

Apoptosis

Drs. María Isabel Herrera, Francisco C Herrera*

La célula de organismos multicelulares tiene dos formas de morir:

por homicidio o necrosis o
por suicidio o apoptosis.

El término “apoptosis” (del griego: apo: separar, ptosis: caer) fue introducido por Kerr, Willie y Currie en 1972 para designar una forma de muerte celular más prolongada, morfológica y bioquímicamente diferente a la necrosis (1); pues la necrosis es una muerte celular violenta caracterizada por hinchamiento de la célula, ruptura de la membrana citoplasmática y desintegración de los componentes subcelulares; mientras que la apoptosis se caracteriza por una serie ordenada de eventos que ocurre en un período de tiempo mayor, que depende de un estímulo activador y del tipo de célula. En este sentido, el suicidio celular se inicia cuando la célula percibe que su entorno o su estado físico se encuentran comprometidos.

Actualmente, la apoptosis se define como la muerte celular programada, la cual constituye un proceso fisiológico esencial para el normal desarrollo del organismo (como en la organogénesis del desarrollo embrionario, en tejidos dependientes de hormonas: endometrio, glándulas mamarias) y para el mantenimiento de la homeostasis tisular (eliminación de timocitos reactivos, selección negativa de linfocitos T y B). No obstante, también ocurre en condiciones patológicas, como en lesiones tisulares agudas, enfermedades neurodegenerativas, inmunológicas, virales y neoplásicas, actuando como un mecanismo de eliminación de células anormales o que han sido lesionadas por agentes físicos, químicos o biológicos.

Existen varias vías que conducen a la apoptosis y dependen del estímulo inicial y del tipo celular: puede ser activada intracelularmente por un programa de desarrollo celular genéticamente definido, o extracelularmente por proteínas endógenas, citocinas y hormonas, agentes xenotóxicos (drogas antineoplásicas y radiaciones), hipoxia y estrés oxidativo. La posibilidad de que una célula sufra apoptosis depende de su estado proliferativo, la etapa del ciclo celular en que se encuentra y en la expresión de genes que promueven, inhiben o afectan la muerte celular programada.

A diferencia de la necrosis, la apoptosis es un proceso que consume energía (ATP) y afecta a células aisladas o pequeños conjuntos de células mediante la activación de una serie de enzimas denominadas caspasas (proteasas cisteína-aspartato específicas) que actúan secuencialmente y son responsables de degradar proteínas celulares y provocar los cambios morfológicos y bioquímicos que caracterizan a este proceso, independientemente del origen del estímulo apoptótico (2). La membrana citoplasmática de un gran número de células contiene los denominados “receptores de la muerte” que cuando se les une su “ligando de la muerte” activan la cascada de caspasas e inducen la apoptosis. Estos “receptores de la muerte” son miembros de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (3).

Los cambios morfológicos y bioquímicos que caracterizan a la apoptosis incluyen: exposición de fosfatidilserina en la membrana celular, liberación de componentes mitocondriales (citocromo c), contracción del núcleo, condensación de la cromatina y fragmentación del ADN. La célula se arruga y la membrana forma protuberancias en las que son empaquetados los componentes celulares degradados, formando los llamados “cuerpos apoptóticos”

*Miembro Correspondiente Nacional.

que son fagocitados por macrófagos y células vecinas atraídos por la fosfatidilserina expuesta. De esta manera, las células son eliminadas sin producir una respuesta inflamatoria puesto que no se liberan sustancias proinflamatorias al medio extracelular. En este sentido, la ausencia de inflamación es una característica fundamental de la apoptosis que la diferencia de la necrosis, dado que permite la muerte celular sin dañar las células circundantes.

Sin embargo, la apoptosis descontrolada, que resulta excesiva, insuficiente o extemporánea, juega un papel importante en el inicio y evolución de muchas enfermedades. Se cree que la apoptosis excesiva de células neuronales contribuye a la evolución y severidad de varias enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. Asimismo, la apoptosis excesiva de células T circulantes se correlaciona con el síndrome de inmunodeficiencia severa y el SIDA; mientras que una apoptosis insuficiente ocurre en ciertas enfermedades autoinmunes y linfoproliferativas. Más aún, se piensa que la inhibición de la apoptosis por mutaciones que causan pérdida de la función de genes activadores de la muerte celular programada (c-myc y p53) o por mutaciones que activan genes supresores de la apoptosis (bcl-2), se requiere en la transformación neoplásica. Por su parte, existen virus que han desarrollado mecanismos para alterar este proceso fisiológico en el hospedador con el fin de asegurar su continuidad: inhiben la apoptosis de las células que infectan, mantienen así su replicación, y activan la apoptosis de las células de defensa del hospedador.

La manipulación genética y farmacológica de los mecanismos moleculares que regulan el proceso apoptótico abre el campo terapéutico para muchas de estas enfermedades. Por ejemplo, se ha demostrado que ciertas caspasas están involucradas en la patogenia de la enfermedad de Huntington y de la enfermedad de Alzheimer. Las caspasas 3 y 6 hidrolizan la proteína huntingtina y la proteína precursora del beta-amiloide y las presenilinas involucradas en la enfermedad de Alzheimer. En los dos primeros casos se generan fragmentos tóxicos y

en el caso de las presenilinas se inhiben funciones antiapoptóticas atribuidas a estas proteínas. Estos hallazgos sugieren que el empleo de inhibidores de las caspasas relacionadas con estas enfermedades podrían probarse como aproximación terapéutica (4).

Por otro lado, el estudio de las vías apoptóticas ha permitido el desarrollo de nuevas terapias no farmacológicas, como es el uso de un adenovirus mutado que sólo es capaz de replicarse dentro de células tumorales p53-dificientes y matarlas (5).

La investigación de la apoptosis molecular se ha desarrollado aceleradamente debido a su importancia: a. es un mecanismo altamente conservado entre los organismos multicelulares; b. existen múltiples vías y componentes apoptóticos; c. el umbral apoptótico de una célula depende de las relaciones y cantidades relativas de los diferentes reguladores positivos y negativos; d. la apoptosis juega un papel primario o secundario en muchos estados patológicos y enfermedades (6).

Finalmente, la apoptosis representa un proceso fisiológico cuyo estudio resulta novedoso, excitante y prometedor para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de muchas enfermedades que han sido un reto para la medicina.

REFERENCIAS

1. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-257.
2. Thornberry NA, Lazbnik Y. Caspases: Enemies within. *Science* 1998;281:1312-1316.
3. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: Signaling and modulation. *Science* 1998;281:1305-1308.
4. Wellington CL, Hayden MR. Caspases and neurodegeneration: On the cutting edge of new therapeutic approaches. *Clin Genet* 2000;57:1-10.
5. Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, et al. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. *Science* 1996;274:373-376.
6. Hetts SW. To die or not to die. An overview of apoptosis and its role in disease *JAMA* 1998;279:300-307.