Histología

Texto y Atlas



Correlación con biología celular y molecular

Michael H. Ross, PhD (fallecido)
Profesor y decano emérito
Departamento de Anatomía y Biología Celular
University of Florida College of Medicine
Gainesville, Florida

Wojciech Pawlina, MD, FAAA
Profesor de Anatomía y Educación Médica
Miembro de la American Association of Anatomists
Decano, Departamento de Anatomía
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Director del Laboratorio de Habilidades Procesales
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

7.ª edición

Wolters Kluwer

Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

separarse y son arrastradas hacia los polos opuestos de la célula mediante los motores moleculares (dineínas), que se deslizan a lo largo de los microtúbulos cinetocóricos hacia el MTOC.

- La **telofase** (fig. 3-16) está marcada por la reconstitución de la envoltura nuclear alrededor de los cromosomas de cada polo. Los cromosomas se desenrollan y se tornan indistintos, excepto en las regiones que permanecen condensadas en el núcleo de la interfase. Los nucléolos reaparecen y el citoplasma se divide (citocinesis) para formar dos células hijas. La citocinesis comienza con la formación de un surco de la membrana plasmática equidistante entre los polos del huso mitótico. La separación en el **surco de escisión** se logra mediante un **anillo contráctil** compuesto por un fascículo muy fino de filamentos de actina posicionados alrededor del perímetro de la célula. Dentro del anillo, las moléculas de **miosina II** se ensamblan en pequeños filamentos que interactúan con los filamentos de actina, causando la contracción del anillo. A medida que el anillo se ajusta, la célula se comprime hasta quedar separada en dos células hijas. Debido a que los cromosomas en las células hijas contienen copias idénticas del ADN duplicado, las células hijas son genéticamente idénticas y contienen el mismo tipo y cantidad de cromosomas. Las células hijas contienen **2d** de ADN y una cantidad de cromosomas de **2n**.

Meiosis

La meiosis comprende dos divisiones nucleares secuenciales, seguidas de divisiones celulares que producen gametos que contienen la mitad del número de cromosomas y la mitad del ADN encontrado en las células somáticas.

El **cigoto** (la célula que resulta de la fusión de un óvulo y un espermatozoide) y todas las células somáticas derivadas de él son **diploides (2n)** en cuanto a la cantidad de cromosomas; por lo tanto, sus células tienen dos copias de cada cromosoma y de cada gen codificado en este cromosoma. Estos cromosomas se denominan **cromosomas homólogos** debido a que son similares pero no idénticos; un juego de cromosomas es de origen materno y el otro es origen paterno. Los **gametos,** que poseen un solo miembro de cada par cromosómico, se describen como **haploides (1n)**. Durante la gametogénesis, la reducción de la cantidad de cromosomas hasta el estado haploide (23 cromosomas en los seres humanos) se produce a través de la **meiosis,** un proceso que implica dos divisiones sucesivas, la segunda de las cuales no está precedida por una fase S. Esta reducción es necesaria para mantener una cantidad constante de cromosomas en una especie dada. La reducción de la cantidad de cromosomas a 1n en la primera división meiótica está seguida por la reducción en el contenido de ADN a su cantidad haploide, **1d**, en la segunda división meiótica.

Durante la meiosis, el par cromosómico puede intercambiar segmentos de cromosomas, alterando la composición genética de los cromosomas. Este intercambio genético, llamado recombinación, y la distribución aleatoria de cada miembro de los pares cromosómicos en gametos haploides, dan origen a una diversidad genética infinita.

Los fenómenos citoplasmáticos asociados con la meiosis difieren en el hombre y en la mujer.

Los fenómenos nucleares de la meiosis son los mismos en hombres y en mujeres, pero los citoplasmáticos presentan una marcada diferencia. La figura 3-12 ilustra los fenómenos nucleares y citoplasmáticos fundamentales de la meiosis como ocurren en la espermatogénesis y en la ovogénesis. Los fenómenos de la meiosis hasta la metafase I son los mismos en ambos sexos. Por consiguiente, la figura ilustra las diferencias en el proceso a medida que aparece la divergencia después de la metafase I.

En los hombres, las dos divisiones meióticas del **espermatozoide primario** producen cuatro **espermátides** haploides con idéntica estructura aunque singulares desde el punto de vista genético. Cada espermátide tiene la capacidad de diferenciarse en un **espermatozoide**. En cambio en las mujeres, las dos divisiones meióticas de un **ovocito primario** producen un **óvulo** haploide y tres **cuerpos polares** haploides. El óvulo recibe la mayor parte del citoplasma y se convierte en el gameto funcional. Los cuerpos polares reciben muy poco citoplasma y se degeneran.

Los fenómenos nucleares de la meiosis son similares en los hombres y en las mujeres.

La **meiosis** consiste en dos divisiones mitóticas sucesivas sin la **fase S** adicional entre las dos divisiones. Durante la fase S que precede a la meiosis, el ADN se duplica formando cromátides hermanas (dos hebras paralelas de ADN) unidas entre sí por el centrómero. El contenido de ADN se torna **4d**, pero la cantidad de cromosomas se mantiene igual **2n**. Las células, luego, son sometidas a una **división reduccional (meiosis I)** y a una **división ecuatorial (meiosis II)**.

Durante la **meiosis I,** como lo implica su nombre *división reduccional*, la cantidad de cromosomas se reduce de diploide **(2n)** a haploide **(1n)**, y la cantidad de ADN se reduce de **4d**

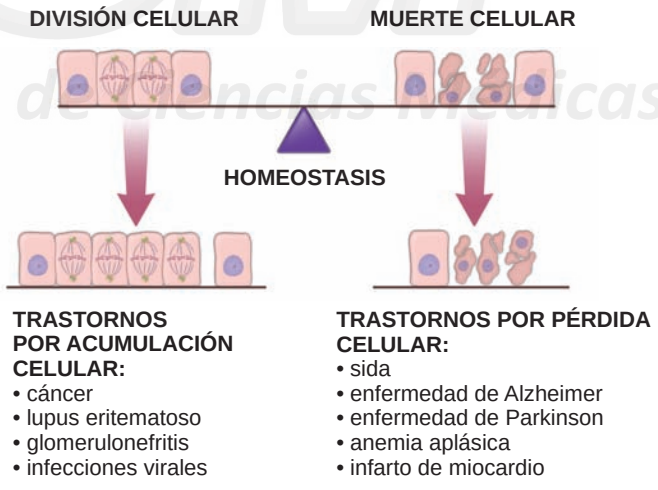


FIGURA 3-17 ▲ Representación esquemática que muestra la relación entre la muerte y la división celular. En condiciones fisiológicas normales (homeostasis), el ritmo de división y muerte celular son similares. Si la velocidad de muerte celular es más alta que la de división celular, entonces ocurre una pérdida neta de la cantidad de células. Estas alteraciones se clasifican como trastornos por pérdida celular. Cuando la situación se invierte y la velocidad de división celular es más alta que la de muerte celular, entonces la ganancia neta de la cantidad de células será prominente y conducirá a diversos trastornos por acumulación celular.

Material de Estudio
CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

a **2d**. Durante la profase I, los cromosomas de doble hebra se condensan y los cromosomas homólogos (en general uno heredado de la madre y otro del padre) se aparean a la altura del centrómero. En este punto, puede ocurrir la recombinación del material genético entre los pares cromosómicos materno y paterno. En la metafase I, los cromosomas homólogos con sus centrómeros se alinean a lo largo del ecuador del huso mitótico y en la anafase I se separan y se distribuyen a cada célula hija. Esto genera la reducción tanto de la cantidad cromosómica a 1n como del contenido de ADN a **2d**.

La **meiosis II** no está precedida por duplicación alguna del ADN. La división durante la meiosis II es siempre ecuatorial dado que la cantidad de cromosomas no cambia. Ésta se mantiene en **1n,** si bien el contenido de ADN correspondiente a la cantidad de cromátides se reduce a **1d**. Durante la metafase II, cada cromosoma se alinea a lo largo del ecuador del huso mitótico y en la anafase II, las cromátides hermanas se separan. Por lo tanto, cada cromosoma se divide en dos cromosomas de una hebra que después se distribuyen a cada célula hija haploide.

Las fases en el proceso de meiosis son similares a las fases de la mitosis.

Profase I

La profase de la meiosis I es una fase extendida en la cual se observa el **apareamiento** de cromosomas homólogos, la **sinapsis** (asociación estrecha de cromosomas homólogos) y la **recombinación** del material genético de cromosomas homólogos. La profase I se subdivide en las cinco etapas siguientes (v. fig. 3-12):

- **Leptoteno**. Esta etapa se caracteriza por la condensación de la cromatina y por la aparición de cromosomas. Las cromátides hermanas también se condensan y se conectan entre sí mediante **complejos de cohesión específicos de la meiosis (Rec8p)**. En esta fase, se inicia el apareamiento de cromosomas homólogos de origen materno y paterno. El apareamiento homólogo puede describirse como un proceso en el cual los cromosomas se buscan activamente. Luego de encontrar su pareja, se alinean uno al lado del otro, dejando un espacio estrecho entre ambos.
- **Cigoteno**. La sinapsis, es decir, la estrecha asociación de los cromosomas homólogos comienza en esta etapa y continúa durante el paquiteno. Este proceso implica la formación de un **complejo sinaptonémico**, una estructura tripartita que une a los cromosomas. El complejo sinaptonémico con frecuencia se compara con las vías de ferrocarril con un tercer riel adicional en medio de los otros dos. Los durmientes bajo estos rieles están representados por los filamentos transversos que fijan el material del armazón de ambos cromosomas homólogos juntos.
- **Paquiteno**. En esta etapa, se ha completado la sinapsis. La **recombinación génica** ocurre al comienzo de esta fase e involucra la transposición de segmentos de ADN entre dos cromosomas diferentes.
- **Diploteno**. En los comienzos de esta etapa el complejo sinaptonémico se disuelve, y los cromosomas se condensan más. Los cromosomas homólogos comienzan a separarse y parecen estar conectados por uniones recién formadas entre los cromosomas denominadas **quiasmas**. Las cromátides hermanas permanecen asociadas en forma estrecha entre sí. Los quiasmas indican que la recombinación génica puede haber ocurrido.
- **Diacinesis**. Los cromosomas homólogos se condensan y se acortan para alcanzar su espesor máximo, el nucléolo desaparece y la envoltura nuclear se desintegra.

TABLE 3-2 **Resumen general de las características distintivas entre la necrosis y la apoptosis.**

Características de las células agónicas	Necrosis	Apoptosis
Tumefacción celular	+++	–
Retracción celular	–	+++
Daño a la membrana plasmática	+++	–
Vesiculación de la membrana plasmática	–	+++
Acumulación de cromatina	–	+++
Fragmentación del núcleo	–	+++
Fragmentación del ADN oligonucleosómico	–	+++
Degradación aleatoria del ADN	+	–
Activación de la cascada de las caspasas	–	+++

Metafase I

La metafase I es similar a la metafase de la mitosis excepto que los cromosomas apareados están alineados en la **placa ecuatorial** con un miembro a cada lado. Los cromosomas homólogos se mantienen unidos por los quiasmas. Al final de la metafase, los quiasmas se escinden y los cromosomas se separan. Una vez que la envoltura nuclear se desintegra, los microtúbulos del huso mitótico comienzan a interactuar con los cromosomas a través de una estructura proteica de capas múltiples denominada **cinetocoro**, que suele ubicarse cerca del centrómero (v. fig. 3-13). Los cromosomas son sometidos a movimientos para finalmente alinear sus centrómeros a lo largo del ecuador del huso mitótico.

Anafase I y Telofase I

La **anafase I** y la **telofase I** son semejantes a las mismas fases de la mitosis, excepto que los centrómeros no se dividen. Las cromátides hermanas, sostenidas por complejos de cohesina, permanecen unidas por el centrómero. Un miembro materno o paterno de cada par de homólogos, ahora con segmentos intercambiados, se mueve hacia cada polo. La **segregación** o **distribución aleatoria** ocurre debido a que los cromosomas materno y paterno de cada par se alinean al azar en uno u otro lado de la placa de la metafase, contribuyendo así a la diversidad genética. Cada célula hija resultante (un **espermatozoide secundario** o un **ovocito secundario**) es haploide en cuanto a su cantidad de cromosomas **(1n)** y contiene un miembro de cada par cromosómico homólogo. La célula continúa siendo diploide en cuanto a su contenido de ADN **(2d)**.

SECRETARÍA de Material de Estudio CECIM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

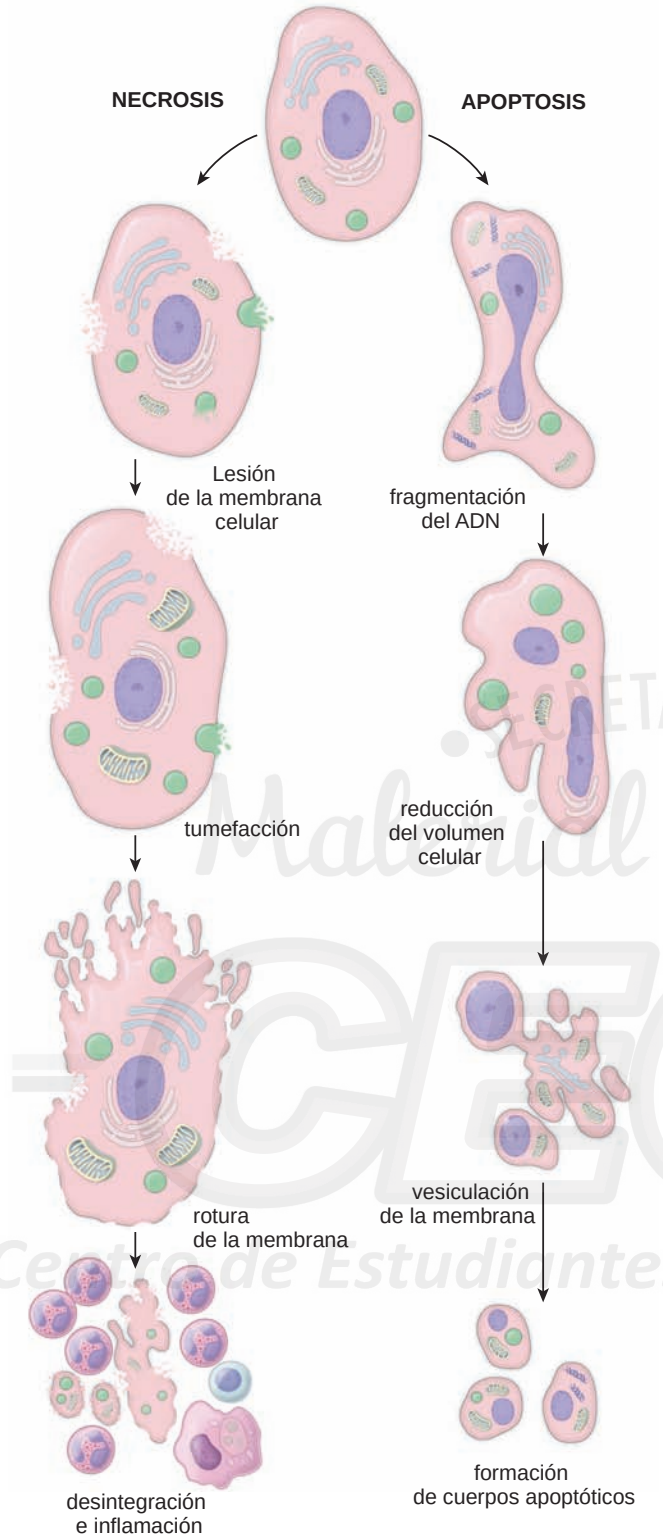


FIGURA 3-18 ▲ Representación esquemática de los cambios que se producen en la necrosis y en la apoptosis. Este diagrama muestra las etapas principales en la necrosis y en la apoptosis. En la necrosis *(lado izquierdo)*, la rotura de la membrana celular permite la entrada de agua y de iones extracelulares, que llevan a los orgánulos a sufrir alteraciones irreversibles. Las enzimas lisosómicas se liberan hacia el espacio extracelular, lo que ocasiona lesión en el tejido vecino y una respuesta inflamatoria intensa. En la apoptosis *(lado derecho)*, la célula muestra características morfológicas y bioquímicas específicas, como la fragmentación de ADN, la reducción en el volumen celular, la vesiculación de la membrana sin pérdida de integridad y la formación de cuerpos apoptóticos, que producen la rotura de la célula. Los cuerpos apoptóticos son eliminados más tarde por células fagocíticas sin producir reacciones inflamatorias.

Meiosis II

Después de la meiosis I, las células entran rápidamente en la **meiosis II** sin pasar por una fase S. La meiosis II es una división ecuatorial semejante a la mitosis. Durante esta fase, la proteasa llamada **separasa**, rompe los complejos de cohesinas entre las cromátides hermanas. La escisión de los complejos de cohesinas en la región del centrómero rompe la unión entre ambos centrómeros. Esta escisión permite que las cromátides hermanas se separen en la anafase II y se muevan hacia los polos opuestos de la célula. Durante la meiosis II, las células pasan a través de la profase II, metafase II, anafase II y la telofase II. Estas etapas son esencialmente iguales a las de la mitosis, excepto que comprenden un juego haploide de cromosomas **(1n)** y producen células hijas que tienen contenido de ADN haploide **(1d)**. A diferencia de las células producidas por la mitosis, que son genéticamente idénticas a la célula progenitora, las células producidas por la meiosis son únicas desde el punto de vista genético.

MUERTE CELULAR

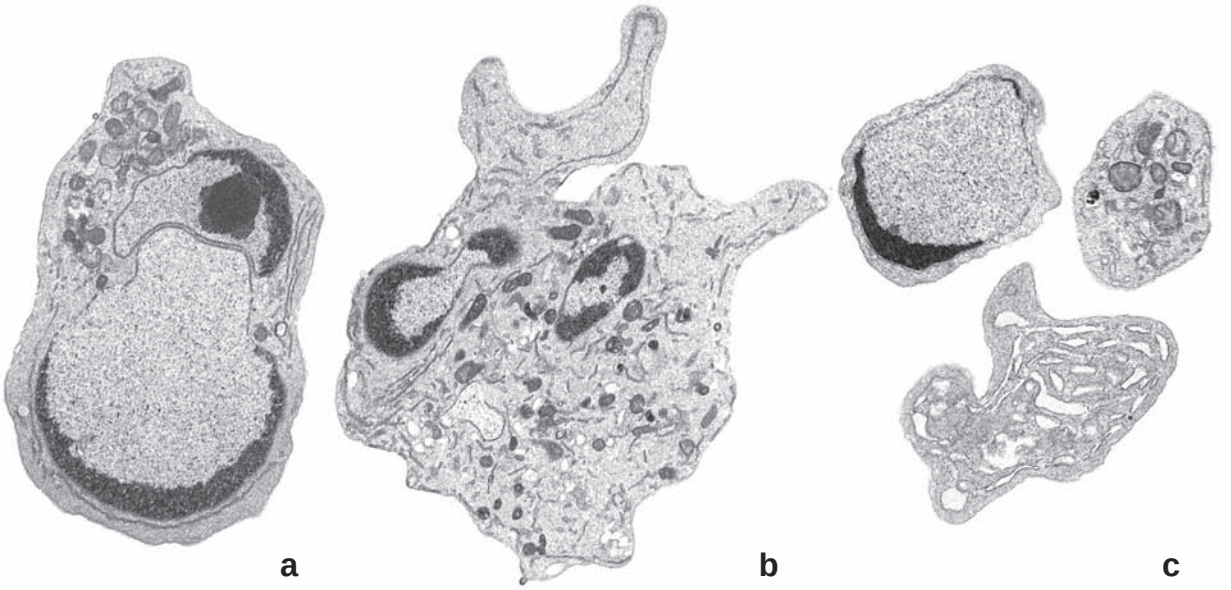
En los seres humanos, como en todos los organismos multicelulares, los ritmos de proliferación y muerte celular determinan la producción celular neta. Una anomalía en cualquiera de estos ritmos puede causar **trastornos por acumulación celular** (p.ej., hiperplasia, cáncer, enfermedades autoinmunitarias) o **trastornos por pérdida celular** (atrofia, enfermedades degenerativas, SIDA, lesión isquémica). Por lo tanto, el equilibrio (homeostasis) entre la producción celular y la muerte celular debe ser mantenido con precisión (fig. 3-17).

La muerte celular puede ocurrir como resultado de una lesión celular aguda o de un programa de suicidio codificado internamente.

La muerte celular puede ser el resultado de una lesión accidental de la célula o de mecanismos que provocan que la célula se autodestruya. Los dos principales mecanismos de muerte celular son la necrosis y la apoptosis.

- La **necrosis**, o muerte celular accidental, es un proceso patológico. Esto ocurre cuando las células se exponen a un entorno físico o químico desfavorable (p.ej., hipotermia, hipoxia, radiación, bajo pH, traumatismo celular) que causa una lesión celular aguda y un daño a la membrana plasmática. En trastornos fisiológicos, el daño a la membrana plasmática también puede iniciarse por un virus o por las proteínas denominadas *perforinas*. Dos características típicas de este proceso son la **tumefacción celular** rápida y la **lisis celular**.
- La **apoptosis** (gr., *caer desde, como los pétalos de las flores*) también era conocida en el pasado como **muerte celular programada**. Hoy, el término *muerte celular programada* se aplica más ampliamente a todo tipo de muerte celular mediada por un programa intracelular de muerte, con independencia del mecanismo desencadenante. La apoptosis representa un proceso fisiológico. Durante la apoptosis, las células que ya no son necesarias son eliminadas del organismo. Este proceso puede ocurrir durante el desarrollo embrionario u otros procesos fisiológicos normales, como la atresia folicular en los ovarios. Las células pueden iniciar su propia muerte a través de la activación de un programa

Material de Estudio
CECIM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas



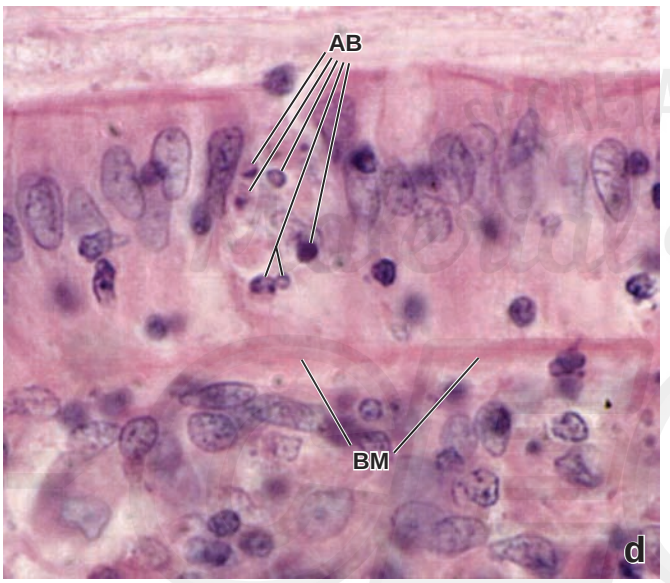


FIGURE 3-19 ▲ Fotomicrografías electrónicas de células apoptóticas. a. Esta fotomicrografía electrónica muestra una etapa temprana de la apoptosis en un linfocito. El núcleo ya está fragmentado, y el proceso irreversible de fragmentación del ADN se ha iniciado. Nótense las regiones con heterocromatina condensada contiguas a la envoltura nuclear. 5 200 X. **b.** Mayor fragmentación del ADN. La heterocromatina en uno de los fragmentos nucleares *(izquierda)* comienza a brotar hacia fuera a través de la envoltura, con lo que se inicia una nueva ronda de fragmentación nuclear. Nótense la reorganización del citoplasma y la brotación del citoplasma para producir cuerpos apoptóticos. 5 200 X. **c.** Los cuerpos apoptóticos contienen fragmentos del núcleo, orgánulos y citoplasma. Estos cuerpos, serán finalmente fagocitados por células del sistema fagocítico mononuclear. 5 200 X. (Gentileza del Dr. Scott H. Kaufmann, Mayo Clinic). **d.** Esta fotomicrografía óptica del epitelio intestinal de colon humano muestra cuerpos apoptóticos *(AB)* dentro de una capa simple de células absortivas. *BM*, membrana basal. 750 X.

de suicidio codificado internamente. La apoptosis se caracteriza por la *autodigestión controlada*, la que mantiene la integridad de la membrana celular; por lo tanto, la célula "muere con dignidad" sin derramar su contenido para no dañar a sus vecinas.

Además, ciertas células o sus secreciones que se encuentran en el sistema inmunitario son tóxicas para otras células (p.ej., los **linfocitos T citotóxicos** y los **linfocitos NK** o *natural killer*); estas células inician los procesos que destruyen las células designadas (p.ej., células transformadas por cáncer o células infectadas por virus). A diferencia de lo que ocurre en la necrosis y en la apoptosis, la muerte citotóxica no involucra un mecanismo específico. Por ejemplo, la muerte celular mediada por linfocitos T citotóxicos combina algunos aspectos tanto de la necrosis como de la apoptosis. Para un panorama general de la apoptosis y de la necrosis, v. tabla 3-2.

La necrosis comienza con la pérdida de la capacidad de las células para mantener la homeostasis.

Como consecuencia de la lesión celular, el daño a la membrana celular conduce al ingreso de agua y de iones extracelulares. Los orgánulos intracelulares como la mitocondria, el RER y el núcleo, sufren cambios irreversibles que son causados por la tumefacción celular y la ruptura de la membrana celular (lisis celular). Como consecuencia de la descomposición final de la membrana plasmática, el contenido citoplasmático, incluidas las enzimas lisosómicas, queda libre en el espacio extracelular. Por lo tanto, la muerte celular necrótica suele asociarse con un daño extenso del tejido circundante y una **respuesta inflamatoria intensa** (fig. 3-18).

Apoptosis

La apoptosis es una forma de muerte celular que ocurre en condiciones fisiológicas normales.

En la apoptosis, la célula es una participante activa en su propio deceso ("suicidio celular"). Este proceso es activado por una variedad de señales extrínsecas e intrínsecas. Las células que sufren apoptosis muestran las siguientes características morfológicas y bioquímicas típicas (v. fig. 3-18):

- La **fragmentación del ADN** ocurre en el núcleo y es un suceso irreversible que predestina a la célula a morir. La

Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

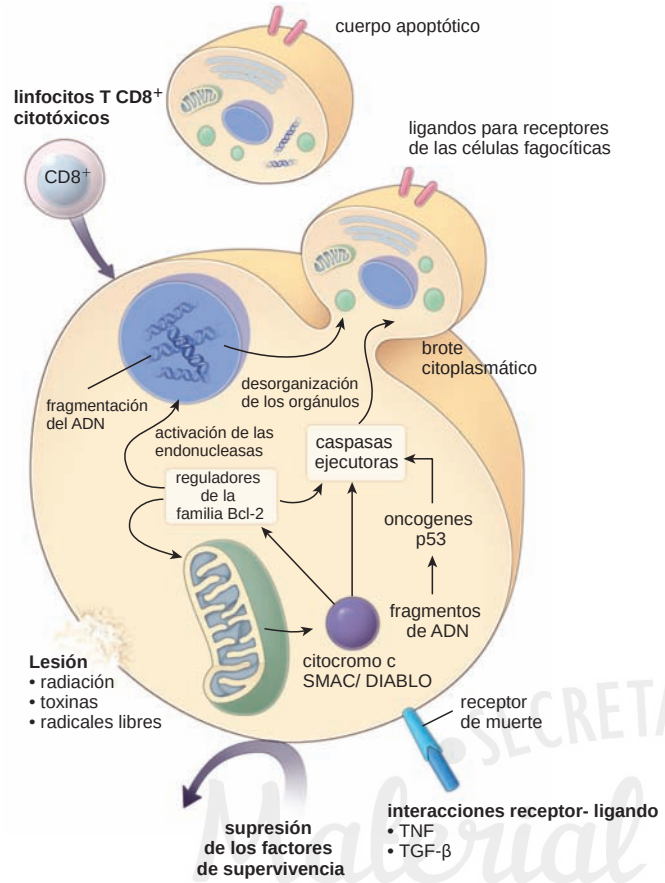


FIGURA 3-20 ▲ Representación esquemática de los mecanismos que conducen a la apoptosis. Los estímulos internos y externos pueden disparar la apoptosis mediante la activación de la cascada enzimática de las caspasas. Muchos activadores externos actúan sobre la célula para iniciar las señales que conducen a la apoptosis; nótese que el TNF y el TGF-β actúan a través del "receptor de muerte". La liberación controlada del citocromo c y del SMAC /DIABLO desde las mitocondrias es un paso interno importante en la activación de la apoptosis.

fragmentación de ADN es la consecuencia de la activación de endonucleasas nucleares dependientes de Ca^{2+} y Mg^{2+}. Estas enzimas cortan el ADN en forma selectiva, generando pequeños fragmentos oligonucleosómicos. La cromatina nuclear, entonces, se aglomera y el núcleo puede dividirse en varios fragmentos individuales limitados por la envoltura nuclear.

- La **disminución del volumen celular** se logra mediante la contracción del citoplasma. Los elementos citoesqueléticos se reorganizan en haces paralelos a la superficie celular. Los ribosomas se amontonan dentro del citoplasma, el RER forma una serie de espirales concéntricas y la mayoría de las vesículas endocíticas se fusionan con la membrana plasmática.
- La **pérdida de la función mitocondrial** es causada por cambios en la permeabilidad de los conductos de la membrana mitocondrial. La integridad de las mitocondrias es comprometida, el potencial transmembranal disminuye abruptamente y se interrumpe la cadena de transporte de electrones. Las proteínas del espacio intermembranal, como la **citocromo *c*** y **SMAC/DIABLO** (segundo activador de caspasas derivado de la mitocondria/inhibidor directo de la proteína de fijación a apoptosis de bajo punto isoeléctrico [pI]) se liberan hacia el citoplasma para activar una cascada de enzimas proteolíticas denominadas **caspasas**, que son responsables por desmantelar a la célula. La liberación regulada del citocromo *c* y del SMAC/DIABLO indica que las mitocondrias, bajo la influencia de **proteínas Bcl-2** (v. pág. 102), son las que deciden el inicio de la apoptosis. Esta es la razón por la que muchos investigadores consideran a la mitocondria como "el cuartel general para el líder de un escuadrón suicida" o como una "prisión de máxima seguridad para los cabecillas de un golpe militar".
- La **vesiculación de la membrana** es el producto de las alteraciones de la membrana celular. Una alteración está relacionada con la translocación de ciertas moléculas (p.ej., fosfatidilserina) desde la superficie citoplasmática hacia la superficie externa de la membrana plasmática. Estos cambios causan que la membrana plasmática modifique sus propiedades físicas y químicas, originando la formación de protuberancias sin la pérdida de la integridad de la membrana (v. fig. 3-18).
- La **formación de los cuerpos apoptóticos**, el paso final de la apoptosis, trae como consecuencia el rompimiento celular (fig. 3-19a–c). Estas vesículas limitadas por membrana se originan a partir de las protuberancias citoplasmáticas que contienen orgánulos y material nuclear. Son eliminadas con rapidez y sin dejar rastros por las células fagocíticas. La eliminación de los cuerpos apoptóticos es tan eficaz que no se produce una respuesta inflamatoria. La apoptosis ocurre con una rapidez 20 veces mayor que la mitosis; por ende, es un desafío encontrar células apoptóticas en un preparado de rutina teñido con H&E (fig. 3-19d).

La apoptosis es regulada por estímulos externos e internos.

Los **procesos apoptóticos** pueden ser activados por diversos estímulos internos y externos. Algunos factores, como el **factor de necrosis tumoral (TNF)**, al actuar sobre los receptores de membrana, desencadenan la apoptosis mediante el reclutamiento y la activación de la cascada de caspasas. En consecuencia, el receptor TNF es conocido como el **"receptor de la muerte"**. Otros activadores externos de la apoptosis son el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), ciertos neurotransmisores, los radicales libres, los oxidantes y las radiaciones UV e ionizantes. Los activadores internos de la apoptosis incluyen los **oncogenes** (p.ej., *myc* y *rel*), los **supresores tumores** como la p53, y los **antimetabolitos privadores de nutrientes** (fig. 3-20). Los mecanismos apoptóticos también son activados por los fenómenos que conducen a la catástrofe mitótica, llamado así al mal funcionamiento de los puntos de control de daño específico del ADN en el ciclo celular (v. pág. 93). La catástrofe mitótica está acompañada por la condensación de la cromatina, la liberación mitocondrial del citocromo *c*, la activación de la cascada de caspasas y la fragmentación del ADN.

La apoptosis también puede ser inhibida por señales de otras células y del entorno a través de los llamados *factores de supervivencia*. Éstos incluyen los factores de crecimiento, las hormonas como el estrógeno y los andrógenos, los aminoácidos neutros, el cinc y las interacciones con proteínas de la matriz extracelular. Varias proteínas celulares y víricas

SECRETARÍA DE SALUD
Material de Estudio
CEGM
Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas

actúan como inhibidores de las caspasas; por ejemplo, las neuronas contienen la proteína inhibidora de la apoptosis neuronal (NAIP) que las protege de la apoptosis prematura. Sin embargo, la función reguladora más importante en la apoptosis se asigna a las señales internas de la **familia de las proteínas Bcl-2 (linfoma de células B- 2)**. Esta familia está compuesta por miembros antiapoptóticos y proapoptóticos que determinan la vida o la muerte de la célula. Entre los miembros proapoptóticos de la familia de proteínas Bcl-2 se hallan los siguientes: **Bad** (promotor de muerte asociado a Bcl-2), **Bax** (proteína X asociada a Bcl-2), **Bid** (dominio de interacción con Bcl-2) y **Bim** (mediador de la muerte celular en interacción con Bcl-2). Estas proteínas interaccionan entre sí para suprimir o propagar su propia actividad al influir sobre la activación "corriente abajo" de los diversos pasos de ejecución de la apoptosis. Ellas también actúan de forma independiente sobre la mitocondria para regular la liberación de citocromo c y SMAC/DIABLO, el más potente agente inductor de la apoptosis.

La anoikis es una forma de apoptosis inducida por la ausencia de interacciones entre la célula y la matriz extracelular.

La **anoikis** [*gr., vagabundo sin hogar*] es la apoptosis inducida por la pérdida de anclaje celular que impide que las células desprendidas sigan creciendo y se adhieran a una matriz extracelular inadecuada. En estas condiciones, el ciclo celular se detiene y se inicia la apoptosis. Las señales de la matriz intercelular son percibidas por las **integrinas** que forman una parte integral del anclaje de las uniones célula-matriz extracelular (v. pág. 156). Debido a sus conexiones con el citoesqueleto celular, las integrinas participan en los mecanismos de señalización de la vía intrínseca que controla la apoptosis, las respuestas al daño al ADN y la función de los receptores de muerte. Los defectos en estos mecanismos de señalización conducen a la anoikis, la que se desencadena por la activación de la familia de proteínas proapoptóticas Bcl -2. La anoikis conduce a la liberación de citocromo *c* y SMAC/DIABLO hacia el citosol, que a su vez conducen a la activación de las enzimas caspasas y al inicio de la apoptosis. En el **cáncer metastático**, las células desarrollan mecanismos para sobrevivir al proceso de anoikis. Esta resistencia se debe a varios mecanismos que incluyen cambios en los tipos de receptores de integrina, activación de factores antiapoptóticos, activación oncogénica y señalización del receptor del factor de crecimiento.

Otras formas de muerte celular programada

En fecha reciente, se han identificado varias formas de muerte celular programada que son diferentes a la apoptosis o la necrosis.

Existen diferentes formas de muerte celular programada que no se ajustan al esquema clásico de apoptosis o necrosis. Estas incluyen las siguientes:

- La **autofagia** es un proceso celular regulado que permite a las células el recambio de su contenido mediante la degradación de sus propios componentes. Comienza cuando una membrana intracelular (con frecuencia parte de la cisterna del REL) se enrolla alrededor de un orgánulo o de una porción del citoplasma para formar una vesícula limitada por una doble membrana cerrada. Esta vesícula, denominada **autofagosoma**, inicialmente desprovista de cualquier enzima lisosómica, se fusiona con los lisosomas e inicia la digestión. Para una descripción detallada de las tres vías utilizadas en la autofagia, véanse las páginas 47 a 49.
- La **catástrofe mitótica** es un tipo de muerte celular que ocurre durante la mitosis. Se produce por una combinación de lesión celular y funcionamiento defectuoso de varios puntos de control del ciclo celular, como los puntos de control de lesión del ADN en G_1, S, y G_2 o el punto de control del armado del huso mitótico (pág. 93). Si no se detiene el ciclo celular antes de la mitosis, se generan problemas en la separación de los cromosomas, que desencadenan el proceso apoptótico y la muerte celular.
- La **paraptosis** es una muerte celular no apoptótica alternativa que puede ser inducida por los receptores de los factores de crecimiento (p.ej., receptor del factor de crecimiento similar a la insulina [IGF-1]). A diferencia de la apoptosis, la muerte celular no está mediada por caspasas pero sí por la **proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK)**. En un nivel celular, la paraptosis se caracteriza por la formación de múltiples vacuolas grandes dentro del citoplasma celular junto con tumefacción mitocondrial.
- La **piroptosis** es una forma de muerte celular inducida por la infección con ciertos microorganismos que generan reacciones inflamatorias intensas. Este mecanismo depende únicamente de la **enzima caspasa 1**, la cual no participa en el cascada de caspasas de la muerte celular apoptótica. La caspasa 1 activa las citocinas inflamatorias como IL-1 e IL-18 que median las reacciones inflamatorias intensas en el tejido circundante.
- La **necroptosis** es un mecanismo de muerte celular independiente de las caspasas que puede inducirse en diferentes tipos de células. Se inicia a través de la activación de los **receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR o receptores de muerte)** y el **mecanismo de señalización de Fas**. Si bien ocurre en condiciones reguladas, la muerte celular necroptótica se caracteriza por presentar las mismas características morfológicas que la muerte necrótica no regulada. La necrostatina I es un inhibidor específico de la necroptosis que reduce de modo significativo la lesión isquémica en los tejidos afectados.
- La **entosis** *[gr., adentro]* es una muerte celular no apoptótica programada en la cual una célula puede incorporar en forma activa una célula semejante separada de la matriz extracelular. Después de la incorporación, las células "engullidas" permanecen vivas dentro de la célula hospedadora hasta que se degrada mediante el **mecanismo lisosómico** o **se libera**. La entosis es un proceso regulado por receptores específicos del que participan las cadherinas y la formación de las uniones de anclaje intercelulares entre dos tipos celulares similares (p.ej., dentro del epitelio). Este proceso debería distinguirse del **canibalismo celular**, que es un proceso no específico observado en los tumores metastáticos que implican células cancerígenas que "comen" y matan a las células inmunitarias que se dirigen contra ellos.

SECRETARÍA DE Material de Estudio CECM Centro de Estudiantes de Ciencias Médicas