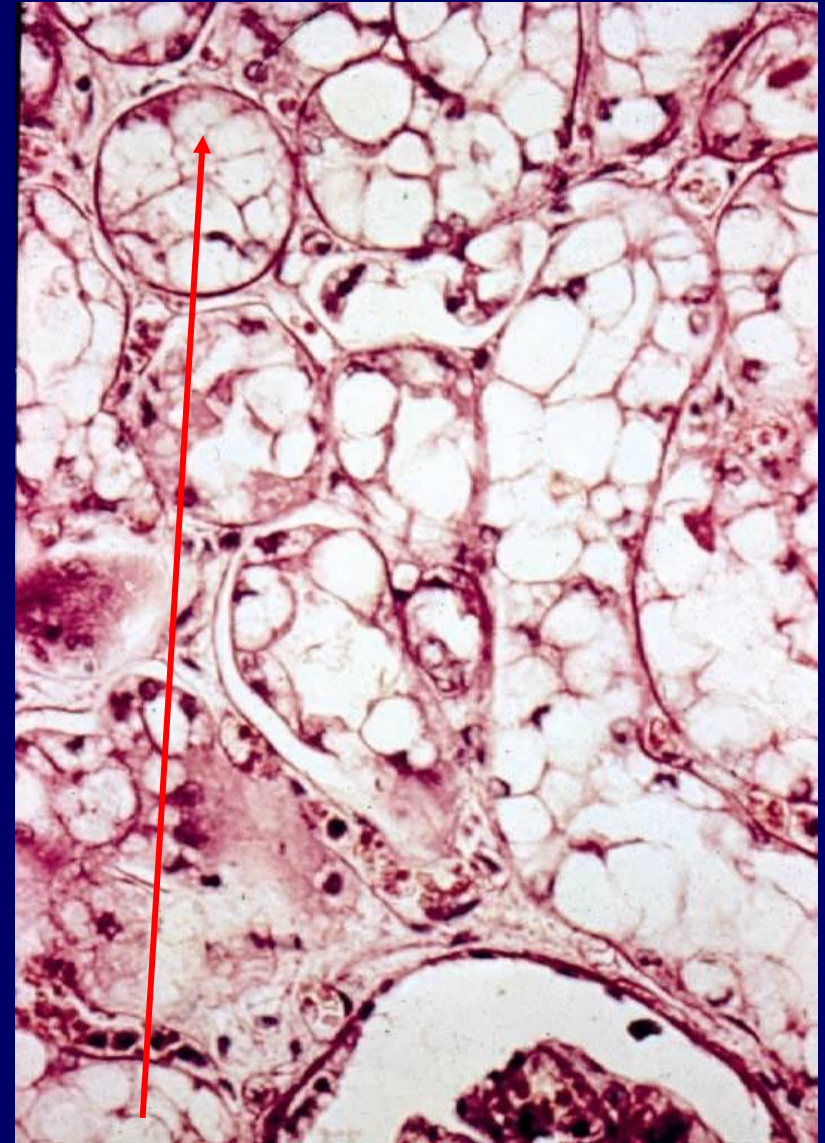
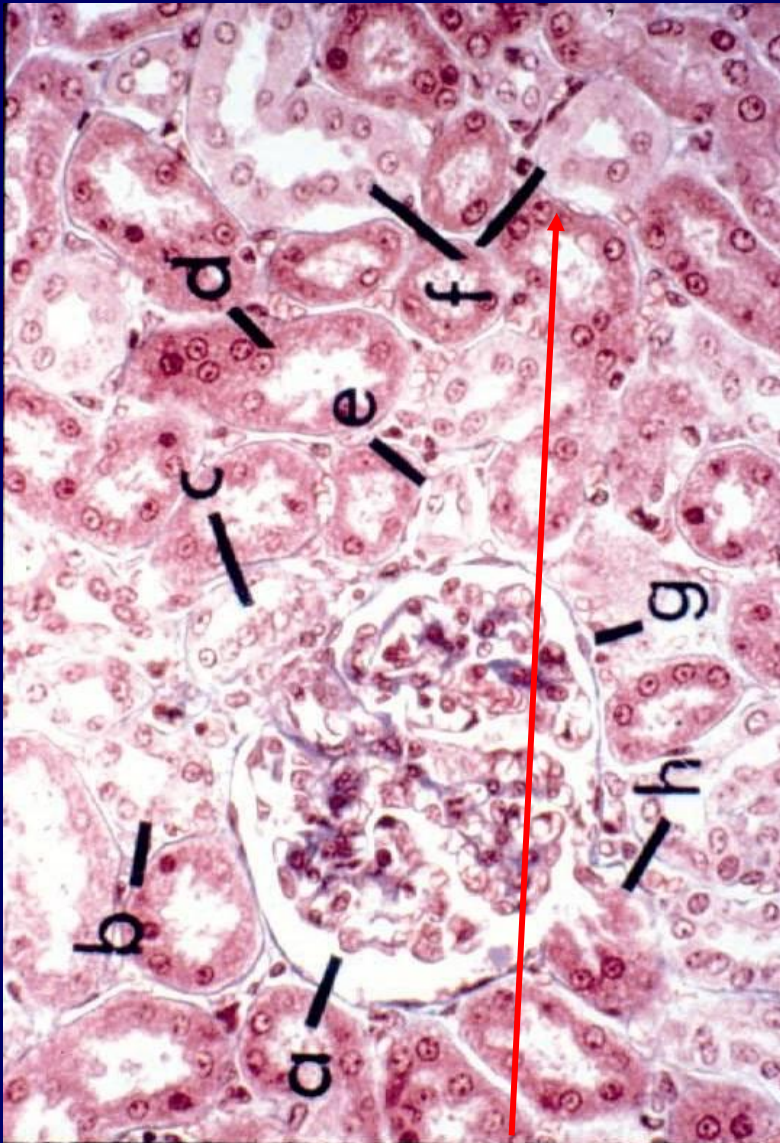
**Ήπαρ: κυτταρικό οίδημα
υδρωπική αλλαγή,
διατεταμένο ΕΔ**

**Φυσιολογικό ήπαρ
(ηλεκτρονικό μικροσκόπιο)**



Αναστρέψιμη βλάβη – Μικροσκοπικά:

1. Κυτταρικό οίδημα (υδρωπική αλλαγή ή κενοδοπιώδης εκφύλιση)



Φυσιολογικά νεφρικά σωληνάρια και υδρωπική αλλαγή στα σωληνάρια

Αναστρέψιμη βλάβη

Μικροσκοπικά

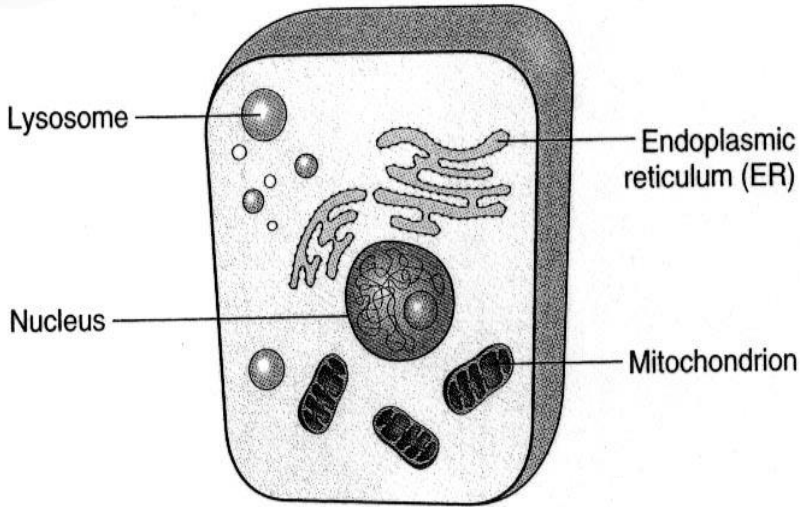
1. Κυτταρικό οίδημα (υδρωπτική αλλαγή ή κενοδοτιώδης εκφύλιση)

- Διαταραχή κυτταροσκελετού → φυσαλίδες ΚΜ, ↓ λάχνες
- οίδημα μιτοχονδρίων
- Διατεταμένα κυστίδια αδρού ενδοπλ. δικτύου (ΑΕΔ)

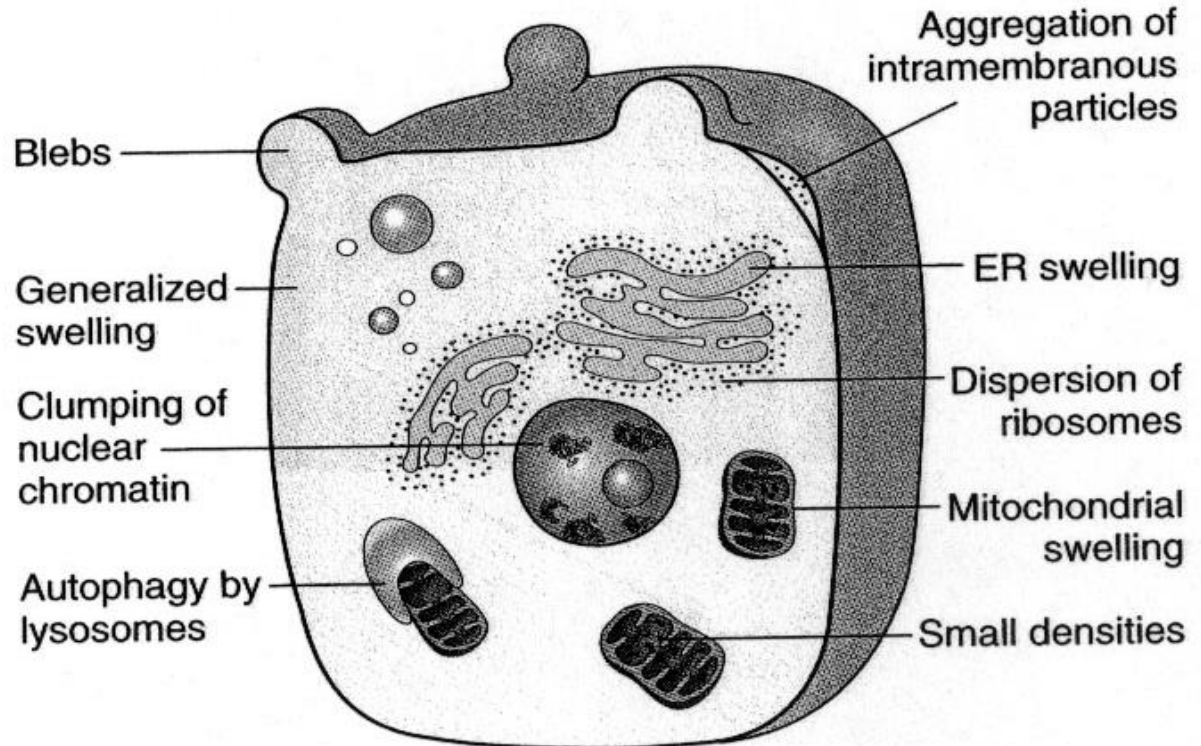
2. Λιπώδης αλλαγή: σε μορφές τοξικής ή μεταβολικής βλάβης εμφανίζονται κενοτόπια λίπους (τριγλυκερίδια) στο κυττ/σμα κυττάρων με έντονο μεταβολισμό λιπιδίων π.χ. ήπαρ

Αναστρέψιμη βλάβη Μικροσκοπικά

Σημειώστε την **ακεραιότητα**
των κυτταρικών **μεμβρανών**,
κυτταροπλ/κής και οργανιδίων



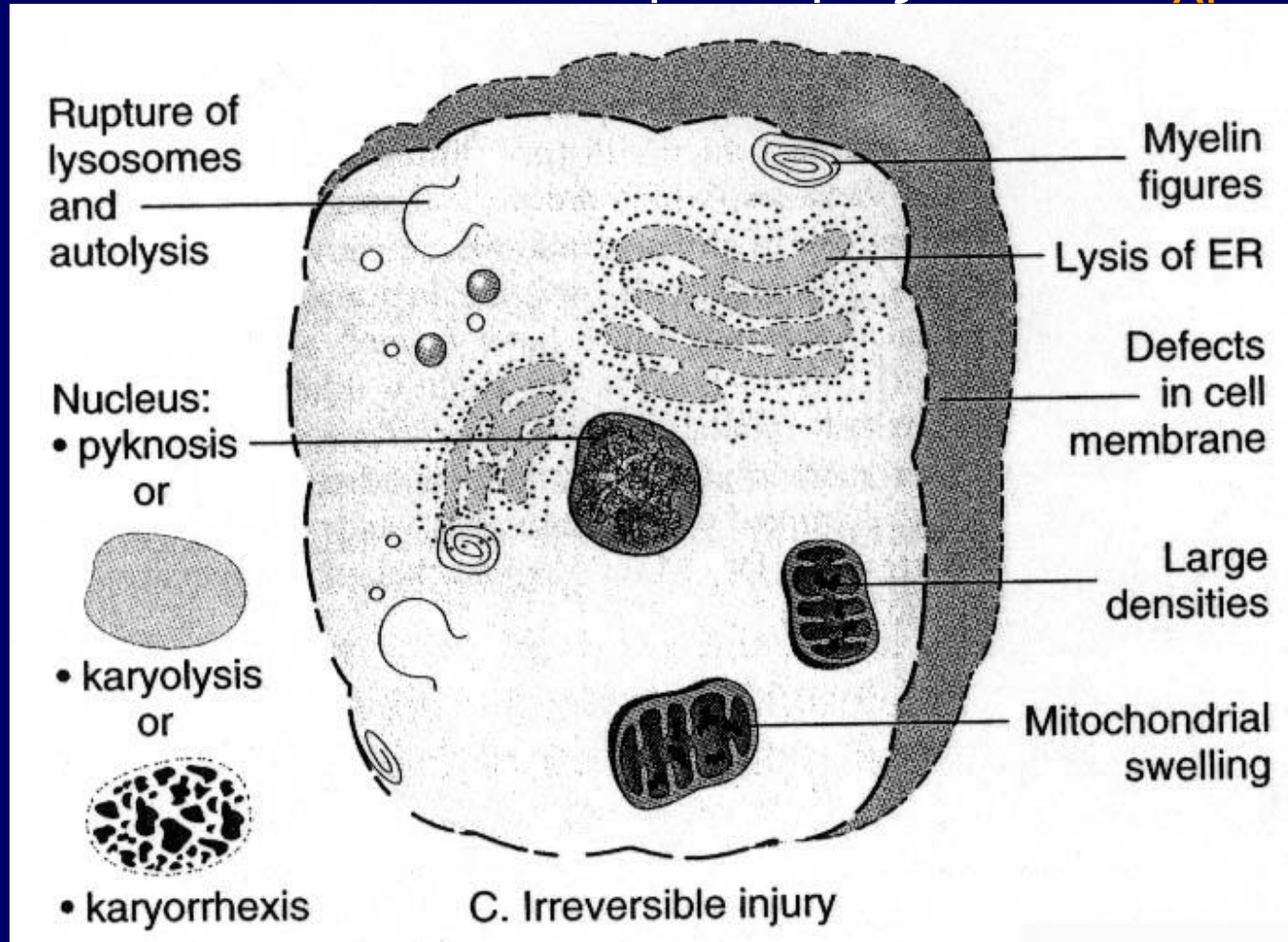
A. Normal cell



B. Reversible injury

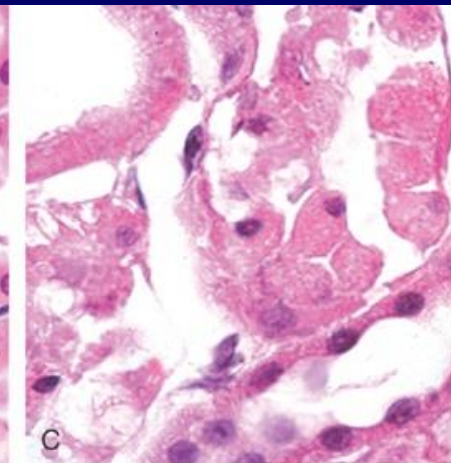
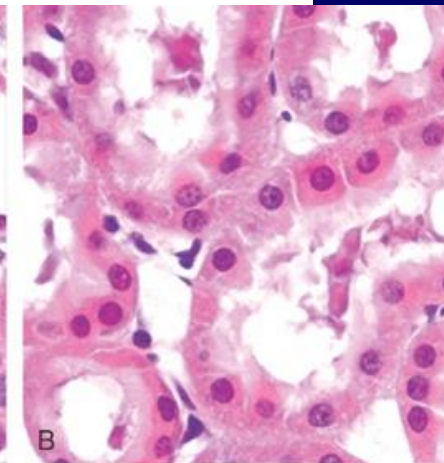
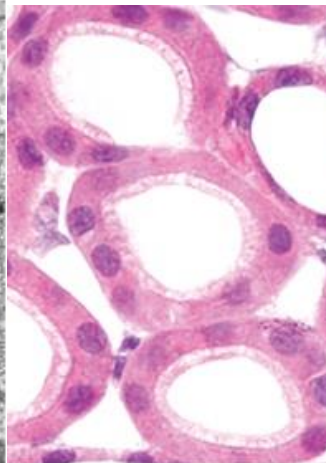
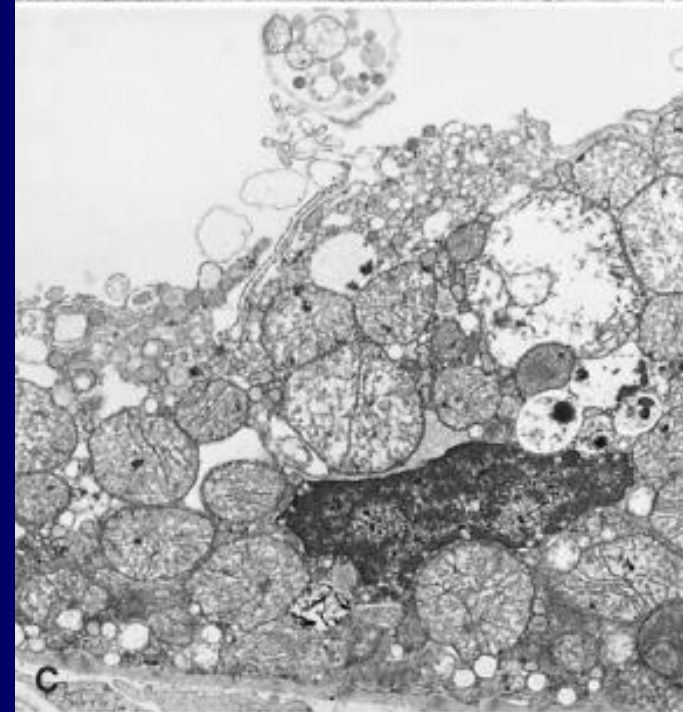
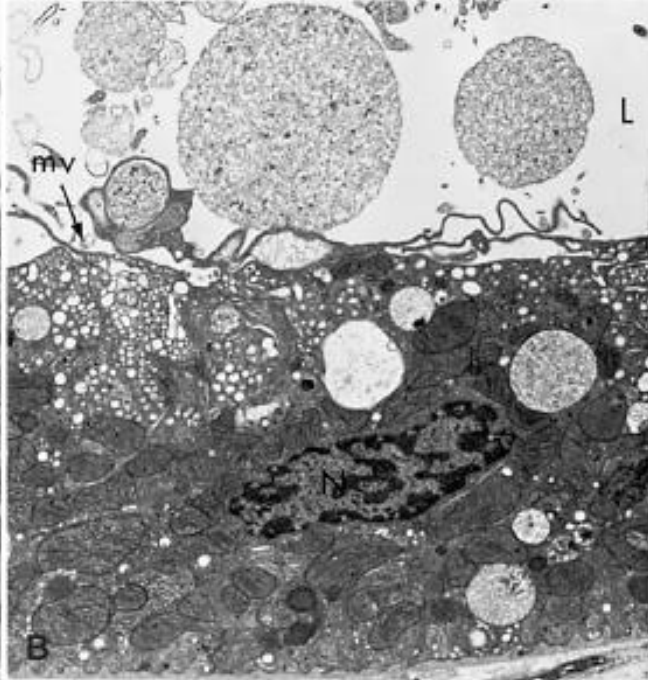
Μη αναστρέψιμη βλάβη

- Χαρακτ/κά:
1. Μη αναστρέψιμη **δυσλειτουργία μιτοχονδρίων**
 2. Μη αναστρέψιμη **δυσλειτουργία μεμβρανών**
 3. απώλεια ακεραιότητας **DNA και χρωματίνης**





Δομές μυελίνης



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
 Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Μη αναστρέψιμη βλάβη- μεταβολές πυρήνα

Φωτονικό μικροσκόπιο

1. Καρυόλυση (διαύγαση, ↓βασεοφιλία χρωματίνης λόγω ενεργοποίησης RNA/DNA-ασων)
2. Πύκνωση (συμπύκνωση DNA, ↑ βασεοφιλία χρωματίνης)
3. Καρυορρηξία (πύκνωση και κατάτμηση πυρήνα)

× 400



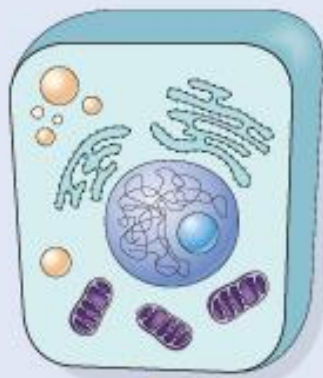
Karyorrhexis

× 400



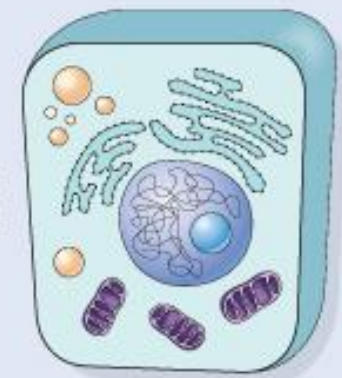
Karyolysis

NORMAL



Normal cell

Normal cell



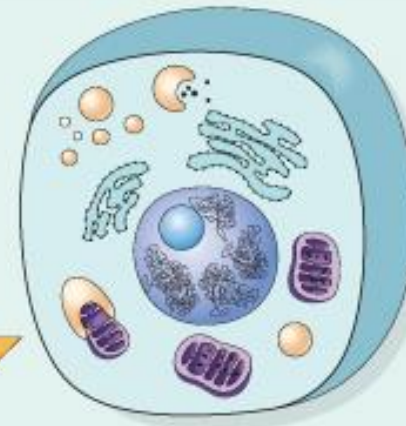
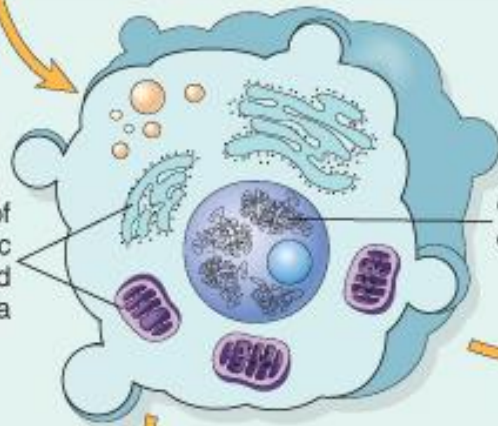
REVERSIBLE
CELL INJURY

Injury

Swelling of
endoplasmic
reticulum and
mitochondria

Clumping
of chromatin

Recovery



IRREVERSIBLE CELL
INJURY → NECROSIS

Death

Swelling of
endoplasmic
reticulum and loss
of ribosomes

Lysosome rupture

Membrane blebs

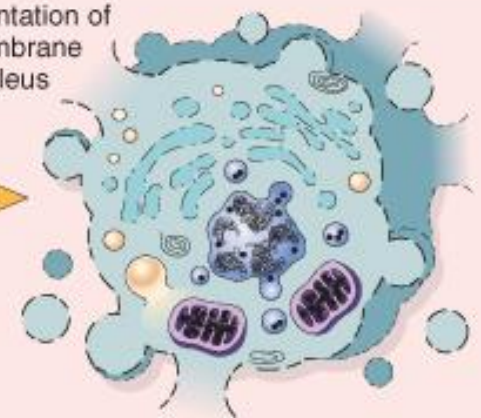
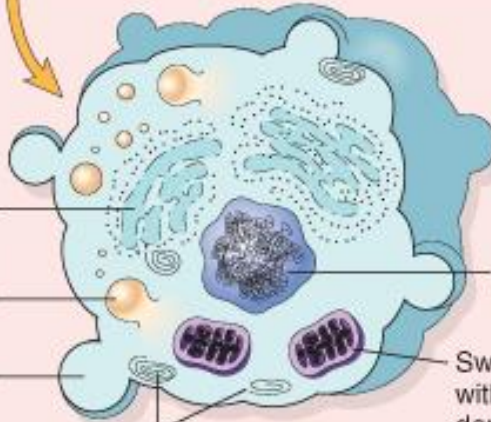
Myelin figures

Nuclear
condensation

Swollen mitochondria
with amorphous
densities

Necrosis

Fragmentation of
cell membrane
and nucleus

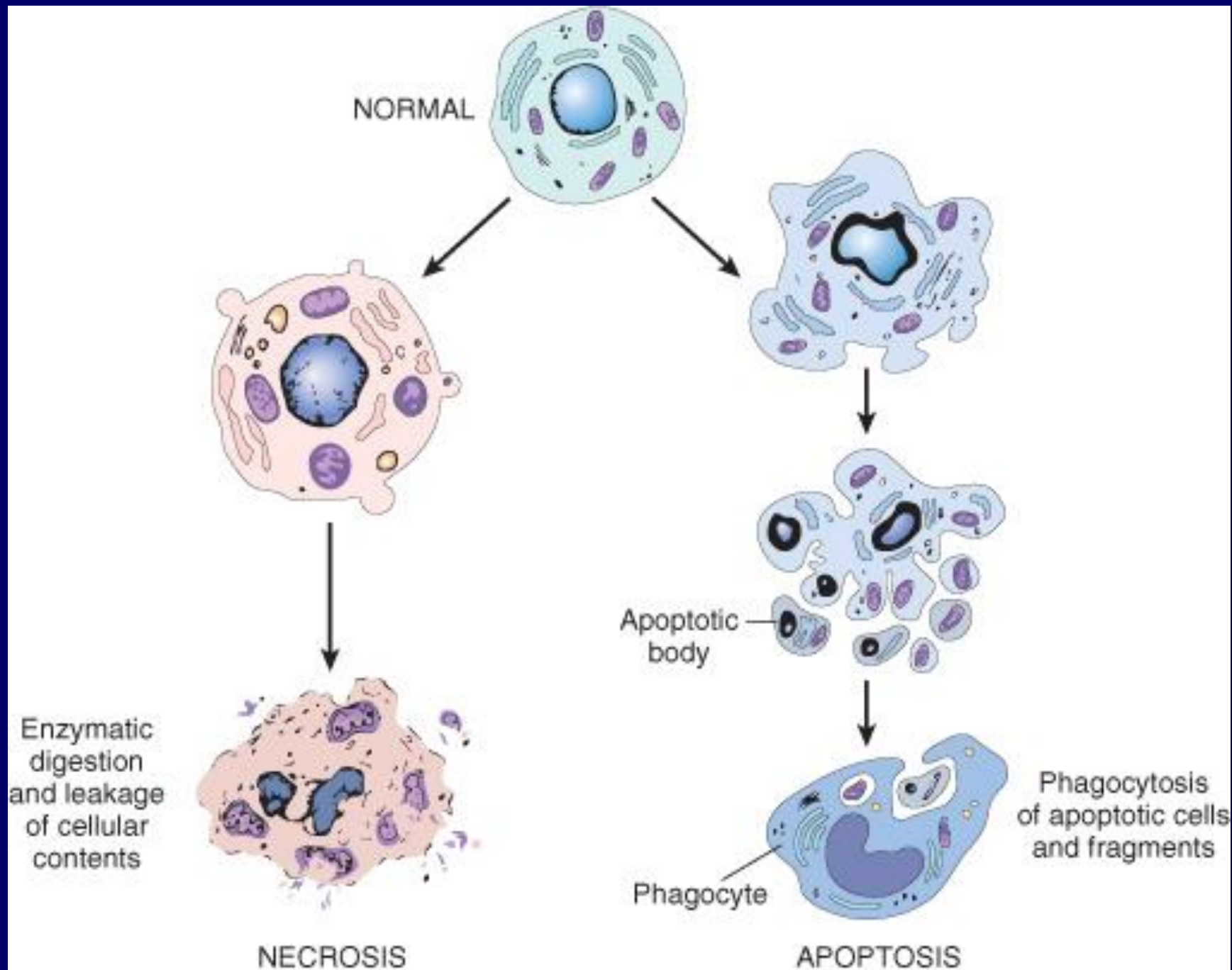


Κυτταρικός θάνατος

- Κριτικής σημασίας στην Παθ/κή Ανατομία
- **Οφείλεται σε:**
 - ισχαιμία, λοίμωξη, τοξίνες ή ανοσολογικές αντιδράσεις
- **Σημαντικός κατά την:**
 - Εμβρυογένεση
 - Ανάπτυξη του λεμφικού ιστού
 - Ορμονική υποστροφή
 - Αντινεοπλασματική ακτινο- ή χημειο- θεραπεία

Τύποι κυτταρικού θανάτου

- **Νέκρωση**
 - **Εξωγενή αίτια**
(ισχαιμία, φλεγμονή, τραύμα, χημικοί παράγοντες)
 - **Εξοίδηση και ρήξη κυττάρου**
 - Μετουσίωση και πήξη πρωτεϊνών
 - Αποδόμηση οργανιδίων του κυττάρου
 - Πάντα παθολογική
- **Απόπτωση** = προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος
 - Ενεργοποίηση προγράμματος **ενδογενών** μηχανισμών αυτοκτονίας κυττάρου
 - Πολύ λεπτοί χειρισμοί → απομάκρυνση μεμονωμένων κυττάρων
 - **Συρρίκνωση κυττάρου, Συμπύκνωση – κατάτμηση χρωματίνης**
 - Στην εμβρυογένεση, σε φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες



Νέκρωση – Μορφολογία -1

- **Νέκρωση** = φάσμα μορφολογικών αλλοιώσεων που ακολουθούν τον κυτταρικό θάνατο σε ζωντανό ιστό και οφείλονται στην **αποδομητική δράση ενζύμων** του τραυματισμένου κυττάρου
- **Νέκρωση \neq θάνατος**
μονιμοποίηση σε φορμόλη επάγει θάνατο αλλά όχι νέκρωση

Νέκρωση – Μορφολογία-2

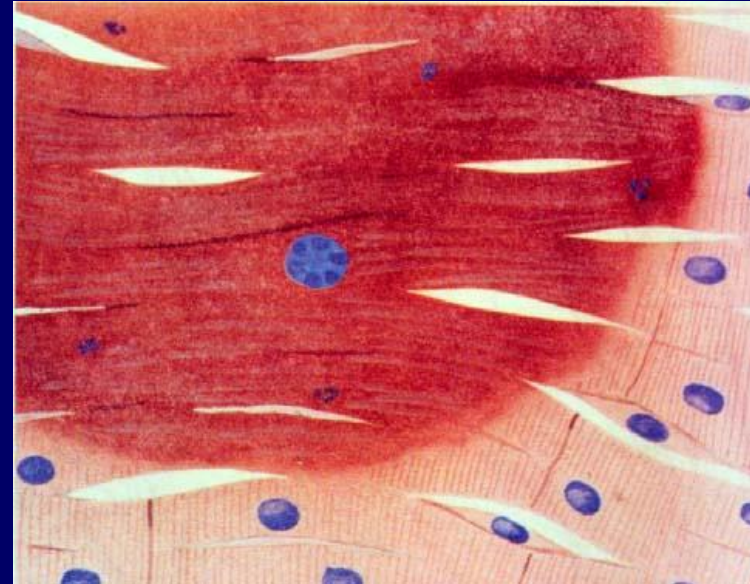
- Ο χρόνος για την αναγνώρισή της ποικίλλει αναλόγως
 1. Του κυτταρικού τύπου
 2. Της μεταβολικής δραστηριότητας
 3. Της έκτασης της κυτταρικής βλάβης
- **Οφείλεται σε**
 1. Ενζυμική πέψη (αυτόλυση, ετερόλυση)
 2. Μετουσίωση πρωτεϊνών
 - Συνυπάρχει πάντα φλεγμονή

Τύποι νέκρωσης

1. **Πηκτική:** προέχει η μετουσίωση των πρωτεϊνών και των ενζύμων → όχι πρωτεόλυση
2. **Ρευστοποιός νέκρωση:** προέχει η ενζυμική πέψη
3. **Γαγγραινώδης**
4. **Τυροειδής**
5. **Λιπονέκρωση**
6. **Ινιδοειδής νέκρωση**

1. Πηκτική νέκρωση

- προέχει η μετουσίωση των πρωτεϊνών και ενζύμων από αρχική βλάβη ή δευτερογενή οξέωση
- όχι πρωτεόλυση
- Διατήρηση του κυτταρικού περιγράμματος
- ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα
- Απουσία πυρήνων
- Π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου, νεφρού, σπλήνα
- Με το χρόνο, από τα χείλη της νέκρωσης εισρέουν πολυμορφοπύρηνα, που θα αρχίσουν την πρωτεόλυση του νεκρωτικού ιστού



1. Πηκτική Νέκρωση

- Φωτονικό
μικροσκόπιο

A. Απώλεια πυρήνων

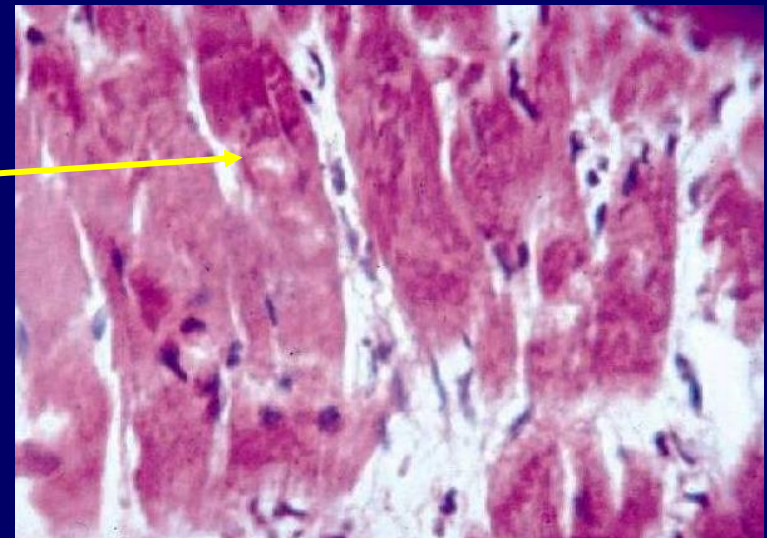
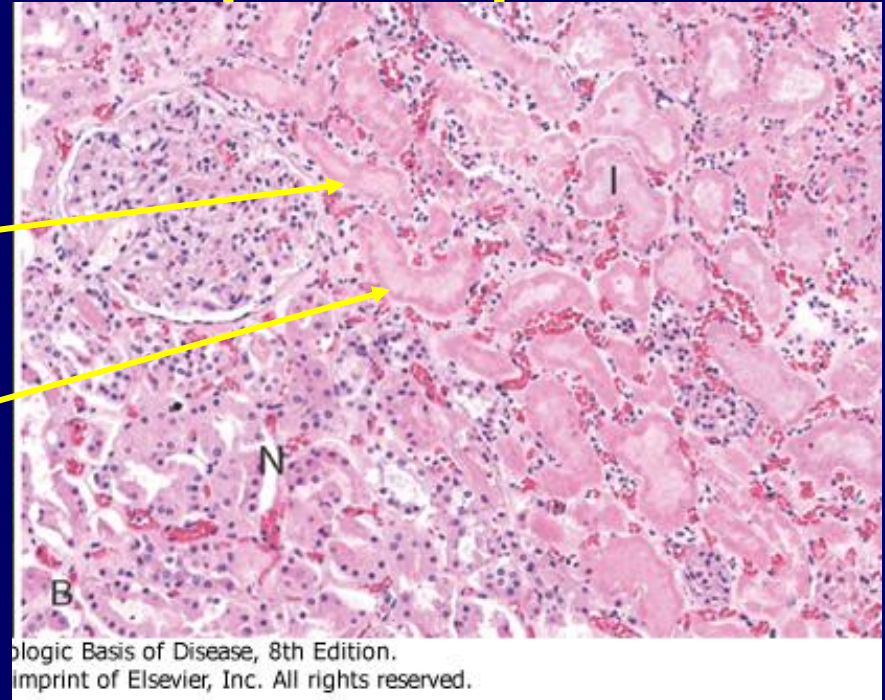
B. Αλλαγές
κυτταροπλάσματος

1. ↑ ηωσινοφιλία
νεκρωτικών κυττάρων
(μετουσιωμένες
πρωτεΐνες, ↓ RNA)

2. Κενοτοπιώδες
κυτταρόπλασμα (Πέψη
οργανιδίων -«σαν
σκωροφαγωμένο»)

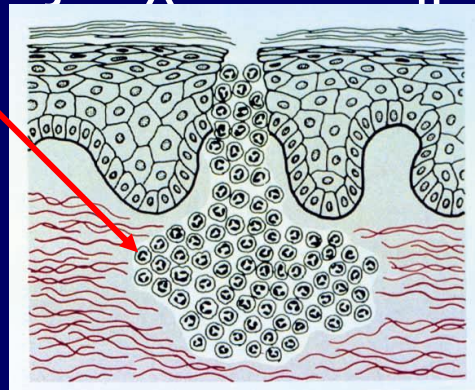
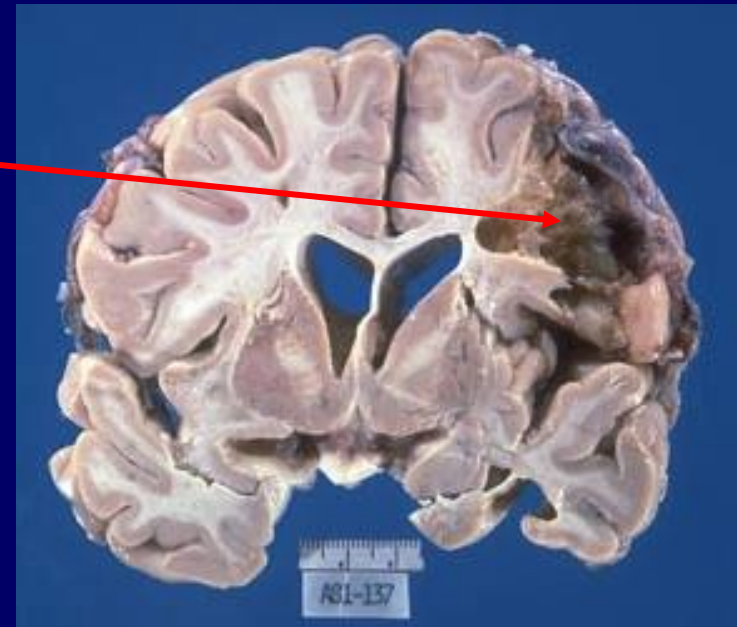
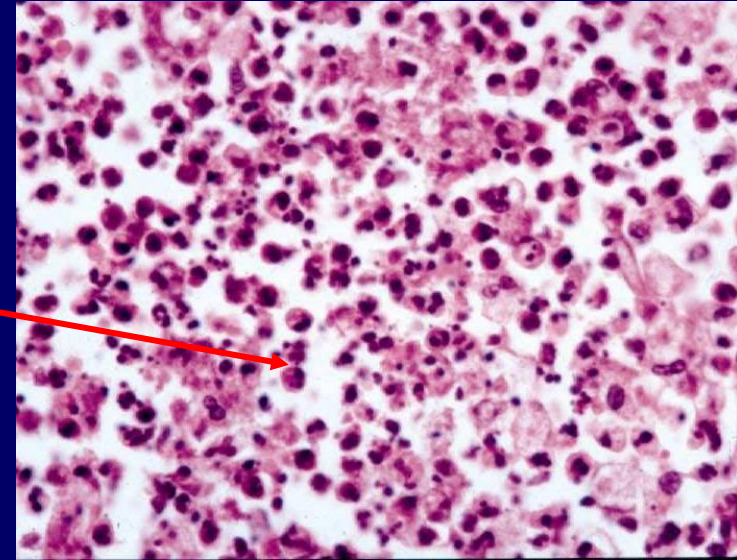
3. Υαλοειδοποίηση
νεκρωτικών κυττάρων

4. Ασβέστωση νεκρών
κυττάρων



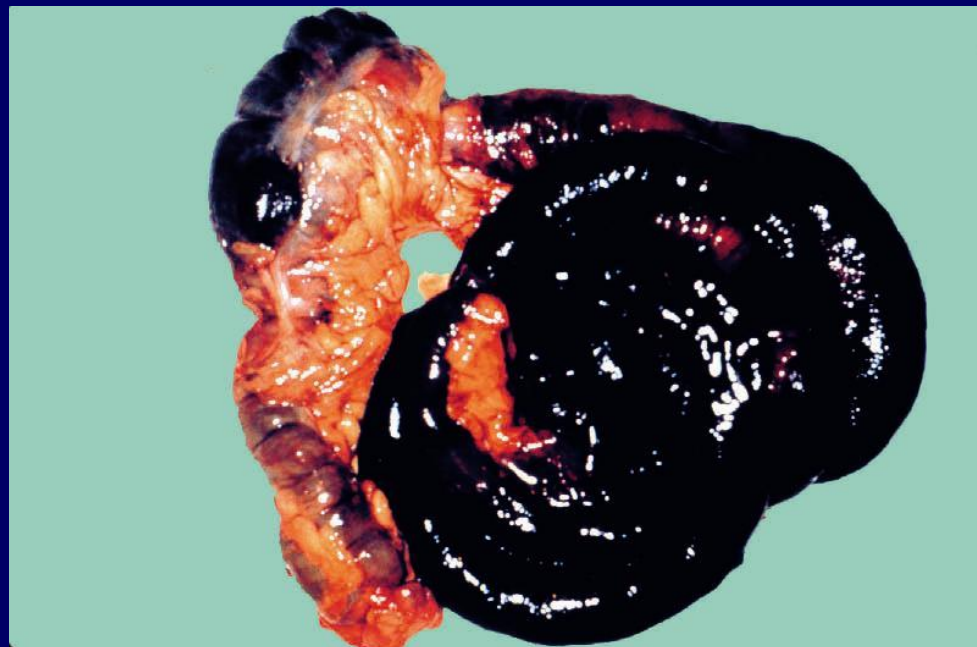
2. Ρευστοποίησης νέκρωση

- Μαλακή υφή και ρευστοποίηση οργάνου
- Δράση υδρολυτικών ενζύμων (αυτόλυση και ετερόλυση από λευκά αιμοσφαίρια)
- νεκρά λευκοκύτταρα και νεκρός ρευστοποιημένος ιστός = πύον
- Όχι μετουσίωση πρωτεϊνών
- Π.χ. εγκεφαλικό έμφρακτο (κυστικό), βακτηριακές λοιμώξεις π.χ. απόστημα



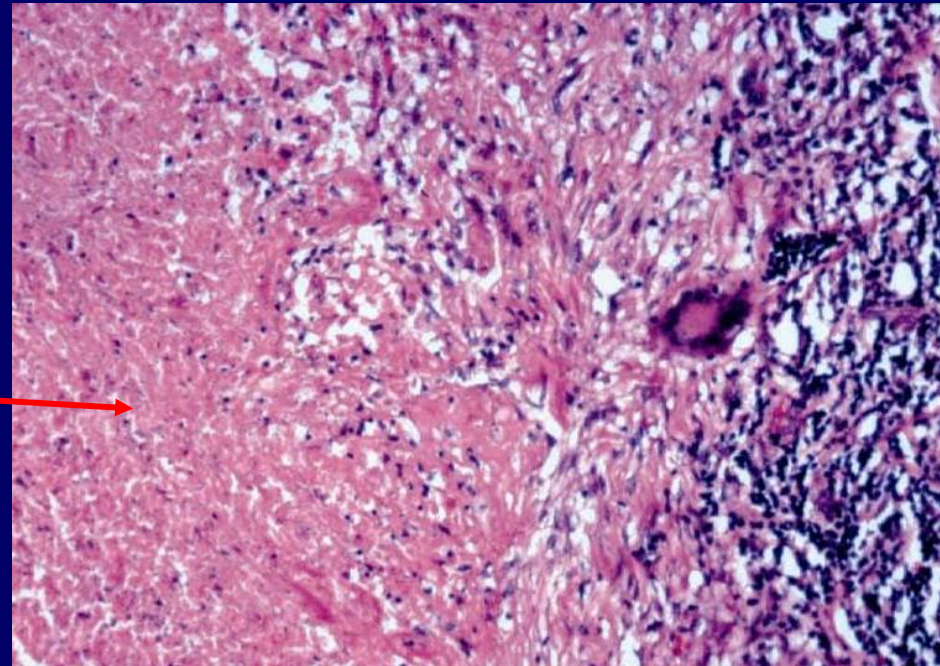
3. Γαγγραινώδης νέκρωση

- Αρχικά ισχαιμική (πηκτική) νέκρωση (ξηρή γάγγραινα) που τροποποιείται από βακτηριακή επιμόλυνση με επιπρόσθετη ρευστοποιό νέκρωση από τα βακτήρια και τα WBC* (υγρή γάγγραινα)
 - άκρα, έντερο, χοληδόχος, σκωληκοειδής
 - *WBC=white blood cells= λευκοκύτταρα= λευκά αιμοσφαίρια



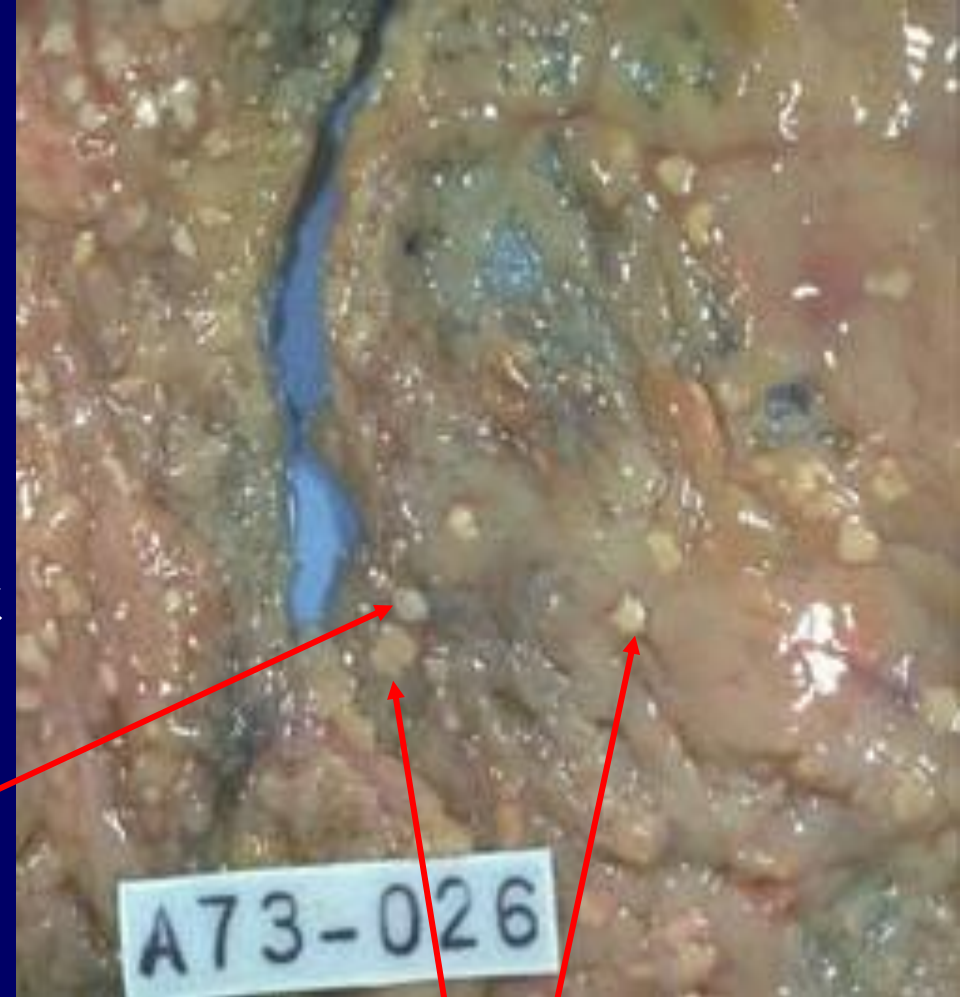
4. Τυροειδής νέκρωση

- Μακροσκοπικά μαλακό, εύθρυπτο «σαν «τυρί»
- Παρατηρείται σε φυματίωση
- Μορφή πηκτικής νέκρωσης
 - με εξαφάνιση της αρχιτεκτονικής του ιστού
 - Άμορφα κοκκώδη κυτταρικά συγκρίματα νεκρωμένων κυττάρων



5. Λιπονέκρωση

- Χρησιμοποιείται αλλά δεν σημαίνει ειδικό τύπο νέκρωσης
- Καταστροφή λιπώδους ιστού λόγω έκλυσης λιπασών π.χ. μέσα και γύρω από το πάγκρεας σε παγκρεατίτιδα
 - Παράγονται ελεύθερα λιπαρά οξέα που σαπωνοποιούνται με Ca^{2+}



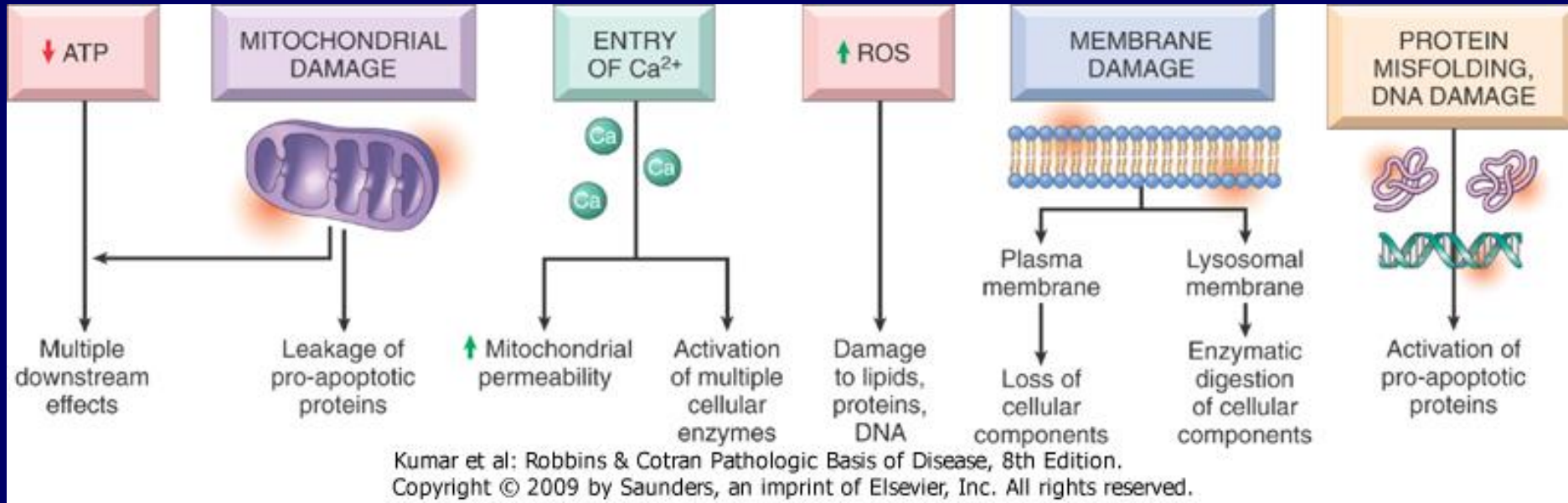
Λιπονέκρωση επιπλόου

Κυτταρική βλάβη και θάνατος

Βασικές αρχές

- Βλαπτικός παράγοντας
 - Τύπος
 - Διάρκεια (π.χ. ισχαιμία)
 - Βαρύτητα έκθεσης (π.χ. τοξίνη)
- Κύτταρο
 - Τύπος (γραμμωτός μυς αντέχει ισχαιμία για 2-3h ενώ το μυοκάρδιο για 20-30 min)
 - Κατάσταση (π.χ. αποθήκες glc ηπατοκυττάρου) προσαρμοστικότητα
 - γενετικό υπόβαθρο (π.χ. πολυμορφισμοί στο μεταβολισμό τοξινών – **φαρμακογονιδιωματική, εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση**)

Κυτταρική βλάβη και νέκρωση Γενικοί Βιοχημικοί Μηχανισμοί



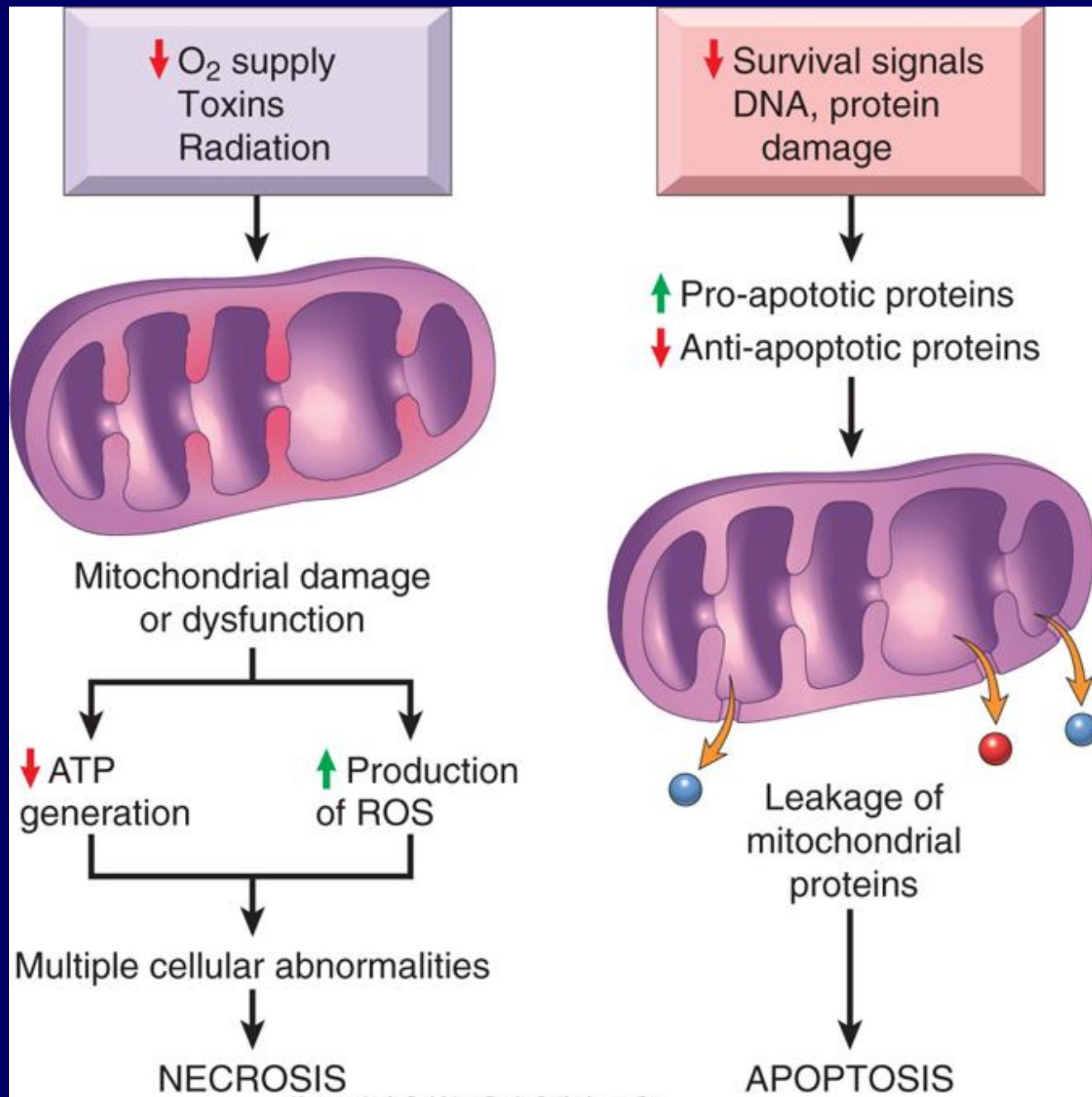
1. Εξάντληση αποθεμάτων **ATP**
2. Μη αναστρέψιμη βλάβη **μιτοχονδρίων**
3. Διαταραχή ομοιόστασης **Ca^{2+}**
4. **$\downarrow O_2$** και **\uparrow ελεύθερες ρίζες O_2**
5. Μεταβολές διαπερατότητας **μεμβρανών**
6. Διαταραχή στην **αναδίπλωση πρωτεϊνών** και βλάβη **DNA**

1. Εξάντληση αποθεμάτων ΑΤΡ

- Σε ισχαιμία, ↓θρεπτικές ουσίες, τοξική βλάβη (π.χ. HCN)
- ΑΤΡ παράγεται μέσω
 - a. Οξειδωτικής φωσφορυλίωσης του ADP (μιτοχόνδρια)
 - b. Γλυκόλυσης
- **Απαραίτητο σε** συνθετικές και αποδομητικές διεργασίες π.χ.
 - Διαμεμβρανική μεταφορά ιόντων-ωσμωτικότητα
 - Πρωτεϊνοσύνθεση
 - Λιπογένεση
 - Αντιδράσεις ακετυλίωσης – αποακετυλίωσης (φωσφολιπίδια)

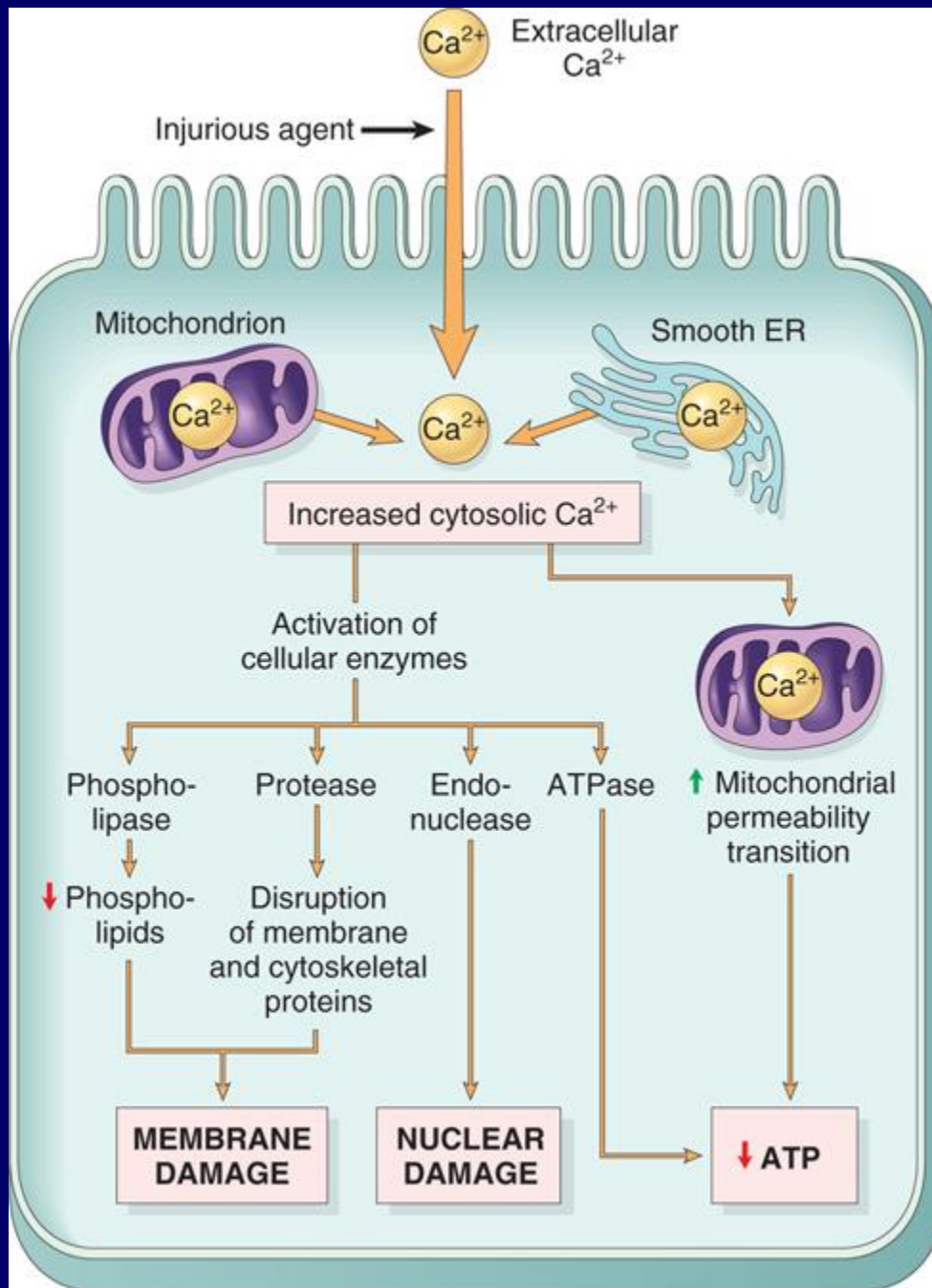
2. Μη αναστρέψιμη βλάβη μιτοχονδρίων

- Το κύτταρο εξαρτάται από οξειδωτικό μεταβολισμό που διασφαλίζεται από τα μιτοχόνδρια
- Τα μιτοχόνδρια προσβάλλονται από σχεδόν όλους τους τύπους βλαπτικών παραγόντων
- Σχηματίζονται διάυλοι υψηλής αγωγιμότητας (= **μόνιμοι μη εκλεκτικοί πόροι στη μιτοχονδριακή μεμβράνη**) →
 1. διαταραχή δυναμικού μιτοχονδρίων → **διαταραχή οξειδωτικής φωσφορυλίωσης**
 2. διαρροή κυτοχρώματος c στο κυττ/σμα → **επαγωγή απόπτωσης**



3. Διαταραχή ομοιόστασης Ca^{2+}

- Το ενδοκυττάριο Ca^{2+} βρίσκεται σε $\downarrow\downarrow\downarrow$ συγκεντρώσεις και περιορισμένο στα μιτοχόνδρια μέσω ATP-εξαρτώμενων μεταφορέων
- Ισχαιμία, τοξίνες $\rightarrow \uparrow$ κυτταροπλασμικό Ca^{2+}
 \rightarrow ενεργοποίηση φωσφολιπασών
πρωτεασών
ΑΤΡασών
ενδονουκλεασών

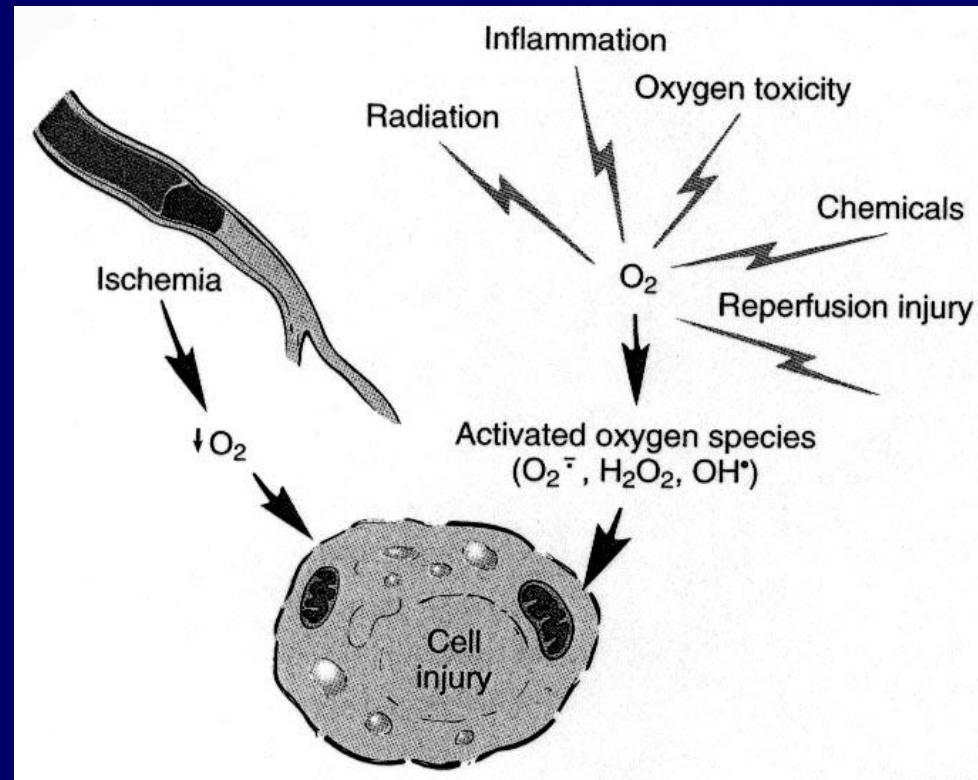


4. O_2 και ελεύθερες ρίζες O_2

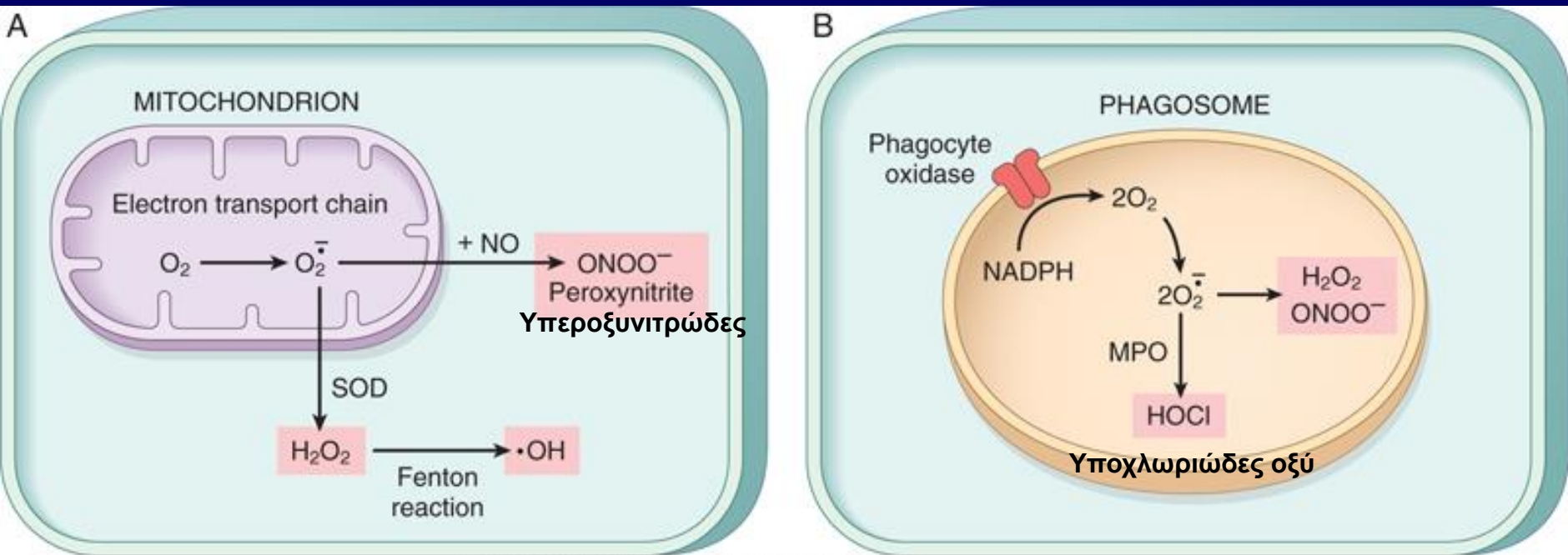
- Φυσιολογικά η παραγωγή ενέργειας μέσω αναγωγής του O_2 σε $H_2O \rightarrow$ παραγωγή μικρών ποσών ελεύθερων ριζών $O_2 \rightarrow$ φυσιολογικά απομακρύνονται
- Σε ανισορροπία παραγωγής-εξουδετέρωσης \rightarrow **οξειδωτικό stress**
- βλάβη λιπιδίων, πρωτεϊνών, νουκλεϊνικών οξέων

4. Βλάβη από ελεύθερες ρίζες-1

- Επάγονται από
 - Ισχαιμία-επαναιμάτωση
 - Ιοντίζουσα ακτινοβολία
 - Βακτηριοκτόνο δράση λευκοκυττάρων, φλεγμονή
 - Ενζυματικό μεταβολισμό χημικών και φαρμάκων
 - Οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις
 - Μέταλλα (Fe, Cu)
 - NO



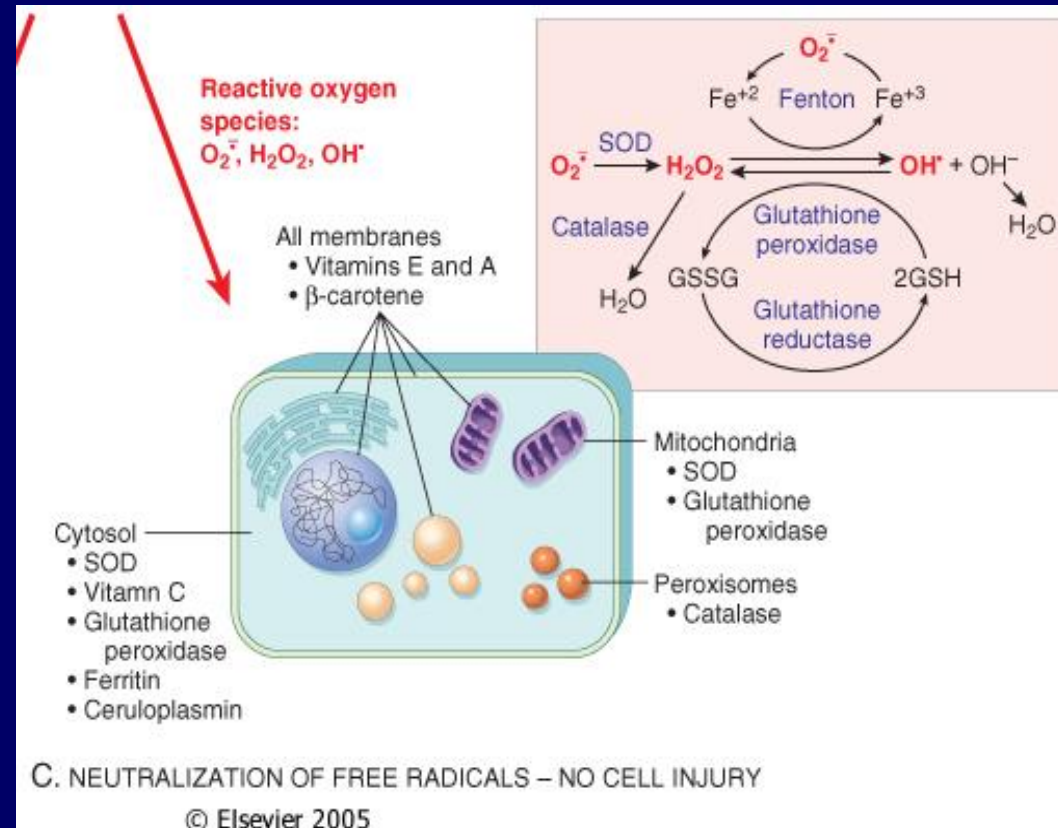
Παραγωγή ελεύθερων ριζών



Kumar et al: Robbins Basic Pathology, 9e.
Copyright © 2013 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

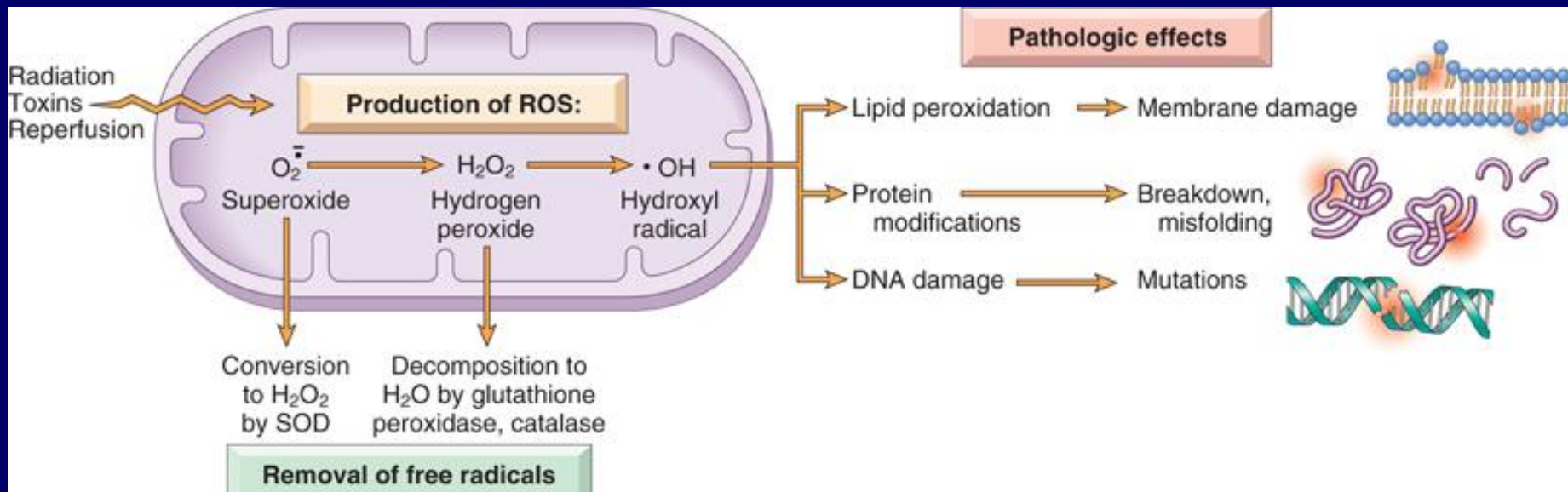
4. Βλάβη από ελεύθερες ρίζες -3

- Εξουδετερώνονται στα κύτταρα
 - Αυτόματα λόγω εγγενούς αστάθειας
 - Από αντιοξειδωτικές ουσίες (vit A, E, C, GSH)
 - Από μεταφορικές πρωτεΐνες (τρανσφερίνη, φερρίνη, λακτοφερίνη, σερουλοπλασμίνη)
 - Από εξουδετερωτικά ένζυμα (δισμουτάσες σουπεροξειδίου, καταλάση, υπεροξειδάση της GSH)

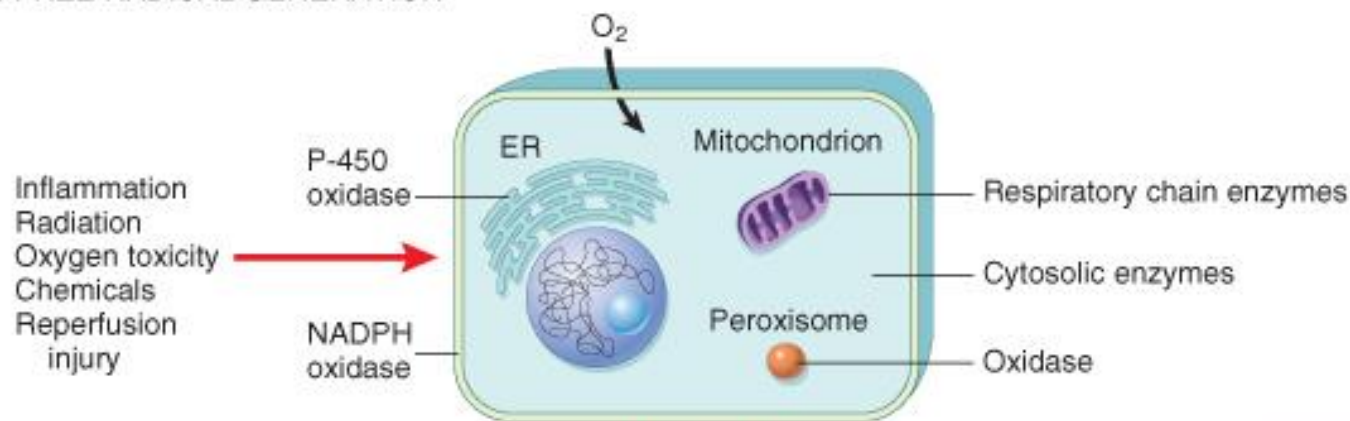


4. Βλάβη από ελεύθερες ρίζες -2

- Προκαλούν
 - Υπεροξειδωση λιπιδίων μεμβρανών
 - Οξειδωτική τροποποίηση πρωτεϊνών → αποδόμηση στο πρωτεόσωμα
 - Βλάβη στο DNA (θραύσεις μονής αλυσού → γήρανση, καρκινογένεση)
 - Διαντίδραση ριζών με άλλα μόρια οδηγεί σε παραγωγή και άλλων ελεύθερων ριζών



A. FREE RADICAL GENERATION

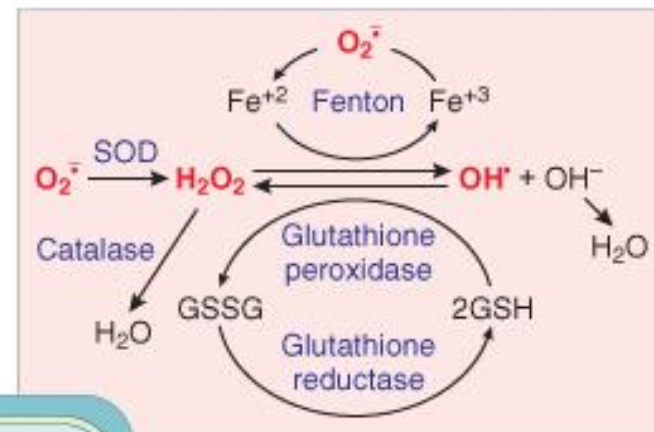
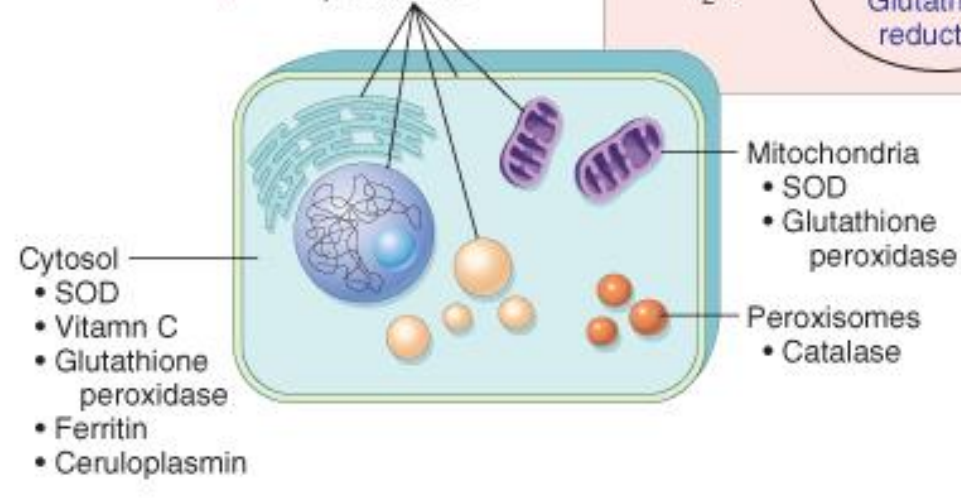
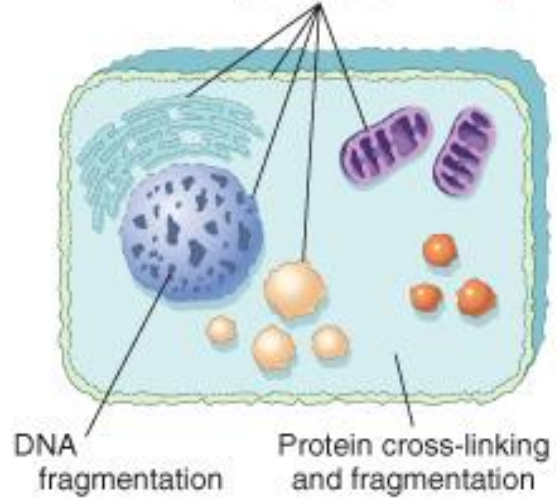


Reactive oxygen species:
O₂⁻, H₂O₂, OH[•]

Reactive oxygen species:
O₂⁻, H₂O₂, OH[•]

Membrane lipid peroxidation

All membranes
• Vitamins E and A
• β-carotene

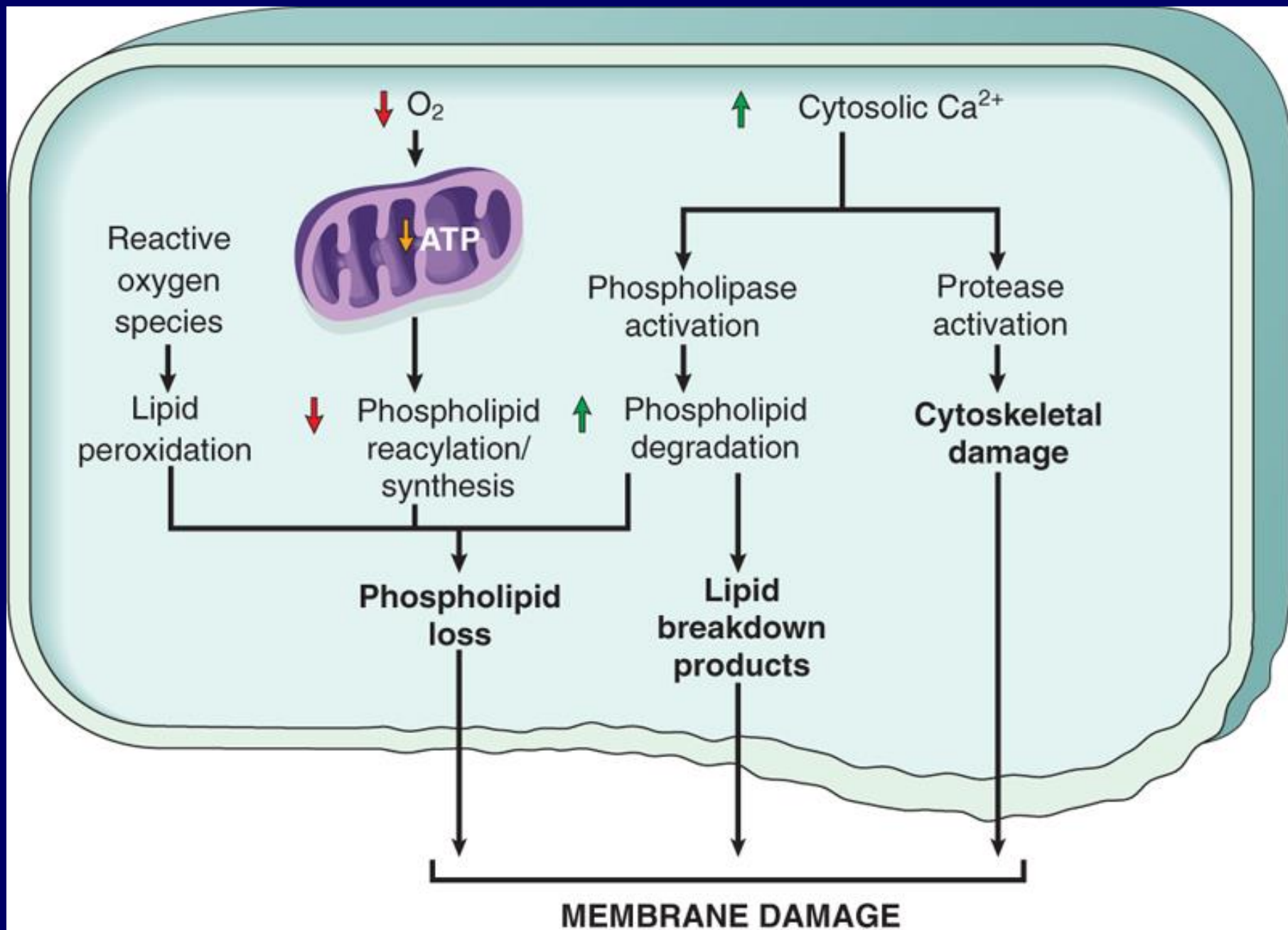


B. CELL INJURY BY FREE RADICALS

C. NEUTRALIZATION OF FREE RADICALS – NO CELL INJURY

5. Μεταβολές διαπερατότητας μεμβρανών

- Από ↓ATP (σε ισχαιμία)
- Από Ca^{2+} -εξαρτώμενες φωσφολιπάσες
- Άμεσα
 - τοξίνες βακτηρίων
 - ιογενείς πρωτεΐνες
 - Στοιχεία του συμπληρώματος
 - περφορίνες κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων
 - Φυσικοί και χημικοί παράγοντες
- **Συνέπεια:** Κατάργηση της κλίσης συγκέντρωσης διάφορων μεταβολιτών



MEMBRANE DAMAGE

Kumar et al: Robbins Basic Pathology, 9e.

Copyright © 2013 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

5. Μεταβολές διαπερατότητας μεμβρανών

- **Συνέπειες:**
- **Μιτοχονδριακή μεμβράνη**
 - ↓ATP, νέκρωση, απόπτωση
- **Κυτταρική μεμβράνη**
 - Διαταραχή ιοντικής και ωσμωτικής ισορροπίας
 - Διαρροή μεταβολιτών
- **Μεμβράνες λυσοσωμάτων**
 - Ενεργοποίηση όξινων υδρολασών στο οξεωτικό κυτταροπλασματικό περιβάλλον και αυτοπεψία

6. Βλάβη σε DNA - πρωτεΐνες

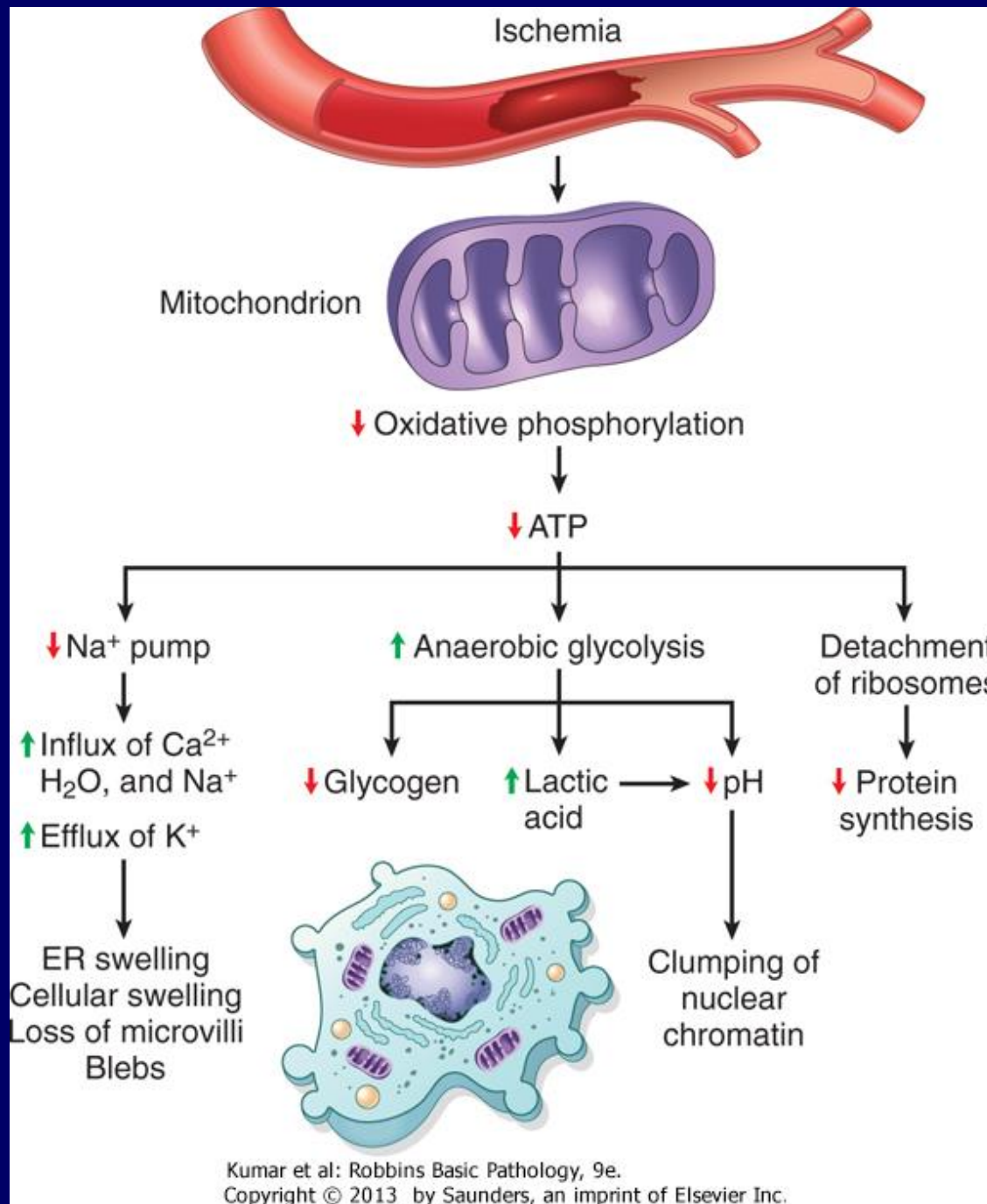
- Αίτια: φάρμακα, ακτινοβολία, ROS
- Αποτέλεσμα:
 - Αδυναμία επιδιόρθωσης βαριάς βλάβης στο DNA
 - Διαταραχή στην αναδίπλωση πρωτεϊνών οφείλεται σε μεταλλάξεις ή εξωγενή αίτια π.χ. ROS)
- **Και οι δυο βλάβες οδηγούν σε απόπτωση**
- Ρόλος της p53 (=φρουρός του γονιδιώματος) στην αναγνώριση/επιδιόρθωση βλάβης του DNA ή επαγωγή απόπτωσης
- Μεταλλάξεις p53 επιτρέπουν σε κύτταρα τη συσσώρευση μεταλλάξεων και συμβάλλουν στην κακοήθη εξαλλαγή των κυττάρων

Κυτταρική βλάβη – Συχνοί τύποι

1. Ισχαιμία - υποξία
2. Βλάβη ισχαιμίας - επαναιμάτωσης (βλάβη επιπλέον της ισχαιμικής)
3. Stress ενδοπλασματικού δικτύου

1. Ισχαιμική-υποξική βλάβη

- **Υποξία** = ↓ O_2 στους ιστούς
 - Από καρδιοκυκλοφορικές ή αναπνευστικές διαταραχές, ή ↓ μεταφορά O_2 από Hb
 - Επηρεάζει την αερόβια (οξειδωτική) κυτταρική αναπνοή αλλά **εξακολουθεί η αναερόβια** (γλυκόλυση)
- **Ισχαιμία** = ↓ αιμάτωση ιστών
 - Από απόφραξη αρτηριών ή φλεβών
 - ↓ O_2 + ↓ παροχή μεταβολιτών →
ούτε αναερόβια παραγωγή ενέργειας →
ταχύτερη βλάβη ιστών



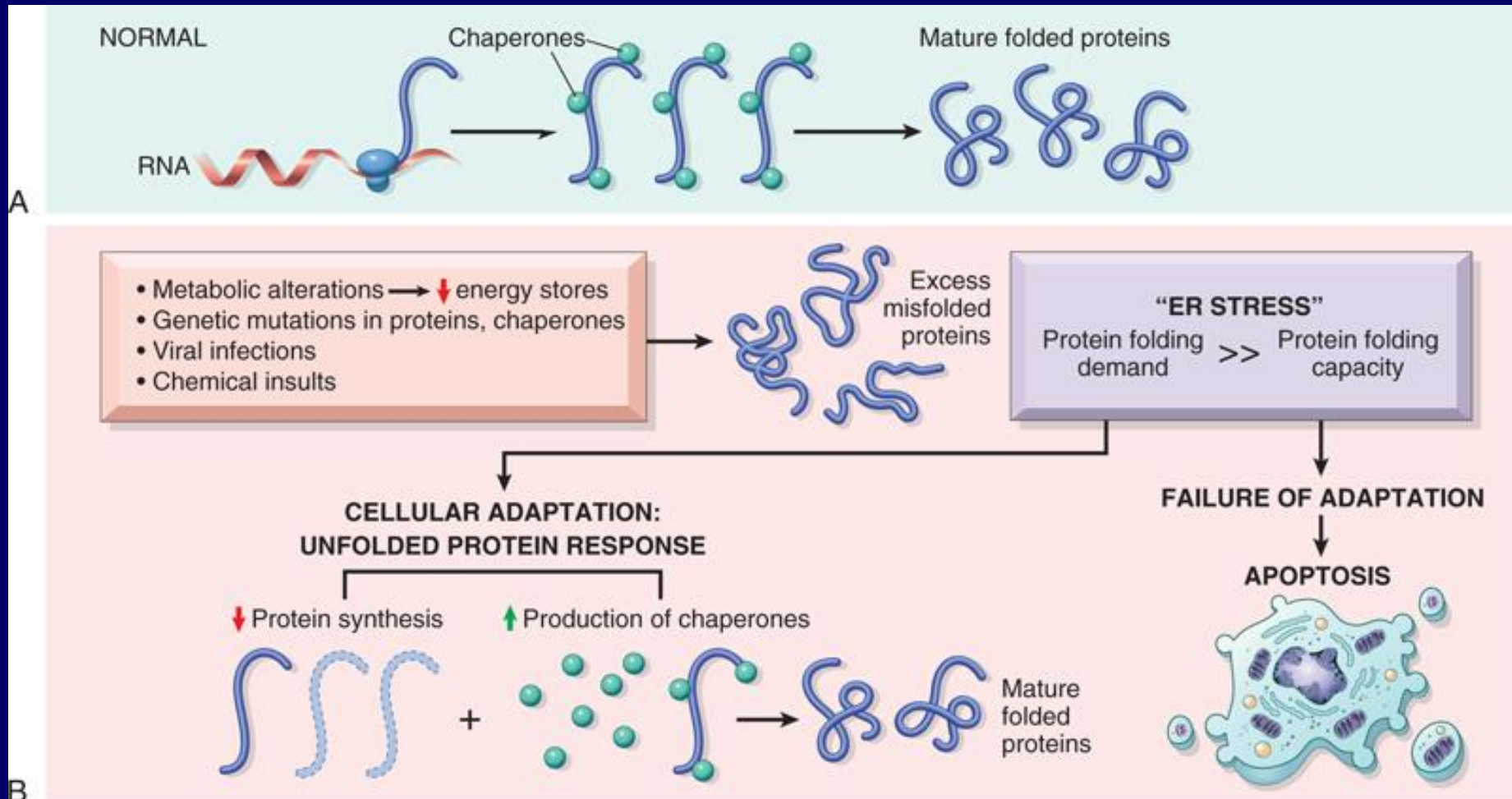
2. Βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης

- Σε συγκεκριμένες συνθήκες, η αποκατάσταση της αιματικής ροής σε ισχαιμικούς αλλά βιώσιμους ιστούς καταλήγει, παράδοξα, στο θάνατο κυττάρων, που δεν έχουν υποστεί μη αναστρέψιμη βλάβη π.χ. μυοκάρδιο, εγκέφαλος

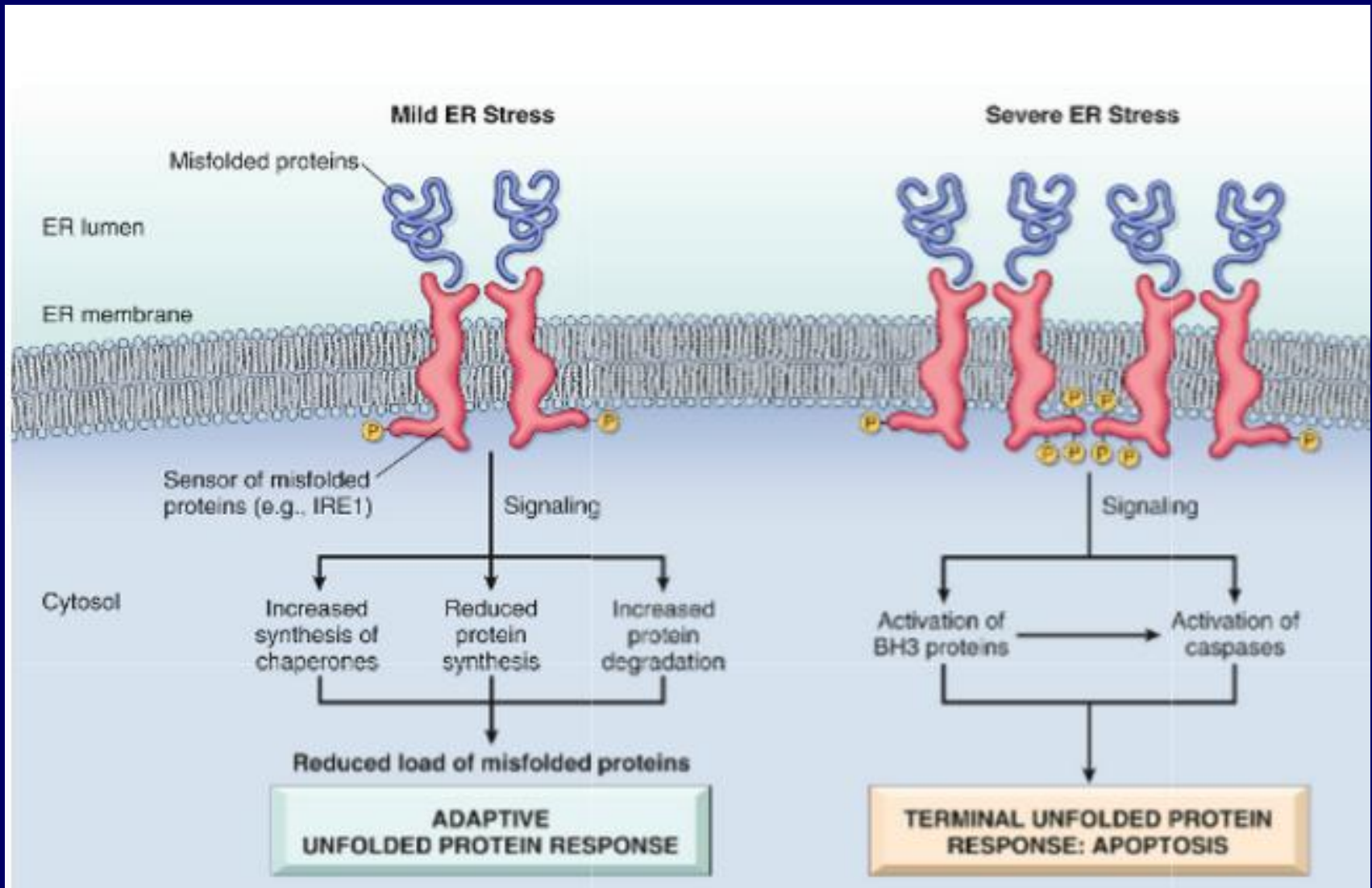
2. Βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης

- γένεση ελεύθερων ριζών → νέες βλαπτικές διεργασίες
 - από παρεγχυματικά, ενδοθηλιακά, φλεγμονώδη κύτταρα
 - ατελής αναγωγή O_2 σε προσβεβλημένα μιτοχόνδρια
 - Επηρεασμένοι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί ισχαιμικού κυττάρου
- επιστράτευση φλεγμονωδών κυττάρων → φλεγμονή

3. Σφάλμα αναδίπλωσης πρωτεϊνών – Stress ενδοπλασματικού δικτύου



3. Stress ενδοπλασματικού δικτύου



Νόσοι που προκαλούνται από stress ενδοπλασματικού δικτύου

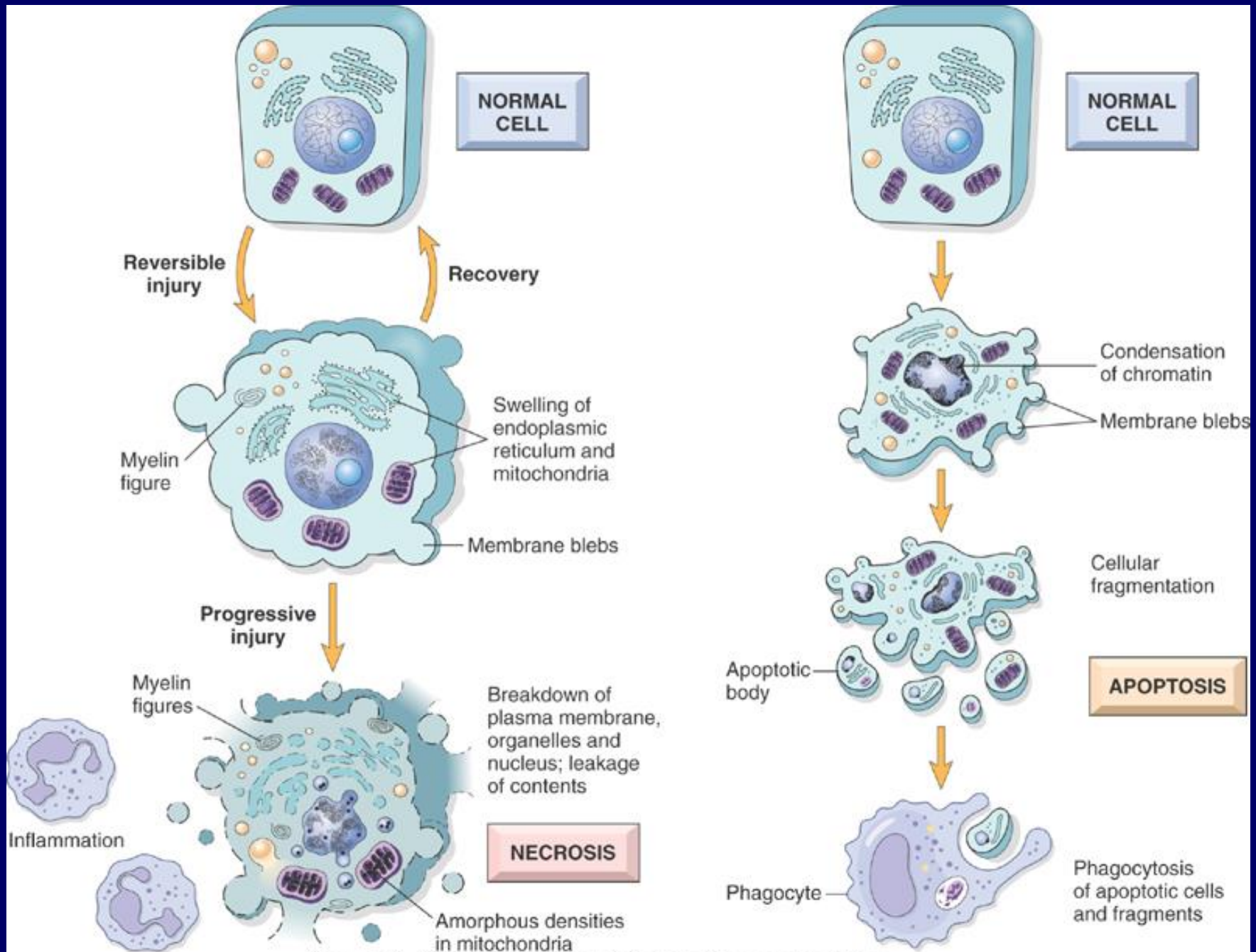
Disease	Affected Protein	Pathogenesis
Diseases Caused by Mutant Proteins That Are Degraded, Leading to Their Deficiency		
Cystic fibrosis	CFTR	Loss of CFTR leads to defects in chloride transport and death of affected cells
Familial hypercholesterolemia	LDL receptor	Loss of LDL receptor leads to hypercholesterolemia
Tay-Sachs disease	Hexosaminidase β subunit	Lack of the lysosomal enzyme leads to storage of GM2 gangliosides in neurons
Diseases Caused by Misfolded Proteins That Result in ER Stress-Induced Cell Loss		
Retinitis pigmentosa	Rhodopsin	Abnormal folding of rhodopsin causes photoreceptor loss and cell death, resulting in blindness
Creutzfeldt-Jacob disease	Prions	Abnormal folding of PrP ^{sc} causes neuronal cell death
Alzheimer disease	A β peptide	Abnormal folding of A β peptide causes aggregation within neurons and apoptosis
Diseases Caused by Misfolded Proteins That Result From Both ER Stress-Induced Cell Loss and Functional Deficiency of the Protein		
Alpha-1-anti-trypsin	α -1 anti-trypsin	Storage of nonfunctional protein in

**Robbins
Basic Pathology
10th edition**

Διαφορές νέκρωσης-απόπτωσης

Table 1-1. Features of Necrosis and Apoptosis

Feature	Necrosis	Apoptosis
Cell size	Enlarged (swelling)	Reduced (shrinkage)
Nucleus	Pyknosis → karyorrhexis → karyolysis	Fragmentation into nucleosome size fragments
Plasma membrane	Disrupted	Intact; altered structure, especially orientation of lipids
Cellular contents	Enzymatic digestion; may leak out of cell	Intact; may be released in apoptotic bodies
Adjacent inflammation	Frequent	No
Physiologic or pathologic role	Invariably pathologic (culmination of irreversible cell injury)	Often physiologic; means of eliminating unwanted cells; may be pathologic after some forms of cell injury, especially DNA and protein damage



Απόπτωση -1

- Διακριτός τύπος κυτταρικού **θανάτου** **σχεδιασμένου** να απομακρύνει ανεπιθύμητα κύτταρα μέσω ενεργοποίησης σειράς **συντονισμένων, ενδογενώς προγραμματισμένων** γεγονότων, που συντελούνται από **ειδικά γονιδιακά** προϊόντα
- Ακέραιη ΚΜ, όχι φλεγμονή
- Μπορεί να συνυπάρχουν νέκρωση και απόπτωση

Αίτια απόπτωσης

- Συμβαίνει σε
 - Εμβρυογένεση:
 - εμφύτευση, οργανογένεση
 - Ορμονοεξαρτώμενη υποστροφή σε ενήλικα:
 - Ενδομήτριο: έμμηνος κύκλος, υποστροφή μαστού μετά γαλουχία
 - Απομάκρυνση κυττάρων σε πολ/ζόμενους πληθυσμούς
 - εντερικές κρύπτες
 - Θάνατος B- και T-λεμφοκυττάρων (ανάπτυξη T-κυττ. θύμου)
 - Κυτταρικός θάνατος σε όγκους (συνήθως αναστέλλεται)
 - Οξεία φλεγμονή
 - Θάνατος από κυτταροτοξικά κύτταρα π.χ. ιώσεις
 - Παθολογική ατροφία οργάνων μετά απόφραξη πόρων
 - Θάνατος από μικρές δόσεις βλαπτικών παραγόντων
 - Βλάβη DNA, ↑πρωτεΐνες με σφάλμα αναδίπλωσης

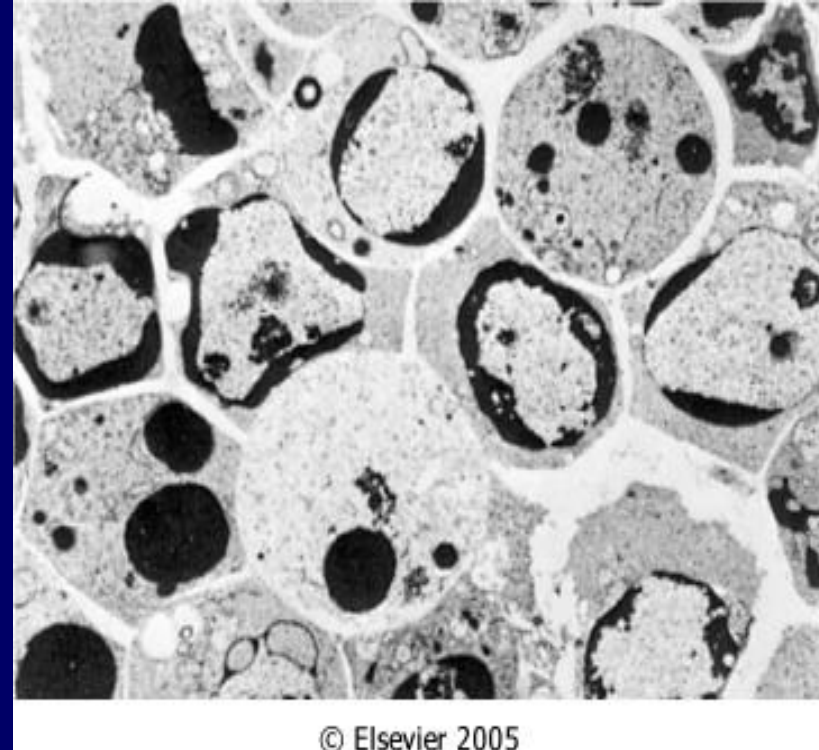
Απόπτωση – Μορφολογία 1

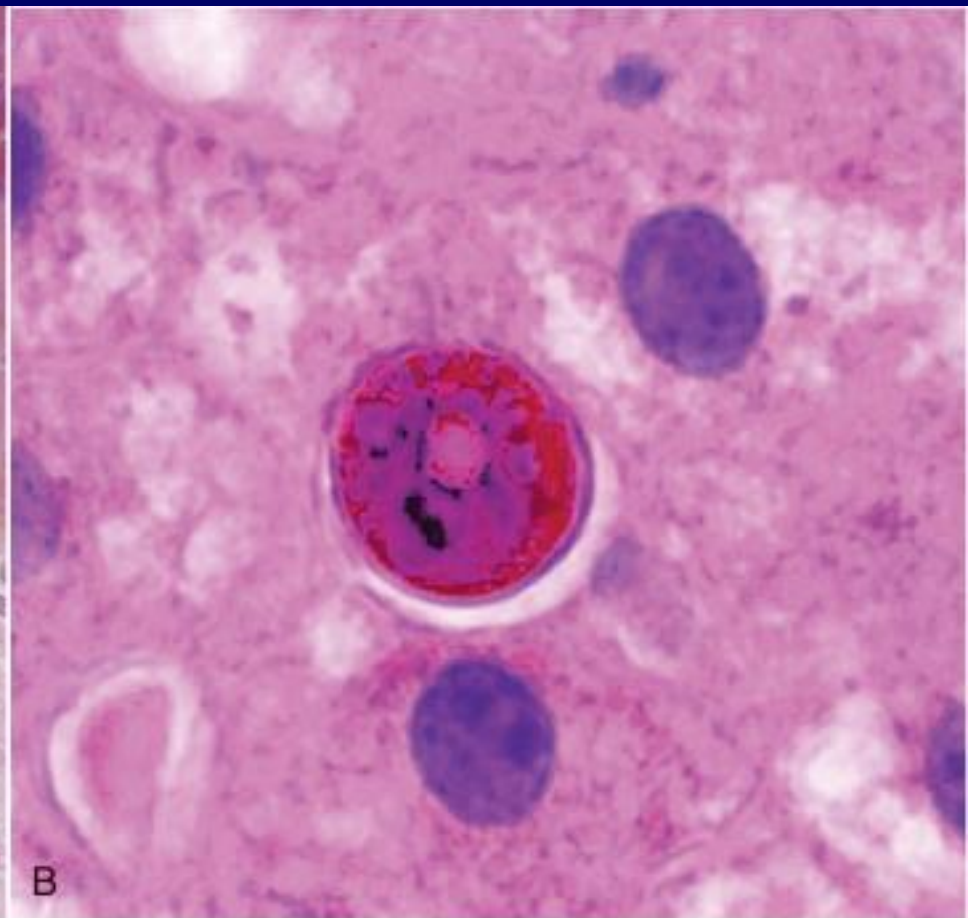
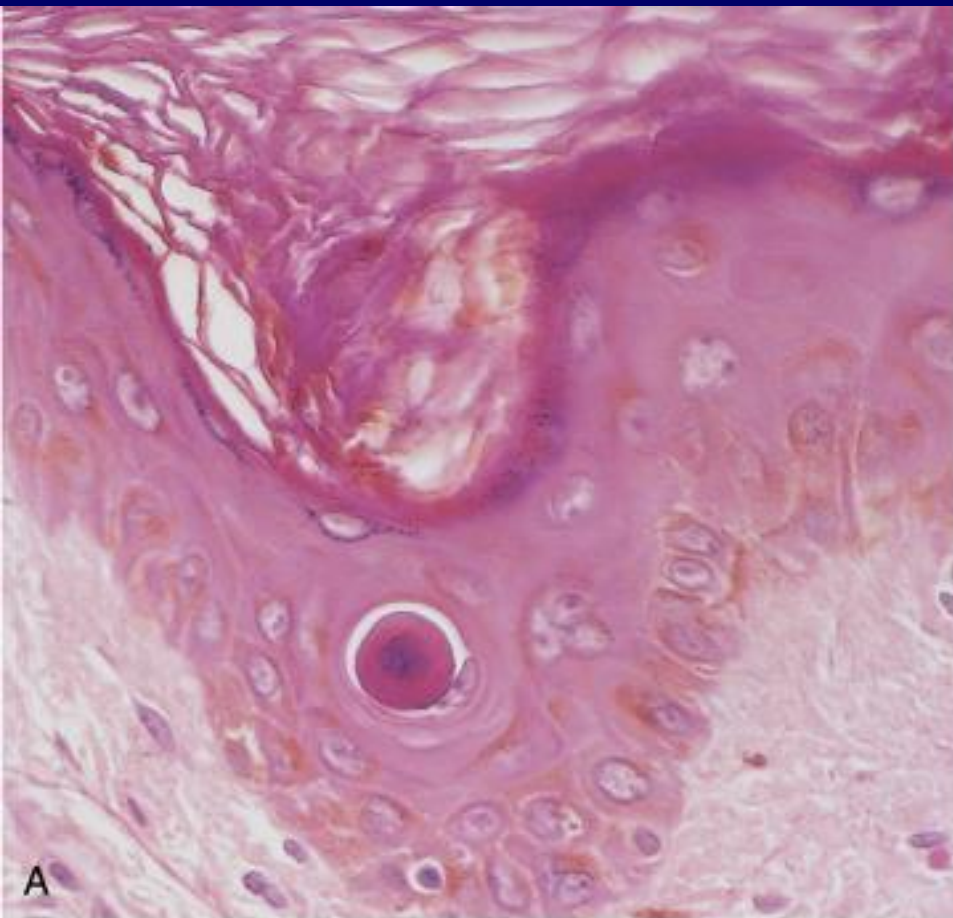
- Μεμονωμένα κύτταρα ή μικρές αθροίσεις
- σφαιρική συρρίκνωση κυττάρου
- Πυκνό ηωσινόφιλο κυττ/σμα
- Πυκνή χρωματίνη
- Διάσπαση σε αποπτωτικά σωμάτια



Απόπτωση – Μορφολογία 2

- Σχηματισμός αποπτωτικών σωματίων
(=Κομμάτια κυτταροπλάσματος με ή χωρίς θραύσματα πυρήνα περιβαλλόμενα από ΚΜ)
 - Η ΚΜ διατηρείται μέχρι τα τελευταία στάδια (\neq νέκρωση, όπου η ΚΜ βλάπτεται πρώιμα)
- Φαγοκυττάρωση αποπτωτικών σωματίων από παρακείμενα κύτταρα
- Όχι φλεγμονή

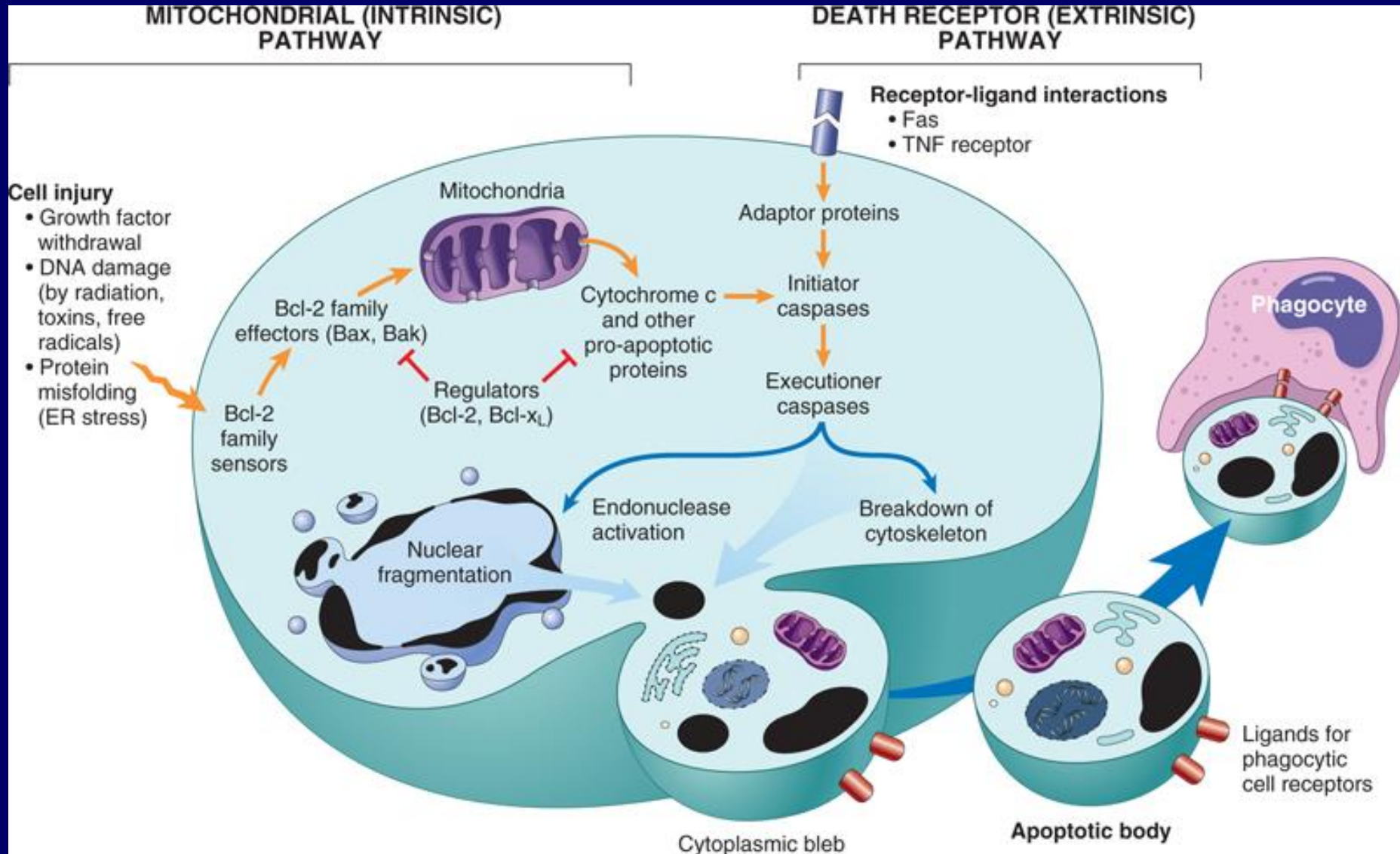




Μηχανισμοί απόπτωσης

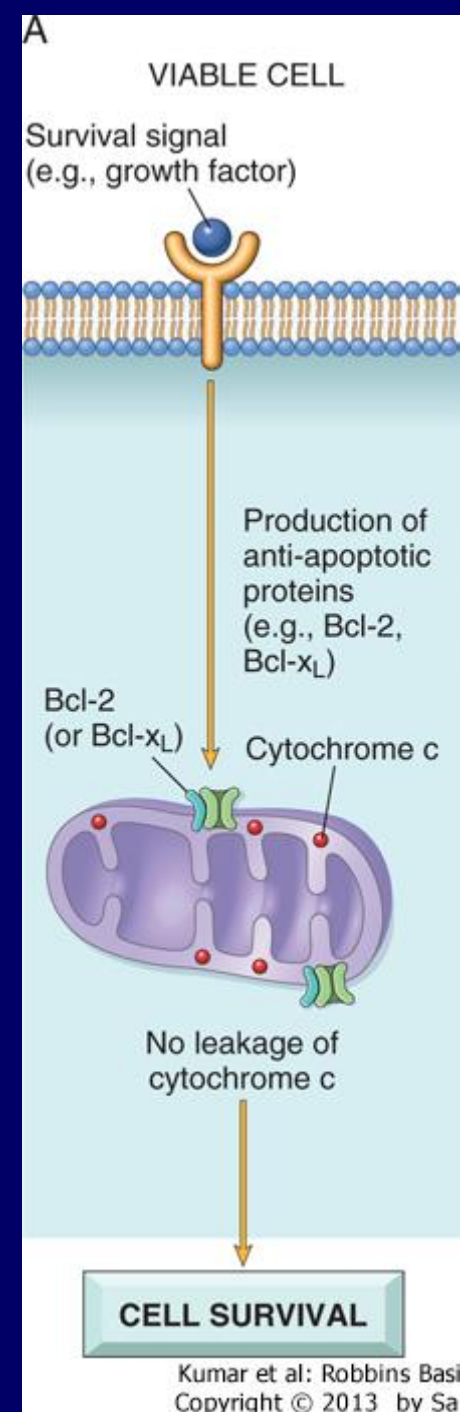
- Η απόπτωση είναι το τελικό αποτέλεσμα ενός **καταρράκτη μοριακών γεγονότων** (cascade), που ξεκινούν από συγκεκριμένα **ερεθίσματα**, κάποια επάγουν ενώ άλλα αναστέλλουν την απόπτωση, εξαρτώνται από **ενέργεια** και καταλήγουν στη ενεργοποίηση των **κασπασών**
αφορούν σε 4 διακριτές αλλά επικαλυπτόμενες **φάσεις**:
 1. **Σηματοδότηση**: οδοί που ξεκινούν την απόπτωση
 2. **Έλεγχος και ολοκλήρωση** (integration) = συνολική αποτίμηση ενδοκυττάριων σημάτων που επάγουν και αποτρέπουν την απόπτωση
 3. **Θανάτωση του κυττάρου**
 4. **Απομάκρυνση νεκρών** κυττάρων με φαγοκυττάρωση

Οδοί απόπτωσης



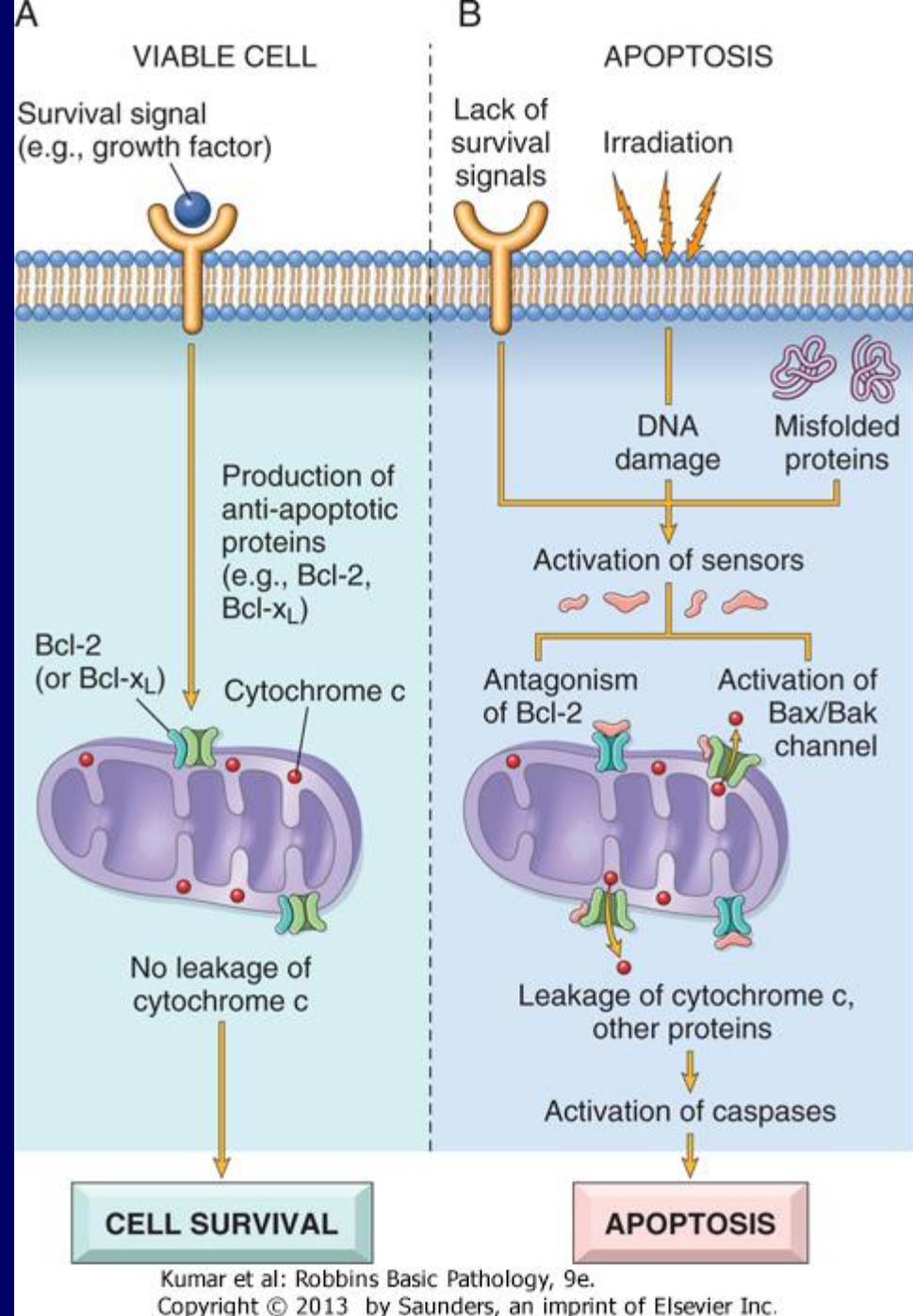
Μιτοχονδριακή (ενδογενής) οδός απόπτωσης

- μέλη οικογένειας *bcl-2*
 - >20 μέλη
 - ρύθμιση απόπτωσης
 - Αποπτωτικά και αντιαποπτωτικά
- Αποπτωτικά: *Bax*, *Bak*
- Αντιαποπτωτικά: *Bcl-2*, *Bcl-XL* σε κυττ/σμα:
 - ελέγχουν διαπερατότητα μιτοχονδριακής μεμβράνης
 - εμποδίζουν την έκλυση μιτοχονδριακών πρωτεϊνών που επάγουν απόπτωση



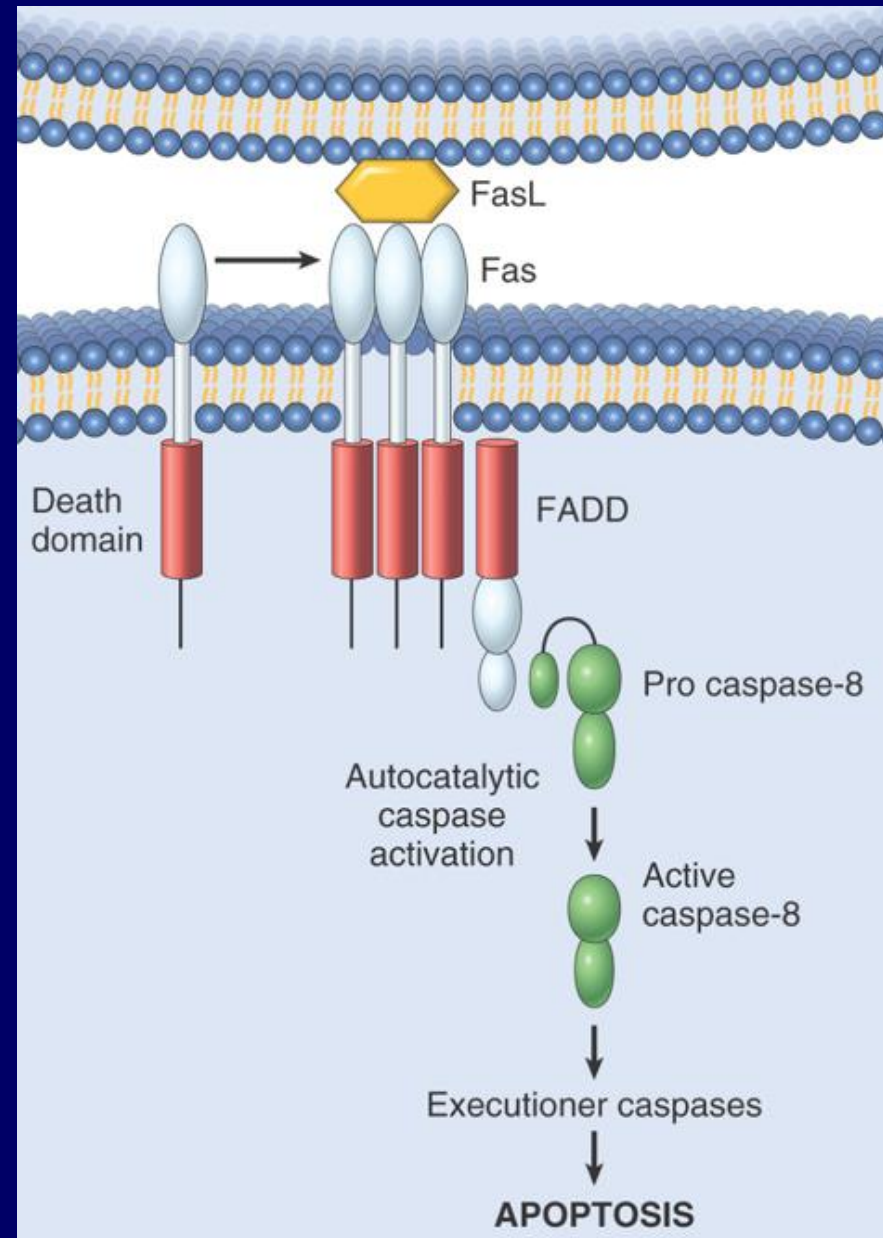
Μιτοχονδριακή (ενδογενής) οδός απόπτωσης

- ενεργοποίηση
αποπτωτικών Bcl-2-
only πρωτεϊνών:
 - ενεργοποιούν bax/bak
για σχηματισμό
ολιγομερών = πόροι
στη μιτ/κή μεμβράνη
 - Block Bcl-2/Bcl-X
- Έκλυση
κυτοχρώματος-c



Οδός απόπτωσης μέσω υποδοχέων θανάτου (εξωγενής)

- Υποδοχείς θανάτου:
 - Fas(CD95), TNFR1
 - Συνδέτες: FasL, TNF
- Δέσμευση συνδέτη → τριμερισμός → πρόσδεση FADD → ενεργοποίηση κασπασών 8, 10 → ενεργοποίηση εκτελεστικών κασπασών



Θανάτωση κυττάρου

- Πολλά ετερογενή σήματα και ρυθμιστικοί μηχανισμοί συγκλίνουν σε **πρωτεολυτικό καταρράκτη** μέσω της οικογένειας των κασπασών (>10 μέλη)
- **Κασπάσες = Κ + ασπ+ άσες**
(πρωτεάσες Κυστεΐνης + λύση μετά θέσεις **ασπαρτικού** οξέος)
προϋπάρχουν σαν αδρανή προένζυμα
υφίστανται ενεργοποιητική διάσπαση
κασπάσες εκκίνησης: κασπάση 9, κασπάση 8
κασπάσες εκτέλεσης: διασπούν τον κυτταροσκελετό και πρωτεΐνες του πυρήνα (μεταγραφής, αντιγραφής επιδιόρθωσης DNA), ενεργοποιούν νουκλεάσες

Βιοχημικά χαρακτηριστικά απόπτωσης

- Διάσπαση πρωτεϊνών
Ενεργοποίηση κασπασών (πρωτεάσες) →
Διάσπαση κυτταροσκελετού και πυρήνα και
ενεργοποίηση ενδονουκλεασών
- Διασταυρούμενες συνδέσεις (cross-linking)
πρωτεϊνών κυτταροπλάσματος
κέλυφος πρωτεϊνών που σπάζει
- Διάσπαση DNA σε κομμάτια 50-300 kb
μέσω ενδονουκλεασών
- Φαγοκυτταρική αναγνώριση

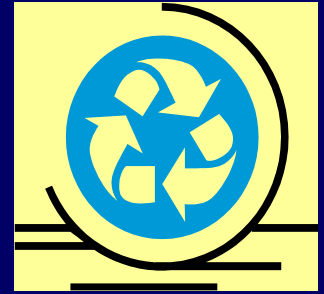
Απομάκρυνση νεκρών κυττάρων

- Αποπτωτικά κύτταρα και σωμάτια φέρουν στην ΚΜ τους **μόρια δείκτες** (π.χ. φωσφατιδυλοσερίνη, θρομβοσπονδίνη), που **διευκολύνουν την αναγνώριση**, πρόσληψη και απομάκρυνσή τους από παρακείμενα κύτταρα ή φαγοκύτταρα **χωρίς ιστική βλάβη** και χωρίς έκλυση στοιχείων που επάγουν φλεγμονή (η οποία θα προκαλούσε μεγαλύτερη ιστική βλάβη)

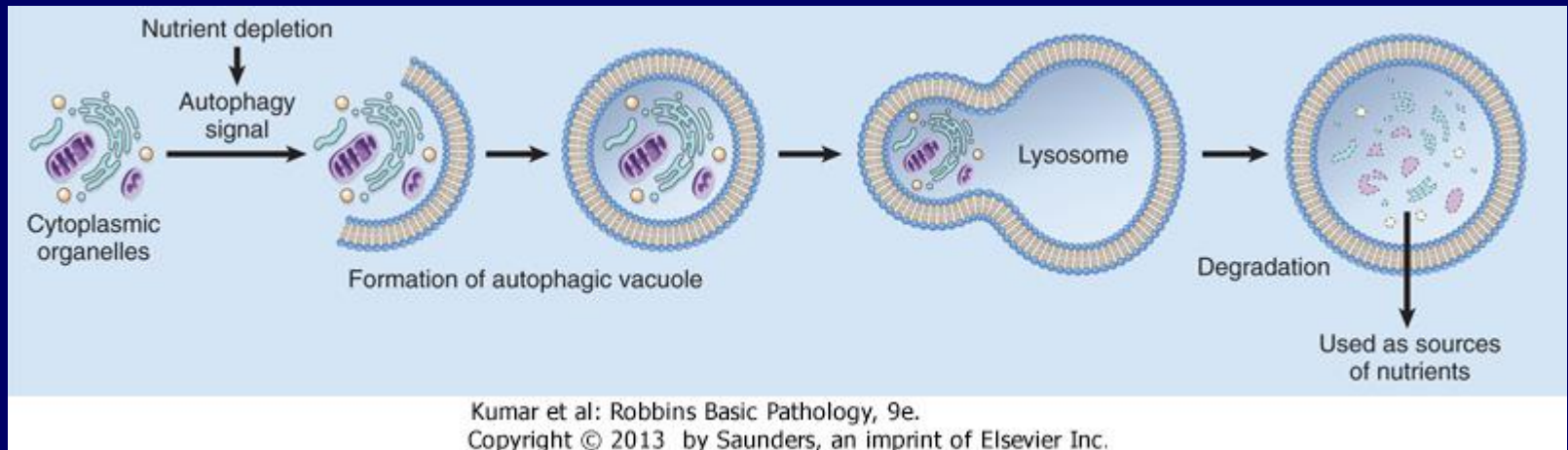
Διαταραχές απόπτωσης

- **Too little - too much**
- **Ανεπαρκής απόπτωση** – αυξημένη επιβίωση
 - Καρκίνοι
 - Αυτοάνοσα νοσήματα (επιβίωση αυτοαντιδρώντων λεμφοκυττάρων)
- **Αυξημένη απόπτωση** – υπέρμετρος θάνατος
 - Νευροεκφυλιστικά νοσήματα
 - Ισχαιμική βλάβη
 - AIDS (ιογενής λεμφοκυτταρική καταστροφή)

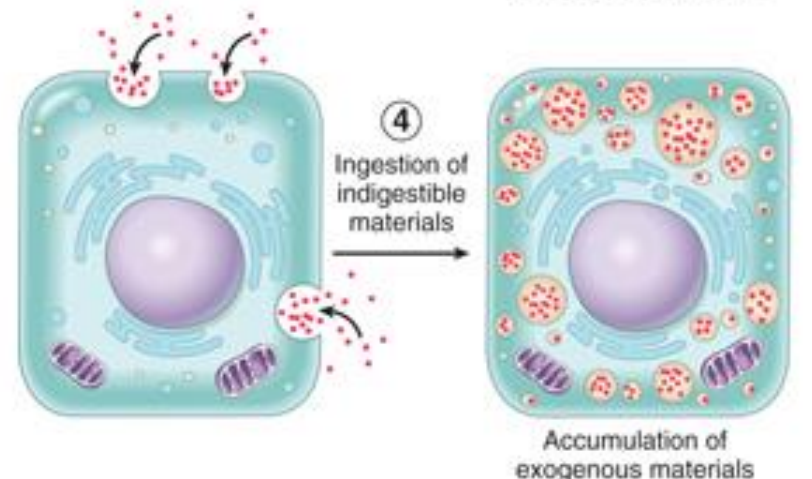
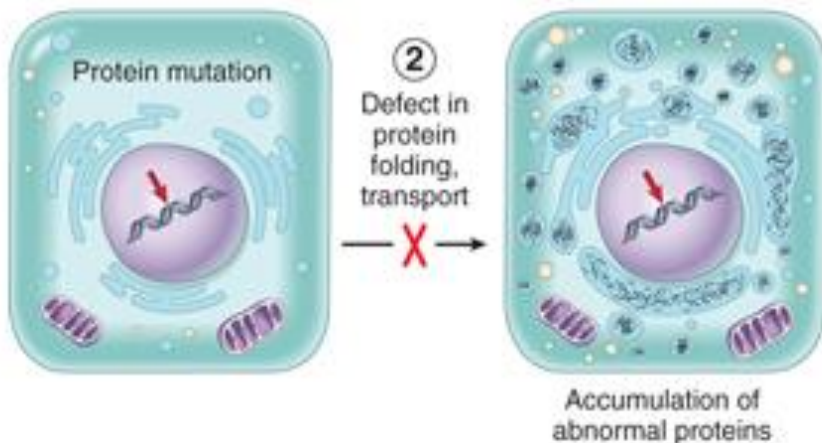
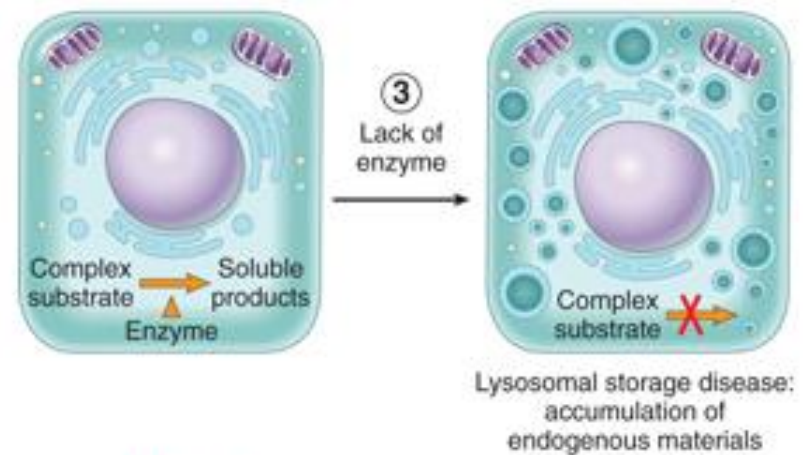
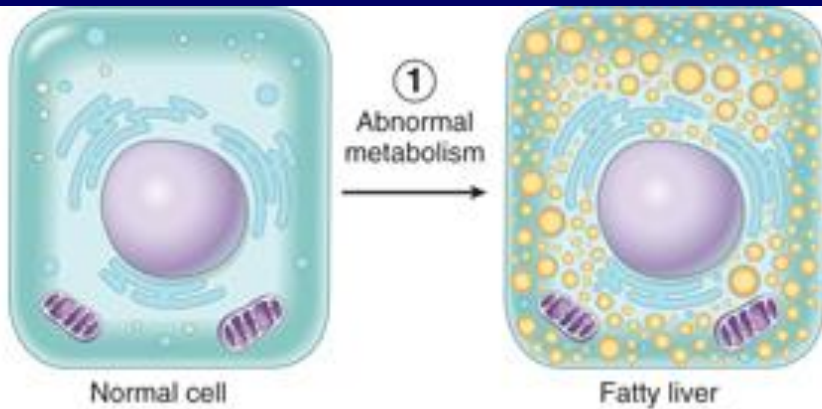
Αυτοφαγία



- Σε φυσιολογικές συνθήκες σε χαμηλά επίπεδα:
 - Μηχανισμός προσαρμογής κυττάρου
 - σε στέρηση θρεπτικών ουσιών
 - Απομάκρυνση κατεστραμμένων οργανιδίων
 - π.χ. Μιτοχονδρίων (ROS) /πρωτεϊνών → **επιβίωση και αποφυγή ογκογένεσης**
- ↑↑↑ αυτοφαγία → **κυτταρικός θάνατος**



Παθολογικές συσσωρεύσεις ουσιών

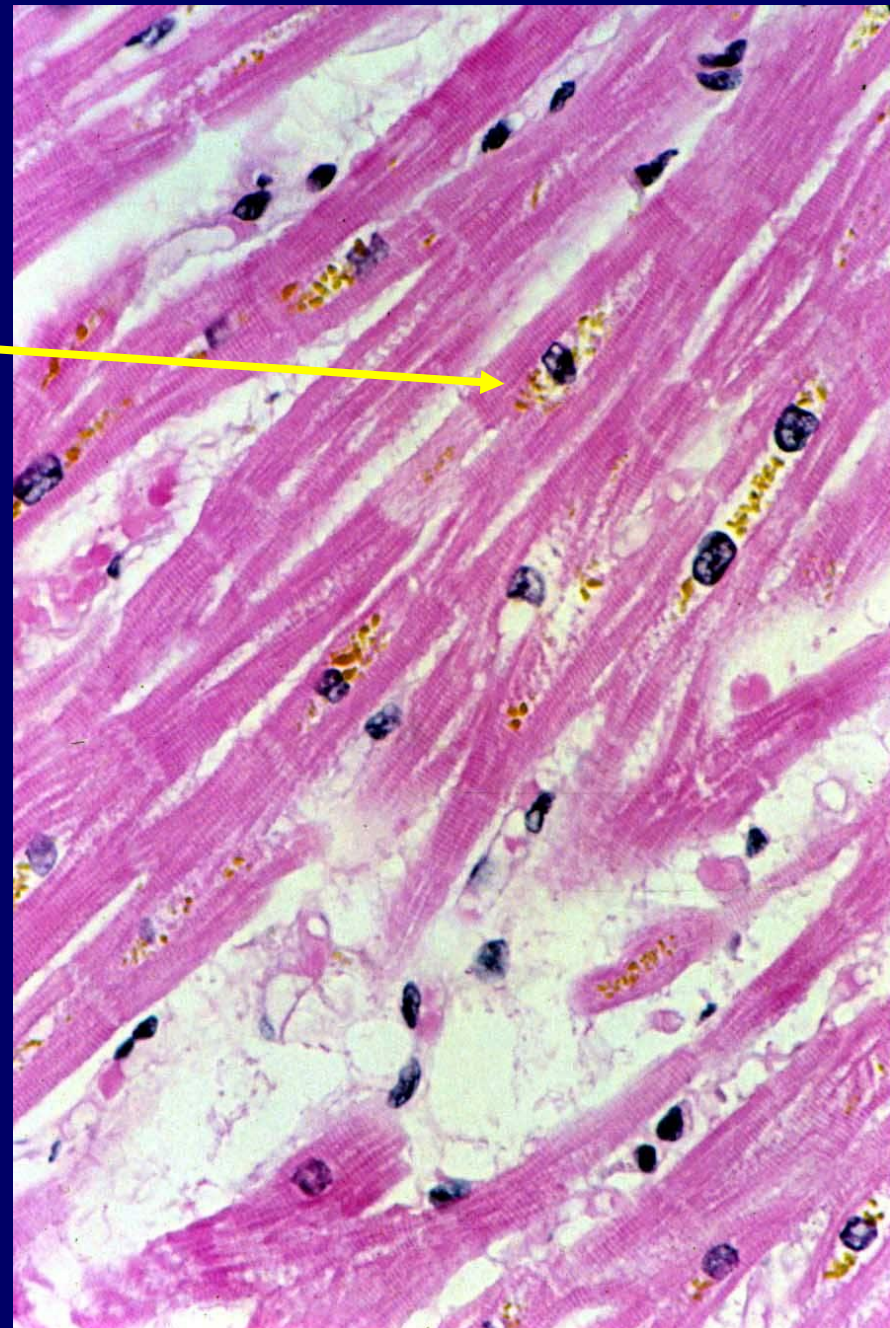


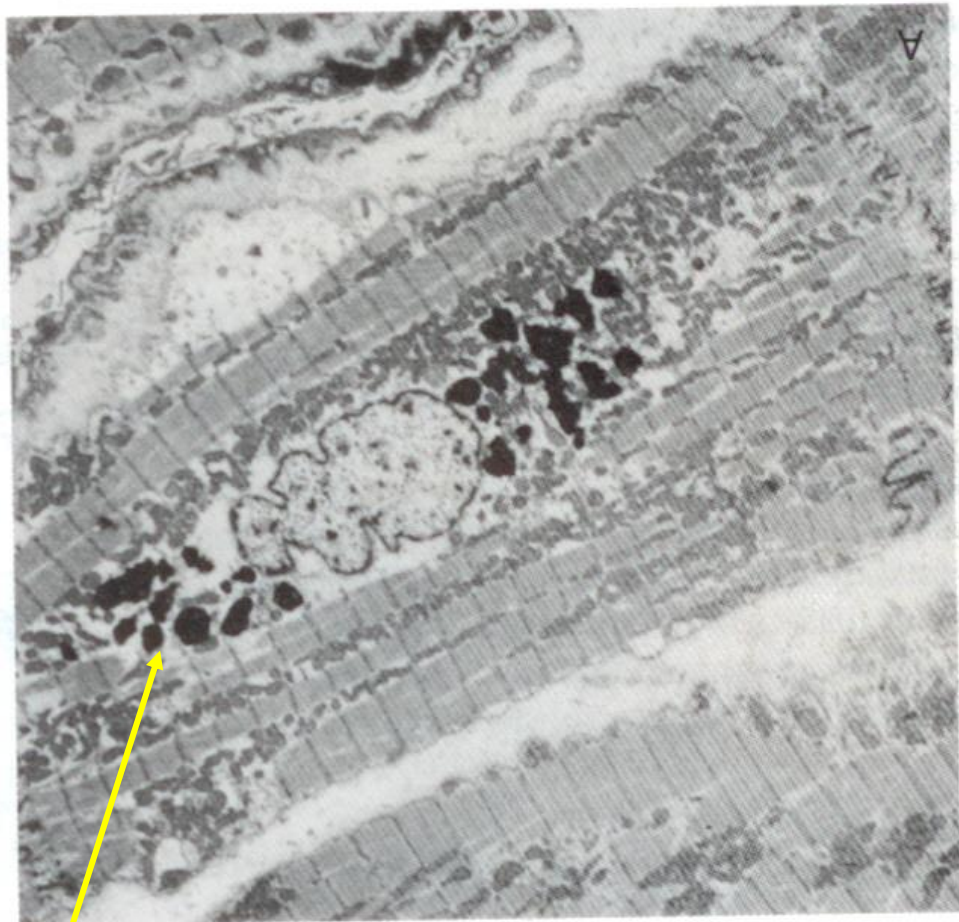
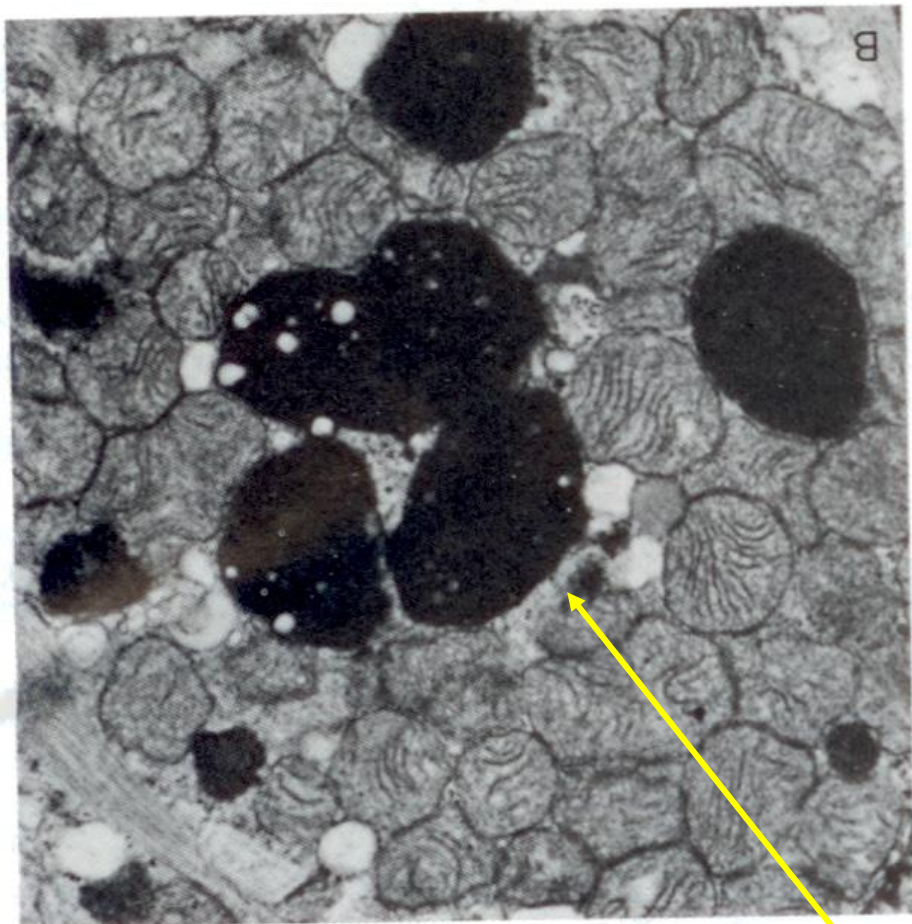
Παθολογικές συσσωρεύσεις ουσιών

1. Χρωστικές
 - Ενδογενείς (λιποφουσκίνη, μελανίνη, αιμοσιδηρίνη)
 - Εξωγενείς (άνθρακας, χρωστικές τατουάζ)
2. Λιπώδης αλλαγή
3. Χοληστερόλη – εστέρες χοληστερόλης
4. Πρωτεΐνες
5. Γλυκογόνο

1α. Λιποφουσκίνη

- Χρωστική της «φθοράς»
- Κοκκώδης, κιτρινόφαιη
- Καρδιά, ήπαρ, εγκέφαλο
- Σε ↑ ηλικία και ατροφία
- = συμπλέγματα λιπιδίων - πρωτεΐνης από καταστροφή μεμβρανών
- Δείκτης προηγηθείσας βλάβης από ελεύθερες ρίζες (υπεροξειδωση λιπιδίων)
- Μακροσκοπικά: φαιή ατροφία

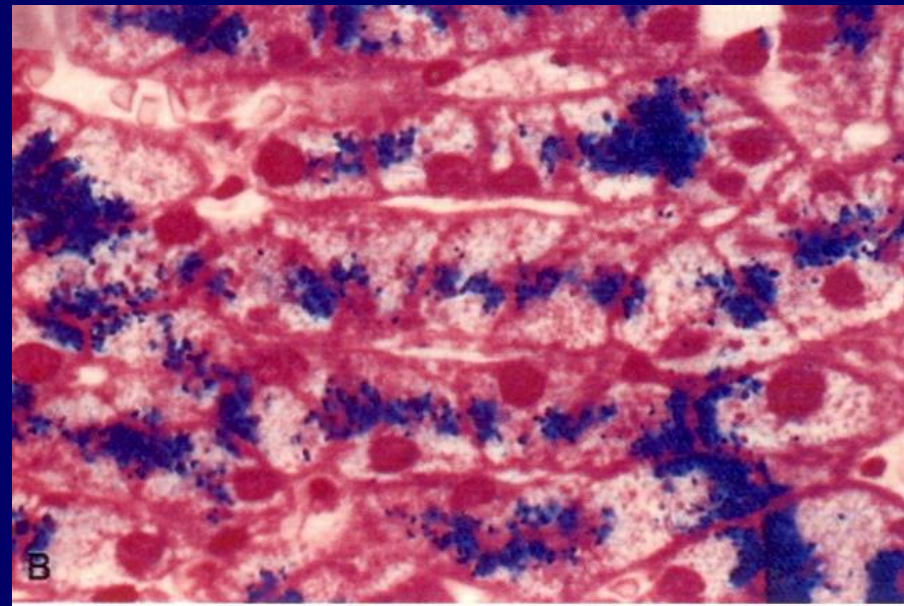




Κοκκία λιποφουσκήνης

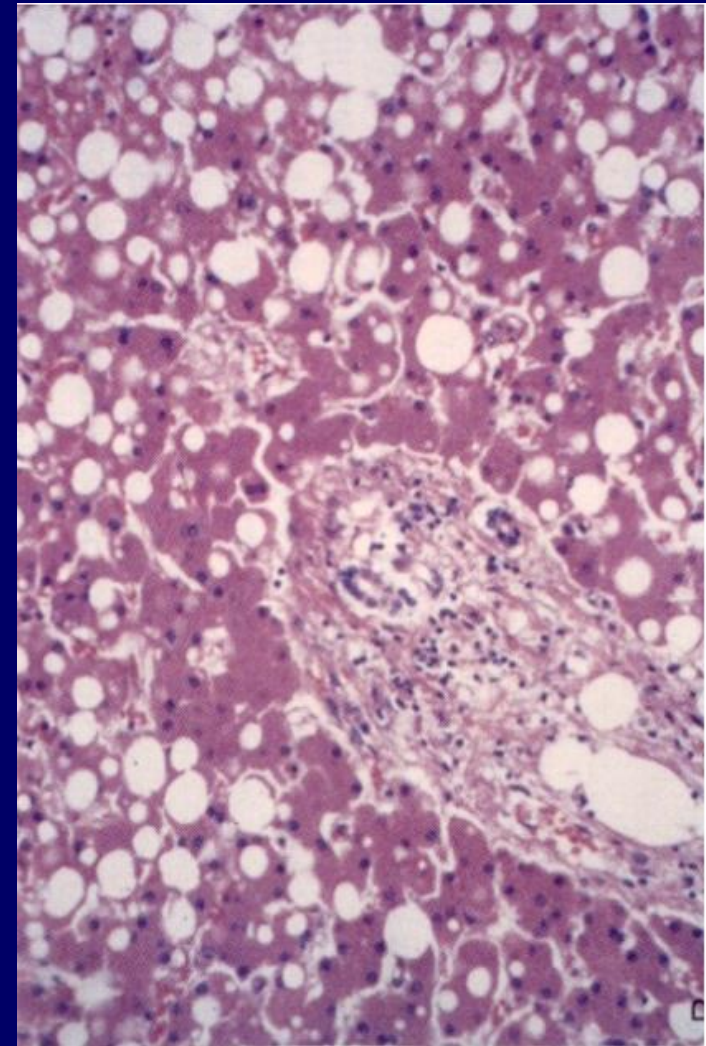
1β. Αιμοσιδηρίνη

- Προέρχεται από αποδόμηση της αιμοσφαιρίνης
- Αθροίζεται σε ιστούς σε περίσσεια σιδήρου π.χ. σε
 - Αιμάτωμα
 - Υπερφόρτωση με σίδηρο
- **Hb** → χολοπρασίνη → Χολερυθρίνη
- **Fe** → φεριτίνη → αιμοσιδηρίνη
- αρχικά σε μακροφάγα αλλά και σε παρεγχυματικά κύτταρα (ήπαρ, πάγκρεας, καρδιά, ενδοκρινείς) → αιμοσιδήρωση → περαιτέρω συσσώρευση Fe → **αιμοχρωμάτωση** → **δυσλειτουργία οργάνων**



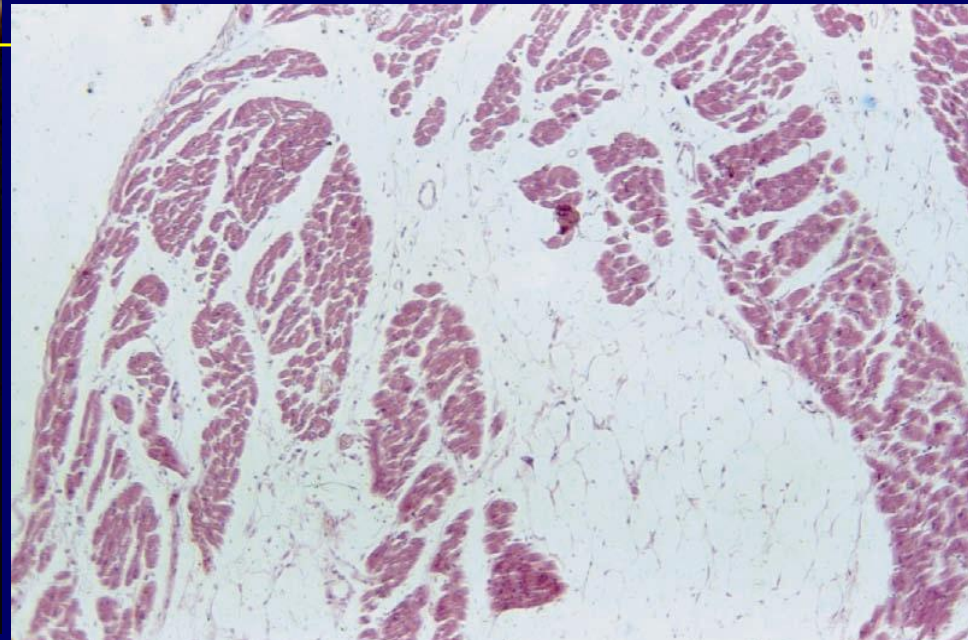
2α. Λιπώδης αλλαγή (στεάτωση)

- Παθολογική συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα κύτταρα
- Αναστρέψιμη βλάβη
- Συχνά στο ήπαρ (μεταβολισμός λιπιδίων), καρδιά, μύες νεφροί
- Αίτια
 - Κατάχρηση οινόπνεύματος
 - Τοξίνες
 - Διατροφική ανεπάρκεια πρωτεϊνών
 - Διαβήτης
 - Παχυσαρκία
 - ανοξία



Τιγροειδής καρδιά

Σε παρατεταμένη μετρίου
βαθμού υποξία → ενδοκυττάριας
εναποθέσεις λίπους σε
μυοκαρδιακά κύτταρα (κίτρινα)
εναλλασόμενες με άλλα
μυοκαρδιακά κύτταρα (που
μπορεί να έχουν και
λιποφουσκίνη) (καφέ)



2β. Άλλες εναποθέσεις λιπιδίων

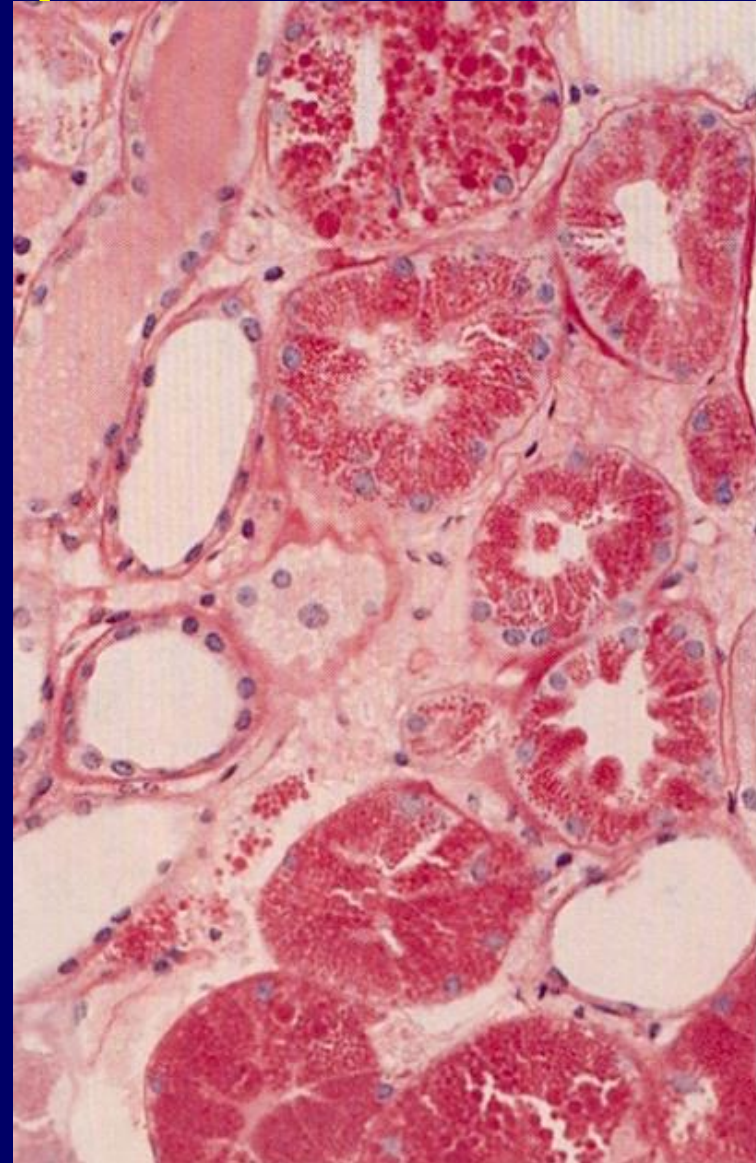
- Σε εστίες φλεγμονής: μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν λιπίδια νεκρωτικών κυττάρων
- Υπερχοληστερολαιμία
 - Αθηροσκλήρυνση
 - λιπίδια στον έσω χιτώνα μεγάλων αρτηριών
 - Αφρώδη μακροφάγα, κρύσταλλοι χοληστερόλης
 - Κληρονομική
 - ξανθώματα



Αθηροσκληρυντική πλάκα στεφανιαίας αρτηρίας: διακρίνεται η στένωση του αυλού και εναποθέσεις κρυστάλλων χοληστερόλης (σαν βελόνες)

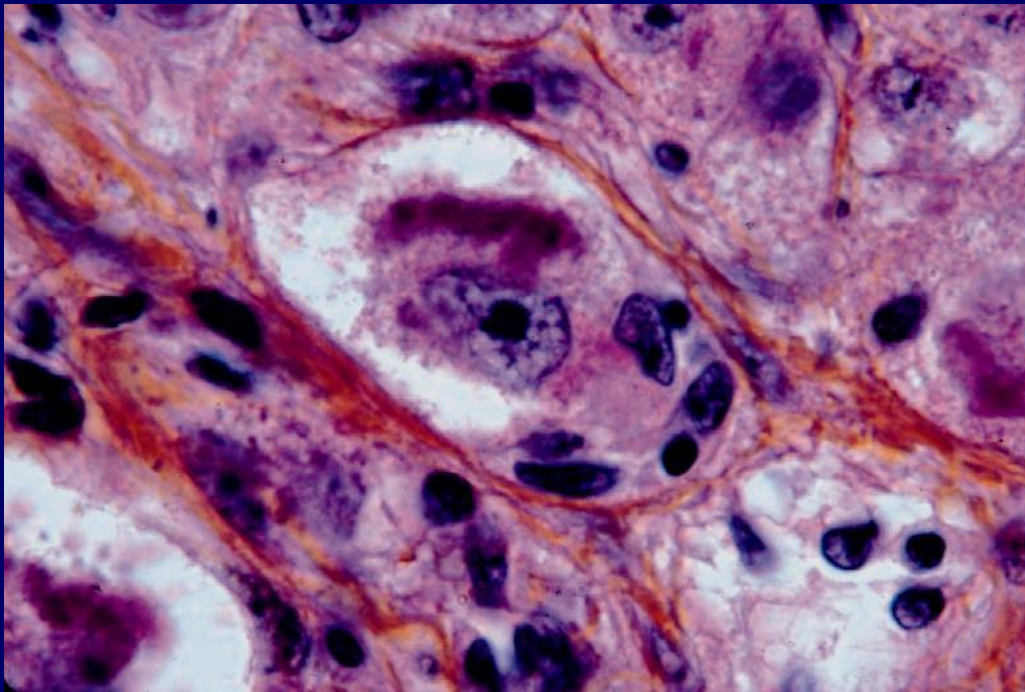
3α. Εναπόθεση Πρωτεϊνών

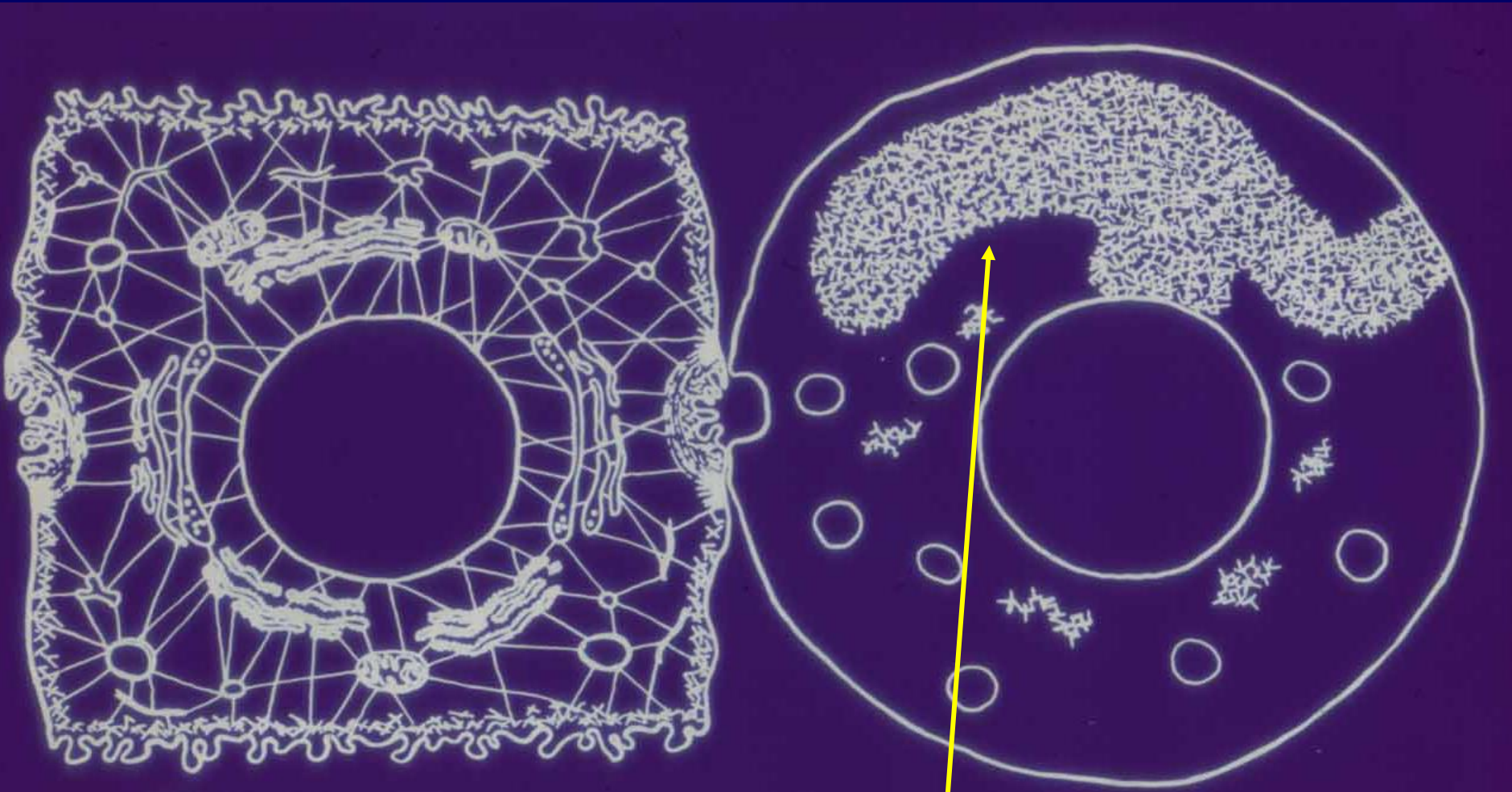
- Στα νεφρά σε ↑ διήθηση πρωτεϊνών από το σπείραμα (π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο) → επαναρόφηση από τα εγγύς σωληνάρια → ρόδινα κοκκία στο κυττ/σμα



3β. Εναπόθεση Πρωτεϊνών

- **Αλκοολική υαλίνη** = ενδοκυττάρια έγκλειστα ενδιάμεσων ινιδίων προκερατίνης στα ηπατοκύτταρα





Αλκοολική υαλίνη ή σωμάτιο Mallory

Παθολογική ασβέστωση ή αποτιάνωση

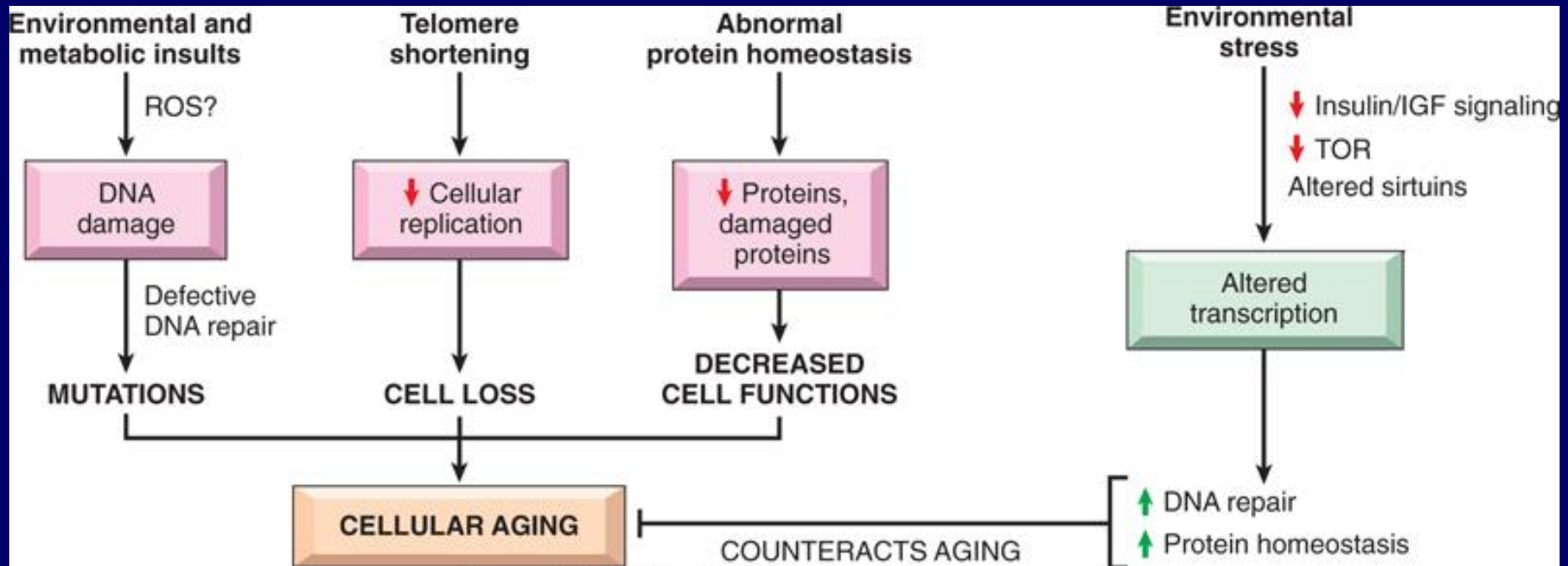
- Παθολογική εναπόθεση αλάτων ασβεστίου σε συνδυασμό με άλλα μέταλλα
 - Δυστροφική ασβέστωση
 - Σε νεκρωθέντα κύτταρα
 - Μεταστατική ασβέστωση
 - Σε υπερασβεσταιμία

Φυσιολογική αορτική βαλβίδα



Αθηροσκληρυντική βαλβίδα

Κυτταρική γήρανση



Kumar et al: Robbins Basic Pathology, 9e.

Copyright © 2013 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

