

Lesión y Muerte Celular

La lesión celular se produce cuando las células son sometidas a estímulos nocivos que exceden su capacidad de adaptación, cuando son expuestas a agentes inherentemente dañinos o sufren anomalías intrínsecas (a nivel de ADN o en sus proteínas). Diferentes estímulos lesivos pueden afectar varias vías metabólicas y diversos organelos celulares. Una célula normal puede avanzar a un estado de lesión reversible, que cuando progresa puede culminar en la muerte celular (FIG 1)

Definiciones iniciales:

• **Lesión celular reversible:** En los estados iniciales o en formas leves de lesión, los cambios funcionales y morfológicos son reversibles si se elimina el estímulo dañino. En dicha situación, si bien puede haber anomalías estructurales y funcionales significativas, la lesión no suele asociarse a un daño grave de la membrana ni a la disolución nuclear.

• **Muerte celular:** Con un estímulo dañino sostenido, la lesión puede volverse irreversible, impidiendo la recuperación de las células, provocando su muerte. Existen dos tipos de muerte celular —necrosis y apoptosis—, los cuales difieren en su morfología, en sus mecanismos y funciones en la enfermedad, y en su fisiología.

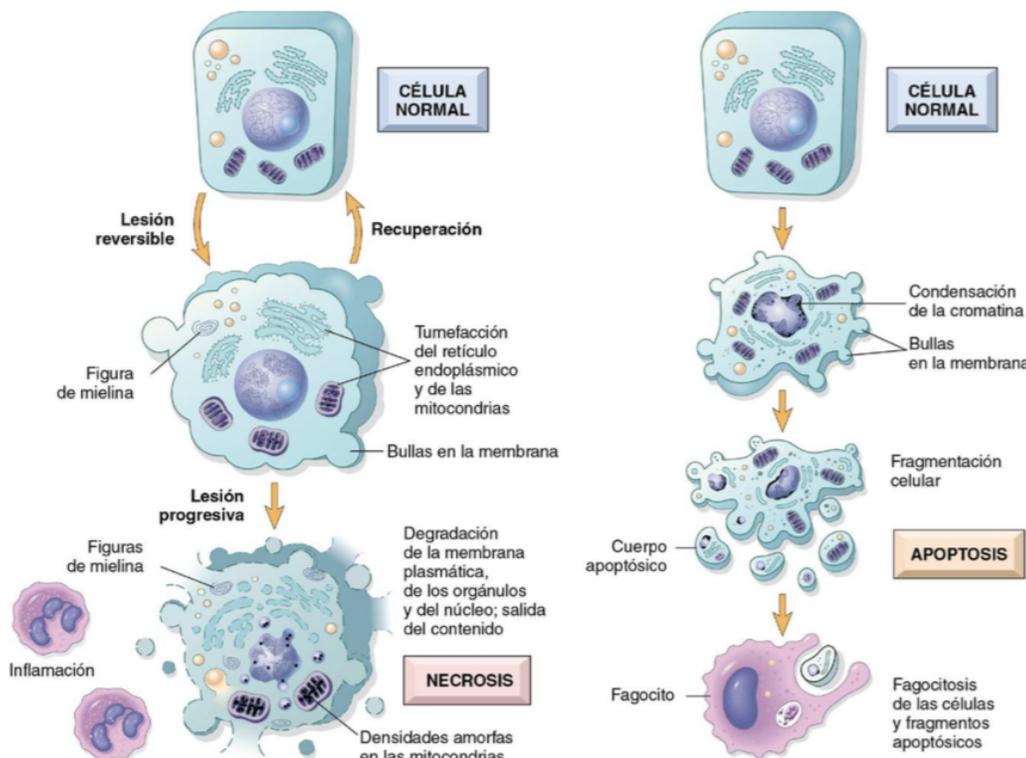
NECROSIS



Cuando el daño en las membranas es intenso, las enzimas salen de los lisosomas, penetran en el citoplasma y digieren la célula, lo que da lugar a la *necrosis*. Los contenidos celulares salen también a través de la membrana plasmática dañada y desencadenan una reacción en el huésped (**inflamación**). La necrosis es la vía principal de muerte celular en las lesiones más comunes, como las resultantes de isquemia, exposición a toxinas, diversas infecciones y traumatismos.

Cuando una célula carece de factores de crecimiento o cuando el ADN de la célula o las proteínas resultan dañados sin posibilidad de reparación, la célula se mata a sí misma mediante otro tipo de muerte, denominada *apoptosis*, que se caracteriza por disolución nuclear sin una pérdida completa de la integridad de la membrana.

APOPTOSIS



PUNTO CLAVE

Mientras que la necrosis es siempre un proceso patológico, la apoptosis forma parte de muchas funciones normales y no necesariamente se asocia a una lesión celular patológica. Además, la apoptosis no induce una respuesta inflamatoria para adaptarse a su papel en determinados procesos fisiológicos.

Fig 1: Esquema de progresión de célula normal a muerte celular (Necrosis y Apoptosis)

¿Cuáles pueden ser las causas de la lesión celular?

Las causas de lesión celular varían desde el traumatismo físico importante de un accidente de tráfico hasta un único defecto génico que da lugar a una enzima defectuosa que sirve de fundamento a una enfermedad metabólica específica. La mayoría de los estímulos lesivos pueden agruparse en las siguientes categorías.

1

Privación de oxígeno

La **hipoxia** (deficiencia de oxígeno), interfiere en la respiración oxidativa aerobia y es una causa importante y común de lesión y muerte celular. Debe distinguirse de la **isquemia**, que es una pérdida de la irrigación en un tejido debida a dificultad en el flujo arterial o a disminución del drenaje venoso. Mientras que la isquemia es la causa más común de hipoxia, la deficiencia de oxígeno puede ser también el resultado de una oxigenación inadecuada de la sangre, como en una neumonía, o una reducción de la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre, como en una anemia por pérdida de sangre o por intoxicación por monóxido de carbono (CO).

2

Sustancias químicas

Cada vez se conocen más sustancias químicas que pueden lesionar las células; incluso algunas sustancias inocuas, como la glucosa, la sal e incluso el agua, pueden alterar el medio osmótico, de tal forma que la célula sufra lesiones e incluso la muerte cuando son absorbidas o administradas en exceso. Las sustancias que solemos denominar **venenos** producen lesiones graves a nivel celular porque alteran la permeabilidad de la membrana, la homeostasis osmótica o la integridad de una enzima o cofactor, y la exposición a este tipo de sustancias puede llevar a la muerte de todo el organismo. En el entorno diario se encuentran otras sustancias que también tienen capacidad tóxica, como los contaminantes del aire, los insecticidas, el CO, y algunos «estímulos sociales», como el etanol. Muchos fármacos empleados terapéuticamente pueden producir lesiones celulares o tisulares en un paciente susceptible o cuando se administran de forma excesiva o inadecuada.

3

Agentes infecciosos

Las enfermedades causadas por los microbios implican una interrelación entre la virulencia microbiana y las respuestas del huésped. Así, los agentes infecciosos pueden causar muerte o disfunción celular, interaccionando directamente con ellas. La lesión puede deberse a la liberación local o sistémica de productos bacterianos (endotoxinas (LPS), exotoxinas o superantígenos). Los patógenos pueden inducir respuestas inmunitarias que causan daño tisular. La respuesta inmunitaria puede reducir el daño inducido por algunas infecciones y, por el contrario, el compromiso inmunitario puede permitir la expansión no controlada de agentes oportunistas o de microorganismos que pueden causar directamente la lesión.

4

Envejecimiento

La senescencia celular produce alteraciones en las capacidades de replicación y reparación de las células individuales y de los tejidos. Todos estos cambios dan lugar a una menor capacidad para responder al daño y, en último término, a la muerte de las células y del organismo.

5

Reacciones inmunes

Aunque el sistema inmunitario defiende el organismo frente a los microbios patógenos, las reacciones inmunitarias pueden dar lugar también a lesión celular y tisular. Entre los ejemplos figuran las reacciones autoinmunitarias frente a los propios tejidos y reacciones alérgicas frente a sustancias ambientales en individuos genéticamente susceptibles.

6

Agentes físicos

El traumatismo, las temperaturas extremas, la radiación, las descargas eléctricas y los cambios súbitos en la presión atmosférica tienen efectos muy variados sobre las células, entre ellos, provocar lesión y muerte celular.



¿Cómo se ve la lesión celular?

Características morfológicas

Todos los tipos de estrés y las estímulos nocivos ejercen sus efectos primero en el ámbito molecular o bioquímico. *Puede perderse la función celular mucho antes de que se produzca la muerte celular, y los cambios morfológicos de la lesión celular (o muerte) se aprecian mucho después.* Por ejemplo, las células miocárdicas pierden su contractilidad después de 1-2 min de isquemia, aunque no mueren hasta que han transcurrido 20-30 min de isquemia. Estos miocitos no parece que hayan muerto hasta pasadas 2-3 h si se observan mediante microscopía electrónica y hasta después de 6-12 h en caso de emplear la microscopía óptica.

Los trastornos celulares de la lesión reversible pueden ser reparados y, si remite el estímulo lesivo, la célula vuelve a la normalidad. La lesión persistente o excesiva, no obstante, da lugar a que las células pasen el nebuloso «punto de no retorno» a una *lesión irreversible* y *muerte celular*. Es evidente la importancia clínica de este tema; si los cambios moleculares y bioquímicos que predicen la muerte celular pudieran ser identificados de forma precisa, sería posible diseñar estrategias para prevenir la transición de la lesión celular reversible a irreversible.

Aunque no hay correlatos morfológicos o bioquímicos definitivos de irreversibilidad, *dos fenómenos caracterizan de modo sólido la irreversibilidad: la incapacidad para revertir la disfunción mitocondrial (ausencia de fosforilación oxidativa y generación de ATP) incluso después de la resolución de la lesión original, y trastornos profundos en la función de la membrana.*

Entonces... ¿Cómo se ven los distintos tipos de lesión y muerte celular?

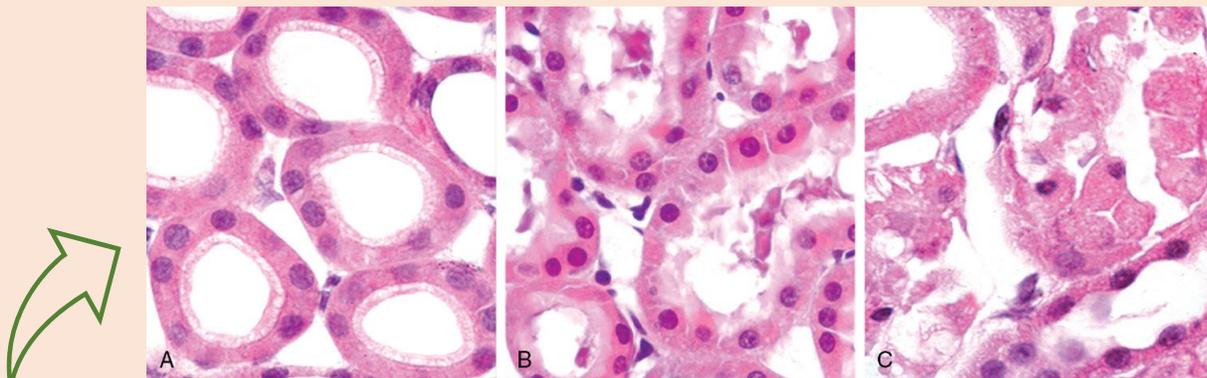
LESION REVERSIBLE:

Los dos fenómenos principales de la **lesión celular reversible** son la **hinchazón celular** y el **cambio graso**. La hinchazón celular es el resultado del fracaso de las bombas de iones dependientes de energía de la membrana plasmática, lo que lleva a la incapacidad para mantener una homeostasis iónica e hídrica. El cambio graso se produce en la lesión hipóxica y en varias formas de lesión tóxica o metabólica y se manifiesta por el aspecto de vacuolas lipídicas pequeñas o grandes en el citoplasma.

Entre los cambios intracelulares asociados a una lesión reversible se encuentran los siguientes:

1. Alteraciones de la membrana plasmática, como formación de bullas, acortamiento o distorsión de las microvellosidades y pérdida de la tensión en las inserciones intercelulares.
2. Cambios en las mitocondrias, como tumefacción y aparición de densidades amorfas ricas en fosfolípidos
3. Dilatación del R.E con separación de los ribosomas y disociación de los polisomas
4. Alteraciones nucleares, con formación de grumos de cromatina.

Un ejemplo de los cambios celulares desde lesión reversible hasta la muerte celular



Note los cambios morfológicos en la lesión celular reversible e irreversible (necrosis). En A. túbulos renales normales con células epiteliales viables. Luego en B lesión reversible con bullas en la superficie, aumento de la eosinofilia del citoplasma e hinchazón de algunas células. Y finalmente en C lesión irreversible (necrosis) de células epiteliales, con pérdida de núcleos, y fragmentación de células y extravasación de los contenidos.

NECROSIS

Es el tipo de muerte celular asociada a la pérdida de integridad de la membrana con extravasación del contenido celular, que culmina en la disolución de las células, por la acción degradante de enzimas sobre las células con lesiones mortales. El contenido extravasado de las células suele inducir una inflamación local en el huésped, que trata de eliminar

las células muertas e iniciar el consiguiente proceso de reparación. Las enzimas responsables de la digestión de la célula pueden proceder de los lisosomas de las propias células que están muriendo, así como de los lisosomas de leucocitos reclutados como parte de la reacción inflamatoria frente a las células muertas.

La necrosis se caracteriza por cambios en el **citoplasma** y en el **núcleo** de las células lesionadas

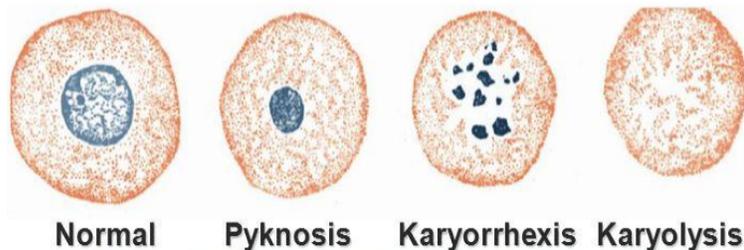


Cambios citoplásmicos: las células necróticas presentan una **mayor eosinofilia** (es decir, tinción más rosada debida a la eosina, lo que, en parte, se debe a la mayor unión de este colorante a las proteínas citoplásmicas desnaturalizadas y, en parte, a la pérdida de basofilia que normalmente se debe al ácido ribonucleico (ARN) del citoplasma (la basofilia es la tinción azulada producida por el colorante hematoxilina). En comparación con las células viables, la célula tiene un aspecto más homogéneo y vidrioso, sobre todo por la pérdida de partículas de glucógeno.



Cambios nucleares. los cambios nucleares pueden adoptar tres patrones distintos, todos secundarios a la ruptura del ADN y a la cromatina.

- **PICNOSIS:** retracción nuclear con aumento de la basofilia, el ADN se condensa en una masa sólida retraída
- **CARIOREXIS:** el núcleo picnótico se fragmenta.
- **CARIOLISIS:** disolución completa del núcleo, posiblemente por actividad de la desoxirribonucleasa (ADNasa).



En 1-2 días, el núcleo de la célula muerta puede desaparecer por completo.



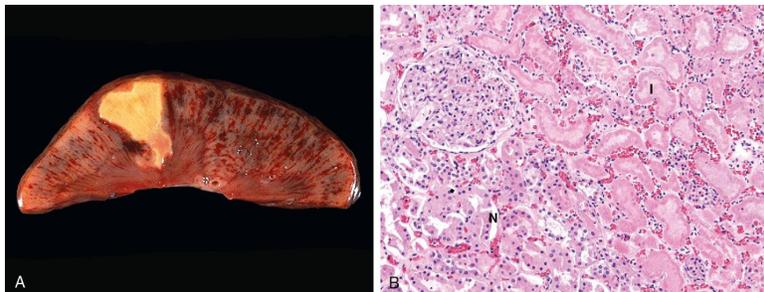
Destino de las células necróticas. las células necróticas pueden persistir durante un tiempo o ser digeridas por las enzimas y desaparecer. Las células muertas pueden ser sustituidas por figuras de mielina, que son fagocitadas por otras células o degradadas a ácidos grasos. Estos se unen a sales de calcio, lo que puede culminar en la **calcificación** de las células muertas.

Patrones de Necrosis

Describiremos 3 patrones morfológicos de necrosis tisular, que pueden aportar pistas sobre la causa subyacente.



Necrosis por coagulación o coagulativa es una forma de necrosis en la que se conserva, al menos durante unos días, la arquitectura de base de los tejidos, los que adoptan una textura firme. Posiblemente la lesión desnaturalice no solo las proteínas estructurales sino también las enzimas, lo que bloquea la proteólisis de las células muertas y, en consecuencia, las células muertas (eosinófilas y anucleadas) pueden persistir durante días o semanas. Así, se reclutan leucocitos al foco de necrosis, los que eliminarán las células muertas. Posteriormente, los restos celulares son eliminados mediante fagocitosis. La necrosis coagulativa es característica de los **infartos** (áreas de necrosis isquémica) en todos los órganos sólidos, salvo el encéfalo en donde la isquemia produce necrosis por licuefacción.

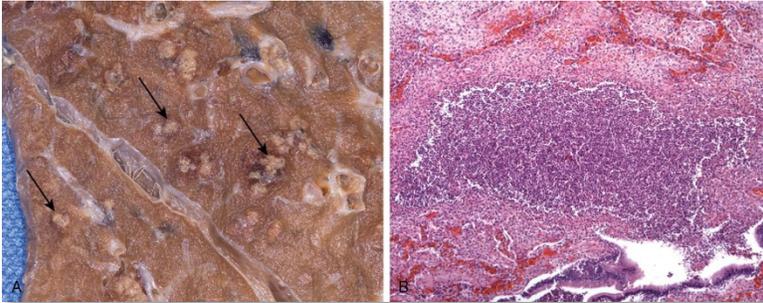


(A) Infarto renal cuneiforme (*amarillo*) con preservación de los contornos.

(B) Vista microscópica del borde del infarto, con células renales normales (N) y necróticas en el infarto (I). Note que las células necróticas muestran sus contornos preservados con pérdida de sus núcleos.



Necrosis por licuefacción se describe en las infecciones bacterianas o micóticas focales, dado que los microbios estimulan la acumulación de células inflamatorias, como leucocitos, cuyas enzimas digieren («licuan») el tejido. Por motivos que no se conocen con claridad, la muerte por hipoxia de las células del sistema nervioso central suele asociarse a una necrosis por licuefacción. Sea cual sea la patogenia, las células muertas son digeridas por completo y el tejido queda transformado en una masa viscosa líquida. Luego, el tejido digerido es eliminado por los fagocitos. Si inicialmente el proceso se asocia a una inflamación aguda, como sucede en las infecciones bacterianas, con frecuencia el material adopta un aspecto cremoso amarillento y se conoce como pus.

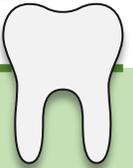
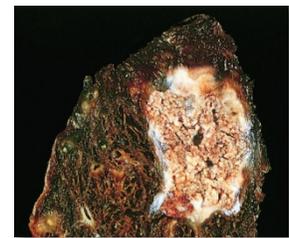


Proceso inflamatorio pulmonar agudo con formación de abscesos.

(A) Múltiples abscesos (colecciones de pus) bacterianos en los pulmones (*flechas*) en un caso de bronco neumonía.
(B) La arquitectura característica del tejido pulmonar se ha perdido. El proceso inflamatorio tiene como resultado un absceso que contiene neutrófilos y restos de células muertas



La **necrosis caseosa** se produce sobre todo en la infección tuberculosa. El término **caseosa** significa «parecida al queso» y alude al aspecto blanco-amarillento friable de la zona de necrosis (El estudio microscópico del foco necrótico muestra una acumulación de células fragmentadas o lisadas con un aspecto granular rosado amorfo. A diferencia de lo que sucede en la necrosis por coagulación, en este caso, la arquitectura del tejido queda totalmente borrada y no se pueden distinguir los límites de las células. En la imagen se observa un pulmón de un paciente con tuberculosis, observe la gran zona de necrosis caseosa que contiene restos amarillentos similares al queso.



NECROSIS PULPAR

Necrosis pulpar sin infección

La pulpa tiene su principal aporte neurovascular a través del agujero apical. El trauma puede causar un corte repentino y completo del suministro de sangre apical si el diente se ha desplazado de su posición normal en el alvéolo (por ejemplo, luxaciones), lo que podría llevar a un **infarto y necrosis por coagulación** de la pulpa. Si el diente está intacto (libre de grietas, caries, restauraciones o enfermedad periodontal), en ausencia de bacterias, la pulpa necrótica puede permanecer estéril y no presentar efectos adversos en los tejidos perirradiculares circundantes por un período prolongado (incluso por años), siempre que no sea invadido posteriormente por bacterias. En la imagen puede observar un paciente que sufrió un trauma en diente 1.1 hace 40 años, note el cambio de coloración en ausencia de infección.



Necrosis pulpar con infección

Una exposición pulpar por caries u otras razones sin tratamiento, conduce a la necrosis pulpar. La invasión bacteriana a través de los túbulos dentinarios expuestos o por la placa bacteriana y los desechos contaminados que se acumulan sobre la exposición son la principal causa. A medida que aumenta el recuento bacteriano, la inflamación se extenderá circunferencialmente hasta que toda la pulpa se vuelva necrótica. La necrosis pulpar como resultado de la exposición pulpar es del **tipo de licuefacción**. En la imagen puede observar un diente temporal con lesión de caries que ha provocado la necrosis del tejido pulpar e incluso ha llegado a afectar los tejido periradiculares (absceso apical crónico)



APOPTOSIS

Vía de muerte celular en la que las células activan enzimas capaces de degradar el ADN de la propia célula, así como las proteínas nucleares y citoplásmicas. A continuación, se desprenden los fragmentos de las células apoptóticas, lo que

da lugar al aspecto que es responsable del nombre (*apoptosis*, «soltarse»). La membrana plasmática de la célula apoptótica permanece intacta, pero se ve modificada de tal modo que la célula y sus fragmentos se convierten en dianas llamativas para los fagocitos. La célula muerta es eliminada rápidamente antes de que sus componentes se hayan liberado y, por tanto, *la célula muerta por esta vía no desencadena una reacción inflamatoria en el huésped.*



CAUSAS

La apoptosis se produce en muchas situaciones normales y sirve para eliminar células potencialmente dañinas y otras que han sobrevivido a su utilidad. Asimismo, es un acontecimiento patológico cuando las células son dañadas más allá de una posible reparación, sobre todo cuando el daño afecta al ADN o a las proteínas de la célula; en estas situaciones, la célula dañada es eliminada.

Apoptosis en situaciones fisiológicas_ La muerte por apoptosis es un fenómeno normal que sirve para eliminar las células que ya no son necesarias y para mantener una cifra constante de diversas poblaciones celulares en los tejidos.

Es importante en las siguientes situaciones:

- Destrucción programada de las células durante la embriogénesis.
- La involución de los tejidos dependientes de hormonas con la privación hormonal, tal como sucede en la degradación de las células endometriales durante el ciclo menstrual, y la regresión de la mama en la lactancia después su finalización.
- La pérdida celular en las poblaciones celulares en proliferación, como en los epitelios de las criptas intestinales, con el fin de mantener una cifra constante.
- Muerte de células que han cumplido su finalidad útil, como los neutrófilos en una respuesta inflamatoria aguda y los linfocitos al final de la respuesta inmunitaria. En estas situaciones, las células sufren apoptosis porque se ven privadas de las señales de supervivencia necesarias, como los factores de crecimiento.
- Eliminación de linfocitos autorreactivos potencialmente dañinos, antes o después de haber completado su maduración, con el fin de prevenir reacciones frente a los propios tejidos.
- Muerte celular inducida por linfocitos T citotóxicos, mecanismo de defensa frente a virus y tumores que sirve para destruir y eliminar células infectadas por virus y neoplásicas.

Apoptosis en situaciones patológicas_ La apoptosis elimina las células que se hallan genéticamente alteradas o lesionadas sin posibilidad de reparación sin desencadenar una reacción intensa en el huésped, manteniendo así el daño lo más contenido posible. La muerte por apoptosis es responsable de la pérdida de células en varios estados patológicos:

- **Daño en el ADN.** La radiación, los fármacos citotóxicos anti- cancerosos, las temperaturas extremas e, incluso, la hipoxia pueden dañar el ADN, ya sea directamente o mediante la producción de radicales libres. Si los mecanismos de reparación no pueden hacer frente a la lesión, la célula desencadena mecanismos intrínsecos que inducen la apoptosis. En estas situaciones, la eliminación de la célula puede ser una mejor alternativa que arriesgarse a que se produzcan mutaciones en el ADN dañado, que pueden progresar a una transformación maligna. Estos estímulos lesivos causan apoptosis si el daño es leve, pero dosis mayores del mismo estímulo dan lugar a la muerte celular por necrosis. La inducción de apoptosis de las células cancerosas es el efecto deseado de los agentes quimioterápicos, muchos de los cuales actúan dañando el ADN.
- **Acumulación de proteínas mal plegadas.** Pueden surgir proteínas plegadas incorrectamente debido a mutaciones en los genes codificadores de estas proteínas o por factores extrínsecos, como el daño causado por radicales libres. Una acumulación excesiva de estas proteínas en el RE lleva a una afección denominada *estrés del RE*, que culmina en la muerte apoptótica de las células.
- **Lesión celular en ciertas infecciones,** sobre todo en las infecciones víricas, en las que la pérdida de células infectadas se debe, en gran parte, a muerte apoptótica que puede ser inducida por el virus (como en las infecciones por adenovirus y por el virus de la inmunodeficiencia humana) o por una respuesta inmunitaria del huésped (como en la hepatitis vírica).
- **Atrofia patológica en órganos parenquimatosos** después de la obstrucción de conductos, como sucede en el páncreas, la glándula parótida y el riñón.

¿Cómo funciona la apoptosis? *El acontecimiento fundamental en la apoptosis es la activación de las enzimas conocidas como **caspasas**. La activación de las caspasas depende de un equilibrio muy bien ajustado entre las vías moleculares proapoptóticas y antiapoptóticas. Convergen dos vías distintas en la activación de las caspasas: la vía mitocondrial y la vía de los receptores de muerte. Aunque estas vías pueden interactuar, son inducidas, generalmente, bajo diferentes condiciones, afectan a distintas moléculas y desempeñan diversas funciones en la fisiología y en la enfermedad.*



Vía mitocondrial (intrínseca) de la apoptosis

Las mitocondrias contienen varias proteínas capaces de inducir la apoptosis, entre ellas están el **citocromo c** y otras que neutralizan los inhibidores endógenos de la apoptosis. La elección entre la supervivencia o la muerte celular viene determinada por la permeabilidad de las mitocondrias, que se controla gracias a una familia de más de 20 proteínas, cuyo prototipo es **Bcl-2**. Cuando las células son privadas de los factores de crecimiento u otras señales de supervivencia, se exponen a sustancias que provocan daños en el ADN, o acumulan una cantidad inaceptable de proteínas mal plegadas, se activan una serie de sensores. Estos forman parte de la familia de **Bcl-2** denominadas «**proteínas BH3**». Estas proteínas activan, a su vez, a dos factores **proapoptóticos**, llamados **Bax y Bak**, que se insertan en la membrana mitocondrial y forman canales a través de los cuales se produce la salida del **citocromo c** y otras proteínas mitocondriales hacia el citosol. Estos sensores inhiben también moléculas antiapoptóticas Bcl-2, aumentando, de este modo, la extravasación de las proteínas mitocondriales. El citocromo c, junto con otros cofactores, activan la **caspara 9**. Otras proteínas que salen de las mitocondrias bloquean las actividades de los antagonistas de las caspasas, que funcionan como inhibidores fisiológicos de la apoptosis. **El resultado neto es la activación de la cascada de las caspasas, que culmina en la fragmentación del núcleo y por tanto, en la muerte celular.**

Por el contrario, cuando las células se exponen a factores de crecimiento y otras señales de supervivencia, sintetizan miembros antiapoptóticos de la familia Bcl-2. Estas proteínas son antagonistas de Bax y Bak, y limitan la salida de las proteínas proapoptóticas mitocondriales. Las células que están privadas de factores de crecimiento no solo activan las moléculas Bax y Bak proapoptóticas, sino que también tienen unas concentraciones de Bcl-2 reducidas, lo que inclina la balanza todavía más hacia la muerte. **La vía mitocondrial parece responsable de la apoptosis en la mayor parte de las situaciones.**



Vía de los receptores de muerte (extrínseca) de la apoptosis

Muchas células expresan moléculas de superficie, llamadas **receptores de muerte**, que desencadenan la apoptosis. La mayoría de estas son miembros de la familia de receptores del **factor de necrosis tumoral (TNF)**. Los receptores de muerte proapoptóticos son el **receptor de tipo I para TNF y Fas**. **Fas-ligando (FasL)** es una proteína de membrana expresada principalmente en los linfocitos T activados. Cuando estos linfocitos T reconocen dianas que expresan Fas, las moléculas Fas se entrecruzan por FasL, y se unen a proteínas adaptadoras, que a su vez se unen a la **caspara 8**. En muchos tipos celulares, la caspara 8 puede cortar y activar un miembro proapoptótico de la familia Bcl-2 denominado **Bid**, alimentando así la vía mitocondrial. La activación combinada de ambas vías asesta un golpe letal a la célula. Las proteínas celulares, en especial una antagonista de las caspasas denominada FLIP, bloquean la activación de las caspasas en fases posteriores de los receptores de muerte. Es interesante señalar que algunos virus producen homólogos de FLIP, y se ha sugerido que este es un mecanismo utilizado por los virus para mantener vivas las células infectadas. **La vía de los receptores de muerte está implicada en la eliminación de los linfocitos autorreactivos y en la destrucción de las células diana por algunos linfocitos T citotóxicos.**

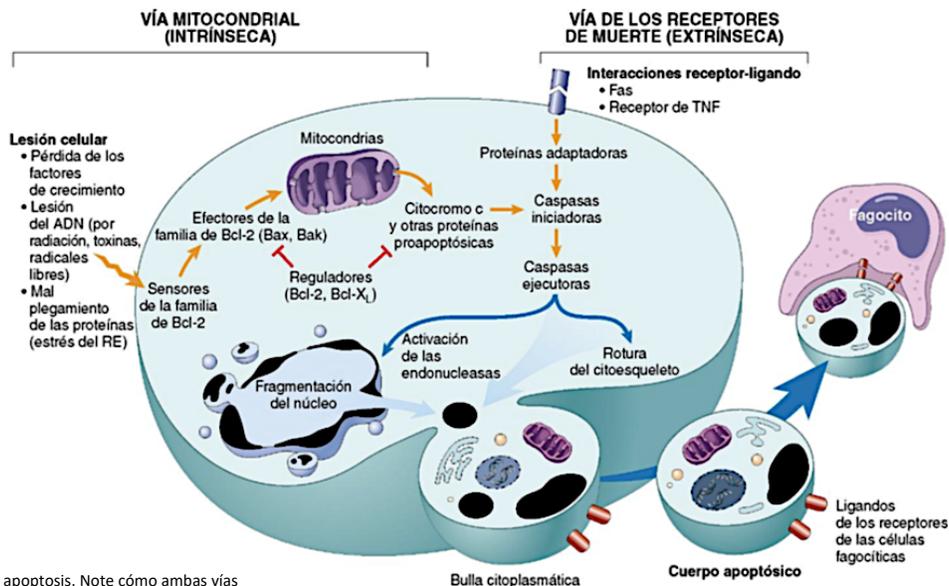


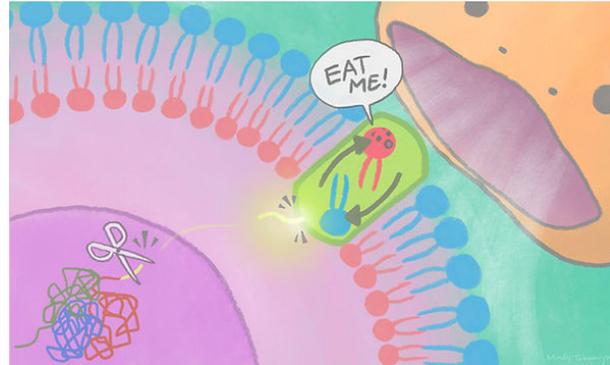
Fig 2: Vías intrínseca y extrínseca de la apoptosis. Note cómo ambas vías confluyen en las caspasas iniciadoras para dar el mismo resultado final

Activación y función de las caspasas

Las vías mitocondrial y de receptores de muerte determinan la activación de las **caspasas iniciadoras** (caspasas 9 y 8). Se producen las formas activas de estas enzimas, que a su vez degradan y activan otra serie de caspasas, llamadas **caspasas ejecutoras**. Estas caspasas activadas se encargan de la degradación de numerosas dianas, lo que culmina en la activación de nucleasas que degradan el ADN y las nucleoproteínas. Las caspasas degradan también componentes de la matriz nuclear y el citoesqueleto, con la consiguiente fragmentación celular.

Eliminación de las células apoptóticas

Las células apoptóticas atraen a los fagocitos porque generan señales para que «se las coman». En las células normales existe fosfatidilserina en la cara interna de la membrana plasmática, pero en las apoptóticas este fosfolípido se «desliza» hacia la cara externa, donde es reconocido por los macrófagos tisulares, lo que permite la fagocitosis de las células apoptóticas. Las células que mueren mediante apoptosis secretan una serie de factores solubles, que reclutan a los fagocitos. De este modo, se facilita una rápida eliminación de las células muertas antes de que sufran daño secundario de la membrana y liberen sus contenidos celulares (lo que puede dar lugar a inflamación). Algunos cuerpos apoptóticos expresan glucoproteínas adhesivas que son reconocidas por los fagocitos, y los propios macrófagos producen proteínas que se unen a las células apoptóticas (pero no a las células vivas) y seleccionan como objetivo las células muertas para ser interiorizadas. Se ha demostrado que numerosos receptores de los macrófagos están implicados en la unión e interiorización de las células apoptóticas. Este proceso de fagocitosis de las células apoptóticas es tan eficiente que las células muertas desaparecen sin dejar rastro, y la inflamación está virtualmente ausente.



Aunque hemos subrayado las distinciones entre necrosis y apoptosis, estas dos formas de muerte celular pueden coexistir y hallarse relacionadas mecánicamente. Por ejemplo, el daño en el ADN (observado en la apoptosis) activa una enzima denominada poli-ADP(ribosa) polimerasa, que disminuye los aportes celulares de NAD, lo que lleva a una disminución en las concentraciones de ATP y, en último término, a la necrosis. En efecto, incluso en situaciones comunes, como la isquemia, se ha sugerido que la muerte celular temprana puede ser atribuida, en parte, a apoptosis, y la necrosis es el tipo dominante de muerte celular posteriormente, con el empeoramiento de la isquemia.

ROL DE LA APOPTOSIS DURANTE EL CRECIMIENTO CRANEOFACIAL Y DESARROLLO

La función adecuada de la maquinaria apoptótica es de fundamental importancia durante el crecimiento y desarrollo del organismo, ya que junto a una correcta división celular aseguran la conformación adecuada y la integridad estructural y funcional de los diversos tejidos y órganos. El desarrollo depende en gran medida de la función apropiada de la muerte celular programada, cuyo trastorno implica la aparición de una amplia variedad de displasias. La teratogenicidad de varias sustancias durante la vida gestacional y las condiciones displásicas resultantes se han correlacionado con una mayor actividad apoptótica. Además, clásicamente se ha sugerido que la apoptosis es un factor clave para la fusión adecuada de los diferentes procesos durante el desarrollo maxilo-facial; las aberraciones de este proceso pueden explicar la formación de la fisura labiopalatina (paciente 1)



Paciente 1: fisura labio palatina (Alison Ford, M., María Eugenia Tastets, H., & Alfonso Cáceres, R. (2010). *Tratamiento de la fisura labio palatina*. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 21(1), 16–25. doi:10.1016/s0716-8640(10)70501-0)

Una amplia gama de trastornos genéticos se asocia con anomalías craneofaciales. Existe una correlación entre algunos de estos síndromes y niveles apoptóticos acelerados o disminuidos y apunta a la importancia de la apoptosis durante el desarrollo craneofacial. Por ejemplo, las alteraciones en las tasas de apoptosis de los osteoblastos se han sugerido como un mecanismo potencial para la craneosinostosis sindrómica (Paciente 2) mientras que los niveles elevados de apoptosis en los pliegues neurales de pre-fusión se han relacionado con la disostosis mandibulofacial (S. Treacher Collins) (Paciente3).

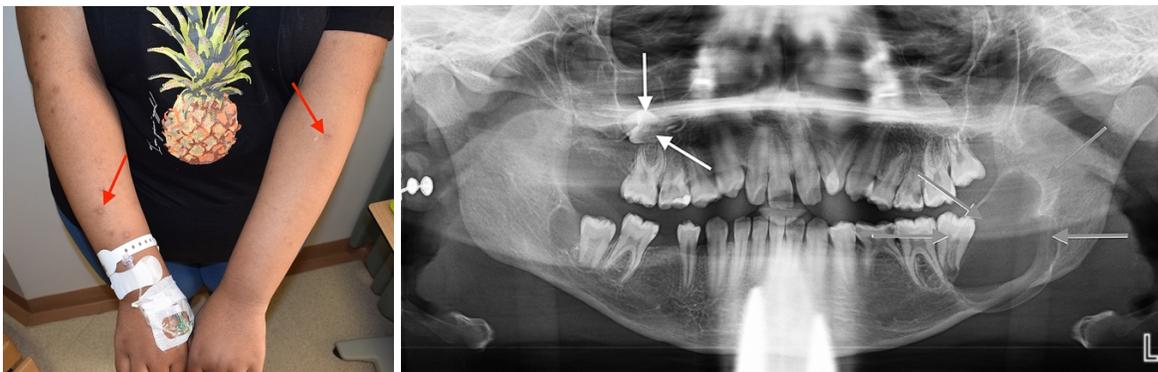


Paciente 2: Síndrome de Crouzón (Neville,2009)



Paciente 3: S. de Treacher Collins (Neville, 2009)

Los avances en biología molecular han comenzado a arrojar luces sobre las alteraciones de las vías moleculares apoptóticas en malformaciones del desarrollo y síndromes genéticos. Por ejemplo, **el síndrome de carcinoma nevoide baso celular, o síndrome de Gorlin (paciente 4)** una condición autosómica dominante caracterizada por un espectro de anomalías del desarrollo y una propensión al desarrollo de múltiples carcinomas de células basales y queratoquistes odontogénicos, se ha relacionado de manera convincente con mutaciones en el gen PTCH . Tales mutaciones dan como resultado una activación aberrante de la vía de señalización de Sonic Hedgehog que regula la expresión de una serie de genes implicados en el crecimiento celular y la apoptosis y desempeña un papel fundamental en el desarrollo.

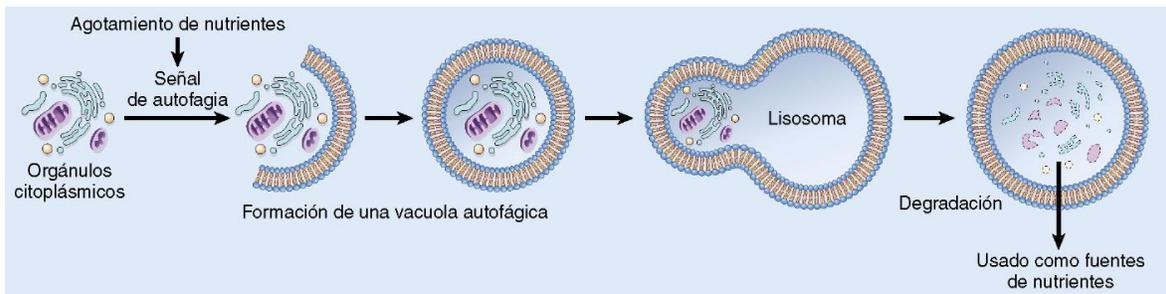


Paciente 4: Mujer, 13 años. Observe múltiples lesiones puntiformes en piel y lesiones intraóseas mandibulares y maxilares compatibles con queratoquistes odontogénicos. Estos y otros hallazgos llevaron al diagnóstico de S. de Gorlin. Al-Jarboua M N, Al-Husayni A H, Al-Mgran M, et al. (January 08, 2019) Gorlin-Goltz Syndrome: A Case Report and Literature Review. Cureus 11(1): e3849. doi:10.7759/cureus.3849

La apoptosis posiblemente desempeñe un papel importante durante el desarrollo de los dientes, ya que se ha demostrado que la muerte celular apoptótica ocurre en ameloblastos, odontoblastos y células pulpares. La función apoptótica adecuada durante el desarrollo dental depende en gran medida de las interacciones entre las moléculas proapoptóticas (Fas y FasL) o anti-apoptóticas (bcl-2).

AUTOFAGIA

La autofagia («comerse a uno mismo») alude a la digestión por los lisosomas de los propios componentes celulares. Se trata de un mecanismo de supervivencia para situaciones de falta de nutrientes, en el sentido de que la célula sin aporte sobrevive comiéndose sus propios contenidos y reciclándolos para aportar nutrientes y energía. En este proceso se produce un secuestro de los orgánulos intracelulares y parte del citosol dentro de una *vacuola autofágica*. La vacuola se fusiona con los lisosomas para dar lugar a un *autofagolisosoma*, dentro del cual las enzimas del lisosoma digieren los componentes celulares. La autofagia se inicia por complejos multiproteicos, que perciben la falta de nutrientes y estimulan la formación de la vacuola autofágica. Con el tiempo, la célula sometida a ayuno no puede afrontar más la situación, por lo que se devora a sí misma y, en este momento, la autofagia puede poner en marcha la muerte celular por apoptosis.



Referencias

- Kumar V., Abbas A. K., Robbins S. L., Cotran R. S. (2015). Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Neville BW, Damm D, Allen CM, Bouquot JE (2009). Oral Maxillofacial Pathology, 3rd ed. St. Louis: Saunders: 142-143.
- Yu, C. and Abbott, P. (2016), Responses of the pulp, periradicular and soft tissues following trauma to the permanent teeth. Aust Dent J, 61: 39-58. <https://doi.org/10.1111/adj.12397>
- Al-Jarboua M N, Al-Husayni A H, Al-Mgran M, et al. (January 08, 2019) Gorlin-Goltz Syndrome: A Case Report and Literature Review. Cureus 11(1): e3849. doi:10.7759/cureus.3849
- Alison Ford, M., María Eugenia Tastets, H., & Alfonso Cáceres, R. (2010). Tratamiento de la fisura labio palatina. Revista Médica Clínica Las Condes, 21(1), 16–25. doi:10.1016/s0716-8640(10)70501-0