

ENVELHECIMENTO CELULAR

Alessandra Aparecida Gava¹

Jacqueline Nelisis Zanoni²

GAVA, A.A.; ZANONI, J.N. Envelhecimento celular. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama, 9(1), jan./abr.* p.41-46, 2005.

RESUMO: O organismo responde ativamente aos estímulos do seu meio adaptando-se rapidamente a novas circunstâncias. Os componentes fundamentais da célula, como o DNA, proteínas e lipídios são protegidos, para que todo o funcionamento seja garantido. Quando o sistema que mantém a homeostase celular entra em declínio, inicia-se o processo de envelhecimento, ocorrendo envelhecimento da codificação do DNA, deterioração progressiva na síntese de proteínas e também de outras macromoléculas. Várias teorias tentam explicar as causas do envelhecimento, como a teoria genética, telomérica, imunológica do envelhecimento e também da ação dos radicais livres. Os radicais livres atuam no processo de envelhecimento, pois atingem direta e constantemente células e tecidos, que possuem ação acumulativa. Se, no organismo, ocorre um desequilíbrio entre os agentes oxidantes e pró-oxidantes, ocorre um acúmulo de radicais livres, levando a célula à morte. O envelhecimento é um processo deteriorativo progressivo e irreversível, havendo uma grande probabilidade de morte seja não só de uma célula, como do tecido, do órgão ou até mesmo de um indivíduo.

PALAVRAS-CHAVE: Apoptose, envelhecimento celular, necrose, teorias do envelhecimento, radicais livres.

CELLULAR AGING

GAVA, A.A.; ZANONI, J.N. Cellular aging. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama, 9(1), jan./abr.* p.41-46, 2005.

ABSTRACT: the organism actively responds to the stimuli of its environment adapting quickly to new circumstances. The main components of the cell, such as dna, proteins and lipids, are protected so that functioning is safeguarded. When the system that maintains cellular homeostasis is in decline, the aging process begins. It brings about the aging of the dna code, the progressive deterioration of the synthesis of proteins and other macromolecules as well. Several theories try to explain the causes of aging, such as the genetic, telomeric, and the immunological theories, in addition to the action of free radicals. Free radicals play an important role in the aging process, since they strike cells and tissues directly and constantly and have a cumulative action. If there is an imbalance between the oxidizing and pro-oxidizing agents an increase of free radicals will occur, leading to cell death. The aging process is irreversible, since it is a deteriorative progressive process. There is a great probability of death not only of a cell but also of tissues, organs or even of an individual.

KEY WORDS: apoptosis, cellular aging, free radicals, necrosis.

Introdução

O envelhecimento ocorre em todos os níveis celulares do organismo, sendo que cada tecido apresenta suas particularidades (CALDEIRA *et al.*, 1989). É o resultado da danificação de moléculas, células e tecidos, os quais gradativamente perdem a capacidade de se adaptar ou de reparar um dano (NOCELLI, 2002).

O envelhecimento pode ser definido como um processo deteriorativo progressivo e irreversível, característico da maioria dos sistemas e que, por ser progressivo, há uma grande probabilidade de morte, seja de uma célula, um tecido, um órgão ou mesmo de um indivíduo (ALVAREZ & JAVIER, 1999; ESBÉRARD, 1999). É um processo muito complexo, influenciado pela estrutura genética do indivíduo, estilo de vida e o meio ambiente (LEME, 2002).

A Biogerontologia é a ciência que estuda o como e o porquê dos organismos vivos que envelhecem, trata-se de uma ciência muito jovem que, na última década, despertou grande atenção da comunidade científica. Várias teorias foram e ainda estão sendo estudadas com a finalidade de explicar o envelhecimento. A maioria das

teorias sobre o envelhecimento se baseia mais em fatores genéticos, imunológicos e também ligados aos radicais livres (GUTIERREZ ROBLEDO, 1998).

Sendo assim, objetivamos, neste artigo, relatar os aspectos evolutivos do envelhecimento, as teorias relacionadas com o envelhecimento celular e as formas de morte celular.

Desenvolvimento

O estudo do envelhecimento sob o ponto de vista histórico

O envelhecimento, processo que leva a etapa final da vida é um fenômeno analisado desde o início da história da humanidade, mas teve sua ênfase a partir da Idade Média. Desde muito cedo se iniciaram as tentativas de prolongar a duração da vida que inicialmente ficou por conta dos mágicos, dos sábios e dos alquimistas, sendo os mágicos os primeiros a descobrir a diferença entre a doença e a idade avançada, abrindo assim caminho para as incansáveis tentativas posteriores (MICHALANY, 1995). Nessa época, provavelmente tenha surgido a idéia da pedra filosofal (II

¹Pós graduanda do Curso em Especialização em Biologia: Bases Morfológicas e Fisiológicas da Integração do Organismo com o Meio Ambiente.

²Professora do Departamento de Ciências Morfofisiológicas- Universidade Estadual de Maringá.

Endereço: Jaqueline Nelisis Zanoni - Departamento de Ciências Morfofisiológicas, Universidade Estadual de Maringá, PR, Brasil. Tel.044-2614705. Fax: 044- 2614340. E mail: jnzanoni@uem.br

D.C.), que visava produzir ouro a partir de diversos metais, já que acreditavam em que o ouro seria capaz de impedir as conseqüências causadoras do avanço da idade, abrindo caminho para os alquimistas europeus desenvolverem suas pesquisas em busca do elixir da vida que apesar muito estudado, não surtiu o efeito esperado (SMITH, 1988).

No século XIX, Weismann *apud* SMITH (1988) iniciou seus estudos e divulgou a “teoria de Weissmann”, que considerava a senescência como sendo uma propriedade herdada dos metazoários e preservada por meio do processo de seleção natural devido a seu valor adaptativo. Essa teoria procurava enfatizar a distinção entre soma e germe a partir da inutilidade do soma. Kirzwood lança, nessa mesma época, uma teoria que vem para completar a anterior, a teoria do soma descartável, baseada no envelhecimento do soma, por meio de danos somáticos não reparados (SMITH, 1988).

A partir do século XX, com o avançar do desenvolvimento científico, a longevidade humana fica prejudicada devido ao aumento do número de mortes com causas prematuras, ficando assim a expectativa de vida das pessoas com faixa etária mais avançada bastante prejudicada (SMITH, 1988).

Hoje essa questão fica por conta da Gerontologia e da Geriatria, duas ciências que se destinam ao estudo e a medicina da velhice. A maior dificuldade em se chegar a uma definição exata e a uma teoria concreta e absoluta, dá-se pelo fato de todas as células, tecidos e órgãos não se comportarem da mesma maneira durante o processo de envelhecimento ao mesmo tempo. Há órgãos frágeis, como a pele e a medula óssea, que facilmente se deterioram. Outros são mais estáveis, como o fígado e o sistema endócrino (glandular), e alguns são considerados “perenes”, como o sistema nervoso, que é um dos últimos a se deteriorar, tornando assim difícil estabelecer uma relação entre os fenômenos ocorridos (SMITH, 1988; MICHALANY, 1995; ALVARENGA, 2002).

O envelhecimento sob o ponto de vista cronológico e biológico e os fatores que o influenciam

O desenvolvimento do corpo ocorre a partir de uma única célula e resulta na formação de um organismo composto de milhares de células. E, durante esse desenvolvimento, os tecidos se reparam e se regeneram a todo instante, os níveis de hormônios também se alteram, de forma que alguns se mantêm e outros se reduzem, à medida que envelhecemos (ALVARENGA, 2002).

O tempo do indivíduo constitui-se a partir do tempo biológico, em que os fatores genéticos possuem papel importante no processo biológico do envelhecimento. Mesmo que a maioria dos traços genéticos seja visível, medir a idade não é algo tão simples assim por se tratar do somatório de processos fisiológicos mutáveis através da vida (CALDEIRA *et al.*, 1989).

De acordo com ALVARENGA (2002), diversos fatores influenciam o processo de envelhecimento, como a herança genética, raça, sexo e também as condições ambientais inerentes ao estilo de vida.

Para ALVARENGA (2002), a alimentação também deve ser levada em consideração, pois cada vez mais, cientistas a relacionam com o processo que leva ao envelhecimento. A última descoberta foi a de que, quanto

menos calorias são consumidas por um indivíduo, mais lento se torna o processo de senescência (BARJA, 2002). O exercício físico também deve ser levado em consideração, associado à alimentação, pois as causas mais freqüentes de morte atualmente são doenças cardiovasculares, hipertensão e câncer. Essas doenças se desenvolvem lentamente e seus sintomas aparecem após anos de leves mudanças. O exercício físico, acompanhado de uma dieta saudável, não impede a instalação dessas doenças, mas pode diminuir as mudanças que se acumulam com o tempo, atuando preventivamente (NOCELLI, 2002).

Teorias do envelhecimento celular

Teoria genética de envelhecimento

Muitos pesquisadores acreditam em que a causa do envelhecimento celular se encontra na genética. Como o desenvolvimento do organismo, desde sua fecundação até sua maturidade sexual, é controlado pelo material genético, então é muito provável que as mudanças causadas pelo envelhecimento também sejam (HIRAI, 1982). Essa teoria é norteada por três hipóteses:

A) As moléculas de DNA e RNA alteram-se ao longo do tempo e, ao falharem nos processos de transcrição e tradução das mensagens, produzem conseqüentemente erros na montagem das moléculas protéicas (HIRAI, 1982). Esses erros formariam moléculas enzimáticas com defeitos que, por sua vez, afetariam a capacidade funcional das células.

Essa hipótese foi base para a elaboração de duas teorias, a teoria da “mutação somática” e do “erro catástrofe”.

Na teoria da “mutação somática”, a idéia básica é a de que o genoma celular acumula “erros” por meio da ação de processos ao acaso, uma vez que as células utilizam apenas 4% da informação contida em seu DNA durante seu período de vida (SMITH, 1988). As causas da mutação somática podem ser a radiação, mutagênicos, radicais livres que se originam do metabolismo e erros de transcrição (HIRAI, 1982).

A teoria do “erro catástrofe” envolve a tradução na síntese de proteínas. Orgel *apud* HIRAI (1982) aponta que o processo da síntese de proteínas envolve a atuação de proteínas, tendo como exemplo a enzima aminoacil-sintetase que liga o aminoácido ao RNA. Quando essa enzima funciona de forma incorreta, podem surgir erros na estrutura primária das proteínas que são sintetizadas pela célula. Holliday *apud* HIRAI (1982) verificou a presença de formas termolábeis de duas desidrogenases em fibroblastos velhos e evidenciou uma alteração na estrutura primária dessas proteínas. Sendo assim, diferentes proteínas celulares podem acumular erros em diferentes proporções (ROSEN, 1978).

B) A segunda hipótese apóia-se no fato de que segundo Medvedev *apud* SMITH (1988) há uma relação direta entre a redundância gênica e a taxa de senescência. De acordo com suas pesquisas, as seqüências repetitivas estão normalmente reprimidas, mas quando um gene ativo é extensamente lesado, um outro gene idêntico de reserva o substitui. A redundância de DNA poderia, portanto, proporcionar um mecanismo de proteção frente à vulnerabilidade intrínseca do sistema. Por meio desse mecanismo, prolongar-se-ia o tempo de sobrevivência da célula ao se evitar o acúmulo

de um número suficiente de erros capazes de alterar a mensagem genética a ser transmitida. Assim, todos os genes repetitivos iriam ser utilizados, os erros se acumulariam, e as deficiências fisiológicas determinantes do envelhecimento iriam surgindo. Essa hipótese nos permite prever que as espécies com vida mais longa têm por consequência maior redundância de DNA e portanto maior número de genes de reserva que as espécies de vida curta (ROSEN, 1978).

C) A terceira hipótese genética do envelhecimento considera que as mudanças produzidas com a idade, como perda da pigmentação do cabelo, menopausa, osteoporose e a diminuição das faculdades atléticas, são continuações do desenvolvimento natural, por meio de uma seqüência de eventos genéticos programados (HIRAI, 1982; SMITH, 1988). Para HAYFLICK (1980), cada indivíduo possui, dentro de suas células, seu próprio “programa genético de morte”, que seria acionado no momento oportuno. Os genes responsáveis pelo envelhecimento freariam ou deteriam as vias bioquímicas de forma seqüencial e iriam conduzir a uma expressão programada das modificações próprias do envelhecimento (HIRAI, 1982).

Teoria telomérica do envelhecimento

Os extremos dos cromossomos normais são constituídos por estruturas denominadas telômeros, que desempenham um importante papel no seu comportamento, como impedir a união entre os cromossomos. Os telômeros compõem-se de seqüências curtas de nucleotídeos, repetidas centenas de vezes em leveduras e vários milhares de vezes em vertebrados. Nos cromossomos humanos, a seqüência é [5'-TTAGGG-3'], formando um segmento de DNA de aproximadamente 10 Kb no extremo do cromossomo. A fita complementar, rica em C, termina um pouco antes da fita rica em G, de modo que a última forma uma fita terminal monocatenária no extremo do cromossomo. Como a síntese de DNA avança somente na direção 5' → 3' e depende de um iniciador, a síntese de DNA, no extremo do cromossomo, é interrompida. A duplicação cromossômica normal produz um progressivo encurtamento dos telômeros, até que, depois de um número de divisões celulares, os cromossomos se tornam instáveis e a célula morre (ANTONIALLI JUNIOR, 2002). Mesmo assim, há uma pequena porcentagem de células sobreviventes com capacidade de restaurar o comprimento dos seus telômeros mediante o mecanismo recombinante. Leva-se em consideração a hipótese do comprimento dos telômeros ser a responsável pelo aumento de divisões que uma célula possa sofrer.

Teoria do entrelaçamento cruzado

Essa teoria se fundamenta em alterações moleculares que ocorrem devido à idade em moléculas que estão localizadas dentro de compartimentos extracelulares e intracelulares. Sustenta também que essas mudanças ocorrem quando duas ou mais moléculas se unem covalentemente. O entrelaçamento em moléculas como, por exemplo, as de colágeno pode diminuir a solubidade, a elasticidade e a permeabilidade, podendo, dessa forma, aumentar a viscosidade no compartimento extracelular e impedir processos metabólicos críticos como a liberação de hormônios. Acredita-se em que esse entrelaçamento é

o primeiro acontecimento molecular que conduz a maioria das mudanças para o processo de envelhecimento celular (CALDEIRA *et al.*, 1989).

Teoria imunológica do envelhecimento

Essa teoria se baseia em dois pontos básicos. O primeiro apóia-se no fato de que, à medida que os indivíduos se vão tornando mais velhos, a capacidade do sistema imunológico de base celular e humoral diminui tanto de forma quantitativa quanto qualitativa. É nessa etapa da vida que o sistema imunocompetente se depara com sua maior deficiência, apresentando logo em seguida sua decadência. Para o segundo fator, à medida que as respostas imunológicas vão diminuindo, as manifestações auto-imunes têm um aumento gradativo com o avançar da idade, sendo tal sistema cada vez menos eficiente em distinguir entre os elementos próprios e os elementos estranhos ao organismo, resultando um aumento significativo das doenças auto-imunes (CALDEIRA *et al.*, 1989).

Acredita-se em que a diminuição das funções imunes ocorre devido a um déficit que está associado à idade dos linfócitos T, mais precisamente ligadas à precoce involução do timo que seria o responsável pela decadência idade-dependente e também pela capacidade do sistema imunológico em produzir linfócitos T. A atrofia do timo pode ser considerada como o ponto crítico, visto que ele atua como cronômetro mestre para o processo de envelhecimento (CALDEIRA *et al.*, 1989).

Teoria dos radicais livres

O envelhecimento ocorre na maioria dos casos devido a reações, tais como exposição das células e de suas organelas a radiações ionizantes, reações não-enzimáticas e também de reações enzimáticas que proporcionam a redução de O₂ e de água, com conseqüente produção de espécies reativas ao oxigênio ou também chamados de radicais livres (CALDEIRA *et al.*, 1989). Os radicais livres são moléculas que possuem um elétron ímpar a mais, estando esse desemparelhado em sua órbita externa e que geralmente se deriva do oxigênio. São formados na mitocôndria geralmente durante a produção de energia a partir de glicose e O₂ e neutralizados imediatamente pelas enzimas contidas no interior dessas. Para uma ótima atividade de tais enzimas, há necessidade da presença de diversos minerais como ferro e manganês. Quando ocorre uma deficiência significativa desses minerais, há um aumento no número de radicais livres que podem sair do interior da mitocôndria e atingir a corrente sanguínea e as células (DEPLABOS BECERRA & GONZÁLEZ AREVALO, 2000). Os radicais livres atuam no processo de envelhecimento, pois atingem direta e constantemente células e tecidos, os quais possuem ação acumulativa (Harman *apud* CALDEIRA *et al.*, 1989).

Processos orgânicos físicos, como a alimentação desbalanceada, o excesso de álcool, o tabagismo e até mesmo a poluição do ar, contribuem, para que nosso organismo fique exposto a esses elementos químicos altamente reativos. A conseqüência disso é chamada oxidação celular, que é considerada o estágio inicial de diversas doenças pulmonares, cardíacas, vasculares e neoplásicas. Tal processo pode ser reduzido pela presença de vitaminas

consideradas antioxidantes (em especial as vitaminas A, E, C) (DEPLABOS BECERRA & GONZÁLEZ AREVALO, 2000; ANTONIALLI JUNIOR, 2002).

As células que escapam dessa neutralização podem causar sérios danos ao organismo, pois as conseqüências são a ruptura de membranas celulares, mutações gênicas, desorganização da homeostase celular e colabora com a formação de resíduos químicos como, por exemplo, o melandialdeído e outros ligados ao processo de envelhecimento ou até mesmo provocar a morte celular (CALDEIRA *et al.*, 1989).

Tipos de morte celular

A todo instante, milhões e milhões de células presentes em nosso organismo morrem. A morte celular pode ser definida como sendo o estado em que as células se encontram totalmente incapazes de realizar qualquer função, seja ela de controle homeostático, mobilidade, síntese, excreção, reprodução ou outro (ANDERSON *et al.*, 1982). Os organismos multicelulares eliminam as células redundantes, danificadas ou infectadas, por meio de um programa de suicídio celular, denominado de apoptose. Reconhece-se o papel da apoptose no desenvolvimento normal, homeostase dos tecidos e defesas contra patógenos. Além disso, hoje em dia, já está bem estabelecido que distúrbios na apoptose podem contribuir para o desenvolvimento do câncer, doenças auto-imunes ou degenerativas. Outro tipo de morte celular conhecido é a necrose. Que é induzida por mecanismos não-fisiológicos ou em alguns tipos de doenças, levando a uma falha geral na regulação celular ou tecidual (YOUNG *et al.*, 1996).

Necrose – a célula como vítima

A necrose é caracterizada por ocorrerem mudanças morfológicas que levam à morte do corpo como um todo (morte somática) ou de algumas células em um organismo ainda vivo (ANDERSON *et al.*, 1976).

De acordo com YOUNG *et al.* (1996), a célula necrótica apresenta-se inchada e suas organelas (em especial as mitocôndrias) são danificadas, embora o núcleo não sofra alterações significativas. As lesões causadas impedem que o equilíbrio interno possa ser mantido, fazendo com que a água e alguns íons (em especial o sódio e o cálcio) que normalmente são bombeados para fora da célula possam fluir livremente por dentro dela, fazendo com que essa inche e se rompa. Essa ruptura proporciona a liberação do conteúdo celular rico em proteases e outras substâncias tóxicas para as células vizinhas, fazendo com que células do sistema imune sejam atraídas, principalmente os macrófagos e neutrófilos. Esses fagocitam as células mortas e convergem o tecido normal em necrótico, causando intensa reação inflamatória local (YOUNG *et al.*, 1996).

Segundo ANDERSON *et al.* (1976), a necrose pode ser provocada por diversos tipos de agressões. Essas agressões podem ser físicas, quando se referem à temperatura ou radiação, químicas quando compreendem substâncias tóxicas e não-tóxicas, e biológicas, quando dizem respeito a infecções virais, bacterianas ou parasitais (ANDERSON *et al.*, 1982; CORRÊA, 2000 b). Visto macroscopicamente, o tecido necrótico tem aparência opaca, isto é, a translucidez

normal característica dos tecidos vivos é perdida, e a cor pode variar de acordo com o tipo de tecido afetado e a causa da necrose (ANDERSON *et al.*, 1976).

Um processo característico da necrose é a autólise, ou seja, a autodigestão das células do tecido morto por suas próprias enzimas, que ocorre minutos após a morte celular em que as enzimas hidrolíticas liberadas pelos lisossomos degradam rapidamente a matéria intracelular juntamente com organelas e outros sistemas presentes na membrana celular (ANDERSON *et al.*, 1982).

Em alguns tecidos, em especial nos altamente diferenciados, como as células ganglionares do sistema nervoso, esse processo ocorre de forma mais rápida do que nos tecidos conjuntivos de sustentação. Um fato importante é que, na autólise, não há resposta inflamatória, como acontece com o tecido necrótico (ANDERSON *et al.*, 1976).

Tipos de necrose

Segundo Guidugli Neto *apud* CORRÊA (2000 b), após alterações iniciais, as células necróticas podem morfológicamente dividir-se em tipos distintos, de acordo com suas principais características, resultando em diferentes tipos de necrose, são eles:

- Necrose coagulativa: caracterizada pela perda da nitidez dos elementos nucleares e manutenção do contorno celular por permanecer proteínas coagulativas no citoplasma sem que haja rompimento da membrana celular. O infarto de miocárdio é um bom exemplo (ANDERSON *et al.*, 1982; CORRÊA, 2000 b).

- Necrose liquefativa: resultado principalmente de infecções bacterianas. O tecido necrótico é limitado a uma região que geralmente é cavitária na qual há grande quantidade de neutrófilos e células inflamatórias. É comum no sistema nervoso central (ANDERSON *et al.*, 1976).

- Necrose caseosa: o tecido torna-se esbranquiçado, granuloso e amolecido. É comum ser observada em tuberculose, sífilis e em alguns tipos de infarto (CORRÊA, 2000 b). Pode ser denominada também por necrose gomosa (ANDERSON *et al.*, 1976).

- Necrose enzimática: quando há liberação de enzimas em tecido necróticos. A forma mais comum é a gordurosa, que ocorre principalmente no pâncreas, podendo haver liberação de lipases que desintegram a gordura neutra dos adipócitos desse órgão (CORRÊA, 2000 b).

- Necrose gangrenosa: forma especial de necrose isquêmica em que o tecido necrótico sofre modificações por agentes do ar ou por bactérias como, por exemplo, o cordão umbilical que, após o nascimento, fica negro e seco (CORRÊA, 2000 b). Esse tipo de necrose pode ser dividido em três subtipos: o primeiro é a gangrena seca que ocorre, quando a área necrótica perde água para o ambiente, fica seca, retraída e com aspecto mumificado. Pode ficar negra por sofrer alterações da hemoglobina. O segundo tipo é a gangrena úmida e acontece, quando o tecido necrótico é contaminado por bactérias saprófitas, que o digerem e o amolecem, causando aparência putrefativa, e o último tipo é a gangrena gasosa, que resulta da produção de gases pelas bactérias causadoras da gangrena úmida (ANDERSON *et al.*, 1976). Um fato

importante a lembrar é que tecidos internos como dos pulmões, vesícula biliar e intestino também estão sujeitos a sofrer esse tipo de necrose, basta haver combinação dessa com infecções dos agentes bacterianos (CORRÊA, 2000 b).

Apoptose - morte celular programada

O estudo da morte celular pelo mecanismo apoptótico é muito recente. Embora esse termo tenha sido introduzido em 1972, ele só começou a ser extensivamente estudado na década de 90 (Cotran *et al.*, *apud* CORRÊA, 2000 a).

A apoptose é o mecanismo pelo qual a célula se autodestrói de modo já programado, ou seja, as células somáticas normais possuem um relógio biológico, que, mais cedo ou mais tarde, ativa um programa genético de morte celular programado (ALVAREZ, 1999). Esse fenômeno pode ser observado em diversos processos, como durante a embriogênese (nas fases de organogênese e involução), nos processos de metamorfose (em neoplasias principalmente), em alterações hormonais como a menopausa, em tumores em proliferação ou regressão e também em doenças causadas por vírus como a hepatite viral (AYALA, 1995; VASCONCELOS, 2000).

Um exemplo clássico de apoptose é o fato de o girino eliminar a cauda durante o processo de metamorfose em sapo, e também dos mamíferos eliminarem milhões de neurônios, enquanto desenvolvem seu sistema nervoso. Sendo assim, algo que a princípio foi considerado extremamente ruim, hoje é encarado como algo que também traz benefícios (YOUNG *et al.*, 1996).

A morte celular por apoptose é um processo muito rápido que pode se dar por terminado em algumas horas, podendo abranger células únicas ou então grupos celulares. Devido ao fato de não ser sincronizado, o processo pode estar ocorrendo por todo o órgão em diferentes estágios (VASCONCELOS, 2000).

Fisiologicamente a morte celular acontece de forma silenciosa, ou seja, não há inchaço das células, ao contrário, elas murcham, destacando-se das células vizinhas, e começam a aparecer bolhas em sua superfície interna (processo chamado de zeiose). Membrana e organelas permanecem inalteradas. O núcleo sofre modificações significativas: normalmente se dispersa, e a cromatina forma aglomerados nas bordas da membrana, fazendo com que isso seja o suficiente para provocar a morte (AYALA, 1995). Células que porventura demorem a morrer tem seus núcleos partidos, e a célula toda se divide em estruturas chamadas corpos apoptóticos que são envoltos por uma membrana, evitando que o conteúdo celular mantenha contato direto com o espaço extracelular (AYALA, 1995).

Em geral, as células apoptóticas são fagocitadas pelos macrófagos, antes que se desintegram, evitando que o líquido celular seja derramado e fazendo com que não se observe inflamação ao redor da célula morta como acontece na necrose (AYALA, 1995; VASCONCELOS, 2000).

A apoptose pode ser acionada de várias maneiras. A ausência de sinais químicos que mantém a célula em atividade e em multiplicação pode ser um deles. No exemplo dado da perda da cauda pelo girino, o gatilho para a morte

é o aumento na concentração de tiroxina, hormônio liberado pelas células da rã. Se a concentração de tiroxina fosse baixa, a cauda iria permanecer mesmo quando a rã estivesse na fase adulta (HORTA & YOUNG, 1999).

Apoptose associada a doenças

Assim como a apoptose é essencial para o organismo sobreviver e se desenvolver, algumas doenças podem induzir a apoptose em células de determinados tecidos. A apoptose pode levar a doenças neurodegenerativas como, por exemplo, o mal de Alzheimer e o mal de Parkinson, renite pigmentosa (uma causa de cegueira), osteoporose dentre outras. Em contrapartida, algumas infecções podem levar também a apoptose excessiva como ocorre com o mal de Alzheimer, em que neurônios parecem morrer de forma precoce, resultando demência progressiva pela perda da cognição e memória (HORTA & YOUNG, 1999).

Infecções por bactérias e protozoários também provocam a apoptose. O *Trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas, é um protozoário que induz a apoptose nas células que infecta. Algumas espécies de "salmonella", causadoras de disenteria, ao invadirem as células, liberam a proteína IpaB (*S.flexneri*) que ativa a caspase 1, levando à autodestruição das mesmas (HORTA & YOUNG, 1999).

Em relação às doenças virais, essas trabalham de forma a fazer com que células afetadas por vírus produzam proteínas necessárias para o desenvolvimento de mais vírus, embora isso induza a apoptose. Em contrapartida, certos vírus evoluíram de maneira a poder inibir a apoptose em células hospedeiras. Vírus como o Epstein-Barr (causador da mononucleose) produzem Bcl-2, substância capaz de inibir a apoptose, e podem produzir também moléculas que levam a célula hospedeira a aumentar sua própria produção de Bcl-2 fazendo com que essa célula não morra para eliminar o vírus, pelo contrário, mas que faz com que ele se multiplique constantemente (YOUNG *et al.*, 1996).

Na AIDS, a indução da apoptose em células sadias leva à deficiência do sistema imune, caracterizando assim a doença. O HIV infecta os linfócitos T, fazendo com que pessoas portadoras da AIDS percam um volume considerado desses linfócitos por apoptose (HORTA & YOUNG, 1999).

Em contrapartida, a ausência da apoptose pode levar a doenças auto-imunes em que o sistema imune ataca o próprio organismo. Essas doenças causadas pelo sistema imune podem surgir graças às falhas no programa de morte das células T ainda no timo (HORTA & YOUNG, 1999).

Diante disso, percebemos que uma falha, por mínima que seja, no programa de morte de uma célula, pode causar uma doença ou até mesmo a morte de um indivíduo (HORTA & YOUNG, 1999).

Considerações finais

O processo do envelhecimento é um processo progressivo e deteriorativo, e a consequência final desse processo é a morte das células, tecidos, órgãos ou até mesmo um organismo. Várias teorias são postuladas como as prováveis causas do envelhecimento celular, por exemplo, a Teoria genética do envelhecimento, telomérica, imunológica e também a dos radicais livres. Atualmente a teoria dos

radicais livres tem sido levada bastante em consideração.

O oxigênio responsável pela manutenção da vida também pode gerar espécies reativas de oxigênio, os chamados de radicais livres, que atuam destruindo células e tecidos por meio da oxidação celular. Os radicais livres atuam no processo de envelhecimento, pois atingem direta e constantemente células e tecidos, os quais possuem ação acumulativa. Se, no organismo, ocorrer um desequilíbrio entre os agentes oxidantes e pró-oxidantes, ocorrerá um acúmulo de radicais livres, levando a célula à morte. O controle inadequado dos radicais livres acarretam doenças neurodegenerativas, pulmonares e neoplásicas. Medidas preventivas ao longo da vida podem atenuar os efeitos deletérios desses agentes oxidantes.

Referências

- Alvarenga RM. Envelhecimento sob o ponto de vista estético. Acesso em 18 de agosto de 2002. Disponível em: URL: <http://intermega.globo.com/romal/Tema17.html>
- Alvarez L, Javier F. Biología celular y molecular Del envejecimiento neural: estado actual y perspectivas. Salud Ment 1999; 22(5): 6-16.
- Anderson WAD, Johnm MDK. Patologia. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1982. p.73-81.
- Anderson WAD, Scotti T. Sinopse de patologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1976. p. 44-8.
- Antonialli Junior W F. Mecanismos básicos e moleculares da senescência celular. Acesso em: 06 de agosto de 2002. Disponível em URL: <http://www.igce.unesp.br/ib/biologicas/meca.html>
- Ayala AR. El proceso del envejecimiento. Gac Méd Mex 1995; 131(2): 157-172.
- Barja G. Endogenous oxidative stress: relationship to aging, longevity and caloric restriction. Ageing Research Reviews 2002; 1: 397-411.
- Caldeira AML. et al. As bases biológicas do envelhecimento. Rev Fol Méd 1989; 99(3): 107-118.
- Corrêa LA. Apoptose-leitura complementar. Acesso em 06 de dezembro de 2002. Disponível em URL: <http://Patoarte%20Leitura%20complementar%2026%20%20Apoptose.htm>
- Corrêa LB. Morte celular e necrose - Tipos de necrose. Acesso em 06 de dezembro de 2002 disponível em URL: <http://Patoarte%20Morte%20celular%20e%20Necrose%20-%20tipos%20de%20necrose.htm>.
- Deplabos BG, González AE. Envejecimiento vs. radicales libres. Rev Fac Farm 2000; 38: 20-26.
- Esbérard CA As bases gerais e celulares da fisiologia médica. In: Gonong WF Fisiologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p.32.
- Gutierrez RLM. El proceso de envejecimiento humano: implicaciones clínicas y asistenciales. Rev Fac Med. UNAM 1998; 41(5): 198-206.
- Hayflick L. The cell biology of human aging. Sci Amer 1980; 241(1): 58-65.
- Hirai AE. Envelhecimento celular. [Especialização]. Maringá: UEM, 1982.
- Horta MF, Young JD Apoptose: quando a morte programa a própria morte. Ciênc Hoje 1999; 25(150).
- Leme LEG. Por quê e como envelhecemos? Acesso em 11 de agosto de 2002. Disponível em URL: http://www.sosdoutor.com.br/sosortopedia/ortopediageral_envelhecemos.asp
- Michalany J. Morfologia do envelhecimento: anatomia patológica geral na prática médico-cirúrgica. São Paulo: Artes Médicas; 1995. p.307-11.
- Nocelli RCF. Genética do envelhecimento. Influências genéticas e ambientais sobre o envelhecimento. Acesso em 26 de agosto 2002. Disponível em URL: <http://www.gerontobrasil.net/artigos/detalhes.asp?varTitulo=INFLUÊNCIAS%20GENÉTICAS%20E%20AMBIENTAIS%20SOBRE%20O%20ENVELHECIMENTO.htm>
- Rosen R. Cells and senescence. Int Rev Cyt 1978; 54: 161-191.
- Smith MAC Aspectos citogenéticos do processo e envelhecimento celular. Ciênc Cult 1988; 40(7): 659-65.
- Vasconcelos AC. Patologia geral em hipertexto. Acesso em 06 de dezembro de 2002. Disponível em URL: <http://www.icb.ufmg.br/~pat/apopt.htm>
- Young JD, Ojcius DM, Duke RC. Apoptose para o bem e para o mal. Acesso em 06 de dezembro de 2002. Disponível em URL: <http://A:\Apoptose%20-%20Morte%20Celular%20Programada.htm>

Recebido para publicação em: 29/08/04
 Received for publication on: 29/08/04
 Aceito para publicação em: 26/09/05
 Accepted for publication on: 26/09/05