APOPTOSI

Modalità di morte cellulare PROGRAMMATA utilizzata sia in contesti fisiologici che patologici
- **Non si attiva la risposta infiammatoria** (la membrana plasmatica della cellula rimane intatta)

FUNZIONI
- Regolazione della proliferazione cellulare (-> **funzione protettiva**)
- Riparazione tissutale

MECCANISMO

ATTIVAZIONE del processo
- Contesti FISIOLOGICI
  - Quando la cellula non è più in condizioni di proliferare (-> **regolazione dell'omeostasi dei tessuti**)
  - **Embriogenesi** *(dotti di Müller/Wolff)*
  - Al termine di un processo infiammatorio
    - Rimozione delle cellule infiammatorie
    - Regressione dei vasi formati durante la guarigione
  - Per eliminare i cloni auto-reattivi che reagirebbero con Ag self (-> NO malattie autoimmuni)
  - Usata dai Ly-T per indurre morte nella cellula bersaglio
  - Negli epiteli (ricambio cellulare)
  - **Regressione di organi stimolati dagli ormoni** *(endometrio dopo la menopausa; ghiandola mammaria dopo l'allattamento)*
  - Involuzione del timo
- Contesti PATOLOGICI
  - Eliminazione cellule infettate da virus (Ly-T citotossici)
  - Eliminazione di cellule tumorali (chemioterapici o citochine)

FASI del processo
1. Fase di innesco — La cellula riceve i segnali di morte
2. Controllo e integrazione
3. Fase (comune) di esecuzione — Caspasi (iniziatrici + esecutrici)
4. Rimozione delle cellule morte — Digestione dei corpi apoptotici da parte dei fagociti

Principali funzioni delle CASPASI EFFETTRICI (3, 6, 7)
- Degradazione delle proteine nucleari (>> lamina) -> disgregazione nucleare
- Degradazione delle proteine del riparo del DNA (-> processo irreversibile)
- Attivazione delle endonucleasi mediante degradazione di PARP (inibitore delle endonucleasi) -> no proliferazione
  - **Corsa elettroforetica con BANDEGGI** (minimo 200 nucleotidi) tipica della cellula apoptotica ("scaletta")
  - *(nella necrosi si osserva una striscia continua)*
- Attivazione di MST1 (chinasi che nel nucleo condensa la cromatina)
- Degradazione delle proteine del citoscheletro (-> formazione dei corpi apoptotici)

VIE APOPTOTICHE

ESTRINSECA (RECETTORIALE)
- Vengono prodotti dei segnali extracellulari
  - Citochine pro-apoptotiche (**TNF**)
  - **Fas** (via utilizzata dai Ly-T citotossici)
  - **Perforine + granzimi** (Le perforine creano dei pori nella membrana cellulare, attraverso i quali i Ly-T citotossici secernono granzimi -che attivano le caspasi-)
- I recettori legano il proprio ligando (TNF - TNFR; Fas - FasL) -> attivazione del **recettore di morte**
  - Reclutata **FADD** sul dominio di morte dei recettori (FADD possiede anche DED)
    - Formazione di **DISC**
- Attivazione **Caspasi 8** (caspasi INIZIATRICE)
- Attivazione Caspasi 3 e successive (caspasi ESECUTRICI)

INTRINSECA (MITOCONDRIALE)
- Via attivata da:
  - - danno al DNA
    - stress ossidativo
    - ipossia
    - diminuzione di ormoni e fattori di crescita
    - *Il danno del DNA viene comunicato dai sensori di danno:*
      - *> **ATM** (atassia teleangectasica mutata)*
      - *> **ATR** (atassia teleangectasica related)*
      - *Fosforilano le chinasi CHK1 e CHK2 -> **attivazione di p53** (normalmente legata a proteine citosoliche quali MDM2 e MDM4)*
      - *(p53 può essere attivata mediante il distacco di MDM2 e MDM4, che avviene a opera di segnali iperproliferativi come ARF)*
        - *Trascrizione di p21 -> blocco del ciclo cellulare*
          - *Meccanismi di riparazione cellulare a buon fine -> ok*
          - *Meccanismi di riparazione cellulare inefficaci -> trascrizione geni pro-apoptotici (BH3-only)*
  - Ly-T citotossici
    - Attivando direttamente le Caspasi effettrici 3 e 7
    - Tagliando la proteina BID in tBID
- **Aumenta l'espressione delle BH3-only** -> legame con BCL-2 -> inibizione proteine BCL-2
- Liberazione e assemblaggio di **BAX** e **BAK** -> formazione di pori nella membrana mitocondriale -> fuoriuscita del citocromo C
- Citocromo C nel citosol forma l'**apoptosoma**
  - APOPTOSOMA: insieme di proteine preesistenti attivate a svolgere un'attività proteolitica
  - Il citocromo si lega a 7 Apaf-1 -> legame con 7 pro-caspasi 9 -> formazione dell'apoptosoma
- Attivazione **Caspasi 9** (caspasi INIZIATRICE)
- Attivazione caspasi 3 e 7 (caspasi EFFETTRICI)

ANOIKIS
- Cellula adesa alla matrice mediante le integrine — Attivi segnali di sopravvivenza (ERK, Akt, PI3K)
- *La cellula, per proliferare, riceve stimoli fisiologici per distaccarsi dalla matrice*
- Attivazione data dal **distacco delle integrine dalla matrice in assenza di segnali proliferativi** — Segnale di morte — Via intrinseca >> via estrinseca (entrambe le vie hanno le stesse caspasi effettrici)

L'**uscita cel citocromo** dal mitocondrio costituisce il segnale specifico per l'eliminazione della cellula

In una cellula differenziata e attiva sono presenti:

Proteine **BCL-2**
- 4 domini di omologia: BH1, BBH2, BH3, BH4
  - ANTI-apoptotiche: BCL-2, BCL-XL, MCL1 — Proteine che hanno tutti e 4 i domini di omologia:
  - PRO-apoptotiche: BAX, BAK, BOK — Proteine che hanno solo 3 domini di omologia (non hanno BH4):

Proteine **BH3-only** (PRO-apoptotiche)
- Caspasi 8 fa un taglio -> tBID -> attivazione BAX e BAK -> apoptosi per via intrinseca — **BID**
- (inattivata da fattori di crescita) — BAD
- Attivati in caso di degradazione del citoscheletro
  - Legato ai microtubuli — BIM
  - Legato ai filamenti di actina — BMF
- PUMA
- NOXA

SMAC/DIABLO
- **Via di potenziamento dell'apoptosi**
- Rilascio di **proteine mitocondriali inibitorie degli inibitori dell'apoptosi** (es: **survivina**)

CORPI APOPTOTICI
- Vescicole con membrana rinforzata
  - Transglutaminasi (leg. crociati)
  - Flippasi (fosfatidilserina viene ribaltata all'esterno della membrana)
- Riconosciute dai fagociti perchè presentano:
  - **LDL-ox** (riconosciuta dagli scavenger receptors)
  - **PS (fosfatidilserina)** (riconosciuta anche da CD36)
  - Calreticulina (riconosciuta CD91)
  - Annessina-1 e ICAM-3
  - Lectine e integrine

CONFRONTO

APOPTOSI vs **NECROSI**
- NECROSI
  - Interessa migliaia di cellule contemporaneamente
  - Rottura nella membrana plasmatica
  - Infiammazione sterile (non causata da microorganismi)
  - Avviene per un'insufficienza energetica
  - Istologicamente, rimane l'impronta di una necrosi
- APOPTOSI
  - Interessa la singola cellula
  - Non si rompe la membrana plasmatica ma si ha la formazione di corpi apoptotici
  - No infiammazione
  - Richiede energia per poter avvenire
  - Istologicamente, non rimane l'impronta dell'avvenuta morte della cellula

APOPTOSI vs **AUTOFAGIA**
- Meccanismo caspasi-dipendente → apoptosi classica
- Meccanismo caspasi-indipendente → autofagia/macroautofagia — Degradazione di porzioni cellulari non più funzionali da parte dei lisosomi

Presented with xmind