

## ERIPTOSE – MORTE PROGRAMADA DOS ERITRÓCITOS

**Daiana Evaristo da Silva**

Biomédica; Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**André Luís de Melo-Gonçalves**

Profissional de Educação Física; Fundação Educacional de Andradina – FISMA  
Fisioterapeuta-Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Catarina Akiko Miyamoto**

Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP, Pós-doutorado – *Weill Medical College of Cornell University*; Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

### RESUMO

O organismo renova diariamente suas células pelo mecanismo da apoptose. Estudos recentes têm mostrado um tipo especial de apoptose que acontece apenas com os eritrócitos, a eriptose. Eritrócitos senescentes expõem proteínas intracelulares e domínios intra- e extracelulares de proteínas de membranas que são reconhecidos por IgGs plasmáticos eritrospecíficos e formam complexos eritrócitos-anticorpos. Estes complexos circulantes são sinais para que os macrófagos residentes no fígado (células Kupffer) promovam a fagocitose dos mesmos. Alguns fatores patológicos, tais como, deficiência de  $Fe^{2+}$ , infecção por *Plasmodium* e sepse, sinalizam para que este processo ocorra precocemente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Eritrócitos; Apoptose; Morte celular.

### INTRODUÇÃO

Os eritrócitos, glóbulos vermelhos ou hemácias, são as células mais abundantes presentes no sangue. São anucleadas, têm forma de disco bicôncavo, com diâmetro médio de 7,5-8  $\mu m$  e espessura de 2-2,5  $\mu m$ , com periferia de cerca de 1  $\mu m$  na porção central (BORDIN *et al.*, 2009; NETO *et al.*, 2009). Por não possuírem núcleo, são flexíveis, característica esta que os capacita a atingir os capilares de menores diâmetros e irrigar os tecidos de todo o organismo (BAIN, 2007).

A quantidade de eritrócitos varia de acordo com idade e sexo. Nas mulheres variam de 4,5-5,0 milhões, e nos homens de 5,0-5,5 milhões. A principal função do eritrócito é realizar as trocas gasosas do organismo (BORDIN *et al.*, 2009).

A vida média de uma hemácia normal é de aproximadamente 120 dias após cair na corrente sanguínea. Após esse período, são removidas de circulação e destruídas no fígado (BORDIN *et al.*, 2009; NETO *et al.*, 2009).

Eriptose, ou morte suicida programada dos eritrócitos, é um mecanismo de defesa semelhante à apoptose de células nucleadas. É caracterizada pelo encolhimento celular, formação de vesículas e translocação de fosfolípidos na membrana plasmática com exposição de fosfatidilserina, presente no folheto interno da bicamada lipídica. Uma grande variedade de fatores ambientais pode desencadear esse mecanismo; entre os mesmos incluem-se drogas, poluentes, sepsis, malária, deficiência de ferro, dentre outros (QUINTANAR *et al.*, 2006).

Os desencadeadores da eriptose, bem como as moléculas envolvidas nesta via de sinalização, também estão envolvidos no mecanismo de apoptose, ou seja, os caminhos da transdução de sinais de ambas as vias são similares (QUINTANAR *et al.*, 2006).

Os objetivos deste trabalho são descrever os mecanismos da apoptose e da eriptose, comparar os dois processos e discutir os fatores que induzem a eriptose.

## 2 APOPTOSE

Apoptose (do grego *app'-a-to'-sis* – cair fora, como as folhas que caem no outono), também denominada “morte celular do tipo 1”, corresponde à via terminal para células de organismos multicelulares (GOLDAR *et al.*, 2015). Descrita pela primeira vez por Kerr e colaboradores (1972), trata-se de um tipo de autodestruição celular que ocorre de forma programada para a manutenção da homeostase, do desenvolvimento dos seres vivos e da regulação fisiológica do tamanho dos tecidos (GOLDAR *et al.*, 2015; ROITT *et al.*, 2007). É um processo rápido (aproximadamente três horas de duração), com demanda de energia para sua execução e não sincronizado, ou seja, diferentes estágios de apoptose ocorrem em diversas partes do organismo (GOLDAR *et al.*, 2015).

Este processo pode também ser ativado por estímulos patológicos (GOLDAR *et al.*, 2015; ROITT *et al.*, 2007), mas diferente da necrose, que corresponde à lise celular por tumefação e disfunção de organelas (OUYANG *et al.*, 2012).

No processo da apoptose, a célula se desprende da matriz extracelular e se encolhe, pois as caspases (conjunto de proteínas capazes de atuar como uma “arma” de destruição) degradam o citoesqueleto e condensam o citoplasma, as

mitocôndrias perdem seu potencial de membrana e deixam extravasar o citocromo C para o citoplasma. Ocorre também a degradação de proteínas pelas enzimas lisossomais, condensação da cromatina seguida de sua clivagem em fragmentos regulares pelas endonucleases. Por fim, a membrana celular passa a formar vesículas ou “bolhas” e a célula pode se fragmentar em corpos apoptóticos condensados, sem liberação de seu conteúdo (NISHIDA *et al.*, 2008; GOLDAR *et al.*, 2015). É um processo altamente ordenado, comandado pela via das caspases, no qual as células sofrem degradação sistemática (GOLDAR *et al.*, 2015).

As caspases correspondem a um grupo de proteases que possuem propriedade singular de clivar uma variedade de proteínas importantes para a viabilidade celular. Mais de dez caspases diferentes têm sido identificadas no homem; as mesmas são expressas como pró-enzimas, que são ativadas por diversos sinais (ROITT *et al.*, 2007).

As células saudáveis possuem uma bicamada lipídica em que a fosfatidilserina se encontra localizada na camada interno. Quando ocorre a apoptose, este fosfolípídeo se transloca para a superfície externa da membrana celular, e os macrófagos a reconhecem como um “sinal” para que se realize a fagocitose (ROITT *et al.*, 2007). As células mortas atraem os fagócitos mononucleares e são rapidamente fagocitadas e degradadas (ROITT *et al.*, 2007).

### **3 ERIPTOSE**

Eritrócitos humanos têm um tempo de vida útil de cerca de 120 dias; e como acontece em outras células, a produção e destruição devem ser rigorosamente reguladas (BORDIN *et al.*, 2007; QUINTANAR *et al.*, 2006). Eritrócitos senescentes, em condições fisiológicas, expõem proteínas intracelulares (espectrina e actina) e domínios intra- e extracelulares de proteínas de membrana, principalmente a da banda 3, por ser a mais abundante (MURADOR; DEFFUNE, 2007). Este fato possibilita anticorpos IgGs plasmáticos autólogos eritroespecíficos a reconhecê-los, assim os eritrócitos podem ser encontrados circundados por essas moléculas de imunoglobulina. Esta condição é sinal para que as células Kupffer (macrófagos residentes no fígado) promovam a fagocitose dos mesmos. Tem sido encontrado cerca de duzentas moléculas de IgG anti-banda 3 ligados à superfície de eritrócitos

em fagocitose. No entanto, não se conhece o epítopo reconhecido pela IgG, se de agregado ou de ruptura da banda 3. Sabe-se que a banda 3 pode sofrer hidrólise pela calpaína, ativada por  $Ca^{2+}$ , que entra na célula por canais sensíveis a alterações de volume de eritrócitos. Produtos da proteólise da banda 3 se agregam e induzem aumento da curvatura da membrana e desencadeiam o processo de vesiculização. Portanto, o envelhecimento do eritrócito é acompanhado da geração de vesículas resultantes; as mesmas são encontradas em circulação (HERLAX *et al.*, 2011).

A proteína de membrana CD47 associada à integrina, cuja função é mediar processos de adesão celular, também está envolvida no reconhecimento, pelos macrófagos, dos eritrócitos envelhecidos. Além disso, na fase inicial do envelhecimento, há diminuição do volume celular e aumento na densidade de hemoglobina; com o passar do tempo ocorre diminuição do teor de hemoglobina. Estas alterações estão associadas com uma diminuição nos níveis de colesterol e de fosfolípidos, de uma redução da área de cerca de 20%. Estas perdas estão correlacionadas com a formação de microvesículas, as que contêm moléculas de IgG ligadas na superfície exposta de fosfatidilserina (PS) e de produtos de degradação de banda 3. As mesmas são rapidamente eliminadas da circulação pelas células de Kupffer (HERLAX *et al.*, 2011).

### **3.1 CAUSAS PATOLÓGICAS DA ERIPTOSE**

A eriptose tem sido observada em ampla variedade e condições clínicas, como em deficiência de ferro, malária e sepse (HERLAX *et al.*, 2011).

#### **3.1.1 Deficiência de Ferro**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 600-700 milhões de pessoas no mundo, sofrem de carência de ferro, sendo o distúrbio nutricional mais comum, e a causa mais comum de anemia (RAPAPORT, 1990).

Em muitos países, a perda de sangue é uma das principais causas deste problema; na Europa ocidental, essa deficiência provém do resultado de uma baixa ingestão deste mineral na alimentação (RAPAPORT, 1990).

O cátion  $Fe^{2+}$  é necessário para que a hemoglobina fixe  $O_2$ , de modo reversível, e o transporte para todas as células do organismo (JANEWARY *et al.*, 2007). O mesmo desempenha função central no metabolismo energético celular. Atua na produção de energia oxidativa, respiração celular da mitocôndria e na síntese de DNA (NETO *et al.*, 2009). A diminuição da ingestão de ferro ocasiona a diminuição da hemoglobina dos eritrócitos, diminuição da pressão osmótica da célula e redução do volume da mesma. Estes fatos induzem a eriptose (QUINTANAR *et al.*, 2006).

Nos dias de hoje, ainda ocorre deficiência acentuada deste mineral desde o lactente até o idoso. Isso pode acarretar patologias de diversas intensidades. Os primeiros sinais da falta do ferro são fadiga e cansaço. Indivíduos totalmente vegetarianos apresentam risco elevado de carência nutricional de ferro, pois a fonte mais rica deste minério são as carnes vermelhas. O tratamento é realizado com a administração de ferro por diversas vias (JANEWARY *et al.*, 2007).

A carência de  $Fe^{2+}$  pode levar à anemia ferropriva, uma das patologias acarretadas pela deficiência de ferro, caracterizada pela diminuição do tamanho e da quantidade de hemoglobina dos eritrócitos (NETO *et al.*, 2009). Estima-se que cerca de 90% das anemias sejam causadas pela deficiência de ferro (NETO *et al.*, 2009).

Conforme Roitt e colaboradores (2007), a anemia ferropriva pode ser induzida por diversas causas, a saber: (i) falta de ferro na alimentação, (ii) diminuição da absorção de ferro pela mucosa do intestino, (iii) parasitas como o *Ancylostoma duodenales*, (iv) doença celíaca, (v) hipermenorréia e (vi) sangramentos crônicos intestinais.

A falta de ferro na alimentação é a principal causa desta patologia no mundo, principalmente em crianças, gestantes e idosos. A diminuição da absorção de ferro pela mucosa do intestino devido a cirurgias que retiram parte do trato digestório com conseqüente diminuição da absorção de ferro pela mucosa intestinal. Parasitas como o *Ancylostoma duodenales* “sequestram” o ferro antes de ser absorvido pelo intestino. A doença celíaca leva à diminuição da absorção de ferro, pela constante inflamação intestinal e diarreias frequentes. Hipermenorréia que corresponde à perda de sangue devido ao fluxo menstrual de grande volume e por vários dias. Sangramentos crônicos intestinais como câncer, hemorróidas, doença de Crohn, varizes esofágicas e retocolite ulcerativa (ROITT *et al.*, 2007).

### 3.1.2 Malária

A malária é uma doença parasitária de evolução rápida, e pode se tornar grave. É provocada por um dos quatro protozoários do gênero *Plasmodium*: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. ovale*. Somente os três primeiros estão presentes no Brasil, com predominância de *P. vivax* e *P. falciparum* (REY, 2008).

O *Plasmodium* entra nos eritrócitos e escapam do sistema imunológico do hospedeiro. Com isso, o mesmo depende da ativação dos canais iônicos ( $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ ) do eritrócito para obtenção de nutrientes. Por sua vez, os canais dos eritrócitos ativados por stress oxidativo, causam a abertura dos canais de cátions permeáveis ao  $\text{Ca}^{2+}$  que estimulam a eriptose. Enquanto os canais estiverem ativos, o *Plasmodium* continua se replicando e maturando dentro do eritrócito e limita as vidas médias de ambos (eritrócito e patógeno). Deste modo, há diminuição da quantidade de eritrócitos na corrente sanguínea. Conclui-se que, a eriptose prematura impede o alojamento do patógeno, evitando assim a infecção, portanto é um mecanismo de proteção contra a malária (QUINTANAR *et al.*, 2006).

### 3.1.3 Sepses

A sepsis é caracterizada por um conjunto de alterações graves provocadas no organismo por uma infecção bacteriana. Atualmente, considera-se a sepsis como a principal causa de mortes nas unidades de terapia intensiva (UTI). O índice de morte devido à mesma é superior do que alguns tipos de câncer e do que infarto do miocárdio (ILAS, 2015). Dentre os indivíduos com alto risco de contrair a sepsis, incluem-se idosos, crianças com idade inferior a um ano, prematuros, pacientes com câncer, soropositivos para HIV, usuários de imunossuppressores, portadores de doenças crônicas, pacientes hospitalizados com uso de sondas e cateteres. Porém, qualquer pessoa está sujeita a contrair sepsis (ZANON *et al.*, 2008).

Os eritrócitos, em contato com o plasma de pacientes em sepse, aumenta a exposição de fosfatidilserina (fosfolípídeo da camada interna da membrana), o que sinaliza para o início da eriptose (QUINTANAR *et al.*, 2006).

Quatro sinais clínicos caracterizam a sepse, sendo os mesmos, taquicardia (batimentos cardíacos acima de 90 batidas por minuto), taquipnéia (frequência respiratória maior do que 20 inspirações por minuto), leucocitose e hemocultura positiva. O diagnóstico é confirmado pela associação de pelo menos dois sinais (ILAS, 2015; ZANON *et al.*, 2008).

#### **4 APOPTOSE x ERIPTOSE**

Apoptose e eriptose são mecanismos fisiológicos semelhantes para a manutenção da homeostase do organismo. Em ambas ocorrem remoção de células “defeituosas” ou “velhas” de circulação sem causar danos ao organismo. A diferença reside no fato de que apoptose ocorre em células nucleadas enquanto eriptose em células anucleadas, nos eritrócitos (HERLAX *et al.*, 2011).

#### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O eritrócito normal tem vida média de aproximadamente 120 dias após cair na corrente sanguínea. Após esse período, são removidas de circulação e destruídas no fígado pelo mecanismo da eriptose (BORDIN *et al.*, 2009). No entanto, existem alguns fatores, tais como, deficiência de ferro, malária e sepse que podem acelerar este processo. A deficiência de  $Fe^{2+}$  ocasiona a diminuição da hemoglobina dos eritrócitos com diminuição da pressão osmótica da célula e redução do volume da mesma. O *Plasmódium*, ao infectar os eritrócitos, escapa do sistema imunológico do hospedeiro, e ativa os canais iônicos ( $Na^+$  e  $Ca^{2+}$ ) para obtenção de nutrientes. Os canais tornam-se permeáveis ao  $Ca^{2+}$ . As membranas dos eritrócitos do plasma em sepse expõem fosfatidilserina da camada interna da membrana (QUINTANAR *et al.*, 2006). Todas essas condições determinam alterações das condições fisiológicas normais dos eritrócitos e sinalizam para o início da eriptose. É necessário tratar a causa principal da eriptose patológica para se evitar danos ao organismo.

#### **REFERÊNCIAS**

BAIN, J. B. *et al.* **Células Sanguíneas: um guia prático.** São Paulo. Artmed. volume 04, 2007.

BORDIN, J.O.; LANGHIN Jr, D.M.; COVAS, D.T. *et al.* **Hemoterapia Fundamentos e prática.** São Paulo. Atheneu. 2007.

GOLDAR, S.; KHANIANI, S.M.; DERAKSHAN, M.S.; BARADARAN, B. *et al.* **Molecular Mechanisms of Apoptosis and Roles in Cancer Development and Treatment.** *Asian Pac J Cancer Prev.*, 16(6): 2129-2144. 2015.

HERLAX, V.; VAZQUEZ, R.; MATE, S.; BAKÁS, L. *et al.* Eryptosis, suicidal erythrocyte death: mechanism and related diseases. **Acta bioquímica clínica latino-americana.** vol. 45 nº 2, 2011.

ILAS. **INSTITUTO LATINO AMERICANO DA SEPSE.** Disponível em: <<http://www.sepsinet.org/pg.php?v=o-que-e-sepse>>. Acesso em: 10 mai. 2015.

JANEWARY Jr, C. A.; TRAVERS, P.; WALPORT, M.; SHLOMCHIK, M. J. *et al.* **Imunobiologia, o Sistema immune na saúde e na doença.** São Paulo. Artmed. volume 06. 2007.

KEER, J. F. R.; WYLLIE, A. H.; CURRIE, A. R. *et al.* **Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wideranging Implications in Tissue Kinetics.** *Br. J. Cancer*, 26: 239-257, 1972.

MURADOR, P.; DEFFUNE, E. Aspectos estruturais da membrana eritrocitária. *Revista Brasileira de Hematologia.* **Rev. bras. hematol. hemoter**, 29(2):168-178. 2007.

NETO, S. W.; LORENZI, T. F.; VERRASTRO, T. *et al.* **Hematologia e Hemoterapia. Fundamentos de Morfologia, Fisiologia, Patologia e Clínica.** São Paulo. Atheneu. Volume 01. 2009.

NISHIDA, K.; YAMAGUCHI, O.; OTSU, K. *et al.* **Crosstalk Between Autophagy and Apoptosis in Heart Disease.** *Circ Res.*:103(4):343-51. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.175448. 2008.

OUYANG, L.; SHIG, Z.; ZHAO, S.; WANG, F. T.; ZHOU, T. T.; LIU, B.; BAO, J. K. *et al.* **Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis.** *Cell Prolif.*; 45(6):487-98. doi: 10.1111. 2012.

QUINTANAR, E. M.; CALDERON, Salinas J. *et al.* **Eriptosis: La apoptosis del eritrocito.** *Revista Educ Bioquim (Universidad Autónoma de México)* 25: 85-9. 2006.

RAPAPORT, SI. **Hematologia.** Vol. 02. São Paulo: Roca, 1990.

REY, L. *et al.* **Parasitologia.** Vol. 04. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

ROITT, I.; BRASTOFF, J.; MALE; D. *et al.* **Imunologia**. Vol. 06. São Paulo: Guanabara Koogan, 2007.

ZANON, F.; CAOVILO, J. J.; MICHEL, R. S.; CABEDA, E. V.; CERETTA, D. F.; LUCKEMEYER, G. D.; BELTRAME, C.; POSENATTO, N. *et al.* *Sepsis in the Intensive Care Unit: Etiologies, Prognostic Factors and Mortality*. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**: 20: 128-134. 2008.