

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen **48**
Volume

Número **2**
Number

Marzo-Abril **2005**
March-April

Artículo:

La muerte que nos permite vivir

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Facultad de Medicina, UNAM

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Tema de reflexión

La muerte que nos permite vivir

Porfirio Morales¹

¹Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Puebla

“Nuestra vida no es sino una cadena de muchas muertes”

Edward Young

Definición e historia

La muerte celular programada (MCP) o apoptosis es un fenómeno genéticamente determinado (preprogramado) de eliminación celular, que conduce a la desaparición de células aisladas de un modo ordenado y sin alteración en el entorno celular.¹

La primera observación de que existía un programa de muerte celular la realizó Vogt en 1842 al estudiar la morfogénesis de los anfibios. Después se encontró que este tipo de muerte también ocurría en tejido en desarrollo tanto de vertebrados como de invertebrados. Así el término de MCP se empleó en un principio, para describir el fenómeno de la muerte de células en sitios y tiempos específicos durante el desarrollo de los organismos.²

El redescubrimiento de la MCP, también llamado suicidio celular, se realizó en la segunda mitad del siglo XX, encontrándose que podía suceder tanto en el desarrollo embriológico de los organismos multicelulares como en la etapa adulta de los mismos para mantener la homeostasis celular. En 1972 Keer, Wyllie y Curie propusieron el término apoptosis (aposeparar y ptosis-caer, palabra griega empleada para describir la caída de las hojas de los árboles en otoño o la caída de los pétalos de las flores) para denominar a la MCP y diferenciarla de la muerte celular patológica o necrosis.²⁻⁵

Tipos de muerte celular

La muerte celular en un organismo multicelular puede ser accidental o programada. La muerte celular accidental o necrosis se refiere a la morfología más observada, cuando las células mueren por un traumatismo grave y súbito (isquemia, hipertermia sostenida o traumatismo físico/químico). El sitio de mayor daño se localiza en la membrana plasmática. Se pierde la capacidad de regular la presión osmótica, la célula se edematiza, se rompe y su contenido se derrama en el tejido subyacente, lo cual provoca una reacción inflamatoria.⁴

La MCP tiene un proceso más refinado, es un mecanismo genéticamente programado. La muerte ocurre por una com-

binación de factores intracelulares y extracelulares, es una muerte fisiológicamente determinada o aceptable.^{4,5}

La MCP se puede dividir en dos fases. En un primer estadio, los mediadores génicos y bioquímicos intracelulares se activan para intentar reparar los daños celulares. Si este mecanismo falla, se inicia el proceso de muerte celular y se entra en la segunda fase o fase de ejecución, en el cual, las células sufren alteraciones estructurales que conducen a la muerte.⁷

Una de las alteraciones más tempranas de la célula en MCP es una pérdida del potencial transmembrana mitocondrial. Estas alteraciones preceden los cambios de la superficie celular o la degradación del ADN. Asimismo, el retículo endoplásmico de estas células sufre un ensanchamiento y acaba desestructurándose. El núcleo de la célula sufre alteraciones tanto en grupos densos que se desplazan hacia la superficie de la membrana nuclear. La membrana nuclear permanece intacta, aunque se produce una redistribución de los poros nucleares. Estos cambios se asocian con alteraciones de proteínas nucleares que son degradadas. Se ha demostrado afectación en la topoisomerasa, las láminas o las proteínas nucleares reguladoras de la mitosis. Si bien la MCP no implica lesión de la membrana citoplasmática, lo cierto es que la membrana celular se deforma y sufre numerosos abombamientos, las cisternas del retículo endoplasmático se ensanchan y fusionan, los fosfolípidos de la membrana celular cambian de orientación y se exponen al exterior y, en los estados finales, se observan trozos de membrana celular que se rompen formando los denominados cuerpos apoptóticos. Éstos están constituidos por restos de citoplasma rodeados de membrana celular y son eliminados al entorno extracelular, donde son endocitados por células fagocíticas o las células vecinas, lo que evita la lesión y la consiguiente respuesta inflamatoria.⁷

MCP en procesos fisiológicos

En condiciones normales, el número de células de un organismo está regulado y existe un balance entre la proliferación, la diferenciación y la muerte celular. Sin embargo, el equilibrio entre la proliferación y la muerte de una población celular puede estar alterado por un aumento o una disminución de uno de estos procesos. En particular, cuando la muerte celular ocurre en menor medida de lo normal, se observan

alteraciones que conllevan la acumulación de células. De igual forma, un aumento de la muerte celular se ha considerado como un mecanismo relevante que contribuye a la regulación de la vida.⁸

La MCP acompaña a los seres vivos desde la gestación hasta su muerte. Su participación desde la ovulación, el ciclo menstrual (la menstruación es el síntoma de un suicidio celular colectivo del epitelio uterino que esperaba albergar un óvulo fecundado por un espermatozoide), el desarrollo y modelación del embrión, la renovación constante de los epitelios en la vida adulta, constituyen ejemplos claros de procesos replicativos y apoptóticos asociados.³

Las células no solamente mueren por vejez o agresiones; todo lo contrario, la gran mayoría muere en cualquier etapa de la vida, muy particularmente en el embrión, por MCP. En efecto, el desarrollo del embrión está caracterizado por fenómenos de crecimiento celular de gran magnitud, migraciones celulares en masa, modelación de órganos en formación que culminan, después del huevo original, en un ser pluricelular típico de cada especie. Durante todo ese periodo, ninguna célula de la enorme cantidad que muere lo hace por efecto de infecciones o envejecimiento. Es porque así estaba programada en el genoma de cada especie, siempre en los mismos estadios, siempre en los mismos tiempos; el embrión es “esculpido” con la MCP, suprimiendo tejidos que tenían función en una gran cantidad de órganos en un estadio pero que la morfología final, al nacer, ya no los necesita, por ejemplo: los dedos del niño al nacer, luego de la muerte de millones de células de las membranas interdigitales que los unían en el embrión. La formación de los orificios del tubo digestivo, la fusión palatal, el desarrollo de mucosa intestinal y retinal, la remodelación del aparato urinario y la diferenciación sexual, constituyen ejemplos de la formación de órganos definitivos con una forma determinada en donde participa la MCP.^{3,9}

Durante la vida embrionaria los linfocitos que reconocen muy bien las propias estructuras de su embrión podrían ser peligrosos en una autorreacción y en consecuencia, mueren por MCP. Los que no reconocen nada de sus propias células (en este caso HLA) también mueren, porque mal podrían reconocer una célula infectada si ni siquiera reconocen algo propio. Sólo quedan pues los linfocitos “naive” (inocentes). Esta selección negativa masiva deja viva una proporción minoritaria (linfocitos naive) quien reúne las condiciones inversas a las antes señaladas, es decir, que no tiene alta afinidad por las moléculas de su propio organismo pero reconocen muy bien su propio HLA (esto se llama selección positiva). Los mecanismos de MCP continúan en la vida adulta y así hasta la muerte del individuo, tanto para los linfocitos T como para los B. El sistema nervioso también es un hermoso ejemplo fisiológico de una historia de vida y muerte. En efecto, la más compleja organización del cerebro humano (la mayor de la naturaleza), se origina en un diálogo que establecen sus

células en el embrión, donde las células nerviosas se multiplican, se desplazan y establecen miles de conexiones (sinapsis) entre ellas y con otras células, como las musculares. Así, cada vez que establecen un contacto con otras células reciben de éstas mensajes de sobrevivencia o de muerte según ésta sea la unión más adecuada o no. De esta manera, muere una neurona de cada dos y quedan constituidos los miles de circuitos útiles en todo sistema nervioso. Los circuitos poco rendidores son transitorios y mueren por MCP.³

Se ha comprobado que el índice de MCP de los corazones neonatos es mucho mayor en el ventrículo derecho que en el izquierdo, habiéndose propuesto que esta diferencia es la responsable de la diferenciación de la masa contráctil de ambos ventrículos, que es muy similar en el momento del nacimiento. Por otra parte, la degeneración reabsortiva del sistema de excitación y conducción que sufren los corazones neonatos es el resultado de MCP.¹⁰

En tejidos adultos se sabe que en ciertos tipos celulares como el epitelio, hepatocitos, epitelio intestinal, espermatozoides, procesos como la involución mamaria posterior al destete, la descamación endometrial, la castración fisiológica inducida por la atrofia prostática, la muerte de las células epidérmicas que migran de la hoja germinal basal a la superficie en el epitelio escamoso, la muerte de los neutrófilos durante la reacción inflamatoria aguda, la selección tímica y la involución del timo son regulados por MCP, lo que mantiene un equilibrio que determina cuántas células debe tener un tejido y, por consecuencia, el órgano que éste constituya.^{4,9}

Cuando una célula detecta que su ambiente o estado físico ha sido comprometido, desarrolla un proceso de suicidio usando una maquinaria molecular de muerte celular. Este proceso puede ser detenido en varios puntos, de modo que existen moléculas desencadenantes y moléculas que detienen la MCP, ocurriendo estos fenómenos por diferentes vías de señalización.⁸

MCP y enfermedad

Además de ser un mecanismo normal de eliminación celular, la MCP se ha observado también en trastornos patológicos. De forma simple, las enfermedades en las que la MCP se ha implicado pueden dividirse en dos grupos: aquellas en las que hay un incremento en la supervivencia celular (ej. Enfermedades asociadas a una inhibición de la MCP) y aquellas en las que ocurre un incremento en la muerte celular (y por lo tanto una MCP hiperactiva).^{2,7}

Durante la gestación una MCP no controlada o la deficiencia en la misma resulta en una morfogénesis defectuosa y en defectos congénitos, tales como la sindactilia, la espina bífida, las hipospadias, el paladar hendido y las cardiopatías congénitas y los abortos espontáneos asociados con la hiperglicemia materna no controlada.⁴

Enfermedades asociadas con inhibición de la MCP

Los tumores malignos son acumulaciones celulares aberrantes condicionadas por una proliferación excesiva, una MCP insuficiente, o ambas. En pacientes con cáncer se ha referido que el gene que codifica para la proteína p53 se encuentra mutado en 55 a 70% de los casos, cuyas funciones biológicas más relevantes son detención del ciclo celular e inducción de MCP, por ello, al perder o disminuir su funcionalidad, el proceso de MCP no se desarrolla, lo que origina tumores. Los cánceres asociados con inhibición de las apoptosis son el cáncer colorrectal, glioma, cáncer de hígado, neuroblastoma, leucemias y linfomas, cáncer de próstata, entre otros.^{4,9} En algunos tipos de cáncer causados por virus, como el cáncer cervical (ocasionado por el virus del papiloma humano o HVP) o el linfoma de Burkitt (provocado por el virus de Epstein-Barr o EBV), se ha observado que las células infectadas por el virus no entran en MCP y se reproducen de manera desproporcionada.⁴

Los linfocitos T tienen la capacidad de morir por MCP en diferentes etapas de su vida; una alteración en este fenómeno provocaría consecuentemente autoinmunidad. La explicación de algunas enfermedades autoinmunes radica en que el mecanismo para eliminar a los linfocitos no es eficiente o se encuentra alterado, lo que permite que reaccionen en contra de los tejidos propios.⁹ La ausencia de MCP en la supresión de las células T autorreactivas y la resultante destrucción de las células beta en los islotes de Langerhans en el páncreas tiene gran importancia en la patogénesis de la diabetes mellitus insulino dependiente o autoinmune.⁴ Se sabe que en patologías tales como artritis reumatoide, miastenia grave y el lupus eritematoso, el mecanismo de eliminación de los linfocitos se retrasa e induce así un autoproceso inflamatorio prolongado.^{7,9}

Las alteraciones en la fisiología celular. Provocadas por una infección viral pueden desencadenar los mecanismos de la MCP; en este caso, la muerte celular de la célula puede representar un mecanismo para alterar la regulación normal de la MCP, en algunos casos donde inhibirla, es una forma de garantizar la latencia de los virus.⁶ Ciertos virus (adenovirus o Pox virus, Baculovirus) son capaces de inhibir la MCP de las células infectadas y perpetúan, de esta forma, como célula huésped.^{4,7}

Los osteoclastos que son los encargados de la reabsorción ósea, por lo general son removidos mediante la MCP, de una manera estrógeno-inducida. La disminución de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas condicionan una MCP osteoclástica insuficiente, con el resultante incremento en su número y actividad; lo cual contribuye a la osteoporosis en estas mujeres.⁴

La MCP defectuosa viene a ser el determinante de aquellas enfermedades caracterizadas por la proliferación linfoides

y contribuye a un elevado riesgo de linfoma. Un ejemplo clásico es el síndrome linfoproliferativo autoinmune; algunas veces denominado como síndrome de Canale-Smith, que sobreviene en edad infantil y que consiste en la acumulación de linfocitos T inmaduros no malignos en los órganos linfoides secundarios. Se define normativamente como una linfoproliferación no maligna y crónica.⁴

La regulación de la proliferación y de la muerte por MCP en las células musculares lisas vasculares es un determinante importante en la configuración de la estructura normal de la pared vascular en condiciones fisiológicas. Por ello, el predominio de la proliferación sobre la MCP se ha propuesto como el mecanismo responsable de la acumulación de células musculares, que facilita el engrosamiento de la capa media de la pared de las arterias pequeñas en la hipertensión arterial y que contribuye a la reestenosis tras la angioplastia.¹⁰

También se menciona que algunas enfermedades inflamatorias tales como el asma bronquial, la enfermedad inflamatoria intestinal y la inflamación pulmonar, presentan una inhibición de la MCP.⁷

Enfermedades asociadas con incremento de la MCP

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan, neuropatológicamente, por una pérdida selectiva y simétrica de las neuronas motoras, sensoriales o de los sistemas cognitivos, con manifestación crónica y progresiva, con un cuadro clínico variado que va desde la pérdida de las funciones motrices hasta la pérdida total de las funciones cognitivas y demencia grave.⁵ Dentro de este grupo se encuentra la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la retinosis pigmentaria, la epilepsia, la enfermedad de Huntington, la atrofia muscular espinal, etc., donde la muerte neuronal por MCP es un trastorno específico que altera el buen funcionamiento del sistema nervioso central.^{1,4-7} La MCP incrementada de las células de la retina y el oído interno ocurre en el envejecimiento, en el glaucoma y la pérdida auditiva.⁴ También en la hepatitis viral y en la tiroiditis de Hashimoto se observa una MCP en exceso.⁴

Las células maduras de la sangre son producidas constantemente, a partir de la célula madre pluripotencial. 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. Los progenitores hematopoyéticos *in vitro* mueren rápidamente por MCP 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 MCP, durante la expansión y diferenciación de las células progenitoras. Numerosas enfermedades hemotológicas están asociadas con la disminución del número de células, ocurre

así en las anemias asociadas con enfermedades crónicas, anemia aplásica, linfocitopenia TCD4+, deficiencia G-6-PD, neutropenia crónica y síndrome mielodisplástico. Algunas de éstas (síndrome mielodisplástico y algunas formas de anemia aplásica) se relacionan más con aumento de la MCP en la médula ósea. Los desórdenes resultantes de la activación de genes promotores de la MCP, cursan con deficiencias en las células estromales, productoras de los factores de supervivencia hematopoyéticos.^{6,7}

Clásicamente se ha pensado que la muerte por necrosis es la responsable del daño celular que se produce durante la isquemia. En el infarto de miocardio, el riñón poliquístico, el daño isquémico renal o el accidente cerebro vascular, las células que rodean a la zona de isquemia mueren por MCP. Esta muerte celular ocurriría como consecuencia de las alteraciones en el metabolismo bioquímico celular que acompaña al proceso isquémico. Pero en estas enfermedades, la terapia de reperfusión también induce MCP, dado que se acompaña de un aumento brusco de radicales óxidos que también inducirá MCP.⁷

La enfermedad asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia (VIH) se ha definido como un desbalance entre el número de linfocitos CD4+ y la capacidad medular para producir nuevas células maduras. Las células CD4+ de enfermos VIH+ mueren por MCP cuando son estimuladas *in vitro*. Asimismo, la infección por VIH de células de sujetos sanos induce la MCP de las células CD4+. Pero es más, no sólo mueren las células infectadas sino que también lo hacen células no infectadas.⁷

En el corazón adulto la pérdida de los cardiomiocitos debido a una excesiva MCP de los mismos podría ser un mecanismo determinante de la evolución de disfunción ventricular a la insuficiencia cardíaca terminal en cardiopatías como la isquémica y la hipertensiva. También una exagerada MCP de los cardiomiocitos se ha objetivado en pacientes con infarto agudo de miocardio y con cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. La MCP parece ser el principal mecanismo de muerte del endotelio en condiciones fisiológicas. Por otra parte, el equilibrio proliferación-MCP de las células endoteliales desempeña un papel crítico en la formación y regresión de los vasos sanguíneos, especialmente las arteriolas y los capilares. Por ello, una excesiva MCP de estas células puede estar implicado tanto en la disfunción endotelial, como en la inhibición de la angiogénesis, descritas en diversas enfermedades vasculares.¹⁰

Envejecimiento y MCP

Aun cuando no se puede considerar como una enfermedad, el envejecimiento se asocia con una mayor fragilidad

celular que hace que los linfocitos mueran por MCP cuando son activados. Esta fragilidad celular parece ser la base de la inmunodeficiencia asociada al envejecimiento. Junto al envejecimiento orgánico, se ha descrito una mayor fragilidad celular en ciertas enfermedades caracterizadas por la estimulación crónica de estirpes celulares. Para definir este proceso celular se ha acuñado el término de agotamiento replicativo, el cual hace referencia a que un clon celular puede activarse y proliferar un número finito de veces. Si el estímulo continúa, las células ya no pueden responder y sufren un proceso de MCP. En numerosas enfermedades (entre ellas SIDA) se ha demostrado agotamiento replicativo de los clones celulares respondedores (CD4+ para el SIDA), los cuales, tras una fase inicial de respuesta intensa frente al estímulo, mueren por MCP.⁷

Conclusiones

Como podemos ver la MCP representa uno de los polos de la homeostasis celular, su control preciso contribuye para evitar las patologías con las que se relaciona. El estudio detallado de los mecanismos y factores que participan, regulan y determinan la MCP, puede ayudar a entender procesos evolutivos y a desarrollar nuevas formas de terapia para el control de enfermedades y comprender porqué este tipo de muerte da soporte a la vida. Es decir, estamos ante la posibilidad de manejar la muerte para mejorar la vida.

Referencias

1. Macaya A. Apoptosis en el sistema nervioso. Rev Neurol (Barc) 1996; 24(135): 1356-60.
2. Delgadillo DM. Muerte celular programada. Revista Casa del Tiempo, UAM 2002; 66-70.
3. Roseto A, Brenner C. Apoptosis o la muerte celular programada. Arch Argent Pediatr 1999; 97(4): 253-75.
4. Soria-González JE, Orea-Solano M. Apoptosis. Rev Alerg México 2002; 49(4): 121-8.
5. Jiménez-del Río M, Vélez-Pardo C. La apoptosis en las enfermedades neurodegenerativas; evidencias y controversias. Rev Neurol 2001; 32(9): 851-60.
6. Sánchez-Socarrás V. Mecanismos reguladores de la muerte celular no necrótica. Rev Cubana Invest Biomed 2001; 20(4): 266-74.
7. Ramírez-Chamond R, Carracedo-Añón J, Moreno-Aguilar C, Guerra-Pasadas F. Apoptosis y enfermedad. Alergol Inmunol Clin 1999; 14(6): 367-74.
8. Martínez-Pérez JA. Editorial: el Nobel de medicina premia la investigación en genética. SEMERGEN 2002; 28(11): 605-6.
9. Flores-Pérez FI. ¿Es la muerte importante para la vida? Vet Mex 2002; 33(2): 161-72.
10. Díez J. Apoptosis en las enfermedades cardiovasculares. Rev Esp Cardiol 2000; 53(2): 267-74.