

TRABAJOS DE REVISIÓN

Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo López"

MECANISMOS REGULADORES DE LA MUERTE CELULAR NO NECRÓTICA

Dra. Violeida Sánchez Socarrás

RESUMEN

Se describieron los mecanismos reguladores de la muerte celular no necrótica, los factores intrínsecos y extrínsecos en la proliferación celular, sus efectos. Se explica la diferencia entre muerte celular y procesos necróticos. También se definen la necrosis, el suicidio celular y las alteraciones de la proliferación celular, donde se relaciona la muerte celular con el cáncer, la autoinmunidad, las infecciones virales, las enfermedades neurovegetativas y los trastornos de la sangre.

DeCS: MUERTE CELULAR/fisiología; APOPTOSIS; NEOPLASMAS; NECROSIS; AUTOINMUNIDAD; ENFERMEDAD DE ALZHEIMER; ENFERMEDAD DE PARKINSON; ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA; ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS; LATENCIA DEL VIRUS.

El organismo humano se caracteriza por tener una marcada estabilidad para mantener el medio interno, gran parte de este control depende de una adecuada regulación en la proliferación de las diferentes poblaciones celulares que tienen lugar en sus tejidos y órganos.

Por ejemplo, en la sangre el número de células de cada tipo se mantiene por el reemplazo de las que mueren o se deterioran: en otras palabras, la producción celular (salvo en situaciones patológicas) compensa las pérdidas. La sangre posee *un ciclo activo de proliferación*, donde las células mueren y son sustituidas ininterrumpi-

damente, gracias a un amplio sistema de regulación que permite un balance apropiado entre la pérdida, renovación y diferenciación celular.¹ La mayoría de los órganos necesita mantener su tamaño, para desempeñar una función específica. Solo una coordinada maquinaria reguladora, donde interviene un gran número de factores, puede mantener el equilibrio necesario entre los procesos que entraña la proliferación de las poblaciones celulares, definida como el incremento del número de células, resultado del comportamiento del ciclo celular y del equilibrio entre crecimiento, división y muerte celular.

En muchos casos los cambios en los niveles de proliferación por funcionalidad celular, están en relación con la capacidad que tienen algunos tipos celulares para elaborar sustancias que pueden monitorear estos fenómenos mediante sistemas de señales específicas y que en general constituyen hormonas o factores de crecimiento (FC), en otros casos, existen mecanismos reguladores genéticamente determinados.

Se puede inferir, que los factores reguladores de la proliferación celular pertenecen a 2 grupos:

1. *Factores extrínsecos*. Este grupo incluye un conjunto de sustancias de distinta naturaleza y estructura química, elaboradas en distintos tipos celulares y que viajan hasta las células blanco para regular la proliferación en estas.¹
2. *Factores intrínsecos*. Incluye moléculas capaces de actuar sobre el material genético de las células que las producen, mediando así las distintas etapas del ciclo celular y los estados que de ellas se derivan.¹

Independientemente del sitio de producción, los reguladores de la proliferación celular pueden tener 2 efectos sobre sus dianas:

1. *Mitogénicos*. Son los llamados factores proliferantes o positivos que estimulan la división celular directa o indirectamente.^{1,2}
2. *Inhibidores de la proliferación*. Son mucho menos conocidos, pero es sabido que estos aparecen en tejidos u órganos donde sus poblaciones no tienen un ciclo de proliferación activo. Estos factores median los estados de arresto o detención del crecimiento, si actúan de forma reversible y de muerte celular, si su acción es irreversible.^{1,3}

MUERTE CELULAR

Consiste en la detención de los procesos biológicos de la célula, que produce cambios morfológicos, funcionales y bioquímicos irreversibles y le impiden realizar sus funciones vitales.⁴

En los organismos eucariotes pluricelulares, la muerte celular ocurre como proceso necesario de su desarrollo. Existen ejemplos clásicos de muerte celular como parte del desarrollo.⁵

- Muerte celular en el embrión como mecanismo de embriogénesis, para formar diferentes estructuras.
- Muerte de neuronas incapaces de establecer una conexión intersticial adecuada.
- Selección negativa de los timocitos en el proceso de diferenciación a linfocitos T, en el timo.

En estos casos la ocurrencia de la muerte celular y su desarrollo, son programados internamente. Estos y otros procesos de muerte celular aséptica que tienen lugar de manera constante en el organismo, constituyen los procesos de *muerte celular programada* (MCP) e incluyen:^{1,6}

- *Senescencia*: Es un mecanismo de muerte celular programada. El ADN celular carece de telómeros, esto produce una pérdida de la estabilidad de la cromatina biosintética de la célula, alteración que ocasiona su muerte.
- *Diferenciación terminal*: Es también un mecanismo genéticamente programado. La célula es incapaz de originar otros tipos celulares u otras células del mismo tipo. A diferencia de las células en quiescencia (detenidas en la fase G₀ del ciclo celular), es un estadio irreversible de donde la célula no logra salir a pesar

de la estimulación con factor de crecimiento (FC) y que la lleva a la muerte en poco tiempo.

- *Apoptosis*: Es un mecanismo genéticamente programado. La muerte ocurre por una combinación de factores intracelulares y extracelulares. Posee particularidades morfológicas que la distinguen.

La apoptosis es una muerte celular aséptica que ocurre durante los procesos siguientes:

- Metamorfosis embriogénica.
- Atrofia tisular dependiente de factores endocrinos.
- Recambio tisular normal.

Este tipo de muerte celular se diferencia morfológica y bioquímicamente de los procesos necróticos y se caracteriza por:^{1,5-7}

1. Cambios en la superficie celular

- Formación de protuberancias en la superficie celular.

- Formación de ampollas en la superficie celular.
- Se mantiene la integridad de la membrana plasmática.

2. Cambios en el citoplasma

- Encogimiento celular, por condensación del citoplasma.
- Los lisosomas se encuentran intactos.
- Fragmentación celular.
- Producción de fragmentos celulares unidos a membranas.
- Desorden del citoesqueleto.
- Pérdida de la función mitocondrial.

3. Cambios en el núcleo

- Condensación nucleosomal de la cromatina (picnosis).
- Fragmentación de la cromatina (cariorrexis).

La muerte celular por apoptosis ocurre en 4 etapas estrictamente reguladas por 14 productos génicos (tabla 1).

TABLA 1. *Mecanismos genéticos reguladores de la muerte celular por apoptosis*

Etapas de muerte celular		Mecanismo regulador	Tipo de control
Decisión de morir	célula normal		
	célula normal dañada	ces-2 ces-1 egl-1	Regulado por el programa genético de la célula
Muerte celular	célula muerta	ced-9 ced-3 ced-4	
Fagocitosis o englobamiento	célula englobada	ced-1 ced-2 ced-5 ced-6 ced-7 ced-8 ced-10	Regulado por mecanismos de interacción celular
Degradación del cuerpo fagocitado	célula fagocitada	nuc-1	

Los genes ced-3 y ced-4 fueron descritos en nemátodos y son necesarios para que ocurra la muerte de todas las células somáticas; mientras se mantienen inactivos, las células que normalmente mueren como parte del desarrollo de un tejido, sobrevivirán. La expresión de estos es regulada por los genes ced-9, los BCL-2 y una enzima convertidora de la interleukina- I (IL-I).⁸

Muchos de los conocimientos actuales sobre muerte celular se han obtenido de estudiar colonias de células cancerosas, pues la mayoría de estas células mueren por apoptosis. Las poblaciones de células neoplásicas tienden a la inmortalidad, dado que el balance entre la proliferación y la

muerte celular está ostensiblemente desviado hacia la primera.

Los resultados obtenidos en el estudio de las células neoplásicas, pueden extrapolarse a células normales, si se tienen en cuenta las particularidades de estas. El tiempo de vida de las células es resultado de un perfecto equilibrio entre los factores de crecimiento o supervivencia, considerados reguladores negativos de la apoptosis o inhibidores; y los factores supresores de la viabilidad celular, reguladores positivos o inductores (tablas 3 y 4). Esta relación de factores, demuestra que la apoptosis es un fenómeno regulado por señales provenientes, tanto del medio intracelular como de la matriz extracelular.⁷⁻¹⁰

TABLA 2. Factores inhibidores de la apoptosis

Fisiológicos	Genes-virales	Farmacológicos
Factores de crecimiento	Adenovirus E1B	<i>Calpain inhibitors</i>
Matriz extracelular	Baculovirus p 35	Inhibidores de la cisteína proteasa
Ligando CD 40	Baculovirus 1 Ap	Promotores tumorales
		PMA
		Fenobarbital
Aminoácidos neutros	Epstein Barr	
Zn	Herpes virus	
Estrógenos y andrógenos		

TABLA 3. Factores inductores de la apoptosis

Fisiológicos	Relativos	Terapéuticos	Toxinas
TNF (familia)	<i>Shock</i> nervioso	Quimioterapéuticos	Etanol
Fas ligand	Infección viral		Péptidos
TNF	Toxinas bacterianas	Rayos gamma	Beta amiloides
TGF beta	Oncogenes		
	myc	Rayos UV	
Neurotransmisores	rel		
Glutamato	E1A		
Dopamina	Genes supresores		
Aspartato	tumorales (p53,Rb,CDk,P21,BCL2)		
Factores de crecimiento	Células T		
	citofíticas		
	Oxidantes		
Pérdida de la unión con la matriz	Radicales libres		
Ca	Deprivación de nutrientes		
Glucocorticoides			

Una vez que las señales de supervivencia o viabilidad dejan de ser recibidas por la célula, esta inicia una serie de mecanismos intracelulares que activan las proteasas endógenas y cuya actividad es responsable de la muerte celular por apoptosis; proceso que resulta en la eliminación por fagocitosis, de una célula muerta, sin inducción de respuesta inflamatoria (fig.).

NECROSIS

La necrosis es un tipo de muerte celular, se asocia con la pérdida temprana en la

integridad de las membranas, lo que resulta en la salida del contenido citoplasmático a la matriz extracelular e induce una respuesta inflamatoria.¹ Tiene lugar durante la muerte celular patológica resultante de un daño provocado por hipoxia severa, hipertermia, infección por virus líticos, exposición a toxinas y agentes químicos.^{1,4,6}

Al igual que ocurre en la apoptosis, en las células necróticas se suman cambios morfológicos que siguen a la muerte celular. Una característica curiosa de los tejidos neoplásicos es la imposibilidad de demostrar cambios celulares con el microscopio de luz hasta 7 u 8 h de ocurrida la muerte; sin embargo, a las 3 ó 4 h, la

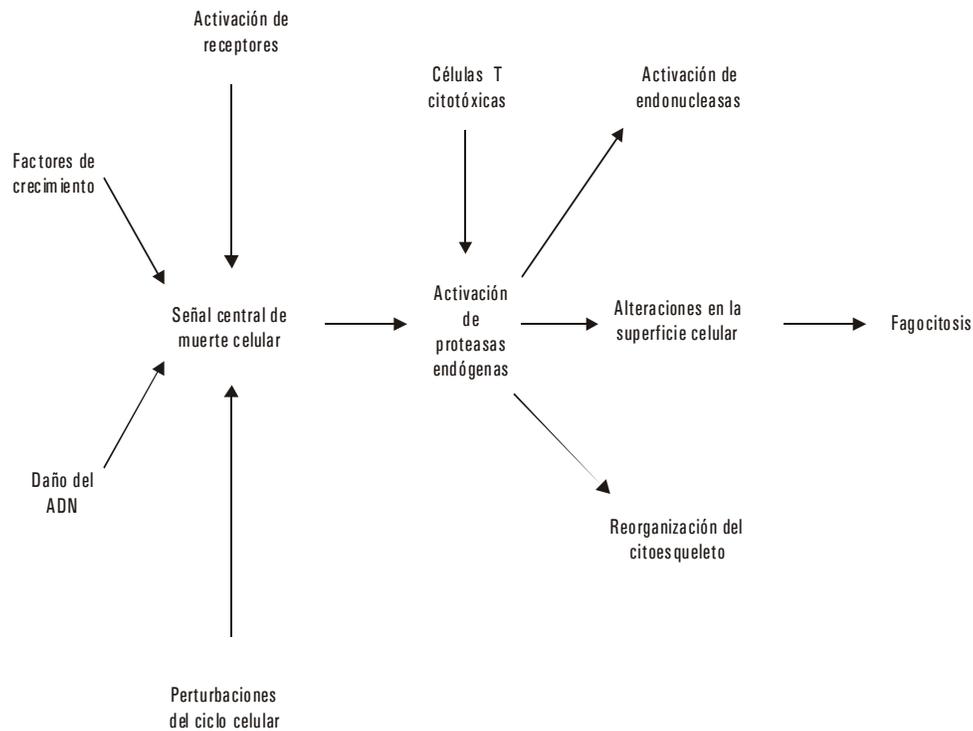


Fig. Modelo hipotético para la regulación de la apoptosis.

necrosis es manifiesta en el tejido al tornarse este anormalmente opaco y pálido.^{11,12}

A diferencia de la apoptosis, las células necróticas sufren autólisis, con liberación de enzimas, y desencadenan así una reacción inflamatoria que atrae leucocitos y proteínas plasmáticas. Finalmente tiene lugar la degradación de las células muertas.

La muerte celular por necrosis se concreta en 2 etapas:

1. *Autólisis*. Incluye todos los cambios que dependen de alteraciones en los componentes celulares, proceso que ocurre con un patrón morfológico en cierta medida característico y que consiste en:
 - cambios en el núcleo (disolución progresiva de la cromatina o cariólisis).
 - Cambios en el citoplasma (pérdida de la basofilia por esparcimiento de las ribonucleoproteínas).
 - Aspecto homogéneo del citoplasma (por pérdida de los compartimientos celulares).
 - Tumefacción de las mitocondrias.
2. Fagocitosis de los restos celulares por los macrófagos tisulares.⁷

La muerte de las células no siempre va seguida de la disolución inmediata de su armazón, puede seguir distintos caminos que originan distintos tipos morfológicos de necrosis.^{13,14}

SUICIDIO CELULAR

La mayoría, si no todas las células, tienen la habilidad de autodestruirse por activación de un programa intrínseco de suicidio celular, asociado con cambios morfológicos y bioquímicos característicos.⁸

El estudio de la muerte celular, que tiene lugar en las enfermedades neurodegenerativas independientemente de la entidad patológica, permite postular que existen algunos procesos celulares que pueden explicar, si no las causas, sí los mecanismos de muerte neuronal durante los padecimientos neurodegenerativos agudos y crónicos e involucran varios factores que están estrechamente relacionados entre sí; de modo que se establecen cascadas, en que un proceso lleva a otro o lo potencia, y el segundo a su vez modifica a un tercero o al primero y así sucesivamente.⁹

El daño mitocondrial genera un exceso de *radicales libres*, estas especies moleculares reactivas contienen un átomo de oxígeno con un electrón no compartido (superóxido y radical hidroxilo), lo que las hace altamente oxidantes y muy tóxicas. Este poder oxidativo se manifiesta entre otras formas, en una peroxidación de los lípidos de las membranas celulares, lo cual causa su desorganización y rompimiento, que agravan las deficiencias en la función mitocondrial. En estas condiciones ya las mitocondrias no pueden producir ATP; la concentración de este disminuye y por lo tanto decrece la actividad de la bomba de Na membranar. El resultado es que disminuye la extrusión de sodio, se alteran los gradientes de concentración de este catión y consecuentemente la membrana neuronal se despolariza, se genera así un aumento en la excitación celular. Esta despolarización provoca una apertura de los canales de calcio que se acumula intracelularmente, este aumento activa enzimas líticas que dañan la estructuras membranosas, y se potencia así la destrucción provocada por los radicales libres.⁹

Los radicales se forman en exceso cuando las mitocondrias se dañan; por modificaciones en el metabolismo de la dopamina (enfermedad de Parkinson); por disminución de las defensas antioxidantes, por causa de alteraciones en enzimas como la superóxido

dismutasa (esclerosis lateral amiotrófica); o por aumento en la síntesis de óxido nítrico por causa de la activación de la óxido nítrico sintasa. A este mecanismo se adiciona la muerte apoptótica, pues tanto el Ca como los radicales libres desempeñan un papel importante en el disparo de los mecanismos de la apoptosis. Esto significa que la necrosis y la apoptosis no son formas de muerte celular excluyentes, sino que pueden coincidir en determinados momentos del proceso degenerativo de algunos tipos celulares, como ocurre en la muerte neuronal.⁹

ALTERACIONES DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR

Entre las enfermedades que se caracterizan por acumulación celular o aumento del número de células están el cáncer, las enfermedades autoinmunes y algunas infecciones virales. La acumulación celular puede resultar del aumento de la proliferación celular o el fallo en la apoptosis en respuesta a estímulos adecuados y ocurre en los llamados desórdenes proliferativos.¹

1. *Cáncer y muerte celular*

Las células tumorales tienen una capacidad disminuida, para responder a los estímulos que desencadenan la apoptosis. La mayoría de las células normales desarrollan una dependencia de factores ambientales específicos para mantener su viabilidad.¹ Por su parte las células tumorales desarrollan cierto grado de independencia de estos factores ambientales.

Los primeros genes descritos en relación con los mecanismos de muerte celular en los tumores fueron los BCL-2, es una más de las familias de genes que controlan la apoptosis. Cuando se describieron en los linfomas se les creyó oncogenes, pero más

tarde se comprobó su disminuida capacidad para estimular la progresión del ciclo celular. Hoy día se reconoce que los genes BCL-2 al igual que los de las proteínas p53, los genes que codifican la proteína del retinoblastoma y los genes que codifican la proteína p21 (inhibidor de kinasa dependiente de ciclinas,³ son genes supresores tumorales y su acción inductora o moduladora de la apoptosis está demostrada.^{1,15-18}

2. *Muerte celular y autoinmunidad*

La regulación fisiológica de la muerte celular, es esencial para el recambio continuo de los linfocitos inmunocompetentes durante el desarrollo y para garantizar que no exista un exceso de linfocitos después de la respuesta inmune.¹ Un fallo en la sustitución de las células de la respuesta inmune que puedan aparecer durante el desarrollo o que aparecen como resultado de mutaciones somáticas durante esta respuesta, puede resultar en una enfermedad autoinmune¹ e involucra algunos de los reguladores de la apoptosis como son el receptor de superficie Fas y los productos génicos de BCL-2;² pero en humanos no existen datos que establezcan un vínculo directo entre las enfermedades autoinmunes y los genes reguladores de la apoptosis.

3. *Muerte celular e infecciones virales*

Las alteraciones en la fisiología celular, provocadas por una infección viral puede desencadenar los mecanismos de la apoptosis; en este caso, la muerte de la célula puede representar un mecanismo de defensa que evita la propagación viral. Numerosos virus pueden desarrollar mecanismos para alterar la regulación normal de la apoptosis, en algunos casos dónde inhibirla, es una forma de garantizar la latencia de los virus.^{1,19}

4. Muerte celular en enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas incluyen un grupo de desórdenes caracterizados por pérdida de grupos neuronales.¹ En algunos casos la pérdida neuronal no se corresponde con la disminución de volumen de las zonas afectadas y se plantea la posibilidad de que los cambios patológicos y las alteraciones funcionales no se deban solo a muerte neuronal, aunque es el mecanismo más frecuente; además ocurre pérdida del fenotipo convencional consistente en despigmentación y contracción neuronal.^{19,20} Dentro de este grupo se encuentra la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la retinosis pigmentaria, etc, donde la muerte neuronal es un trastorno específico que altera el buen funcionamiento del sistema nervioso central.^{19,20}

Para cada uno de estos trastornos se han postulado vías más o menos específicas, relacionadas con su patogénesis y en las cuales toman parte los reguladores de la muerte celular mencionados con anterioridad, asociados con el estrés oxidativo, la toxicidad al Ca, el daño mitocondrial, y la deficiencia de los factores de supervivencia. Se puede considerar que en las enfermedades neurodegenerativas, la muerte celular ocurre como consecuencia de una combinación de factores intracelulares y extracelulares.¹

5. Muerte celular en los trastornos de la sangre

Las células maduras de la sangre son producidas constantemente, a partir de la UFC o célula madre pluripotencial.^{1,19,20} La regulación de la hematopoyesis es influenciada por numerosos factores de crecimiento, entre los que se destaca el factor estimulador de colonias, además por hormonas como la eritropoyetina y trombopoyetina.^{1,20}

Los progenitores hematopoyéticos *in vitro* mueren rápidamente por apoptosis si se privan de la estimulación por factores de crecimiento. Estos datos sugieren que los factores de crecimiento hematopoyéticos controlan la producción celular e inhiben en alguna medida la apoptosis, durante la expansión y diferenciación de las células progenitoras.¹

Numerosas enfermedades hematológicas están asociadas con la disminución del número de células, ocurre así en las anemias asociadas con enfermedades crónicas, anemia aplásica, neutropenia crónica y síndrome mielodisplásico. Algunas de estas (síndrome mielodisplásico y algunas formas de anemia aplásica) se relacionan más con aumento de la muerte celular por apoptosis en la médula ósea. Los desórdenes resultantes de la activación de genes promotores de la apoptosis, cursan con deficiencias en las células estromales, productoras de los factores de supervivencia hematopoyéticos.^{1,19}

SUMMARY

The regulating mechanisms of non-necrotic cell death, the intrinsic and extrinsic factors in cellular proliferation and their effects are described. The difference between cell death and necrotic processes is also explained here. The necrosis, cellular suicide and the alterations of cellular proliferation, where the cell death is related to cancer, autoimmunity, viral infections, neurovegetative diseases and blood disorders, are defined.

Subject headings: CELL DEATH/physiology; APOPTOSIS; NEOPLASMS; NECROSIS; AUTOIMMUNITY; ALZHEIMER DISEASE; PARKINSON DISEASE; AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS; HEMATOLOGIC DISEASE; VIRUS LATENCY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Craig BT. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science*, 1995;267(10):1456-62.
2. Duvall E and Wyllie AH. Death and the cell. *Immunol Today*, 1989;7:115-9.
3. Clarke PGH. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanism. *Anat Embryol* 1990;181:195-213.
4. Babapulle CJ, Jayasundera NPK. Cellular changes and time since death. *Med Sci Law*, 1993;33(3):213-20.
5. Cornillon S, Foa C, Davoust J, Bounavista N, Gross JD, Goltein P. Programmed cell death in Dictyostelium. *J Cell Sci* 1994;107:2691-704.
6. Shigekazu N. Fas and Fas ligand: a death factor and its receptor. *Advan immunol* 1994;57:129-44.
7. Jordan J, Galindo MF, Prehn JHM, Weichselbaum RR, Beckett M, Ghadge GD *et al.* p53 expression induces apoptosis in hippocampal pyramidal neuron cultures. *J Neurosci* 1997;17(4):1397-401.
8. Herrmann S. Mechanism and genes of cellular suicide. *Science* 1995;267(10):142-5.
9. Tapia R. Enfermedades neurodegenerativas: ¿mecanismos comunes de muerte celular? *Gac Méd*, 1998;134(6):115-22.
10. Shigekazu N, Pierre G. The Fas death factor. *Science* 1995;265(10):79-85.
11. Majno G. Cellular death and necrosis: chemical, physical and morphologic changes in rat liver. *Virchows Arch* 1960;333:421-41.
12. Farber JL, Vogt MT, Mittnacht S. The pathogenesis of irreversible cell injury in ischemia. *Am J Pathol* 1981;(10):102-221.
13. Farber JL. Membrane injury and calcium homeostasis in the pathogenesis of coagulative necrosis. *Lab Invest* 1982;47:114-120.
14. Searle J. Necrosis and apoptosis: distinct modes of cell death with fundamentally different significance. *Pathol Annu* 1982;17(2):229-35.
15. Gómez-Manzano C, Fueyo J, Kyritsis AP, Mc Donnell TJ, Steck PA, Levin VA, *et al.* Characterization of p53 and p21 functional interactions in Glioma cells in route to apoptosis. *J Nat Canc Inst* 1997;89(14):1036-44.
16. Xiang H, Kinoshita Y, Michael Knudson C, Korsmeyer SJ, Schwartzkoin PA, Morrison RS. Bax involvement in p53- mediated neuronal cell death. *J Neurosci* 1998;18(4):1363-73.
17. Lane DP. p53 and human cancers. *Br Med Bull* 1994;50(3):582-99.
18. Li YJ, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY, Poisson M, Thomas G, *et al.* Incidence of germ-line p53 mutations in patients with Gliomas. *Int J Cancer* 1995;64:383-7.
19. Swaab DF. Atrofia neuronal, no muerte celular es el sello que distingue la enfermedad de Alzheimer. *Neurobiol Aging* 1994;15(3):369-71.
20. Eus JW Van Someren, Annemarieke K, Majid M, Swaab DF. Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbances in demented patients. *Biol Psychiatry* 1997;41:9955-63.

Recibido: 23 de enero de 2000. Aprobado: 30 de octubre de 2000.

Dra. *Violeida Sánchez Socarrás*. Calle Quinta No. 21, apartamento 8, e/ Castillo y Fernandina, municipio Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: biblio@factri.sld.cu