

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

APOPTOSIS: UN NUEVO RUMBO PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Myriam Bravo de Insuasty *

INTRODUCCIÓN

En condiciones normales un promedio diario de 70 millones de células son eliminadas del cuerpo humano; defectos en su erradicación pueden acumular lesiones genéticas al interior de la célula llevándola a inestabilidad genómica, incapacidad para responder a estímulos del sistema inmune y a quimioresistencia. En un organismo sano existe un delicado equilibrio entre la proliferación y la muerte celular. La pérdida de este equilibrio está relacionada con un sinnúmero de enfermedades como el cáncer, procesos degenerativos, estados de autoinmunidad, nefropatías, infecciones virales, el SIDA, etc; ahora conocemos que en la génesis de esas patologías, con frecuencia, el mecanismo que se encuentra alterado, es el de la muerte celular.

Hasta hace sólo una década todos los esfuerzos de la comunidad científica estaban orientados a develar los secretos del ciclo celular, en tanto que por falta de comprensión, se había dejado a un lado la investigación de los mecanismos que rigen la muerte celular fisiológica, también denominada suicidio celular o apoptosis. En los años 80 se empieza a tener una idea clara de la importancia de conocer los mecanismos que entraña este proceso y desde entonces la comprensión científica de la regulación de la muerte celular rápidamente empezó a avanzar y actualmente constituye el mayor campo de investigación biomédica.

El término apoptosis fue propuesto por Wyllie y Currie en 1972, para reemplazar el de "necrosis por encogimiento" planteado por Jhon Kerr en 1962. Sin embargo, hace más de un siglo ya estaba descrito, pues Virchow en 1858, anota que existe un tipo de muerte celular diferente a la necrosis y lo describe con el nombre de "necrobiosis: proceso en el cual la célula se encoge y después se esfuma", a la fecha el concepto aunque con otro nombre, tiene toda su vigencia. En 1885 Walther Flemming fue el primero que dibujó lo que hoy en día se reconoce morfológicamente como apoptosis y le dio el nombre de "cromatolisis".

Intensas investigaciones han revelado que todas las células animales están provistas de maquinaria genética que les permite cometer suicidio. Bajo condiciones fisiológicas especiales, daño o envejecimiento, la célula se sacrifica a sí misma a través de apoptosis.

Mucho de lo que actualmente se conoce sobre los mecanismos genéticos y moleculares de la apoptosis es el resultado del trabajo realizado en un nemátodo denominado *Caenorhabditis elegans*; en este gusano, genes específicos son activados para eliminar 131 células y dejar 959, que son las que constituyen al nemátodo adulto. Los estudios genéticos demostraron una estrecha relación entre estos genes y los genes humanos que participan en la apoptosis;

* Médica Patóloga, Profesora Asociada, Departamento de Patología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

en general dicho proceso biológico es similar en todos los mamíferos. (1,2,3,4,5,6,7)

APOPTOSIS: MUERTE CELULAR PROGRAMADA

DEFINICIÓN: La apoptosis es un tipo de muerte celular genéticamente programada que permite la desintegración ordenada de las células después de que han cumplido su función biológica. Es un proceso necesario para mantener la homeostasis de los organismos ya que el balance de la población celular no sólo depende de la proliferación sino también del control de la muerte celular. La apoptosis se activa cuando desaparecen las señales de supervivencia en la célula, mecanismo útil, porque previene la persistencia de células dañadas y mantiene un número constante de células. (1,2,6,8,9)

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LA APOPTOSIS

- Disminución del volumen de la célula por contracción del citoesqueleto
- Picnosis: Condensación y degradación de la cromatina
- Cariorrhexis: Fragmentación del núcleo
- Formación de vesículas y cuerpos apoptóticos intracitoplasmáticos
- Ruptura de la membrana celular que culmina con la liberación de cuerpos apoptóticos.

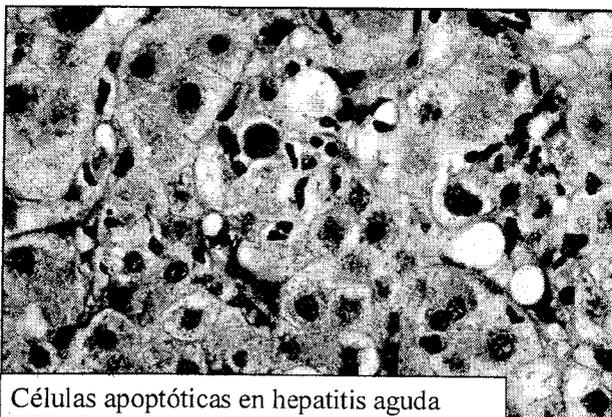


Figura 1

Uno de los rasgos característicos de la hepatitis viral es la muerte celular por apoptosis, el hepatocito apoptótico es pequeño, con citoplasma intensamente eosinófilo, el núcleo puede presentar picnosis, fragmentación o desaparición.

PROCESOS FISIOLÓGICOS EN LOS QUE PARTICIPA LA APOPTOSIS:

- *Embriogénesis:* Participa en la implantación, organogénesis, involución de tejidos.
- *Involución de órganos hormonodependientes en el adulto:* Involución uterina posparto, involución de la mama después de la lactancia, descamación endometrial del ciclo menstrual, atrofia de ovario en la menopausia, etc.
- *Recambio en poblaciones celulares en proliferación.* El reemplazo permanente de los epitelios: epidermis, epitelio respiratorio, intestinal, genitourinario se realiza mediante apoptosis.

PROCESOS PATOLÓGICOS EN LOS QUE PARTICIPA LA APOPTOSIS:

- Pérdida de los mecanismos de control de la muerte celular en tumores.
- Muerte de PMNN durante un proceso inflamatorio agudo
- Muerte celular inducida por linfocitos T citotóxicos (5).
- Atrofia de órganos ocasionada por obstrucción de conductos
- Muerte celular por infecciones virales que incrementan la tasa apoptótica. Ejemplos: SIDA, hepatitis viral. (1,10,11)
- Bloqueo de mecanismos proapoptóticos. Ejemplos: Herpes virus, virus de papiloma humano. (10)
- *Muerte celular producida por estímulos nocivos a bajas dosis:* calor, radiación, tóxicos, fármacos anticancerígenos. Estos agentes a altas dosis causan muerte celular por necrosis.
- Muerte de células endoteliales y células de músculo liso vasculares por liberación de radicales libres de oxígeno. (11)
- Muerte de células endoteliales por hipoxia. (12)
- Muerte de células endoteliales en la destrucción del parénquima pulmonar en el enfisema relacionado con consumo de cigarrillo. (13)
- Muerte celular en enfermedades autoinmunes. En algunas enfermedades de éste género se ha observado un defecto en un paso de la cascada apoptótica, que puede ser generado por señales equívocas de factores de crecimiento o de linfocitos T. (4,5)

DIFERENCIA ENTRE NECROSIS Y APOPTOSIS

Difieren profundamente. La necrosis es un fenómeno pasivo no selectivo; es un insulto "tóxico" para la célula, en la que ésta tempranamente presenta ruptura y pérdida de la función de la membrana citoplasmática, con liberación de enzimas lisosomales las cuales desencadenan localmente un proceso inflamatorio importante que daña indistintamente los diversos tipos celulares que se encuentren en el área afectada. La apoptosis es un proceso normal, genéticamente controlado, activo dependiente de energía (ATP) y altamente selectivo; existen diferentes mecanismos o vías de activación que actúan sobre grupos celulares específicos. Esto explica que sólo actúe sobre una línea celular determinada, sin afectación de otros tipos de células circundantes. En la apoptosis hay preservación de la integridad de la membrana citoplasmática hasta las últimas fases, las organelas y los fragmentos nucleares se encuentran totalmente aislados dentro de los cuerpos apoptóticos. Cuando finalmente la membrana citoplasmática se rompe, éstos son liberados y rápidamente fagocitados, sin el riesgo de escape de los contenidos intracelulares potencialmente dañinos para el microambiente que la rodea. (5,6,7,8)

ETAPAS DE LA APOPTOSIS

La apoptosis tiene una secuencia de etapas reguladas que llevan a la eliminación de la célula blanco. **Cuadro 1**

PRIMERA ETAPA: INDUCCIÓN DE APOPTOSIS

Mecanismos Internos

Las células tienen la capacidad genética de inducirse suicidio celular espontáneamente por mecanismos no claramente establecidos.

Mecanismos Externos

Diferentes estímulos pueden generar señales inductoras de apoptosis ya sea a través de proteínas transmembrana o por acción directa al interior de la célula; este último mecanismo es utilizado para eliminar células con alteraciones que pueden llevar a pérdida del control de proliferación celular.

Los agentes inductores se clasifican en 4 grupos:

1. Agentes lesivos como radiaciones ionizantes, toxinas, radicales libres. Actúan directamente sobre la célula

generando señales que inducen pérdida del potencial de membrana mitocondrial. (Ver glosario)

2. Proteínas denominadas ligandos de muerte como el Factor de Necrosis Tumoral (FNT), la proteína FAS-ligando y el ligando TRAIL, actúan a través de receptores transmembrana. (Ver glosario)
3. Hormonas y factores de crecimiento. Su disminución o privación inhiben estímulos proliferativos y favorecen la apoptosis. Actúan a través de receptores transmembrana.
4. Linfocitos T citotóxicos: Tiene dos mecanismos a través de receptores transmembrana y por acción directa. (3,6,7,8,14,15)

Receptores que participan en la vía de señalización de la Apoptosis:

Los receptores transmembrana (también llamados receptores de muerte), que participan en la activación de programas de muerte celular son:

- **RFNT:** Receptor para FNT
- **CD95** también llamada **FAS/Apo 1:** Receptor para proteína FAS-ligando (3, 6,7,8) (Ver Glosario)

SEGUNDA ETAPA: ACTIVACIÓN DE SEÑALES INTRACELULARES

Las señales de apoptosis generadas por los mecanismos de inducción, ya sean internos o externos actúan sobre moléculas reguladoras o sobre objetivos intracelulares que a su vez, ligan y activan unas proteasas denominadas caspasas, normalmente ubicadas en el citoplasma en forma inactiva como proenzimas. Las caspasas tienen un papel crítico en la ejecución del programa de apoptosis. (Ver glosario)

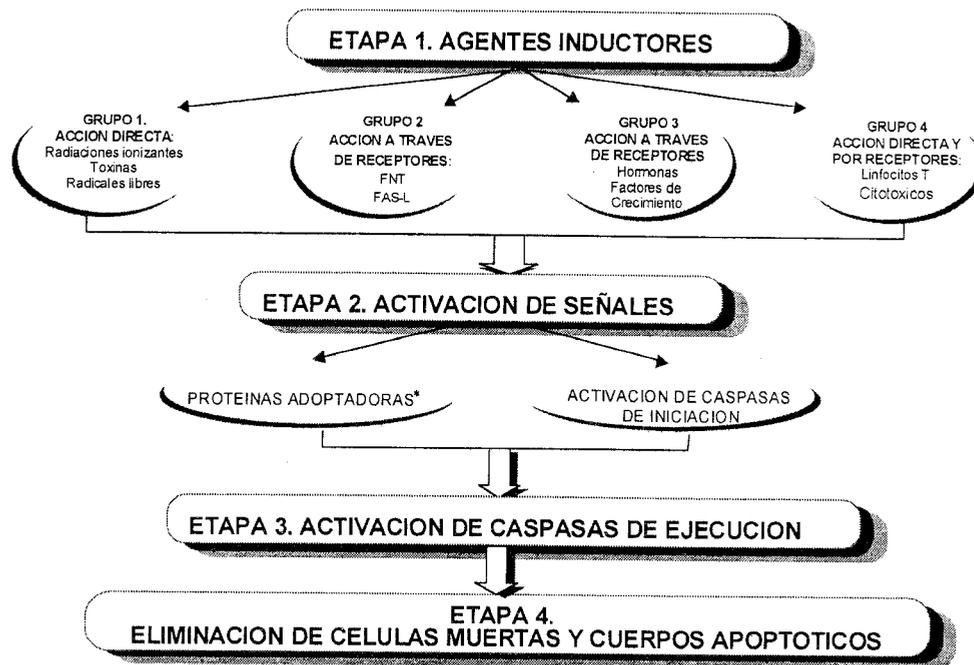
Las moléculas reguladoras encargadas de conectar las señales de muerte con el programa de ejecución tienen la capacidad de interrumpir el proceso o permitir que se produzca la apoptosis. Dichas proteínas son importantes porque determinan la vida o la muerte de grupos celulares implicados en procesos biológicos vitales y pueden influir en la evolución de las enfermedades. Las moléculas que participan en la segunda etapa son:

1. Proteínas adaptadoras. Son proteínas activadoras de proteasas:

- a. **FADD** (*Protein FAS Associated Death Domain: Proteína asociada a FAS con dominio letal*). También llamada proteína con región de muerte asociada a FAS. Interviene

Cuadro 1

ETAPAS DE LA APOPTOSIS



* FADD, APAF

cuando la inducción se hace a través de receptores transmembrana.

b. **APAF-1** (Apoptotic Protease Activating Factor: Factor proapoptótico activador de proteasa). Interviene cuando la inducción se hace a través de alteración de la función mitocondrial. (16)

2. Proteínas de la familia Bcl-2. Son proteínas antiapoptóticas; pueden suprimir la apoptosis de dos maneras:

a. Por acción directa sobre las mitocondrias, impide la transición de permeabilidad mitocondrial e inhibe directamente la liberación de citocromo C. (ver glosario)

b. Interactuando con otras proteínas **Bax** y **Bad**, también miembros de la familia Bcl-2, que tienen actividad proapoptótica; en este caso la muerte celular dependerá de la actividad que predomine. Bax y Bad generan señales que afectan la función mitocondrial, iniciando la transición de permeabilidad mitocondrial, con liberación de citocromo C

al citoplasma, lo cual antecede a los cambios morfológicos de la apoptosis. (1,6,7,16,17)

Los mecanismos de activación de señales mejor estudiados son:

- Activación a través de receptores transmembrana con participación de la proteína FADD. Este mecanismo es responsable de los fenómenos de apoptosis relacionados con los procesos inmunes, eliminación de células neoplásicas o infectadas por virus. El CD95 cambia su estructura molecular cuando se une a la proteína FAS-ligando lo cual le permite acoplarse a FADD formando un complejo molecular que activa caspasas de iniciación 8. (ver glosario) Figura 2
- Activación a través de la mitocondria, con participación de la proteína APAF-1. Este mecanismo es importante en los procesos inductores que lesionan la permeabilidad mitocondrial con salida del citocromo C, el cual activa a APAF-1 y ésta a su vez activa la caspasa de iniciación 9. (6,8,16) Figura 3 El objetivo final de la segunda etapa es activar caspasas de iniciación.

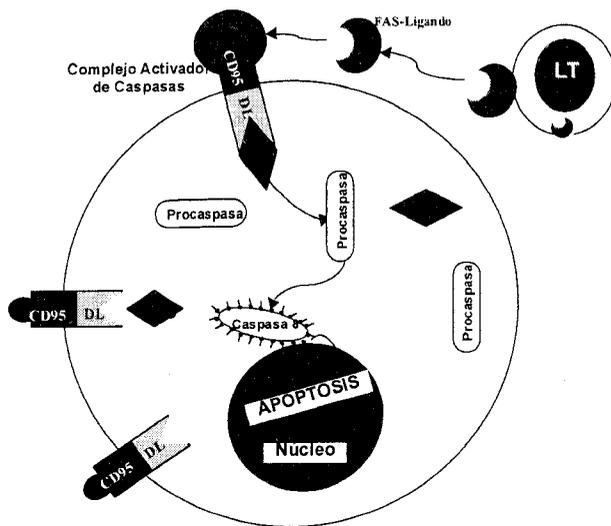


FIGURA 2 Vía de la apoptosis a través de receptores. La proteína FAS-ligando liberada por Linfocitos T citotóxicos se liga al dominio letal de CD95 quien a su vez integra a FADD y este complejo activa la Caspasa 8 que inicia el proceso de ejecución, con destrucción de la célula.
DL: Dominio letal de CD95

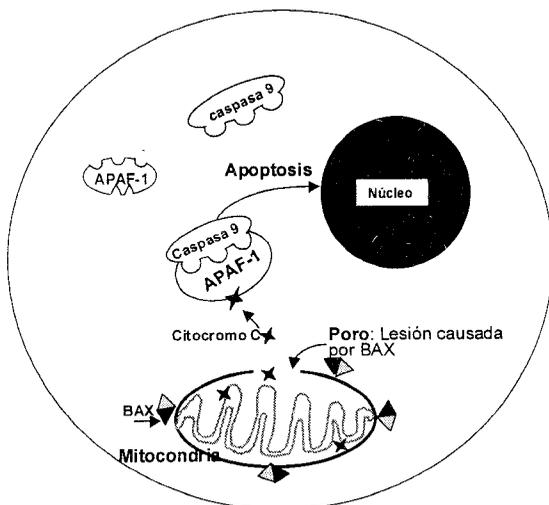


FIGURA 3 Función de la mitocondria en el desarrollo de la apoptosis. Por acción de moléculas proapoptóticas **BAX** (de la familia Bcl_2) que alteran la integridad de la membrana mitocondrial se produce el escape de moléculas de citocromo C, las cuales activan a Apaf-1 y esta a su vez a las procaspasas 9 quienes inician el proceso de ejecución.

TERCERA ETAPA: DE EJECUCIÓN

Esta fase es la vía final común de la apoptosis. Las caspasas de iniciación activan caspasas de ejecución. Independiente del mecanismo y del agente que la haya generado, una vez se activan las caspasas de ejecución se pone en marcha el programa de muerte a través de una activación rápida y secuencial de proteasas y endonucleasas citoplasmáticas que fragmentan las proteínas del citoesqueleto y de la matriz nuclear con destrucción de las enzimas implicadas en la transcripción, replicación y reparación del ADN. (5,6,8)

Otros mecanismos que estimulan y facilitan el proceso de apoptosis:

1. Los linfocitos T citotóxicos activan directamente las caspasas de ejecución e inician la cascada proteolítica. Mecanismo: Secreta perforinas que forman poros en la célula atacada y a través de ellos introduce una proteasa de serina denominada Granzima B, que activa diversas caspasas de ejecución. El linfocito T también puede liberar proteína FAS-ligando e inducir la muerte celular mediante la unión a CD95 conformando un complejo que activa caspasas de iniciación. (3)
2. Además de la función crítica de la mitocondria, otro factor importante que participa en el proceso de apoptosis es el Oxido Nítrico (NO) por ser regulador directo de la cascada de apoptosis; su función es la denitrocilación de un sitio activo de las procaspasas. (6)
3. Lesión del ADN (Estrés genotóxico): Cuando hay lesión del ADN el Gen P53 codifica el aumento de la proteína P53, la cual se acumula, detiene el ciclo celular e induce la reparación, si ésta no puede llevarse a cabo, la P53 desencadena la apoptosis. (8)

Características bioquímicas de la tercera etapa:

- Fragmentación de las proteínas: La hidrólisis de las proteínas del citoesqueleto y del núcleo es una característica específica de la apoptosis iniciada por el grupo de caspasas de ejecución.
- Fragmentación del ADN: Los productos de la fragmentación del ADN son de tamaño regular y bicatenarios. Inicialmente se creyó que este patrón era característico de apoptosis pero ahora se sabe que también puede observarse en necrosis.
- Formación de enlaces cruzados de las proteínas: Se desencadena una intensa formación de enlaces cruzados covalentes entre los fragmentos proteicos por activación de una enzima transglutaminasa. De esta forma la proteína citoplasmática fragmentada se con-

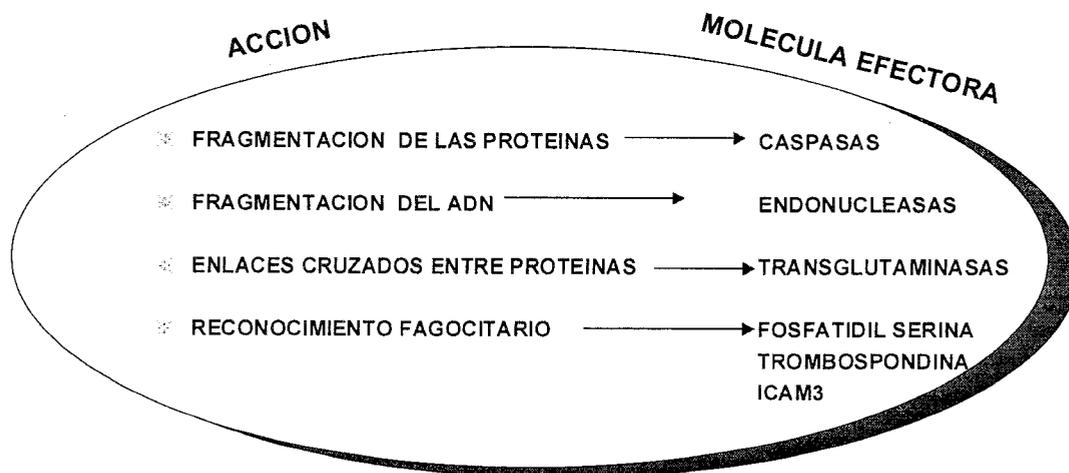
vierte en una cubierta altamente resistente que rodea fragmentos nucleares y organelas citoplasmáticas, éstas últimas no han sufrido degradación y se encuentran intactas. Las masas densas de proteína y su contenido se van marginando hacia la membrana citoplasmática, que todavía se encuentra preservada, formando inicialmente yemas citoplasmáticas, cuando la membrana citoplasmática se fragmenta los cuerpos apoptóticos son liberados. Cuadro 2

CUARTA ETAPA: ELIMINACIÓN DE LAS CÉLULAS MUERTAS Y DE CUERPOS APOPTÓTICOS

Los fragmentos apoptóticos tienen marcadores de superficie (ligandos para receptores de células fagocíticas) lo que permite el rápido reconocimiento por células adyacentes o fagocitos, siendo fácilmente eliminadas. Este es un proceso de alta eficiencia porque la célula desaparece sin dejar huella y en ausencia de inflamación. El fenómeno apoptótico es extremadamente rápido, cursan aproximadamente 1 a 2 horas entre la iniciación del proceso y la desaparición de la célula, esto explica porque en las preparaciones histológicas se visualizan muy ocasionalmente células en apoptosis o cuerpos apoptóticos. (6,7,8)

Cuadro 2

CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LA APOPTOSIS



Interacción entre receptores de células apoptóticas y de células fagocíticas.

El mecanismo de reconocimiento de la célula apoptótica para la fagocitosis no está claramente establecido y es probable que se haga en una etapa temprana porque los cuerpos apoptóticos maduros son muy escasos. Se han identificado varias moléculas, sobre la superficie de las células apoptóticas y de los macrófagos, que se consideran importantes mediadores del proceso. En la superficie del macrófago hay receptores de vitronectina, receptores CD36 y CD14. En la célula apoptótica y en cuerpos apoptóticos se observa fosfolípidos aniónicos, ICAM₃ (moléculas de adhesión intracelular) y fosfatidil serina (PS). Las ICAM₃ hacen enlace con el CD14, la PS con receptores de vitronectina y con CD36 que se ligan a través de un puente de trombospondina. (Ver glosario). Las moléculas de PS que normalmente se encuentran en la parte interna de la membrana celular, durante el proceso de apoptosis se desplazan tempranamente desde el interior de la membrana citoplasmática y se externalizan sin que se altere la permeabilidad de la membrana. (6,8,18,19,20) **Figura 4.**

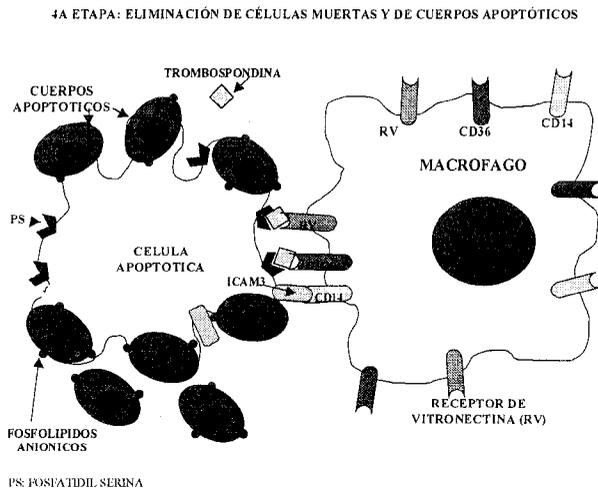


Figura 4. Etapa 4. La rápida desaparición de las células apoptóticas y la escasa frecuencia con que los cuerpos apoptóticos son visualizados se explica por que existe una fuerte afinidad entre los receptores de las células en apoptosis y los receptores de las células fagocíticas.

GENÉTICA MOLECULAR

Aunque se presume que hay muchos genes moduladores de apoptosis, el progreso de la biología molecular permitió conocer la función particular de algunos genes que codifican síntesis de proteínas y que regulan el proceso de apoptosis:

- Gen Bcl-2: Gen antiapoptótico que puede sobreexpresarse como resultado de translocaciones cromosómicas. Se encuentra mutado en cáncer de mama, leucemias y linfomas.
- Gen P53: Gen inductor de apoptosis en células con lesiones cromosómicas, cuando fallan los mecanismos de reparación.
- Gen c-Myc: Dependiendo del ambiente que lo rodee puede inducir proliferación o apoptosis. Cuando la proteína P53 es funcional, c-Myc induce apoptosis, pero cuando P53 es ausente o defectuoso, estimula proliferación celular (6,8,10)

BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR

El mayor conocimiento de estos procesos se ha obtenido utilizando técnicas bioquímicas, de biología molecular y celular aplicados a cultivos celulares. La prueba de oro para

identificar apoptosis es la microscopía electrónica que nos permite identificar los cambios estructurales típicos.

Otras pruebas permiten hacer cuantificación de apoptosis por análisis electroforético del ADN. En algunas circunstancias también se puede utilizar citometría de flujo y reacción en cadena de polimerasa.

Estudios recientes en pacientes con infarto de miocardio, que han sido reperfundidos, reportan la aplicación de técnicas imagenológicas especializadas para la visualización de áreas apoptóticas, utilizando annexina-V marcada con Tecnecio99, la annexina-V (Ver glosario) tiene gran afinidad por la fosfatidil serina. (17,18,19)

IMPLICACIONES DE LA APOPTOSIS EN LA ENFERMEDAD Y SU APLICACIÓN TERAPEUTICA

A pesar de los avances logrados, aun se conoce poco sobre el sistema extremadamente complejo de la apoptosis. Su manipulación puede ser de gran beneficio en el manejo de las enfermedades en el futuro. A continuación se enumeran algunas de las aplicaciones.

1. Inducción de apoptosis en células malignas. Muchas células tumorales tienen defectos en el mecanismo de inducción (Fase 1) de la apoptosis, pero tienen intacto su sistema de ejecución, por lo tanto podría inducirse la muerte de dichas células si se genera una señal apoptótica efectiva. (2,6,20)
2. Control del envejecimiento prematuro y de los desórdenes neurodegenerativos con prevención o retardo de la apoptosis. (2,3)
3. Regulación de las enfermedades autoinmunes y procesos inflamatorios. Inducir apoptosis y fagocitosis para suprimir una respuesta inflamatoria indeseable y persistente. (2,5)
4. Tratamiento en el rechazo de trasplantes. Prevención de apoptosis en las células de parénquima trasplantado e inducción de apoptosis en las células del sistema inmune.
5. Regulación de procesos reparativos. Inducción de apoptosis para disminuir actividad fibroblástica y controlar así la cicatrización hipertrófica y la formación de queloides.
6. Los agentes radio y quimioterapéuticos generalmente inducen apoptosis utilizando la vía P53, no obstante más del 50% de los tumores humanos, incluidos el melanoma, el cáncer de pulmón y colon, carecen de

P53 funcional, por lo tanto estos pacientes tienen baja capacidad para responder a la quimio y a la radioterapia. Con base en estos conocimientos, se buscan nuevas terapias antitumorales. Se está investigando, entre otras, el potencial proapoptótico de algunas proteínas virales que han demostrado, experimentalmente, ser capaces de cambiar la función antiapoptótica de la proteína Bcl-2. (1,2,6,21)

7. Prevención de enfermedades vasculares. (11)

El potencial terapéutico en todos los escenarios es teóricamente posible y ya existen investigaciones que sugieren efectos benéficos a corto plazo. En todo el mundo se está impulsando vigorosamente el estudio de la modulación de la apoptosis en la terapéutica génica y no génica, pero aún falta mucho por conocer sobre los mecanismos que la rigen para poder ofrecer soluciones en enfermedades donde la disregulación de la muerte celular está implicada; por ahora existe el pleno convencimiento que lograr el control de inhibición o estimulación de las vías de la apoptosis tendrá drásticos cambios en la terapia del cáncer, de las enfermedades autoinmunes y de la mayoría de las enfermedades. (1,2,22)

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Pérdida del Potencial de Membrana Mitocondrial

Un evento común que ocurre en el proceso de apoptosis es la alteración de la función mitocondrial, que modifica la habilidad de la célula para mantener un apropiado balance oxidante-antioxidante. La proteína antiapoptótica Bcl-2 forma poros iónicos que permiten una homeostasis electroquímica en esta organela, a la inversa la proteína proapoptótica Bax (también de la familia Bcl-2), puede interferir con la formación de estos canales. La alteración del potencial de membrana mitocondrial es un signo temprano de apoptosis ya que induce escape de citocromo C y otros contenidos mitocondriales al citoplasma lo cual activa al sistema de caspasas.

Citocromo C

Constituye un componente integral soluble de la cadena respiratoria, se localiza entre las membranas mitocondriales interna y externa.

Factor de Necrosis Tumoral (Fnt)

Es una superfamilia molecular que tiene al menos 19 miembros. Es una citocina pleiotropica que participa en apoptosis, proliferación celular, inmunomodulación, inflamación, replicación viral, alergia, artritis, choque séptico, resistencia a la insulina, enfermedades autoinmunes y otras condiciones patológicas Su papel más importante lo desempeña en la modulación de la supervivencia y la apoptosis de muchas líneas celulares.

Proteína Fas-Ligando

Es una citocina tipo membrana que pertenece a la familia de FNT, es expresada por los linfocitos T activados, producida y liberada por los linfocitos T citotóxicos; participa en los fenómenos de apoptosis relacionados con procesos inmunes. Por ejemplo, cuando hay que eliminar una célula infectada por un virus o con transformación maligna.

Trail (TFN-related apoptosis –inducing ligands).

Ligandos que inducen apoptosis relacionados con el factor de necrosis tumoral. También es una proteína que pertenece a la familia de FNT. Inicialmente se creyó que tenía acción exclusivamente sobre células tumorales pero investigaciones posteriores demostraron que cultivos celulares normales también eran susceptibles a TRAIL.

Receptor para FNT (RFNT)

La familia de los RFNT comprende miembros que se unen a FNT y a otras citocinas. Algunos inician apoptosis, otros proliferación celular y otros ambos procesos.

Receptor Cd95 (Proteína FASO FASs/APO-1)

Pertenece a la familia de los receptores para factores de necrosis tumoral (RFNT), constituida por dos porciones una extracelular que se une a una molécula liberada por linfocitos llamada Fas ligando (FAS-L) y una porción intracelular denominada dominio letal.

Caspasas

Son proteasas de cisteína capaces de fragmentar las proteínas en una secuencia específica; su nombre se basó en dos propiedades catalíticas que poseen estas enzimas; la "C" hace relación al mecanismo de proteasa de cisteína y el término "aspasa" hace referencia a su capacidad exclusiva para fragmentar residuos de ácido aspártico. Las caspasas son una familia de enzimas que se encuentran en el citoplasma como proenzimas inactivas. A la fecha se conocen 14 miembros. Modulan muchos eventos celulares de la vía de la apoptosis, su función es producir una cascada proteolítica, al interior de la célula, que finaliza con la muerte celular. Según su función se dividen en 2 grupos:

Caspasas de Iniciación

Pertenecen a este grupo la caspasa 8 la cual es activada por FADD y la caspasa 9 que es activada por APAF-1, su función es activar a las caspasas de ejecución.

Caspasas de Ejecución

Inician directamente la cascada proteolítica.

La Trombospondina

Es una familia de glucoproteínas adhesivas, constituyente normal de la matriz extracelular. Tiene múltiples funciones, entre otras, inhibir la angiogénesis y participar en el reconocimiento fagocitario de las células apoptóticas y de los cuerpos apoptóticos.

Anexina-V.

Es una proteína difusamente distribuida en las células miocárdicas, normalmente se encuentra en el sarcolema, túbulos-T y disco intercalar de los miocitos, también en el citoplasma de fibroblastos y de células endoteliales. En la falla cardíaca, por mecanismos aún no claros, se altera su comportamiento y grandes cantidades de ella son trasladadas al tejido intersticial. En individuos normales en el plasma se encuentran concentraciones promedio de anexina-V de 1.7 ng/mL y su concentración se aumenta diez veces en el infarto agudo de miocardio. La anexina-V juega un papel importante en la fisiología de la célula que incluye control de la permeabilidad de la membrana celular al calcio y actividad antiapoptótica.

BIBLIOGRAFÍA

1. **MacFarland H.** Apoptosis. American Society of Health-System Pharmacists-34th Annual Midyear Clinical Meeting. Dec. 1999; Orlando, Fla.

2. **Miller M.** Telling cells to die: Apoptosis research takes off. *Journal of the National Cancer Institute.* 2000; 92: 793-794
3. **Ryken T, Frankel B, Longo S, Sibenthaler Z.** Interaction of fas and fas ligand in a Rat 36b10 Glioma Model. *Neurosurg Focus.* 2000; 8(4)
4. **Van Venrooy W.** Apoptosis and Inflammation. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2000; 59: 597-598
5. **Bretz J, Arscott P, Baker J.** Role of Apoptosis in Autoimmune Thyroid Disease. The McGrawHill Companies, Inc. 2000.
6. **Afford S, Randhawa S.** Apoptosis. *Journal of Clinical Pathology.* 2000; 53: 55-62
7. **Amore A, Coppo R.** Role of apoptosis in pathogenesis and progression of renal diseases. *Nefron.* 2000; 86: 99-107
8. **Cotran R, Kumar V, Collins T.** Patología celular: Lesión y muerte celular. En: Patología estructural y funcional. Madrid, Editorial McGraw-Hill. Interamericana 6ª Edición. 1999; 1-31
9. **Restrepo S.** Lesión y muerte celular. En: Ciencias Básicas de Medicina. Patología. Medellín, CIB 1ª edición; 2000: 37-40
10. **Noteborn M.** New Orleans Meeting Reviews: Apoptosis. EMS, 200: pag.12
11. **Kikobad I.** Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: A review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circulation Research.* 2000; 87: 179-185
12. **Hidetsugu M, Ryuichi M, Toshie N, Motokuni A.** Hipoxia-induced endothelial apoptosis through nuclear factor ((kappa) B) (NF-(kappa)B)-mediated bcl-2 suppression. *Circulation Research.* 2000; 86: 974-985
13. **Tuder RM, Wood K, Taraseviciene, Flores S C.** Cigarette smoke extract decreases the expression of vascular endothelial growth factor by cultured cells and triggers apoptosis of pulmonary endothelial cells. *Chest.* 2000; 117:241-242
14. **Bharat A.** Tumour necrosis factors receptor associated signalling molecules and their role in activation of apoptosis, JNK and NF-(kappa)B). *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2000; 59: 16-27.
15. **Nitsch R, Bechmann I, Deisz R, Haas D.** Human brain-cell death induced by tumour-necrosis-factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). *The Lancet.* 2000; 356: 827-828
16. **Budihardjo I, Oliver H, Lutter M, Luo X.** Biochemical Pathways of caspase activation during apoptosis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1999; 15: 269-290
17. **Fortuno M, Zalba G, Ravassa S, D'Elom E, Beaumont A.** p53-mediated upregulation of BAX gene transcription is not involved in Bax- (alpha) protein overexpression in the left ventricle of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1999; 33: 1348-1354
18. **Hofstra L, Han Liem I, Dumont E, Boersma H.** Visualization of cell death in vivo patients with acute myocardial infarction. *The Lancet.* 2000; 356: 209-212
19. **Strauss W, Narula J, Blankenberg F.** Radioimaging to identify myocardial cell death and probably injury. *The Lancet.* 2000; 356: 180-181
20. **Keefe D, Brealey J, Goland G, Cummins A.** Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans. *Gut.* 2000; 47: 632-638
21. **Mastroianni C, Mengoni F, Lichtner M, D'Agostino C.** Ex vivo and in vitro effect of human immunodeficiency virus protease inhibitors on neutrophil apoptosis. *The Journal of Infectious Diseases.* 2000; 182: 1536-1541
22. **Israel K, Weiping Yu, Sanders B, Kline K, Vitamin E** succinate Induces Apoptosis in Human Prostate Cancer Cells: Role for Fas in Vitamin E Succinate-Triggered Apoptosis. *Nutrition And Cancer.* 2000; 36: 90-100

Correspondencia:

E-mail: myriambravo@hotmail.com