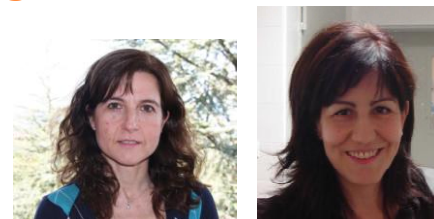


SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Apoptosis: una forma controlada de muerte celular



Almudena Porrás e Isabel Marzo

Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular II. Universidad Complutense de Madrid / Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza

Biografías

Almudena Porrás se licenció en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid (UCM), y realizó el doctorado en esa misma Universidad (Departamento de Bioquímica, Facultad de Farmacia). Desde 2001 es Profesora Titular y dirige un grupo de investigación centrado en el estudio del papel de p38 MAPK en la regulación de distintos procesos celulares tales como apoptosis, adhesión, migración y sus interacciones funcionales con C3G. Desde 2008 es Secretaria académica del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II de la UCM.

Isabel Marzo obtuvo el doctorado en Ciencias Químicas por la Universidad de Zaragoza en 1996. En el año 2000 se incorporó a la Universidad de Zaragoza, formando parte desde entonces del grupo "Apoptosis, Inmunidad y Cáncer". Actualmente su trabajo se centra por un lado en los mecanismos de muerte celular inducida por fármacos antitumorales y por otro en las interacciones entre proteínas de la familia Bcl-2. Desde el año 2008 es Profesora Titular. También es coordinadora del grupo de Apoptosis de la SEBBM.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

La muerte celular por apoptosis juega un papel crucial en el desarrollo y en la homeostasis de los tejidos. Este proceso se lleva a cabo mediante la permeabilización mitocondrial y la activación de caspasas. La condensación de la cromatina y la fragmentación del ADN son características clave de las células apoptóticas, que son finalmente eliminadas por los fagocitos. La desregulación de la apoptosis puede contribuir a patologías tales como cáncer o enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas.

Summary

Apoptotic cell death plays a crucial role in development and tissue homeostasis. This process is driven by mitochondrial permeabilization and activation of caspases. Chromatin condensation and DNA fragmentation are key features of apoptotic cells, which are finally eliminated by phagocytes. Deregulation of apoptosis can contribute to pathologies such as cancer, autoimmune or neurodegenerative diseases.

Características generales de la apoptosis:

La apoptosis es un tipo de muerte celular que usan los organismos multicelulares para eliminar células dañadas o no necesarias de una forma perfectamente controlada que

minimiza el daño de las células vecinas. Los restos celulares resultantes, que están siempre rodeados de membrana plasmática, son eliminados mediante fagocitosis, evitando la inflamación en esa zona. La célula que muere por apoptosis sufre una serie de cambios morfológicos, reduciéndose su volumen. La membrana se altera y aparecen protuberancias ("blebbing"), el citoplasma y los orgánulos celulares se condensan y se liberan factores del interior de la mitocondria que promueven la muerte.

Apoptosis en el desarrollo. Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2002:

La apoptosis juega un papel esencial en el desarrollo embrionario, especialmente en el desarrollo del sistema nervioso, donde el número de neuronas depende de la eliminación de muchas células mediante este proceso. También se eliminan por apoptosis las células de las regiones interdigitales para dar lugar a los dedos. Sydney Brenner, John Sulston y Robert Horvitz recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 2002 por sus estudios en el gusano *Caenorhabditis elegans*, en donde por primera vez identificaron un proceso de muerte celular programada (apoptosis), esencial para su desarrollo, por el que se elimina un número definido de células producidas inicialmente en exceso.

Mediante estudios en mutantes de estos gusanos, se identificaron los genes necesarios para este proceso y posteriormente se han encontrado sus homólogos en humanos.

La desregulación de la apoptosis y las enfermedades:

En el organismo adulto la apoptosis resulta esencial para mantener la homeostasis de los tejidos ya que elimina células excedentarias o células dañadas que podrían ser peligrosas para el organismo. Cuando los mecanismos que regulan la apoptosis fallan, tanto por exceso como por defecto, este equilibrio se altera y pueden originarse diversas patologías. La resistencia a la apoptosis es una de las características que contribuyen a la generación de un tumor y también puede ser la causa de algunas enfermedades autoinmunes. En el caso contrario, un exceso de apoptosis podría estar relacionado con enfermedades neurodegenerativas.

Fragmentación del ADN y ruptura de proteínas por las caspasas:

Una de las características más importantes de la apoptosis es la condensación del núcleo y la fragmentación del ADN en fragmentos de 200bp (pares de bases) o múltiplos de ellos ("escalera

de ADN"). Además, muchas proteínas celulares sufren una ruptura o proteólisis, generalmente catalizada por proteínas con actividad enzimática denominadas caspasas. Todas las caspasas (cisteín-proteasas) tienen una cisteína en su centro activo y producen cortes en proteínas, justo detrás del aminoácido Asp. Cuando se inicia el proceso de apoptosis, se activan las caspasas, se cortan proteínas y finalmente el ADN. Existen dos rutas principales de activación de la apoptosis. Una que se inicia en la membrana a nivel de unas proteínas, denominadas receptores de muerte, que al unirse a determinadas proteínas extracelulares (ligandos) desencadenan la activación de las caspasas. La otra vía se inicia en respuesta al daño celular causado por radiación o determinados compuestos tóxicos.

Papel de la mitocondria en la apoptosis:

Durante la apoptosis las mitocondrias liberan al citosol proteínas que participan en el proceso de manera decisiva. Una de estas proteínas es el citocromo c que una vez en el citosol produce la activación de algunas caspasas. La liberación de proteínas de la

mitocondria va acompañada de una pérdida de su función como orgánulo generador de energía, ya que se afecta el proceso de transporte electrónico.

Fagocitosis de las células apoptóticas:

En las células apoptóticas se producen cambios en la distribución de lípidos de la membrana plasmática. Un fosfolípido normalmente presente sólo en la cara interna de la bicapa lipídica, la fosfatidilserina, se transloca a la cara externa. La fosfatidilserina en la superficie celular actúa como señal para que la célula apoptótica sea reconocida y eliminada por los fagocitos.

Referencias

1. Hengartner, M.O. (2000). The biochemistry of apoptosis. Nature 407,770-776. Review.
2. Taylor RC, Cullen SP, Martin SJ. (2008). Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. Nat Rev Mol Cell Biol. 9, 231-241. Review.
3. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2002/

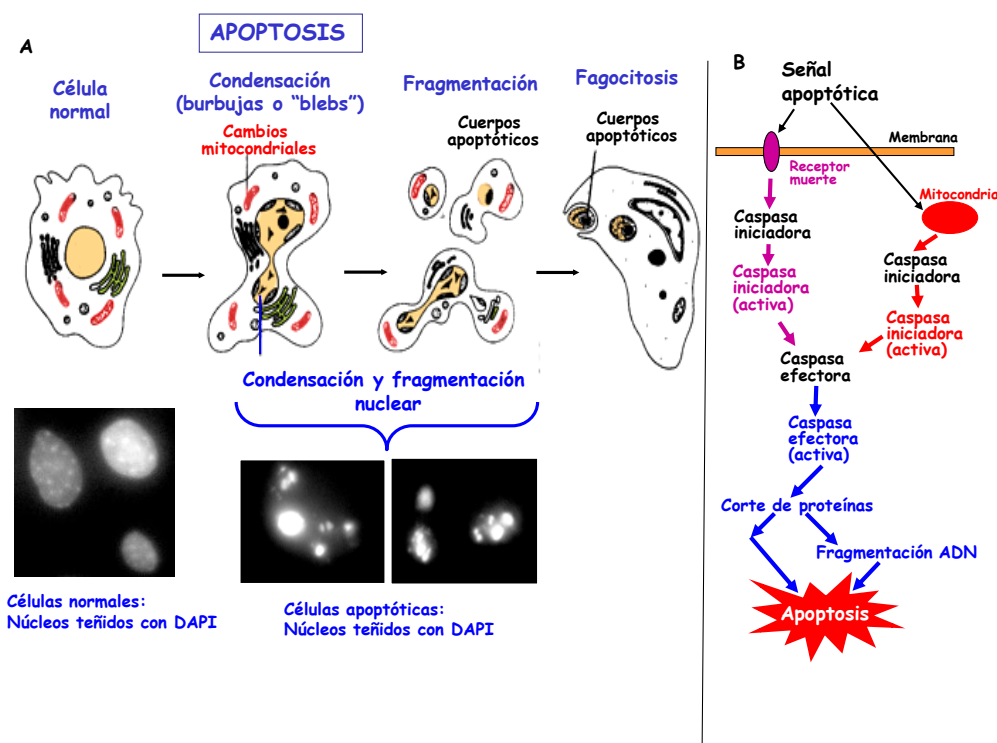


Figura-Muerte celular por apoptosis. A) Panel superior: Fases del proceso de muerte por apoptosis: condensación de los distintos orgánulos celulares, fragmentación celular generando cuerpos apoptóticos y fagocitosis. Panel inferior: Imágenes del microscopio óptico mostrando núcleos teñidos con DAPI de células normales o apoptóticas. En este último caso, los núcleos aparecen condensados o fragmentados. B) Rutas de activación de la apoptosis: de receptores de muerte y mitocondrial. Cascadas de activación de caspasas que conducen a la ruptura de proteínas y a la activación de la fragmentación del ADN.