

APOPTOSIS

La apoptosis es el mecanismo por el cual se eliminan células cuando ellas son innecesarias o cuando están seriamente dañadas en su estructura y función. Por lo tanto es un mecanismo de defensa para remover elementos potencial o realmente peligrosos para el organismo, como por ejemplo linfocitos reactivos contra los propios tejidos, células neoplásicas, células infectadas por virus, etc. Pero también la apoptosis es un mecanismo normal que se expresa en múltiples condiciones fisiológicas; por ejemplo en los cambios cíclicos del endometrio o en la atrofia mamaria al cesar la lactancia.

Luego de las primeras observaciones hechas por Flemming en 1887, la apoptosis cayó en el olvido, hasta que en 1965 John Kerr¹, patólogo australiano que trabajaba sobre atrofia hepática en la Universidad de Londres volvió a llamar la atención sobre el papel de este fenómeno en algunos mecanismos normales y patológicos de los tejidos. Luego de este pequeño rebrote, el interés volvió a evaporarse por casi dos décadas, hasta que en los últimos años, comprendida su importancia en la terapéutica y en la evolución de un sinnúmero de enfermedades, la apoptosis ha pasado a ser objeto de numerosas investigaciones. Ilustra este interés los casi 5.000 artículos nuevos que aparecen cada año en MEDLINE.

Los principales genes que actúan regulando la apoptosis son el *p53* como inductor y el *bcl-2* como inhibidor². Entre sus múltiples funciones, el gen *p53* previene la replicación de células que han sufrido daño en su ADN. Para ello detiene el ciclo de proliferación celular a la espera de la reconstitución de la estructura genética normal por parte de las enzimas reparadoras. Si el daño es irreparable, induce la apoptosis, es decir induce la autoeliminación de dicha célula. Cuando una mutación inactiva el gen *p53*, las células dañadas se multiplican y las anomalías genéticas se acumulan produciéndose así diversos tipos de enfermedades. Las neoplasias son, en general, la patología que con mayor frecuencia se asocia a mutaciones del *p53*.

Por su parte el gen *bcl-2* inhibe la apoptosis inducida por una serie de agentes, tales como corticoides, agentes citostáticos, hipertermia, etc. De esta forma es también un agente mediador en los mecanismos de quimio y radioresistencia.

Otros oncogenes y genes supresores que también participan en la apoptosis como inductores son *c-myc*, *bax*, *bak*, *bad*, *bcl-xs*, *c-fos* y *c-jun*, mientras que *bcl-xl*, *mcl-1*, *c-ably* y *rb* actúan como inhibidores².

Ambos grupos de genes, inductores e inhibidores, interactúan de manera continua y contrapuesta resultando del balance de sus acciones que la célula vaya o no a la apoptosis. Tanto los inductores como los inhibidores están también comprometidos en la proliferación celular lo que indica la íntima relación entre ambos procesos. El mecanismo efector en todos o casi todos los casos son proteasas que codifican estos genes y que reciben el nombre de *caspasas*, cuyo prototipo es la enzima convertidora interleukina-1 β .

Los agentes que inhiben o inducen estos mecanismos son mostrados en las tablas 1 y 2.

La apoptosis cumple una función vital en la vigilancia inmunológica; participa en el rechazo de los trasplantes, en la enfermedad del injerto contra huésped, en la hepatitis aguda y crónica, y en la cirrosis biliar primaria, por citar algunos ejemplos.

Tabla 1. Agentes que inhiben la apoptosis

Fisiológicos	Virales	Farmacológicos
Factores de crecimiento	Adenovirus	Inhibidores de calpaina
Matriz extracelular	Baculovirus	Inhibidores de proteasa cisteina
CD40 ligand	Cowpox virus	Fenobarbital
Aminoácidos	Epstein-Barr virus	Hexaclorociclohexano
Estrógenos	African swine fever	Estrógenos
Andrógenos	Herpes	Andrógenos

Tabla 2. Agentes que inducen la apoptosis

Fisiológicos	Lesionales	Farmacológicos	Tóxicos
Factor de necrosis tumoral	Infec. virales	Cisplatino	Etanol
CD95	Infec. bacterianas	Doxorubicina	
TGF	Oncogenes	Citosina arabinoside	
Neurotransmisores	Anti-oncogenes	Mostaza nitrogenada	
Perdida de matriz	Oxidantes	Metotrexate	
Calcio	Radicales libres	Vincristina	
Corticoides	Desnutricion	Rayos gama y UV	

Tabla 3. Perspectivas terapéuticas

1. Promoción de la apoptosis (cancer, enf. autoinmunes, etc)

- Inhibición de la expresión de *bcl-2*
- Inhibidores de enzimas calcio-dependientes
- Bloqueo de la translación de *p53* mutado (bloqueo de la translación por oligonucleotidos antisense)

2. Inhibición de la apoptosis (SIDA, enf. degenerativas, etc)

- Estimuladores de la síntesis de *bcl-2* (factores de crecimiento celular, citoquinas, antioxidantes)
 - Bloqueo del receptor del Fas (por anticuerpos)
-

También se ha encontrado que enfermedades asociadas a disminución de la apoptosis son el linfoma folicular, los carcinomas con mutación de *p53*, el lupus eritematoso sistémico, la glomerulonefritis mediada por complejos inmunes y una variedad de virosis (herpes, poxvirus, adenovirus) mientras que las asociadas a un aumento de la apoptosis, son el SIDA; las enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa y degeneración cerebelosa; también los síndromes mielodisplásicos, el infarto de miocardio, los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad hepática por alcohol. Este listado se está ampliando día a día³.

El mejor conocimiento de la apoptosis y su posible manejo farmacológico abren perspectivas terapéuticas muy promisorias. Puede esperarse un tratamiento mas racional y exitoso de una gran variedad de enfermedades en las que este mecanismo está comprometido. Una lista sintética y provisional se puede ver en la tabla 3.

Dr. Alberto S. Sundblad
Servicio de Patología
Hospital Privado de Comunidad

BIBLIOGRAFIA

1. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57
2. Staunton MJ, Gaffney EF. Apoptosis. Basic concepts and potential significance in human cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:310-9
3. Cummings MC, Winterford CM, Walker NI. Apoptosis. *Am J Surg Pathol* 1997;21:88-101