Anais do Congresso Brasileiro de Iniciação Científica
(https://periodicos.unisanta.br/COB)

ISSN 2317-1316

MECANISMOS DE MORTE CELULAR NA ENDOMETRIOSE: IMPLICAÇÕES NA PROGRESSÃO DA DOENÇA E NO DESENVOLVIMENTO DE NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

CELL DEATH MECHANISMS IN ENDOMETRIOSIS: IMPLICATIONS FOR DISEASE PROGRESSION AND THE DEVELOPMENT OF NEW THERAPEUTIC STRATEGIES

Lisandra Oliveira Neto, Fabiana Henriques Machado de Melo

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Biomedicina, Curso de Biomedicina
E-mail de contato: lisandra.neetto@gmail.com

RESUMO – A endometriose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. A homeostasia endometrial é mantida pelo equilíbrio entre proliferação, diferenciação e morte celular. A disfunção desses mecanismos altera a remodelação endometrial e está associada à endometriose. Este estudo avalia a indução da morte celular como alvo terapêutico na endometriose, analisando vias de sinalização e sua participação na progressão da doença. A metodologia baseia-se em revisão bibliográfica nas bases PubMed e Google Acadêmico. Os resultados demonstram que alterações na apoptose e na autofagia favorecem a sobrevivência do tecido ectópico e relacionam-se à superativação das vias PI3K/Akt, MAPK/ERK e NF-κB. Conclui-se que a modulação desses mecanismos representa uma promissora estratégia terapêutica, necessitando de estudos adicionais para aplicação clínica.

Palavras-chave: Endometriose; Apoptose; Autofagia; Morte celular programada; Terapia alvo.

ABSTRACT – Endometriosis is a chronic inflammatory disease characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. Endometrial homeostasis is maintained by a balance between cell proliferation, differentiation, and death. Dysfunction in these mechanisms alters endometrial remodeling and is associated with endometriosis. This study evaluates the induction of cell death as a therapeutic target in endometriosis, analyzing signaling pathways and their role in disease progression. The methodology is based on a literature review using the PubMed and Google Scholar databases. The results demonstrate that alterations in apoptosis and autophagy promote the survival of ectopic tissue and are linked to the overactivation of the PI3K/Akt, MAPK/ERK, and NF-κB signaling pathways. It is concluded that the modulation of these mechanisms represents a promising therapeutic strategy, though further studies are required for clinical application.

ISSN 2317-1316

Keywords: Endometriosis; Apoptosis; Autophagy; Programmed cell death; Targeted therapy.

1 INTRODUÇÃO

O endométrio é a mucosa que reveste internamente o útero e que tem a capacidade de passar por sucessivos ciclos de proliferação, diferenciação, degradação e reparo sem formação de cicatrizes. Tem como principal função preparar um ambiente adequado para a implantação do embrião e sustentar o início da gestação. Por outro lado, na ausência de fecundação, sofre descamação, o que caracteriza a menstruação (CRITCHLEY et al., 2020; MAREČKOVÁ et al., 2024).

A desregulação desses mecanismos contribui para o desenvolvimento da endometriose, doença ginecológica crônica caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio fora da cavidade uterina, podendo ser encontrada em locais como ovários, peritônio e estruturas pélvicas. Trata-se de uma condição inflamatória e dependente de estrogênio, associada a alterações no comportamento celular, incluindo aumento da proliferação, resistência à apoptose e disfunção de mecanismos de autofagia (KONINCKX et al., 2021).

Embora avanços tenham sido alcançados na compreensão da doença, ainda há limitações significativas no entendimento dos mecanismos celulares envolvidos em sua progressão, especialmente no que se refere à apoptose e à autofagia. Assim, a investigação desses processos pode contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas, preenchendo lacunas importantes na literatura científica atual.

Portanto, o objetivo deste estudo é analisar o papel da apoptose e da autofagia na fisiopatologia da endometriose, bem como discutir o potencial desses mecanismos e de suas vias de sinalização como alvos para novas estratégias terapêuticas. Entre os objetivos específicos estão: 1) descrever os mecanismos fisiológicos de regulação do endométrio; 2) investigar o papel da apoptose na manutenção da homeostase endometrial; 3) analisar a função da autofagia na regulação celular do tecido endometrial; 4) discutir a relação entre a desregulação desses mecanismos e o desenvolvimento da endometriose; e 5) discutir as evidências da literatura sobre a modulação da apoptose e da autofagia como alvos terapêuticos na endometriose.

ISSN 2317-1316

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A presente pesquisa caracteriza-se como um estudo de abordagem qualitativa, fundamentado na coleta de dados primários e secundários, com o objetivo de compreender os mecanismos celulares envolvidos na fisiopatologia da endometriose, especialmente no que se refere à apoptose e à autofagia.

Já a coleta de dados secundários foi desenvolvida por meio de revisão da literatura científica, do tipo narrativa, com caráter descritivo e exploratório. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Google Acadêmico, contemplando estudos publicados entre os anos de 2012 e 2025.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

APOPTOSE

A apoptose é um tipo de morte celular programada, altamente regulada por mecanismos genéticos e bioquímicos, essencial para o desenvolvimento embrionário, manutenção da homeostase tecidual e a eliminação de células danificadas, estressadas e pré-malignas. Quando células apresentam danos genéticos irreversíveis, a ativação desse mecanismo impede sua permanência no organismo, reduzindo o risco de transformações neoplásicas (FRANJIĆ, 2022).

A apoptose pode ser desencadeada por duas principais vias de sinalização: a via extrínseca e a via intrínseca. A apoptose pela via extrínseca é iniciada quando ligantes extracelulares, como o fator de necrose tumoral (TNF), o ligante Fas (FasL) e o ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF (TRAIL), ligam-se aos respectivos receptores de morte transmembrana, incluindo o receptor de TNF tipo 1, o Fas (CD95/Apo-1) e os receptores de TRAIL. A ativação desses receptores promove a formação do Complexo de Sinalização Indutor de Morte (DISC), responsável pelo recrutamento das proteínas necessárias para o início da cascata apoptótica (GORDY; HE, 2012; JAN; CHAUDHRY, 2019).

O DISC é composto principalmente pela proteína adaptadora FADD (Fas-associated death domain), pelas pró-caspases-8 e -10 e pelas proteínas inibidoras celulares FLIP (c-FLIPs). A proteína FADD interage com os receptores de morte por meio de domínios de morte (DD), recrutando as pró-caspases através de interações entre domínios efetores de morte. Esse

ISSN 2317-1316

recrutamento promove a homodimerização e a clivagem da pró-caspase-8, resultando na formação da caspase-8 ativa (GORDY; HE, 2012; JAN; CHAUDHRY, 2019). Após sua ativação, a caspase-8 dissocia-se do DISC e desencadeia a cascata de ativação das caspases efetoras, especialmente a caspase-3, promovendo a fragmentação do DNA, a degradação controlada dos componentes celulares e, consequentemente, a morte celular programada.

Além da via extrínseca, a apoptose também pode ser desencadeada pela via intrínseca, também denominada via mitocondrial. Essa via é ativada em resposta a diferentes estímulos de estresse celular, como danos ao DNA, estresse oxidativo, irradiação e exposição a fármacos citotóxicos. Esses estímulos promovem a ativação das proteínas pró-apoptóticas Bax e Bak, que se inserem na membrana externa da mitocôndria, ocasionando sua permeabilização e permitindo a liberação do citocromo c para o citosol (GORDY; HE, 2012; JAN; CHAUDHRY, 2019).

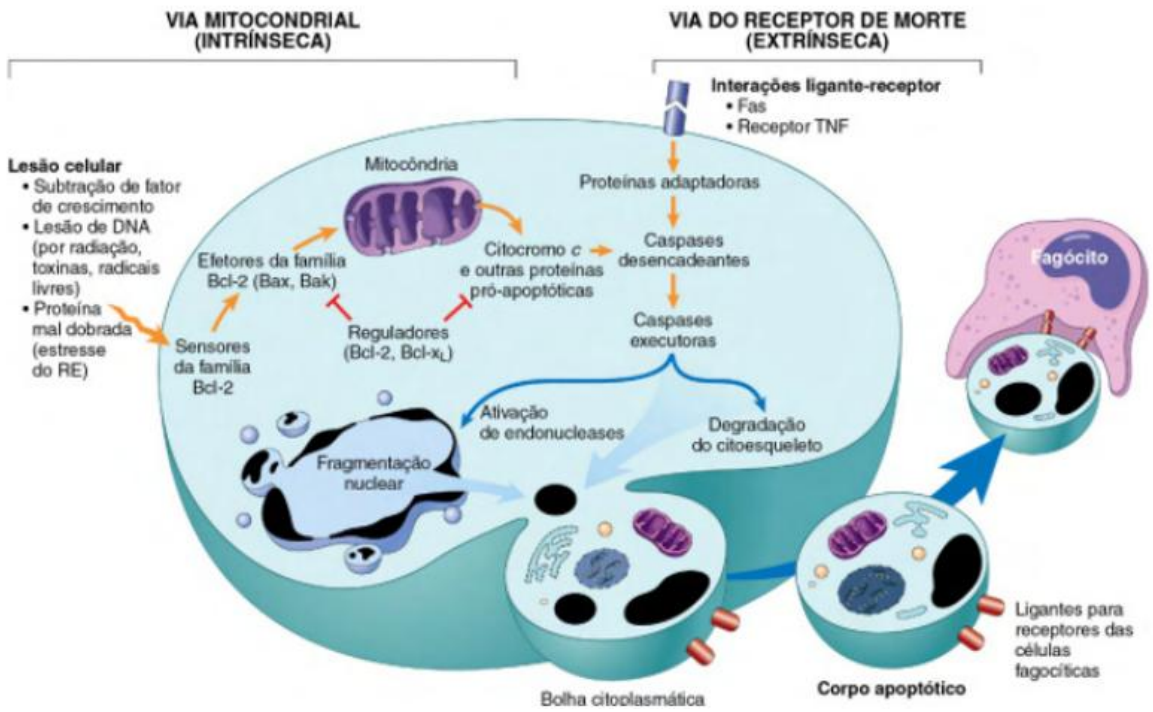
A permeabilização da membrana mitocondrial é regulada pelos membros da família Bcl-2. Enquanto as proteínas antiapoptóticas, como Bcl-2, Bcl-xL e Mcl-1, impedem a liberação do citocromo c, as proteínas pró-apoptóticas Bax e Bak favorecem esse processo. Além disso, as proteínas BH3-only exercem importante papel regulador ao inibir as proteínas antiapoptóticas (GORDY; HE, 2012). Após sua liberação para o citosol, o citocromo c associa-se à proteína Apaf-1 (Apoptotic Protease Activating Factor-1) e à pró-caspase-9, formando o apoptossomo, um complexo multiproteico responsável pela ativação da caspase-9. Esta, por sua vez, ativa as caspases efetoras, principalmente a caspase-3, desencadeando a degradação ordenada dos componentes celulares e culminando na morte celular programada (JAN; CHAUDHRY, 2019).

A proteína supressora tumoral p53 atua como um importante regulador da apoptose, podendo induzir a morte celular por mecanismos dependentes e independentes de transcrição gênica. Além da ativação da expressão de genes pró-apoptóticos, como NOXA, Bax e Puma, a p53 também pode atuar diretamente no citoplasma e na membrana mitocondrial, interagindo com proteínas da família BCL-2. Estudos estruturais demonstraram que a região de ligação ao DNA da p53 (p53-DBD) interage diretamente com o domínio de ligação BH3 da proteína antiapoptótica BCL-2, interferindo na sua capacidade de inibir proteínas pró-apoptóticas. Essa interação apresenta sobreposição com o sítio de ligação utilizado pela proteína pró-apoptótica

ISSN 2317-1316

Bax, sugerindo que a p53 pode favorecer a apoptose ao impedir a associação da BCL-2 com membros pró-apoptóticos da família BCL-2. Alterações nessas interações reduzem a capacidade da p53 de induzir a morte celular, demonstrando a importância dessa regulação para a apoptose (WANG et al., 2023). A Figura 1 esquematiza as vias de sinalização mitocondrial e do receptor de morte envolvidas na execução da apoptose.

Figura 1. Vias de sinalização da morte celular programada (apoptose). O diagrama ilustra os gatilhos moleculares da via mitocondrial (lesão celular) e da via do receptor de morte, culminando na cascata de caspases. São observadas as alterações morfológicas características, como a fragmentação nuclear e a formação de corpos apoptóticos, que são prontamente reconhecidos e fagocitados para manter a homeostase tecidual. Fonte:



Adaptado com auxílio do Gemini, com tradução para o português (2026), a partir de KUMAR; ABBAS; ASTER (2021).

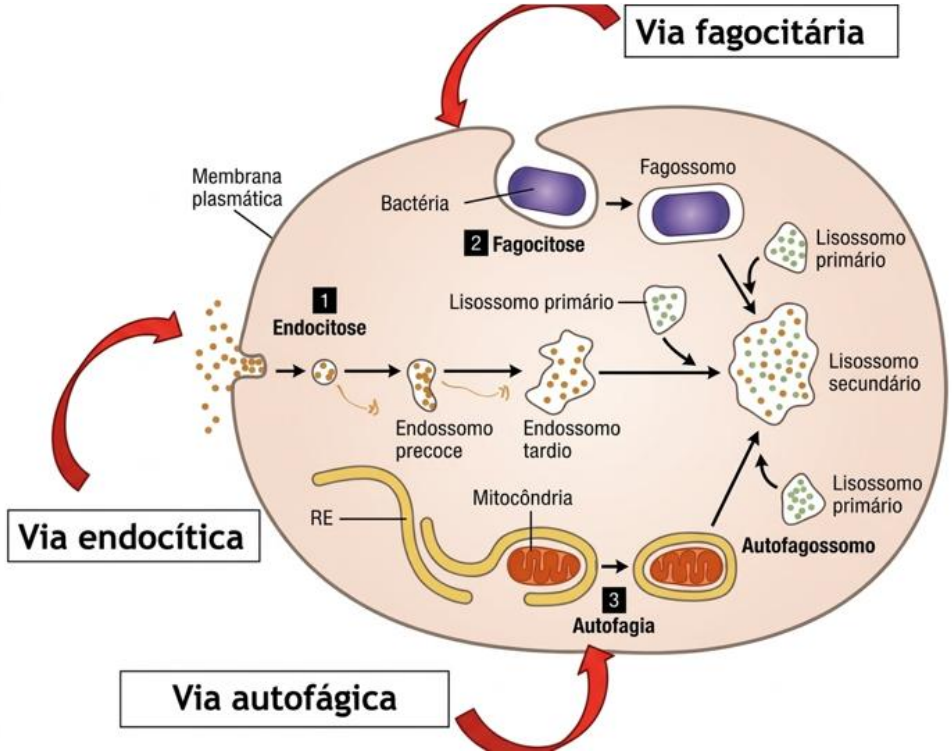
AUTOFAGIA

A autofagia está envolvida em diferentes processos biológicos, contribuindo para a sobrevivência celular, além de participar da inflamação, da imunidade, do desenvolvimento, da

ISSN 2317-1316

diferenciação celular e da manutenção da homeostase metabólica. É um processo catabólico responsável pela degradação de componentes presentes no interior das células. Em determinadas condições, a autofagia também pode participar da regulação dos mecanismos relacionados à morte celular.

Figura 2. Vias de transporte e degradação lisossomal na célula eucariótica. Esquema representativo das três principais rotas de direcionamento ao lisossomo secundárioparadegradação enzimática: (1) Via endocítica para a captação e amadurecimentodefluído e moléculas externas via endossomos; (2) Via fagocitária para englobamento de partículas maiores ou patógenos (ex.: bactérias) em fagossomos;e (3) Via autofágica para a reciclagem de organelas celularesdanificadas (ex.:mitocôndrias) via autofagossomos. Fonte: Adaptado com auxíliodo Gemini, com tradução para o português e alteração do fundo da imagem parabranco (2026), a partir de Diário Patológico (2016).



A autofagia pode ocorrer por três mecanismos principais: macroautofagia, microautofagia e autofagia mediada por chaperonas (CMA). Na macroautofagia, o material celular é envolvido por uma estrutura de dupla membrana chamada autofagossomo, que posteriormente se funde ao lisossomo, permitindo a degradação de seu conteúdo. Na microautofagia, os componentes celulares são incorporados diretamente ao lisossomo por meio

ISSN 2317-1316

de invaginações da própria membrana lisossomal. Já na autofagia mediada por chaperonas (CMA), proteínas específicas são reconhecidas por chaperonas e direcionadas individualmente ao lisossomo, onde são transportadas para o interior da organela e degradadas (LU et al., 2022). A Figura 2 ilustra as principais vias de transporte e degradação de componentes celulares direcionadas ao lisossomo.

RELAÇÃO ENTRE AUTOFAGIA E APOPTOSE

A autofagia e a apoptose são processos celulares distintos, porém apresentam mecanismos de sinalização interconectados, que participam da regulação da sobrevivência e da morte celular. Essa comunicação envolve diferentes proteínas que atuam na regulação de ambas as vias, entre as quais se destaca a Bcl-2. Essa proteína pode interagir com a Beclina-1, relacionada à indução da autofagia, e com as proteínas Bax e Bak, envolvidas na apoptose, desempenhando, assim, um papel importante na integração entre esses processos (MUKHOPADHYAY et al., 2014).

No retículo endoplasmático e nas mitocôndrias, a Bcl-2 pode inibir a autofagia por meio de sua interação com a Beclin-1. Em condições de estresse celular, essa interação pode ser interrompida, favorecendo a ativação da autofagia. Da mesma forma, a dissociação da Bcl-2 de proteínas pró-apoptóticas, como a Bax, pode contribuir para a ativação da apoptose. Esse equilíbrio também pode ser influenciado por proteínas da família BH3-only e por modificações pós-traducionais, que participam da regulação desses complexos proteicos (MUKHOPADHYAY et al., 2014).

A comunicação entre as duas vias também ocorre por meio de proteínas relacionadas à autofagia que podem ser modificadas ou clivadas por enzimas envolvidas na morte celular, como as calpaínas e as caspases. Essas alterações podem interferir no funcionamento da maquinaria autofágica e favorecer a transição de uma resposta predominantemente autofágica para um processo apoptótico. Além disso, proteínas envolvidas na autofagia podem participar da regulação tanto da apoptose intrínseca quanto da extrínseca (MUKHOPADHYAY et al., 2014).

Dessa forma, a relação entre autofagia e apoptose não deve ser compreendida como uma atuação independente dessas vias, mas como uma interação dinâmica que pode contribuir para

ISSN 2317-1316

diferentes destinos celulares. A autofagia pode favorecer a sobrevivência celular ao promover a remoção de componentes danificados, como mitocôndrias, mas também pode participar da regulação da morte celular por meio de mecanismos relacionados ao processamento e à ativação de caspases. Assim, o equilíbrio entre esses processos é fundamental para determinar a resposta da célula diante de diferentes estímulos (MUKHOPADHYAY et al., 2014).

APOPTOSE E AUTOFAGIA COMO ALVOS TERAPÊUTICOS NA ENDOMETRIOSSE

O potencial terapêutico da quercetina, um composto natural, inibiu a proliferação *in vitro* das células do endométrio VK2/E6E7 e End1/E6E7, promovendo parada do ciclo celular e indução da apoptose, acompanhada por fragmentação do DNA. Esses efeitos foram associados à perda do potencial de membrana mitocondrial, ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e à redução da sinalização das vias ERK1/2, p38 MAPK e AKT. Estudos *in vivo* em camundongos com endometriose mostraram que a administração de quercetina também apresentou efeitos antiproliferativos e anti-inflamatórios, além de reduzir a expressão de Ccnd1, que codifica a proteína reguladora do ciclo celular ciclina D1. A redução da ciclina D1 está relacionada à parada do ciclo celular e ao aumento da apoptose. Esses resultados sugerem um potencial terapêutico da quercetina na modulação da proliferação e da morte celular associadas à endometriose (PARK et al., 2019).

Outro estudo avaliou os efeitos da promoção da autofagia em um modelo experimental de endometriose em ratos, utilizando a rapamicina como agente indutor desse processo. A rapamicina é um antibiótico macrocíclico produzido pela bactéria Streptomyces hygroscopicus e atua como inibidor da via mTOR. No modelo experimental, a administração de rapamicina promoveu a ativação da autofagia, evidenciada pela redução da ativação de AKT e mTOR e pelo aumento das proteínas Beclin e LC3-II. Esses efeitos foram acompanhados pela redução do escore histopatológico, do volume, da área e do diâmetro das lesões endometrióticas. Dessa forma, os resultados sugerem uma associação entre a ativação da autofagia e a redução das lesões no modelo experimental, embora outros mecanismos celulares também possam estar envolvidos (SIRACUSA et al., 2021).

ISSN 2317-1316

Em conjunto, a desregulação das vias de sinalização MAPK/ERK, PI3K/AKT e NF-κB pode contribuir para a manutenção das lesões endometrióticas ao favorecer a proliferação e a sobrevivência celular e a resposta inflamatória. Dessa forma, a compreensão dessas vias é relevante para a investigação de novas estratégias terapêuticas capazes de interferir nos mecanismos envolvidos na persistência das células endometrióticas e, consequentemente, na progressão da doença (GONZÁLEZ-RAMOS et al., 2012; UIMARI et al., 2017; XU; WANG; LIU, 2025).

4 CONCLUSÃO

A endometriose apresenta mecanismos celulares complexos, entre os quais se destaca apoptose, que apresentam participação relevante na progressão da endometriose e na manutenção das lesões, uma vez que alterações nesses mecanismos podem favorecer a sobrevivência do tecido endometriótico. A análise das vias de sinalização PI3K/Akt, MAPK/ERK e NF-κB demonstrou sua relação com processos de proliferação, sobrevivência celular e inflamação envolvidos na doença. Dessa forma, esses mecanismos e vias de sinalização apresentam potencial como alvos terapêuticos, embora sejam necessários estudos adicionais para avaliar a eficácia, a segurança e a possível aplicação clínica de estratégias direcionadas à sua modulação.

5 DECLARAÇÃO DE USO DE IA

Declaração de Uso de IA: Durante a elaboração deste trabalho, utilizou-se a ferramenta Gemini para auxílio na tradução e adaptação de imagens. O conteúdo gerado foi revisado, editado e validado pela autora, que assume total responsabilidade pelo texto final.

6 REFERÊNCIAS

CAO, Weiya; LI, Jinhong; YANG, Kepeng; CAO, Dongli. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress. Bulletin du Cancer, v. 108, n. 3, p. 304–322, mar. 2021. DOI: 10.1016/j.bulcan.2020.11.004. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455120305014. Acesso em: 27 jul. 2026.

ISSN 2317-1316

CHEN, Liang-Hsuan; LO, Wei-Che; HUANG, Hong-Yuan; WU, Hsien-Ming. A lifelong impact on endometriosis: pathophysiology and pharmacological treatment. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 8, p. 7503, 2023. DOI: 10.3390/ijms24087503.

DIÁRIO PATOLÓGICO. Algumas organelas celulares. Diário Patológico, 6 jun. 2016. Disponível em: http://diariopatologico.blogspot.com. Acesso em: 12 set. 2026.

DHO, So Hee; CHO, Minjeong; WOO, Wonjin; JEONG, Seolhee; KIM, Lark Kyun. Caspases as master regulators of programmed cell death: apoptosis, pyroptosis and beyond. Experimental & Molecular Medicine, v. 57, p. 1121–1132, 2025. DOI: 10.1038/s12276-025-01470-9. Acesso em: 6 ago. 2026.

FRANJIĆ, Siniša. Briefly about Apoptosis. International Journal of Cancer Research & Therapy, v. 7, n. 2, p. 82–86, 2022. Disponível em: https://www.opastpublishers.com/open-access-articles/briefly-about-apoptosis.pdf. Acesso em: 27 jul. 2026.

GORDY, Claire; HE, You-Wen. The crosstalk between autophagy and apoptosis: where does this lead? Protein & Cell, v. 3, n. 1, p. 17–27, 2012. DOI: 10.1007/s13238-011-1127-x.

KAYAGAKI, Nobuhiko; WEBSTER, Joshua D.; NEWTON, Kim. Control of cell death in health and disease. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, v. 19, p. 157–180, 2024. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-051022-014433.
KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. Robbins & Cotran: bases patológicas das doenças. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

LU, Guang; WANG, Yu; SHI, Yin; ZHANG, Zhe; HUANG, Canhua; HE, Weifeng; WANG, Chuang; SHEN, Han-Ming. Autophagy in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic target. MedComm, v. 3, n. 3, e150, 2022. DOI: 10.1002/mco2.150.

MUKHOPADHYAY, Subhadip; PANDA, Prashanta Kumar; SINHA, Niharika; DAS, Durgesh Nandini; BHUTIA, Sujit Kumar. Autophagy and apoptosis: where do they meet? Apoptosis, v. 19, n. 4, p. 555-566, 2014. DOI: 10.1007/s10495-014-0967-2.

PARK, Sunwoo; LIM, Whasun; BAZER, Fuller W.; WHANG, Kwang-Youn; SONG, Gwonhwa. Quercetin inhibits proliferation of endometriosis regulating cyclin D1 and its target microRNAs in vitro and in vivo. The Journal of Nutritional Biochemistry, v. 63, p. 87–100, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.09.024.

SIRACUSA, Rosalba et al. Autophagy and mitophagy promotion in a rat model of endometriosis. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 10, p. 5074, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22105074.

YU, Li; CHEN, Yang; TOOZE, Sharon A. Autophagy pathway: cellular and molecular mechanisms. Autophagy, v. 14, n. 2, p. 207-215, 2018. DOI: 10.1080/15548627.2017.1378838.