

La apoptosis en la patogenia y el tratamiento de la enfermedad

Luis Benítez-Bribiesca*

La renovación tisular y la diferenciación de las células, son procesos biológicos indispensables para mantener la homeostasis de un organismo multicelular. Desde hace casi medio siglo se sabe que existen tejidos con alto recambio celular, otros con un recambio mediano y otros más que lo hacen sólo bajo demanda, cuando se encuentran reducidos en su masa crítica por alguna lesión. Por último, sabemos que hay ciertos tejidos que no recambian a su población celular, como el tejido nervioso y el muscular.

La proliferación celular es indispensable en la embriogénesis, la remodelación tisular, la regeneración y la cicatrización. Por otra parte, la diferenciación o especialización de las células es necesaria para el cabal cumplimiento de las funciones vitales de los órganos. Ambos fenómenos han sido estudiados minuciosamente tanto en condiciones normales como en situaciones patológicas.

Existe, sin embargo, otro fenómeno tan importante como la replicación y especialización celular, que había permanecido en la penumbra de la investigación biomédica: la muerte de la célula.

En los últimos 15 años, se ha podido determinar que las células tienen un mecanismo de autodestrucción que las conduce a la muerte, ya sea para que las células jóvenes tomen su lugar o para eliminar a aquéllas indeseables para las funciones orgánicas. Aunque este fenómeno había sido observado por histólogos desde principios del siglo y bautizado con diversos nombres (necrobiosis pínosis celular o nuclear), no se entendía su significado y menos aún su mecanismo.

Este proceso biológico ha sido rebautizado con el nombre de apoptosis, que literalmente significa desfoliación. Ahora se sabe que es tan complejo e importante como la replicación y diferenciación celular y que la homeostasis de un tejido u órgano depende de la relación entre la proliferación y la muerte celular; por ello, el gran interés que la investigación biomédica ha centrado en el fenómeno de la apoptosis.

Los abundantes estudios sobre biología molecular en este campo, realizados en los últimos diez años, han permitido conocer el fenómeno de la apoptosis con relativa precisión y por ello es posible señalar sus características.

* Académico numerario. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas. IMSS

1. La apoptosis es un mecanismo fisiológico de suicidio celular o muerte programada.
2. Es diferente de la necrosis, la cuales resultado de la acción de agentes externos nocivos sobre la célula.
3. La apoptosis no desencadena respuesta inflamatoria, a diferencia de la necrosis, donde se produce la inflamación característica.
4. Desde el punto de vista histológico, se caracteriza por la disminución del tamaño celular y nuclear (picnosis), condensación de la cromatina y formación de cuerpos apoptóticos.
5. Desde el punto de vista molecular, se distingue por la destrucción sistemática y progresiva del ADN a través de la escisión de sus puentes internucleosomales debido a la acción de enzimas tipo endo-nucleasas.
6. El control genético es muy complejo y todavía no está claramente definido; sin embargo, se sabe de genes que promueven la apoptosis como los ced-3 y 4, mientras que otros la inhiben como el ced 9 o el Bc 1-2. Otros más son reguladores del proceso como los genes p-53, myc y ras.
7. Existe una multitud de agentes promotores de apoptosis, como son el factor de necrosis tumoral, los glucocorticoides, los agentes oxidantes y los medicamentos quimioterapéuticos, entre otros. Contrariamente, se conocen inhibidores de la apoptosis como los estrógenos, los andrógenos, los factores de crecimiento y algunos promotores tumorales.

La alteración de la muerte celular programada desempeña un papel fundamental en la etiopatogenia de numerosos padecimientos, tanto cuando se inhibe en exceso, como cuando se promueve más de la cuenta. La importancia de la apoptosis en **patología** es más evidente cada vez. Los grupos de padecimientos en los que la muerte celular programada se altera, pueden agruparse en la siguiente forma:

Inhibición de la apoptosis	Aumento de la apoptosis
-----------------------------------	--------------------------------

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Cáncer. Aquellos con mutaciones de p-53 y los hormonodependientes. 2. Enfermedades autoinmunes 3. Enfermedades virales (Herpes, Poxi y Adenovirus) | <ol style="list-style-type: none"> 1. SIDA 2. Enfermedades neurodegenerativas 3. Síndromes mielodisplásicos. 4. Daño isquémico 5. Hepatopatías tóxicas. |
|---|--|

Conociendo los mecanismos genéticos y señales trans e intra celulares que hacen a un tejido u órgano más o menos susceptible a la apoptosis, permitiría diseñar las estrategias específicas para su control. Por ejemplo en el cáncer, aumentar selectivamente la apoptosis en la célula maligna o en el SIDA inhibir la apoptosis de los linfocitos CD-4, permitiría detener eficazmente a estos padecimientos. El control terapéutico de la apoptosis ofrecería nuevas líneas de tratamiento para un gran número de padecimientos, y es previsible que en los próximos años se tenga acceso al armamentario farmacológico necesario para estimular o inhibir la apoptosis en pacientes, de acuerdo a la enfermedad de que se trate.

Referencias

1. **Steller H.** Mechanisms and Genes of Cellular Suicide. *Science* 1995;267: 1445-1449
2. **Nagata Sh, Golstein P.** The Fas Death Factor. *Science* 1995;267:1449-1456.
3. **Thompson CB.** Apoptosis in the Pathogenesis and Treatment of Disease. *Science* 1995;267: 1456-1462.