

Poziom proliferacji komórek

Poziom śmierci komórek



Zaburzenia w akumulacji komórek



Homeostaza



Zaburzenia w nieczczeniu komórek

# Nekroza

## Zmiany morfologiczne

- utrata integralności błony komórkowej
- niejednorodne obszary kondensacji chromatyny
- obrzęk komórki i liza
- całkowita liza komórki
- dezintegracja organelli komórkowych

## Zmiany biochemiczne

- zaburzenia jonowe
- nie wymaga nakładów energii - proces bierny
- przypadkowa fragmentacja DNA
- fragmentacja DNA w późnym okresie śmierci komórki

## Fizjologiczne znaczenie

- śmierć grupy komórek
- wywoływana przez czynniki nie fizjologiczne
- fagocytoza przez makrofagii
- wywołuje odczyn zapalny

## **Apoptoza**

- zachowana integralność błony komórkowej, uwypuklenia
- kondensacja chromatyny na obwodzie jądra
- obkurczenie komórki
- tworzenie otoczonych błoną pęcherzyków (ciałka apoptotyczne)
- organelle komórkowe pozostają zachowane

- ściśle regulowany proces
- zależny od energii (ATP)- aktywny proces
- kontrolowana fragmentacja DNA (mono- i oligonucleosomy)
- fragmentacja DNA we wczesnym okresie śmierci komórki

- śmierć pojedynczej komórki
- indukowana przez czynniki fizjologiczne
- fagocytoza przez otaczające komórki lub makrofagii
- brak odczynu zapalnego

# Nekroza

## Zmiany morfologiczne

- utrata integralności błony komórkowej
- niejednorodne obszary kondensacji chromatyny
- obrzęk komórki i liza
- całkowita liza komórki
- dezintegracja organelli komórkowych

## Zmiany biochemiczne

- zaburzenia jonowe
- nie wymaga nakładów energii - proces bierny
- przypadkowa fragmentacja DNA
- fragmentacja DNA w późnym okresie śmierci komórki

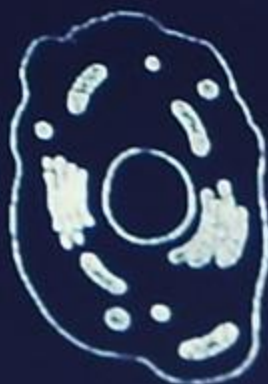
## Fizjologiczne znaczenie

- śmierć grupy komórek
- wywoływana przez czynniki nie fizjologiczne
- fagocytoza przez makrofagi
- wywołuje odczyn zapalny

## NEKROZA



zywa komórka



odwracalny obrzęk komórki



zmiany w mitochondriach  
zachowany układ chromatinowy  
nieodwracalny obrzęk komórki



pęknięcie błony komórkowej



dezintegracja

## APOPTOZA



zywa komórka



zachowana struktura mitochondriów  
zmiany w jądrze  
kondensacja



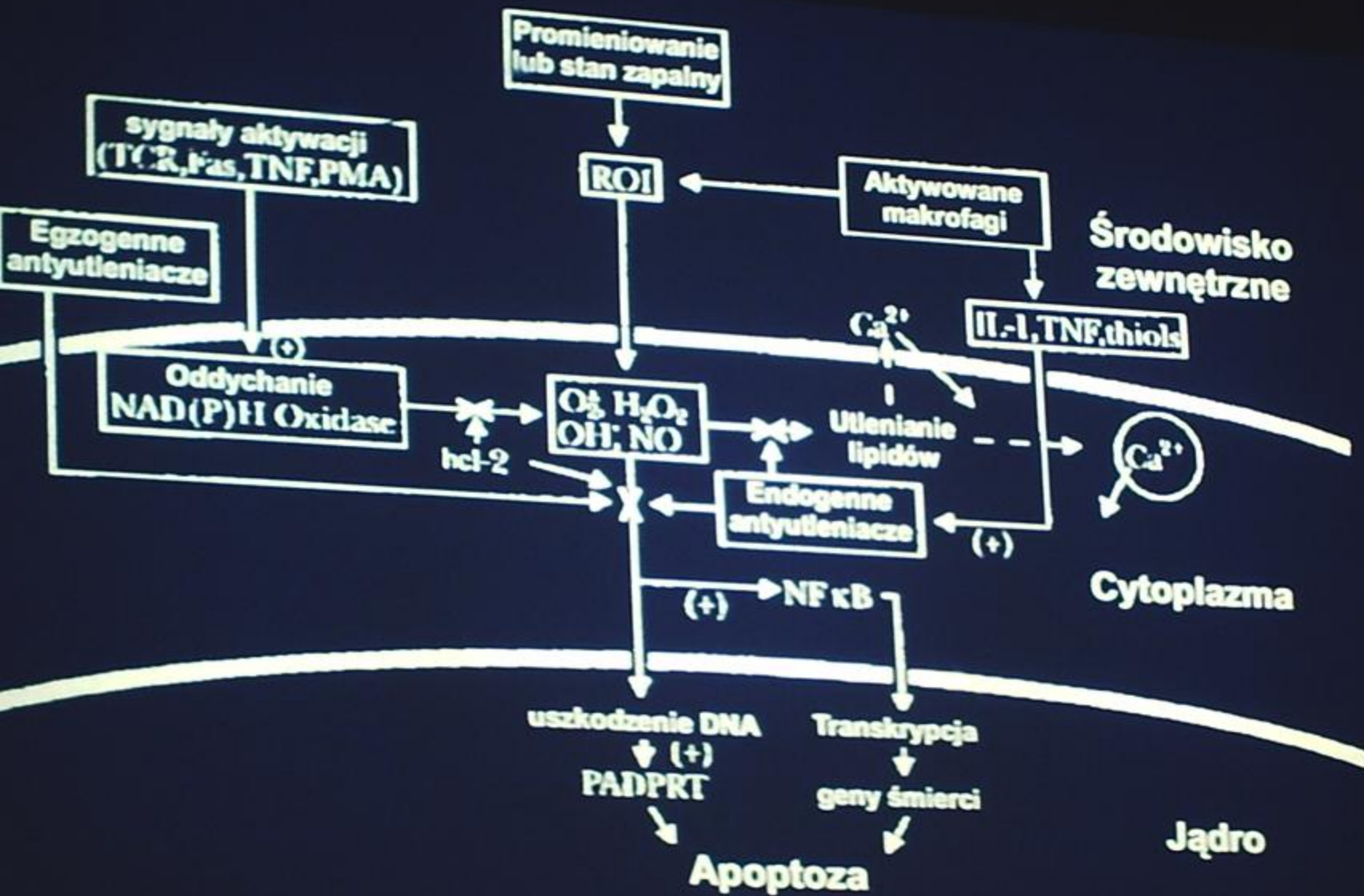
fragmentacja



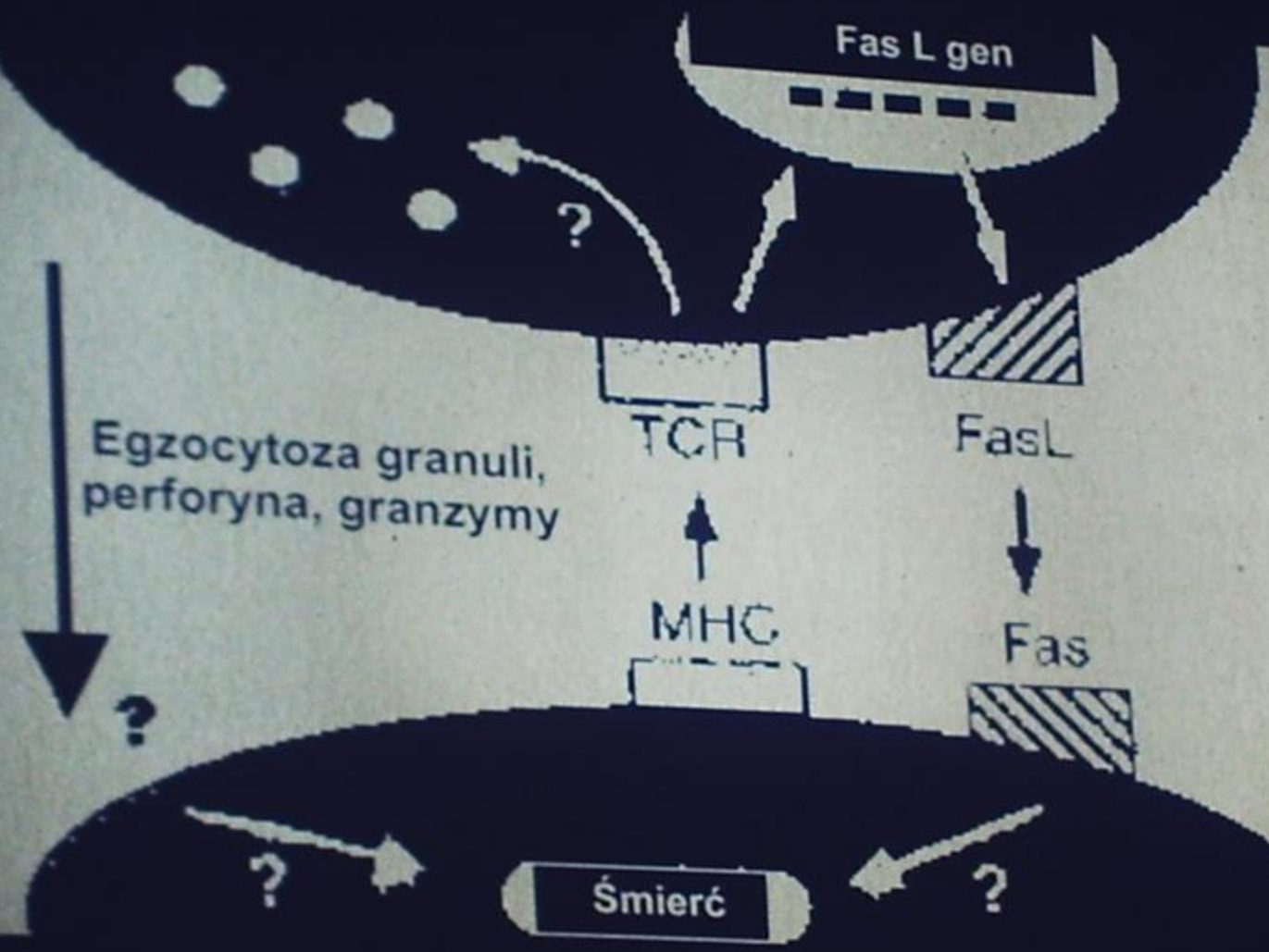
nienaruszona błona komórkowa



ciałka apoptotyczne



limfocyt T cytotoksyczny



Egzocytoza granuli,  
perforyna, granzymy

TCR

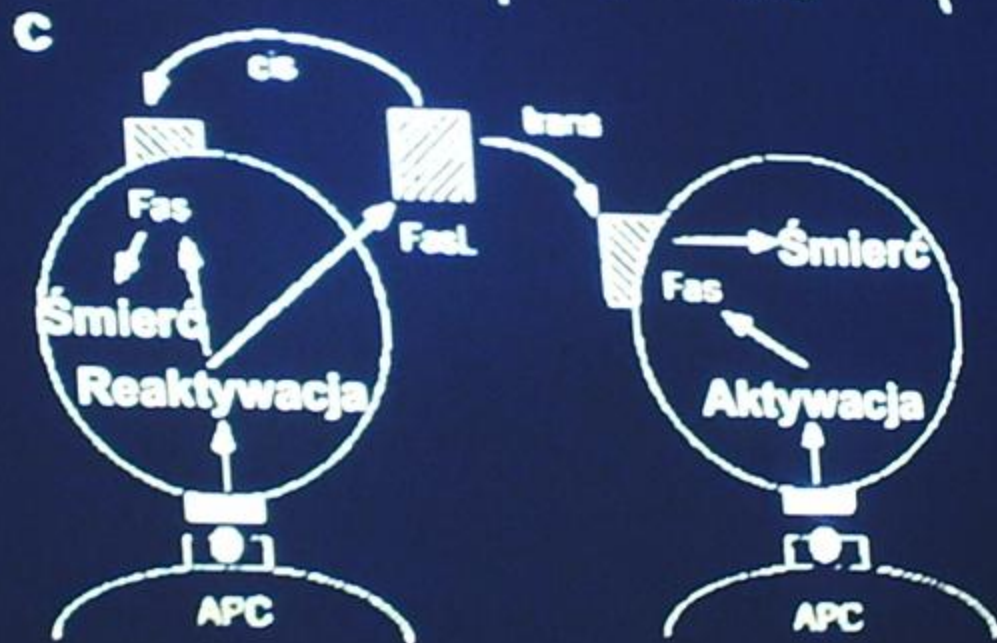
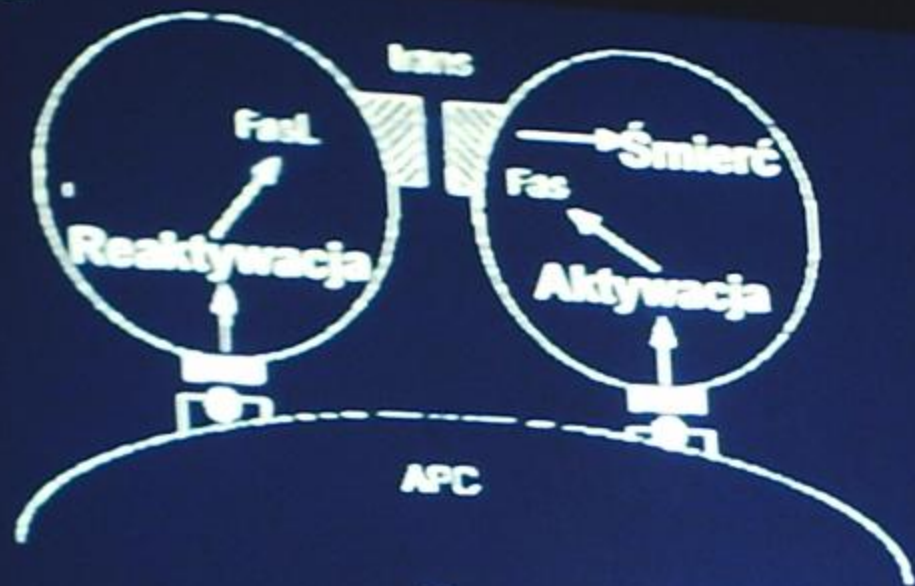
FasL

MHC

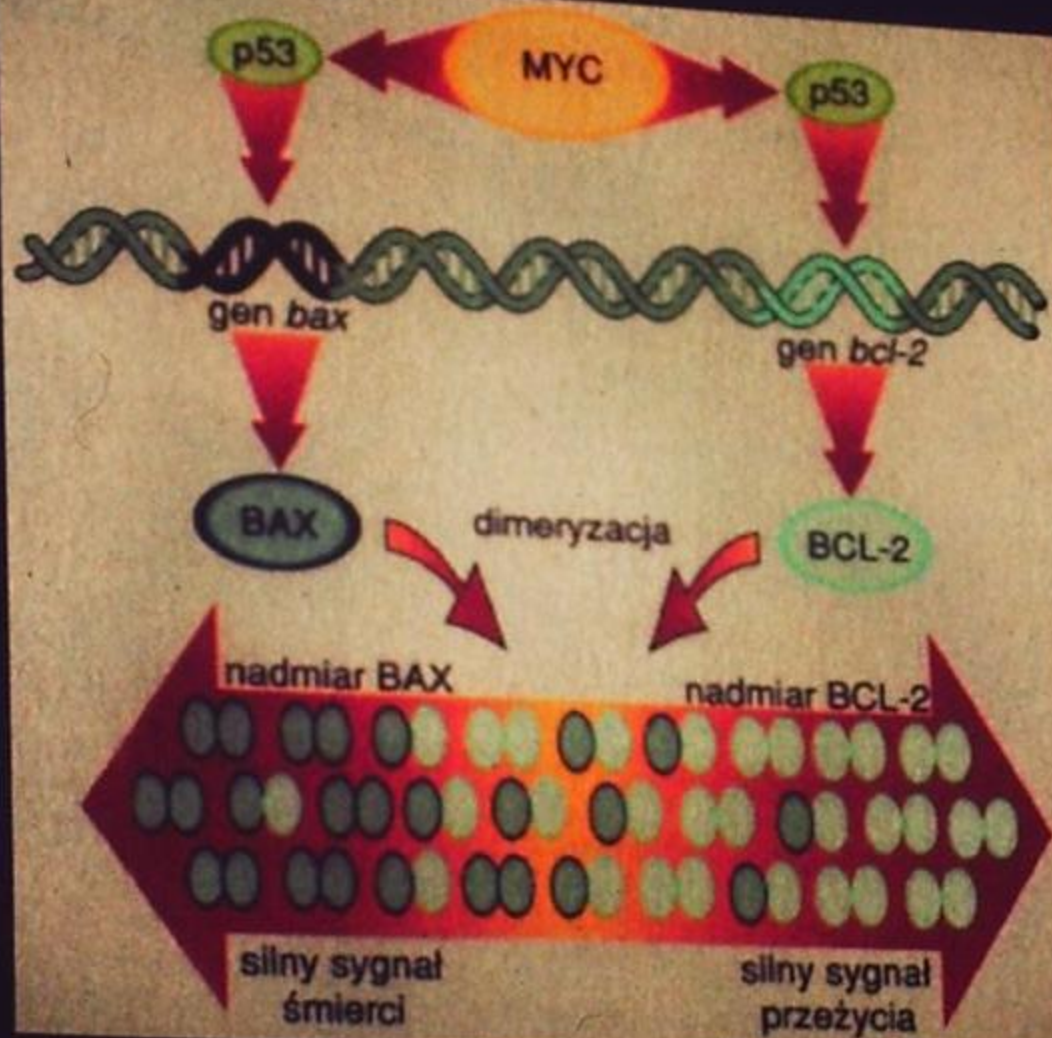
Fas

Śmierć

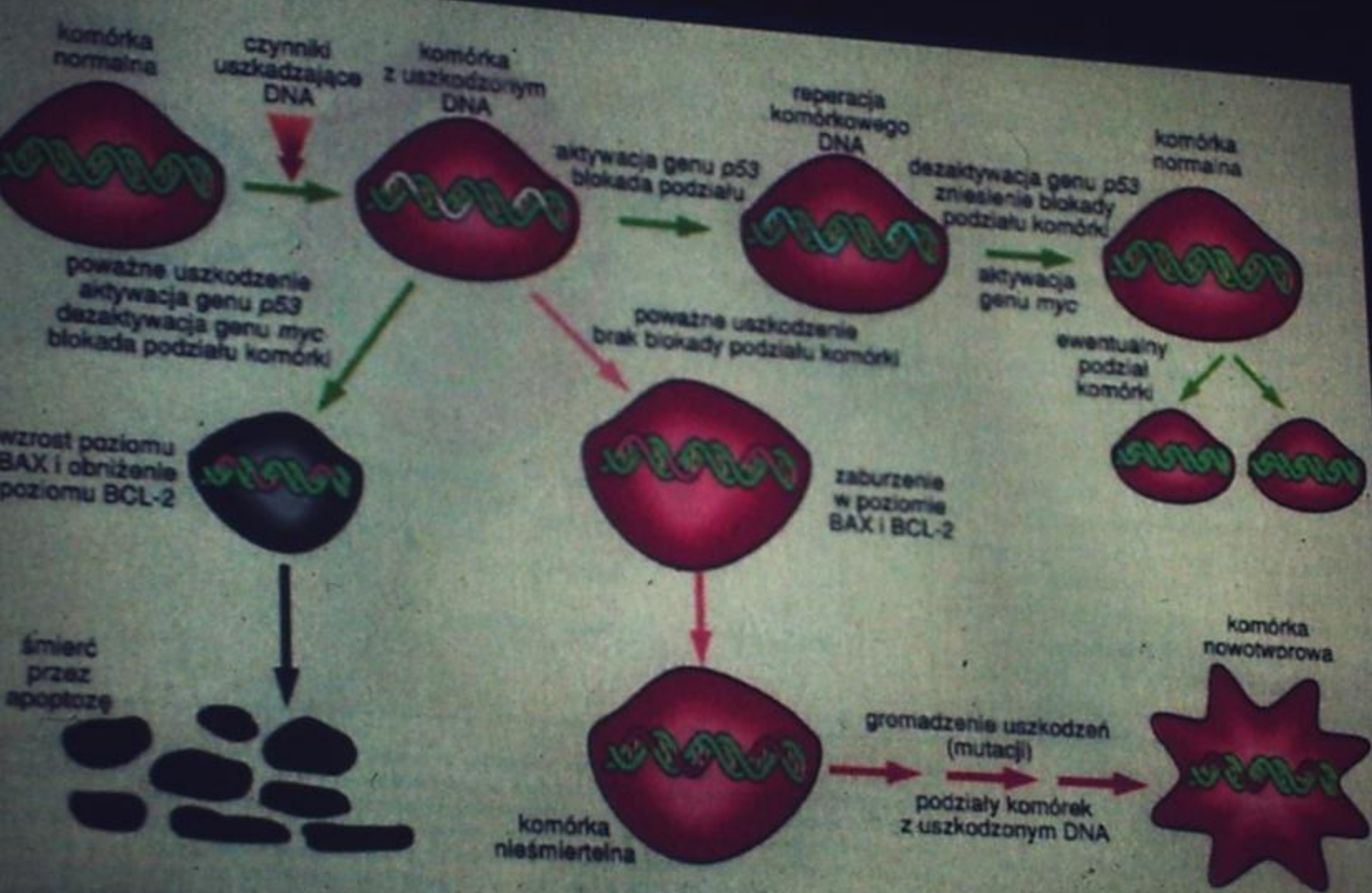
komórka docelowa











komórka normalna

czynniki uszkodzające DNA

komórka z uszkodzonym DNA

aktywacja genu p53  
blokady podziału

reparacja komórkowego DNA

dezaktywacja genu p53  
zniesienie blokady podziału komórki

komórka normalna

poważne uszkodzenie  
aktywacja genu p53  
dezaktywacja genu myc  
blokady podziału komórki

poważne uszkodzenie  
brak blokady podziału komórki

aktywacja genu myc

ewentualny podział komórki

wzrost poziomu BAX i obniżenie poziomu BCL-2

zaburzenie w poziomie BAX i BCL-2

śmierć przez apoptozę

komórka nieśmiertelna

gromadzenie uszkodzeń (mutacji)

podziały komórek z uszkodzonym DNA

komórka nowotworowa

# Induktory apoptozy

## Stymulatory fizjologiczne

1. Rodzina TNF
  - Fas ligand
  - TNF
2. TGF  $\beta$
3. Neuroprzekazniki
  - Glutaminian
  - Dopamina
  - N-methyl-D-aspartate
4. Brak czynników wzrostu
5. Utrata kontaktu z macierzą
6. Wapń
7. Glikokortykosteroidy

## Czynniki terapeutyczne

1. Leki chemioterapeutyczne
2. Promieniowanie gamma
3. Promieniowanie UV

## Czynniki uszkodzające

1. Szok termiczny
2. Infekcje wirusowe
3. Toksyny bakteryjne
4. Onkogeny
  - myc, rel, E1A
5. Supresory nowotworu
  - p53
6. Limfocyty T cytotoksyczne
7. Utleniacze
8. Wolne rodniki
9. Brak czynników odżywczych
  - antymetabolity

## Toksyny

1. Etanol
2. - amyloid

# **Choroby związane ze wzrostem apoptozy**

## **1. AIDS**

## **2. Choroby neurologiczne**

**Choroba Alzheimer`a**

**Choroba Parkinson`a**

**Stwardnienie zanikowe boczne**

**Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki**

**Degeneracja mózdzku**

## **3. Mielodysplazja**

**Anemia aplastyczna**

## **4. Niedokrwienie**

**Zawał serca (reperfuzja)**

**Udar mózgu (reperfuzja)**

## **5. Toksyny hepatotropowe**

**Alkohol**

# Choroby związane ze wzrostem apoptozy

AIDS

Choroby neurologiczne

Choroba Alzheimer'a

Choroba Parkinson'a

Stwardnienie zanikowe boczne

Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki

Degeneracja mózdzku

3. Mielodysplazja

Anemia aplastyczna

4. Niedokrwienie

Zawał serca (reperfuzja)

Udar mózgu (reperfuzja)

5. Toksyny hepatotropowe

Alkohol

# Inhibitory apoptozy

## Czynniki fizjologiczne

1. Czynniki wzrostu
2. ECM
3. Ligand CD40
4. Obojętne aminokwasy
5. Cynk
6. Estrogeny
7. Androgeny

## Geny wirusów

1. Adenowirus E1B
2. Bakulowirus p35
3. Bakulowirus IAP
4. Wirus ospy krowiej ctnA
5. Wirus EBV BHRF1, LMP-1
6. Wirus Herpes 1 34.5

## Czynniki farmakologiczne

1. Inhibitory kalpeiny
2. Inhibitory proteazy cysteinowej
3. Promotory nowotworu
  - PMA
  - fenobarbital
  - Hexachlorocyclohexane

# Inhibitory apoptozy

## Czynniki fizjologiczne

1. Czynniki wzrostu
2. ECM
3. Ligand CD40
4. Obojętne aminokwasy
5. Cynk
6. Estrogeny
7. Androgeny

## Geny wirusów

1. Adenowirus E1B
2. Bakulowirus p35
3. Bakulowirus IAP
4. Wirus ospy krowiej crmA
5. Wirus EBV BHRF1, LMP-1
6. Wirus Herpes 1 34.5

## Czynniki farmakologiczne

1. Inhibitory kalpeiny
2. Inhibitory proteazy cysteinowej
3. Promotory nowotworu
  - PMA
  - fenobarbital
  - Hexachlorocyclohexane



# **Choroby związane z zahamowaniem apoptozy**

## **1. Choroby nowotworowe**

**Chłoniak (ziarniczny)**

**Rak związany z mutacją p53  
(szczególnie w raku jelita  
grubego, płuca, piersi)**

**Nowotwory hormonalno- zależne**

**Rak piersi**

**Rak jajnika**

**Rak prostaty**

## **2. Choroby autoimmunologiczne**

**Toczeń układowy rumieniowaty**

**Glomerulopatie**

## **3. Infekcje wirusowe**

**Wirusy Herpes**

**Wirus ospy wietrznej (VZV)**

**Adenowirusy**

# **Rola apoptozy w procesie odrzucania przeszczepu**

- 1. Znaczenie ekspresji Fas ligand (CD95L).**
- 2. Znaczenie ekspresji Bcl-2.**
- 3. Rola antygenów MHC.**
- 4. ECM i cząsteczki adhezyjne.**
- 5. Ocena apoptozy w przeszczepionych narządach:**
  - nerki,**
  - serca,**
  - wątroby,**
  - rogówki,**
  - jelita.**
- 6. Leki immunosupresyjne.**