

EDITORIAL

Muerte celular.

La muerte celular es un fenómeno crucial en los organismos vivos, ella puede darse como consecuencia de procesos patológicos o también como un fenómeno fisiológico dentro del proceso de organogénesis tanto en la etapa embrionaria como provocada por la necesidad de recambio celular en los tejidos adultos. Existen dos tipos de muerte celular en los seres vivos: la necrosis y la apoptosis.

La **necrosis** es la forma más conocida de morir las células y ella caracteriza a la mayoría de los procesos patológicos. El papel de las enzimas hidrolíticas y los cambios del pH celular, provocan alteraciones mitocondriales, de la síntesis proteica y del funcionamiento nuclear las cuales terminan por inducir cambios irreversibles en los tejidos. Cuando las alteraciones que llevan a la necrosis llegan a cierto límite, estos fenómenos se hacen irreversibles y entonces histológicamente se traducen en modificaciones tintoriales demostrativas de la coagulación de las proteínas. La necrosis de coagulación puede verse como cambios fibrinoides, de licuefacción o de caseosis y finalmente en una fase colicuativa el tejido tiende a transformarse en una materia líquida por efecto de las enzimas hidrolíticas. Ejemplos de este fenómeno lo constituyen la cavitación de un infarto cerebral o la formación de pus en un absceso, pero son incontables las alteraciones tisulares asociadas a la muerte celular y la necrosis. El estudio histológico de la necrosis nos presenta a las células en los tejidos como masas densas con núcleos picnóticos que sufren de cariorrexis o cariólisis; la eosinofilia es característica en las tinciones histológicas de las células hipóxicas, intoxicadas, isquémicas o en aquellas que padecen por otras noxas y puede ser una evidencia temprana de la necrosis, así también podemos ver otras células que tienden a hincharse y a balonarse hasta la fragmentación y la muerte celular⁸. El edema intracelular es producto del hinchamiento de las organelas y frecuentemente es paralelo a la disminución del fosfato de adenosina (ATP), el núcleo también muestra cambios caracterizados por la agrupación y la condensación de la cromatina mientras el nucleolo se modifica floculando; paralelamente el estudio ultraestructural de las mitocondrias muestra como ellas se van hincharse y como se condensan las

lipoproteínas entre las crestas mitocondriales pudiendo en algunas células verse grumos y depósitos intramitocondriales de fosfato de calcio^{2,8}.

Todos estos cambios descritos son bien conocidos y se consideran consecuencia de modificaciones iónicas, enzimáticas y degradativas de las células las cuales van a provocar daño en la membrana celular, uno de los puntos claves en la patogénesis de la necrosis. Los cambios de la membrana plasmática en las células que morirán por el proceso de necrosis, son después de todo bastante característicos y se conocen bien sus mecanismos, relacionados con alteraciones de la permeabilidad de las membranas por fallas estructurales del mosaico lipídico fluido, cambios estos asociados a modificaciones de las organelas celulares y del núcleo. Las alteraciones mitocondriales del metabolismo fosfolipídico y la reducción de la beta oxidación inducen la degradación de los fosfolípidos de la membrana plasmática por activación de fosfolipasas y liberación de ácido araquidónico y otros ácidos grasos; la fluidez del mosaico lipídico se alterará finalmente por la acumulación de lípidos alifáticos en la membrana plasmática.

Otro de los mecanismos de daño de la membrana plasmática que lleva a la necrosis es la producción de radicales libres de oxígeno y otros compuestos tóxicos del oxígeno, los cuales incluyen radicales hidroxilos (OH^{\cdot}), peróxido de Hidrógeno (H_2O_2) y aniones superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$)³. El daño del citoesqueleto y sus conexiones con la membrana plasmática también están relacionados con la acción de proteasas. La penetración del calcio (Ca^{2+}) a través de la membrana plasmática, la salida del mismo ión calcio desde el retículo endoplasmático y desde las mitocondrias y la salida del ión magnesio el cual también incrementa la acumulación del Ca^{2+} lleva a graves alteraciones de las organelas con la activación adicional de proteasas y de ATPasas: el consiguiente incremento del Ca^{2+} mitocondrial terminará inhibiendo la producción de ATP⁷. Los cambios en el pH celular con una tendencia a la acidosis han sido tradicionalmente asociados a la necrosis y se ha señalado que cuando el pH comienza a ascender y se tiende a la alcalosis ya la muerte celular es irreversible.

Todas las modificaciones descritas en las organelas y en la fisiología celular, asociadas a la muerte celular por necrosis, son determinadas fundamentalmente por factores extrínsecos asociados al funcionamiento de las mismas células, pero pocas veces están relacionados con una determinación genética de las células. La reciente identificación de algunas proteínas denominadas chaperoninas, genéticamente inducidas en ciertas células y la relación de estas proteínas con el efecto modulador de la muerte celular dependiente de la activación de algunos genes, es un planteamiento interesante: la posibilidad de que las chaperoninas puedan inhibir la degradación proteica introduce la existencia de un mecanismo regulador intracelular, el cual funcionaría modulando genéticamente la muerte celular⁶.

La **apoptosis** también es otra modalidad de muerte celular genéticamente programada y ella se produce en condiciones fisiológicas, como son los procesos de la embriogénesis y la diferenciación celular. Debe tenerse en cuenta que en la alteración de los sistemas metabólicos de producción de energía, es capital la reducción del contenido del trifosfato de adenosina. Por otra parte, la apoptosis puede verse también en ciertas y determinadas condiciones patológicas, como ocurre en numerosas neoplasias, infecciones virales y en situaciones relacionadas con los trasplantes y el rechazo celular⁴. Las alteraciones que caracterizan el fenómeno de la apoptosis son, la retracción citoplasmática y la condensación de la cromatina nuclear con la formación de masas fragmentadas denominadas cuerpos apoptóticos; estos cuerpos son fagocitados por las células vecinas sin que medie ningún proceso inflamatorio^{4,5}. La causa de este fenómeno es la activación de endonucleasas que fragmentan el ADN de doble cadena, hecho este que está programado genéticamente. La muerte celular programada por ciertos genes que rompen el ADN celular es de tal interés que se ha planteado la participación de este mecanismo en los fenómenos de oncogénesis⁵.

Estudios realizados en nuestro laboratorio sobre la apoptosis en las células de la sangre periférica humana, han demostrado con microscopía electrónica de transmisión y de barrido la presencia de cuerpos apoptóticos en casos de infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. La posibilidad de que este hallazgo sea secundario a los mecanismos de daño celular provocado en los linfocitos CD4 por el VIH sugiere el que pudiese existir una relación entre la apoptosis y la muerte celular inducida en las células con receptores CD4 por el VIH con la consiguiente destrucción masiva de estas células por el virus. Creemos que estos hallazgos deben tenerse en cuenta como un área de estudio para entender mejor la acción patógena del VIH en los pacientes que desarrollarán el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Estudios sobre estos fenómenos aplicando técnicas de biología molecular se llevan adelante en nuestra institución y sus resultados serán próximamente motivo de una publicación más detallada.

Jorge García Tamayo

- 1- CALEIRAS E., GARCIA TAMAYO J.E., GARCIA S. de: Evidencias de apoptosis en sangre periférica de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH I). Memorias 1er Congreso Atlántico de Microscopía Electrónica 198-199, 1992.
- 2- FARBER J.L.: Biology of disease: Membrane injury and calcium homeostasis in the pathogenesis of coagulative necrosis. Lab Invest 47:114-123, 1982.

- 3- FARBER J.L., KYLE M.E., COLEMAN J.B.: Biology of disease: The mechanisms of cell injury by activated oxygen species. *Lab Invest* 22:1035-1047, 1990.
- 4- GERSCHENSON L.E., ROTELLO R.J.: Apoptosis: a different type of cell death. *FASEB J* 6:2450-2455, 1992.
- 5- KERR J.F.R., WYLLIE H.A., CURIE A.R.: Apoptosis: a biologic phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26:239-257, 1972.
- 6- MARTIN N., HORWICH A.L., ULRICH HART L.F.: Prevention of protein denaturation under heat stress by the chaperonin Hsp 60. *Science* 256:995-998, 1992.
- 7- MORRIS A.C., HOGLER H.K., WILLERSON J.T., BUJA L.M.: Relationship between calcium loading and impaired energy metabolism during Na^+ , K^+ pump inhibition and metabolic inhibition in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 83:1876-1687, 1989.
- 8- TRUMP B.F., VALIGORSKY J.M. DEES J.H.: Cellular change in human disease: a new method of pathological analysis. *Human Path* 4:89-109, 1973.