

sunt hipoxia miocardului, intoxicațiile cu fosfor, cloroform, arsenic, difteria.

Distrofia grasă a *rinichilor* afectează predominant tubii distali și colectori și se întâlnește în sindroamele nefrotice.

Din distrofii mai fac parte și *tezaurismozele* – maladii congenitale, defecte ale enzimelor catabolizante ale lipidelor și glucidelor, care se manifestă prin acumularea în celulă a cantităților mari de substanțe nutritive, care nu pot fi metabolizate din cauza lipsei enzimelor respective. Din tezaurismoze fac parte lipidozele și glicogenozele.

Consecințele distrofiei. Distrofiile celulare conduc la alte procese patologice celulare (apoptoza, necroza), procese tisulare și de organ (inflamația, atrofia, sclerozarea) și procese integrale (insuficiența cardiacă, renală, hepatică, insuficiența glandelor endocrine).

8. Apoptoza

Apoptoza reprezintă un mecanism genetic de menținere a homeostaziei cantitative și calitative a populației celulare prin reducerea surplusului de celule sau înlăturarea celulelor neviabile. Homeostazia cantitativă a populației celulare este menținută prin înlăturarea individuală și organizată a surplusului de celule, care la moment depășește necesitățile funcționale (de ex., moartea miofibrilelor la repaus muscular, involuția fiziologică a organului – timusul, reducția post-partum a miometrului). Homeostazia calitativă a populației celulare este menținută prin moartea indusă a celulelor defectuoase, cu diferite mutații neviabile, incompatibile cu viața, a celulelor canceroase, a celulelor infectate de virusuri ș.a. Or, apoptoza, deși inițiată de procese patologice celulare, reprezintă, totuși, un mecanism fiziologic de reglare a homeostaziei tisulare.

Apoptoza este realizarea programului genetic celular de moarte controlată – program tanatogen intrinsec, program de sinucidere celulară întru păstrarea homeostaziei celulare cantitative și calitative a organismului. Apoptoza, spre deosebire de moartea fiziologică și, în special de necroză, care cuprinde întregi populații celulare, este un proces individual, care se desfășoară într-o singură celulă. De rând cu aceasta, spre deosebire de necroză, care este provocată de factori patogeni extracelulari (endogeni sau exogeni), apoptoza este inițiată de programul genetic intrinsec celular.

Apoptoza poate fi declanșată de factori fiziologici, dar se întâlnește și în condiții de patologie.

Mecanismele trigger (de demarare a apoptozei) sunt diferite semnale de ordin pozitiv sau negativ. Semnalele specifice pozitive pentru inițierea procesului de sinucidere a celulei pot fi leziunile celulare produse de diferiți factori patogeni (mecanici, fizici, chimici, biologici ș.a.), care nu provoacă imediat moartea celulei, însă sunt irecuperabile, ceea ce face imposibilă existența celulei. Aceeași semnificație au și semnalele fiziologice – de ex., glucocorticoizii, care elimină limfocitele. Semnalele apoptotice negative reprezintă sistarea acțiunii unor hormoni, care în mod fiziologic mențin existența anumitelor celule – lipsa factorilor de creștere, absența testosteronului – moartea celulelor prostatei, lipsa estrogenelor – moartea celulelor endometriale, lipsa prolactinei – moartea celulelor glandei mamare ș.a.

În patogenia apoptozei se disting câteva stadii.

În perioada de inițiere a apoptozei are loc recepționarea stimulilor apoptotici (tanatogeni) de către receptorii specifici de pe membrana celulară și activarea ulterioară a mecanismului genetic, care controlează apoptoza.

În perioada de execuție declanșată de programul genetic are loc modificarea permeabilității membranei mitocondriale, mic-

șorarea de ATP și generarea de specii active de oxigen, radicali liberi.

În perioada finală a apoptozei are loc degradarea celulei sub acțiunea a mai mulți factori, principali fiind enzimele specifice – caspazele și mecanismele mitocondriale. Caspazele (denumirea provine de la cisteină și aspartat) reprezintă proteaze, care au cisteina în calitate de centru activ catalitic și produc clivarea legăturilor peptidice după acidul aspartic. Caspazele presintetizate se află în celule în formă inactivă, fiind activate de semnalele tanatogene. După inițierea apoptozei mitocondriile continuă să sintetizeze ATP și astfel susțin energetic procesul de apoptoză, care necesită energie pentru menținerea integrității membranei celulare și preîntâmpinarea revărsării conținutului celular în afara celulei cu acțiune potențial nocivă asupra altor celule (În lipsa energiei apoptoza inițiată se termină prin necroză.).

Procesele biochimice apoptotice au diferite echivalente morfologice. Astfel apoptoza aparent se desfășoară în câteva etape morfologic distincte.

Prima etapă începe cu izolarea celulei pornită pe calea apoptozei de celulele limitrofe prin dezorganizarea structurilor celulare – dispariția microvilozităților membranare, a desmozomilor, a complexelor de adeziune intercelulară. Celula pierde apa, iar citoplasma și nucleul se condensează, volumul celulei se micșorează.

În etapa următoare are loc fragmentarea celulei cu formarea de convoluții citoplasmatică cu fragmente celulare învăluite de fragmente de membrană citoplasmatică – vacuolizarea. Nucleul se condensează (cariopicnoza), se fragmentează (cariorexis), iar fragmentele acestuia sunt de asemenea incluse în convoluții formate de membrana nucleară.

În ultima etapa toată celula apare transformată în fragmente celulare incluse în convoluții membranare – corpi apoptotici,

care sunt fagocitați de macrofagele tisulare, celulele epiteliale, celulele musculare netede. În așa mod, până la anihilarea deplină a celulei supuse apoptozei se menține integritatea structurală și funcția membranei celulare (proces, care necesită energie). Aceasta menține intracelular (sau în interiorul corpiilor apoptotici) substanțele componente ale celulei (electroliti, enzime, substanțe biologice active) potențial nocive pentru celulele vecine sănătoase, care ar putea provoca moartea acestora sau procesul inflamator (după cum se întâmplă în necroză).

Apoptoza, primordial fenomen fiziologic, are și diferite implicații în patologie.

Există boli prin insuficiența apoptozei, atunci când în pofida stimulilor tanatogeni (de ex., mutații letale, malignizarea celulei, manifestarea de antigene interzise non-self, infectarea cu virusuri) celula nu declanșează apoptoza, ceea ce ar elimina precoce celulele mutante, canceroase, purtătoare de antigen non-self, infectate de virus și ar curma evoluția bolii, ci are loc supraviețuirea celulei cu efecte patologice – multiplicarea și invadarea organismului cu celule mutante, canceroase, declanșarea reacțiilor autoimune cu alterarea și a celulelor sănătoase, multiplicarea și diseminarea în organism a particulelor virale, ceea ce deseori are consecințe fatale pentru organism.

O altă categorie reprezintă bolile prin accelerarea procesului de apoptoză cu depleția populației celulare (de ex., în osteoporoză, SIDA, bolile neurodegenerative).

care sunt fagocitați de macrofagele țesutului, celulele epiteliale, celulele musculare netede. În așa mod, până la anihilarea deplină a celulei supuse apoptozei se menține integritatea structurală și funcția membranei celulare (proces, care necesită energie). Aceasta menține intracelular (sau în interiorul corpurilor apoptotici) substanțele componente ale celulei (electroliti, enzime, substanțe biologice active) potențial nocive pentru celulele vecine sănătoase, care ar putea provoca moartea acestora sau procesul inflamator (după cum se întâmplă în necroză).

Apoptoza, primordial fenomen fiziologic, are și diferite implicații în patologie.

Există boli prin insuficiența apoptozei, atunci când în pofida stimulilor tanatogeni (de ex., mutații letale, malignizarea celulei, manifestarea de antigene interzise non-self, infectarea cu virusuri) celula nu declanșează apoptoza, ceea ce ar elimina precoce celulele mutante, canceroase, purtătoare de antigen non-self, infectate de virus și ar curma evoluția bolii, ci are loc supraviețuirea celulei cu efecte patologice – multiplicarea și invadarea organismului cu celule mutante, canceroase, declanșarea reacțiilor autoimune cu alterarea și a celulelor sănătoase, multiplicarea și diseminarea în organism a particulelor virale, ceea ce deseori are consecințe fatale pentru organism.

O altă categorie reprezintă bolile prin accelerarea procesului de apoptoză cu depleția populației celulare (de ex., în osteoporoză, SIDA, bolile neurodegenerative).

9. Necroza

Moartea celulară reprezintă sistarea ireversibilă a activității celulei în organismul încă viu.

În funcție de semnificația biologică moartea celulară se împarte în: