



Lesión celular, muerte celular y adaptaciones

Scott A. Oakes

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción a la anatomía patológica 33

Revisión de las respuestas celulares al estrés y los estímulos nocivos 34

Causas de lesión celular 36

Privación de oxígeno 36

Agentes físicos 36

Sustancias químicas, fármacos y drogas 36

Agentes infecciosos 36

Reacciones inmunitarias 36

Anomalías genéticas 36

Desequilibrios nutricionales 36

Progresión de la lesión y muerte celular 36

Lesión celular reversible 37

Muerte celular 37

Necrosis 39

Patrones de necrosis tisular 40

Apoptosis 42

Causas de la apoptosis 42

Cambios morfológicos y bioquímicos en la apoptosis 43

Mecanismos de la apoptosis 44

Otros mecanismos de muerte celular 46

Autofagia 48

Mecanismos de la lesión celular 49

Mecanismos generales de la lesión celular y dianas intracelulares de los estímulos nocivos 49

Daño mitocondrial 49

Daño de la membrana 51

Daño del ADN 51

Estrés oxidativo: acumulación de radicales libres derivados del oxígeno 52

Generación de radicales libres 52

Eliminación de radicales libres 53

Efectos patológicos de los radicales libres 53

Alteración de la homeostasis del calcio 54

Estrés del retículo endoplasmático: respuesta a las proteínas no plegadas 54

Correlación clínico-patológica: ejemplos de lesión y muerte celular 55

Hipoxia e isquemia 55

Mecanismos de la lesión celular isquémica 55

Lesión por isquemia-reperfusión 56

Lesión química (tóxica) 56

Adaptaciones del crecimiento y la diferenciación celular 57

Hipertrofia 57

Mecanismos de la hipertrofia 57

Hiperplasia 59

Mecanismos de la hiperplasia 59

Atrofia 59

Mecanismos de la atrofia 60

Metaplasia 61

Mecanismos de la metaplasia 61

Acumulaciones intracelulares 62

Lípidos 62

Esteatosis (cambio graso) 62

Colesterol y ésteres de colesterol 62

Proteínas 63

Cambio hialino 64

Glucógeno 64

Pigmentos 64

Pigmentos exógenos 64

Pigmentos endógenos 64

Calcificaciones patológicas 65

Calcificaciones distróficas 65

Calcificaciones metastásicas 66

Envejecimiento celular 66

INTRODUCCIÓN A LA ANATOMÍA PATOLÓGICA

La anatomía patológica es el estudio de los cambios estructurales, bioquímicos y funcionales en células, tejidos y órganos que subyacen a la enfermedad. Mediante el uso de técnicas morfológicas, microbiológicas, inmunológicas y moleculares, la anatomía patológica intenta explicar las causas y los mecanismos de los signos y síntomas manifestados por los pacientes, proporcionando al mismo tiempo una base racional de la asistencia clínica y el tratamiento. Así pues, sirve de puente entre las ciencias básicas y la medicina clínica, y constituye la base científica de toda la medicina. En el capítulo 1 examinamos las propiedades celulares y moleculares de las células sanas. En este capítulo nos basaremos

en ese conocimiento para exponer los mecanismos fundamentales que subyacen a varios tipos de lesión y muerte celular.

Tradicionalmente, el estudio de la anatomía patológica se divide en anatomía patológica general y anatomía patológica sistémica. La primera se ocupa de las reacciones comunes de células y tejidos a estímulos nocivos. Esas reacciones no suelen ser específicas del tejido: así pues, la inflamación aguda en respuesta a las infecciones bacterianas produce una reacción muy parecida en la mayoría de los tejidos. Por otra parte, la anatomía patológica sistémica examina las alteraciones y los mecanismos subyacentes a las enfermedades de sistemas de órganos concretos. En este texto, primero nos ocuparemos de los principios de la anatomía patológica general, para seguir con los procesos de enfermedad específicos tal y como afectan a distintos órganos.

Los cuatro aspectos de un proceso patológico que conforman el núcleo de la anatomía patológica son causa (etiología), los mecanismos bioquímicos y moleculares (patogenia), las alteraciones estructurales (cambios morfológicos) y funcionales en células y órganos, y las consecuencias clínicas resultantes (manifestaciones clínicas).

- La etiología es la causa iniciadora de una enfermedad. Aunque hay multitud de factores que causan enfermedad, todos se pueden agrupar en dos grandes grupos: genéticos (p. ej., mutaciones hereditarias o adquiridas, y variantes génicas asociadas a enfermedad, o polimorfismos) y ambientales (p. ej., infecciosas, nutricionales, químicas, físicas). La idea de que una etiología es la causa de una enfermedad deriva del estudio de las infecciones y los trastornos hereditarios causados por anomalías de un solo gen, pero la mayoría de las enfermedades no son tan sencillas. De hecho, la mayor parte de los trastornos frecuentes, como la ateroesclerosis y el cáncer, se producen por los efectos de varias agresiones ambientales sobre un individuo genéticamente susceptible, y por este motivo se denominan multifactoriales. La contribución relativa de la susceptibilidad heredada y las influencias ambientales varía en las distintas enfermedades, y resulta complejo definir con precisión sus implicaciones en la mayoría de las enfermedades multifactoriales.
- La patogenia hace referencia a la secuencia de procesos moleculares, bioquímicos y celulares que conducen al desarrollo de una enfermedad. Así pues, la patogenia explica cómo las etiologías subyacentes producen las manifestaciones morfológicas y clínicas de la enfermedad. El estudio de la patogenia es un elemento central de la anatomía patológica. Incluso cuando se conoce la causa inicial (p. ej., infección o mutación), esta se encuentra muy alejada de la expresión de la enfermedad. Por ejemplo, para comprender de verdad el trastorno fibrosis quística es esencial conocer no solo el gen defectuoso y el producto del gen, sino también los procesos bioquímicos y morfológicos que conducen a la enfermedad clínicamente importante en los pulmones, el páncreas y otros órganos. Los nuevos avances tecnológicos, especialmente el uso de tecnologías «ómicas» (genómica, proteómica, metabolómica) para explorar enfermedades, aportan grandes esperanzas sobre la posibilidad de dilucidar los mecanismos patógenos. Esperemos que la aplicación de estos métodos y el análisis de las montañas de «datos masivos» así generados nos lleven a conocer mejor la patogenia y también a la identificación de biomarcadores predictivos de progresión de la enfermedad y respuestas terapéuticas. Este es, sin duda, el objetivo de la medicina de precisión.
- Los cambios morfológicos son las modificaciones estructurales de las células o tejidos características de una enfermedad y, por tanto, diagnósticas de un proceso etiológico. Clásicamente, la anatomía patológica diagnóstica ha usado la morfología para determinar la naturaleza de una enfermedad y seguir su progresión. Aunque la morfología sigue siendo una pieza clave del diagnóstico, actualmente se complementa, por lo general, con el análisis de expresión de proteínas y alteraciones genéticas. En ningún apartado resulta esto más llamativo que en el estudio de las neoplasias; hay cánceres de mama indistinguibles morfológicamente que se deben a anomalías genéticas diferentes y dan lugar a evoluciones, respuestas terapéuticas y pronósticos enormemente distintos. El análisis molecular mediante técnicas como la secuenciación masiva (v. capítulo 7) ha revelado diferencias genéticas que predicen el comportamiento de los tumores, así como su respuesta a los tratamientos, y cada vez es más habitual elegirlos en función de la presencia (o ausencia) de alteraciones moleculares específicas.

- **Manifestaciones clínicas.** Los resultados finales de los cambios genéticos, bioquímicos y estructurales en las células y los tejidos son anomalías funcionales que producen las manifestaciones clínicas (síntomas y signos) de enfermedad, así como su progresión (evolución clínica y desenlace). Por tanto, las correlaciones clínico-patológicas son muy importantes en el estudio de la enfermedad.

Prácticamente todas las enfermedades comienzan por modificaciones moleculares o estructurales en las células. Este concepto de la base celular de la enfermedad fue propuesto inicialmente en el siglo XIX por Rudolf Virchow, conocido por ser el padre de la patología moderna. Virchow resaltó la idea de que los individuos enferman porque sus células están enfermas. Por este motivo, comenzamos nuestra exposición de la patología con el estudio de las causas, los mecanismos y los correlatos morfológicos y bioquímicos de la *lesión celular*. La lesión de las células y la matriz extracelular lleva en último término a la *lesión de tejidos y órganos*, que determina los patrones morfológicos y clínicos de enfermedad.

REVISIÓN DE LAS RESPUESTAS CELULARES AL ESTRÉS Y LOS ESTÍMULOS NOCIVOS

La célula normal está limitada a una serie de funciones y estructuras determinadas por su estado de metabolismo, diferenciación y especialización; por las restricciones impuestas por las células próximas, y por la disponibilidad de sustratos metabólicos. A pesar de todo, puede afrontar las demandas fisiológicas, manteniendo un estado de equilibrio saludable llamado *homeostasis*. Las *adaptaciones* son respuestas funcionales y estructurales reversibles ante cambios en estados fisiológicos (p. ej., gestación) y algunos estímulos patológicos, durante los cuales se alcanzan estados de equilibrio nuevos, si bien modificados, que permiten a la célula sobrevivir y seguir funcionando (fig. 2.1).

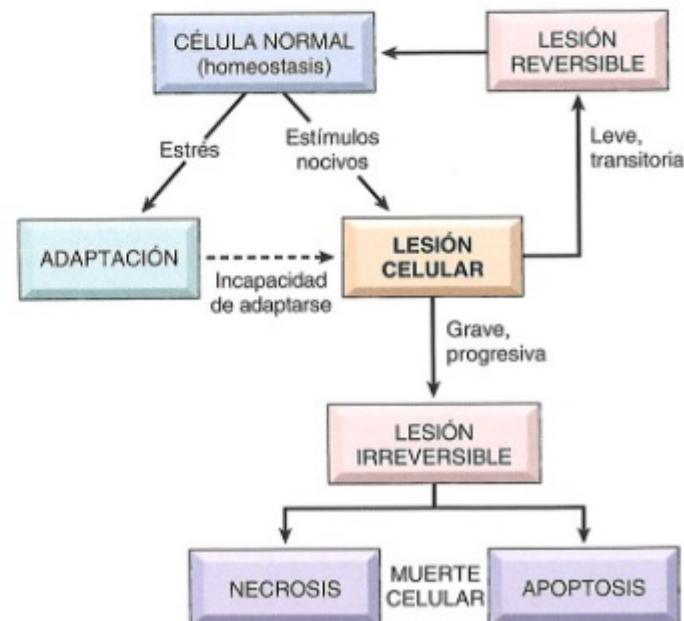


Figura 2.1 Fases de la respuesta celular en respuesta al estrés y los estímulos nocivos.

La respuesta adaptativa puede consistir en un aumento del tamaño (hipertrofia) y la actividad funcional de las células, un aumento del número de células (hiperplasia), una reducción del tamaño y la actividad metabólica de las células (atrofia) o un cambio en el fenotipo de las células (metaplasia). Si se elimina el estrés, la célula puede recuperar su estado original sin sufrir consecuencias perniciosas.

Si se superan los límites de las respuestas adaptativas o si las células se exponen a agresiones dañinas, son privadas de nutrientes esenciales o resultan alteradas por mutaciones que afecten a funciones celulares esenciales, se produce una secuencia de procesos denominada lesión celular (v. fig. 2.1). La lesión celular es reversible hasta cierto punto, pero, si el estímulo lesional persiste o es intenso, la célula sufre una lesión irreversible y, finalmente, la muerte celular. La adaptación, la lesión reversible y la muerte celular pueden ser fases de deterioro progresivo tras distintos tipos de agresiones. Por ejemplo, en respuesta a un aumento de las cargas hemodinámicas, el músculo cardíaco se agranda, un tipo de adaptación más susceptible a la lesión por la mayor demanda metabólica. Si el aporte sanguíneo del miocardio disminuye o es inadecuado, el músculo sufre primero una lesión reversible, manifestada por ciertos cambios citoplásmicos (v. más adelante). A menos que el aporte sanguíneo se restablezca rápidamente, las células sufrirán una lesión irreversible y morirán (fig. 2.2).

La desaparición de células dañadas, innecesarias y envejecidas mediante la muerte celular es un proceso normal y esencial

de la embriogenia, el desarrollo de órganos y el mantenimiento de la homeostasis en la etapa adulta. Por el contrario, la muerte celular excesiva como resultado de lesión progresiva es uno de los procesos más cruciales en la evolución de la enfermedad en cualquier tejido u órgano. Se debe a diversas causas, como isquemia (flujo sanguíneo reducido), infección y tóxicos. Hay dos vías principales de muerte celular, *necrosis* y *apoptosis*. La privación de nutrientes desencadena una respuesta celular adaptativa llamada *autofagia*, que también puede culminar en la muerte celular. En páginas posteriores del capítulo se describen con detalle estas vías de muerte celular y algunas otras menos frecuentes.

El estrés de distintos tipos puede inducir cambios en células y tejidos distintos de las adaptaciones típicas, lesión celular y muerte. Las alteraciones metabólicas y la lesión crónica pueden asociarse a *acumulaciones intracelulares* de varias sustancias, como proteínas, lípidos e hidratos de carbono. En ocasiones se deposita calcio en las zonas de muerte celular, con aparición de *calcificaciones patológicas*. Por último, el proceso normal de envejecimiento se acompaña de cambios morfológicos y funcionales característicos en las células.

Este capítulo aborda, primero, las causas, los mecanismos y las consecuencias de los distintos tipos de daño celular, como la lesión celular reversible y la muerte celular. Para terminar, se abordan las adaptaciones celulares al estrés y otros tres procesos que afectan a células y tejidos: acumulaciones intracelulares, calcificaciones patológicas y envejecimiento celular.

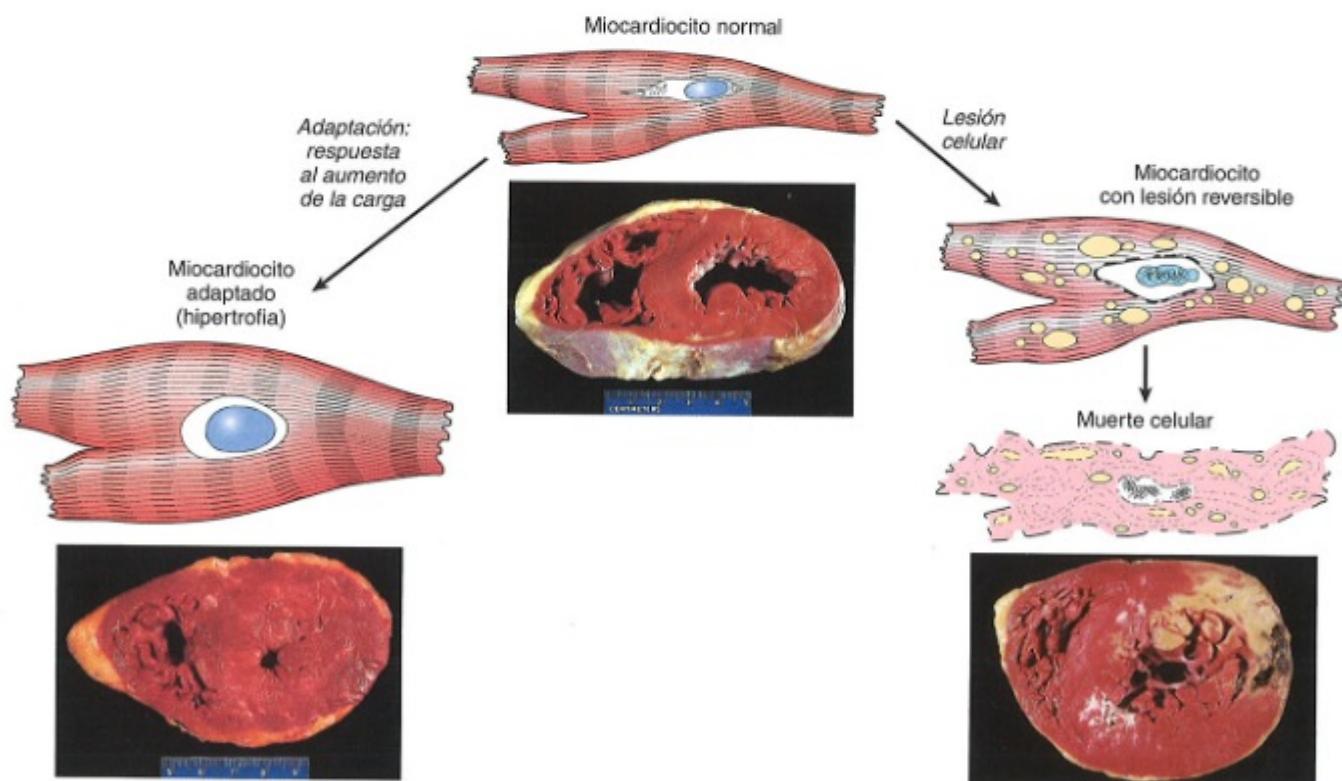


Figura 2.2 Relación entre las células miocárdicas normales, adaptadas, con lesión reversible y muertas. Los tres cortes transversales del corazón han sido teñidos con cloruro de triféniltetrazolio, un sustrato enzimático que tiñe el miocardio viable de color magenta. La adaptación celular mostrada en la imagen es la hipertrofia del miocardio (inferior izquierdo) causada por la hipertensión arterial, que requiere un mayor trabajo mecánico por parte de las células miocárdicas. Esta adaptación condiciona un engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo (compárese con el corazón normal). En el miocardio con lesión reversible (ilustrada esquemáticamente, derecha), hay alteraciones funcionales, por lo general sin cambios macroscópicos o microscópicos, pero, en ocasiones, con cambios citoplásmicos, como tumefacción celular y acumulación de grasa. En la pieza que muestra necrosis, una forma de muerte celular (inferior derecho), el área clara en la porción posterolateral del ventrículo izquierdo representa un infarto agudo de miocardio causado por una disminución del flujo sanguíneo (isquemia).

Causas de lesión celular

Las causas de lesión celular van desde el traumatismo mecánico de un accidente de tráfico hasta anomalías celulares sutiles, por ejemplo, una mutación causante de la ausencia de una enzima vital que altera la función metabólica normal. La mayoría de los estímulos dañinos se pueden clasificar en los grandes grupos siguientes.

Privación de oxígeno

La **hipoxia** es la deficiencia de oxígeno, que causa lesión celular al reducir la respiración oxidativa aeróbica. La hipoxia es una causa extraordinariamente importante y frecuente de lesión y muerte celular. Las causas de hipoxia incluyen el flujo sanguíneo reducido (*isquemia*); una oxigenación inadecuada de la sangre debido a insuficiencia respiratoria, y una menor capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, como sucede en la anemia o la intoxicación por monóxido de carbono y hemorragias graves. Según la intensidad del estado hipódico, las células se adaptan, sufren lesiones o mueren. Por ejemplo, si se estrecha una arteria, el tejido irrigado por ese vaso puede disminuir de tamaño inicialmente (*atrofia*), mientras que una hipoxia más grave o repentina produce lesión y muerte celular.

Agentes físicos

Los agentes físicos que pueden causar lesión celular incluyen traumatismos mecánicos, temperaturas extremas (quemaduras y frío intenso), cambios bruscos de la presión atmosférica, radiación y shock eléctrico (v. capítulo 9).

Sustancias químicas, fármacos y drogas

La lista de sustancias químicas capaces de producir lesión celular supone un desafío de recopilación. Sustancias químicas sencillas, como la glucosa o la sal en soluciones hipertónicas, pueden causar lesión celular directamente o alterando el equilibrio hidroelectrolítico en las células. Incluso el oxígeno es tóxico en concentraciones elevadas. Cantidades minúsculas de venenos, como el arsénico, el cianuro o el mercurio, pueden dañar tantas células en minutos a horas que causan la muerte. Otras sustancias potencialmente dañinas son nuestros compañeros diarios: contaminantes ambientales, insecticidas y herbicidas; tóxicos industriales y laborales, como monóxido de carbono y amianto; drogas recreativas, como el alcohol, y un progresivo número de fármacos, muchos de los cuales tienen efectos secundarios tóxicos. Estos se exponen con más detalles en el capítulo 9.

Agentes infecciosos

Estos agentes van desde virus submicroscópicos hasta tenias de varios metros de longitud. Entre ellos se encuentran las rickettsias, las bacterias, los hongos y algunas formas superiores de parásitos. Estos agentes biológicos causan daño de diversas formas (v. capítulo 8).

Reacciones inmunitarias

El sistema inmunitario cumple una función esencial en la defensa frente a patógenos infecciosos, pero las reacciones inmunitarias también pueden causar lesión celular. Las reacciones nocivas ante autoantígenos endógenos son responsables de las enfermedades autoinmunitarias (v. capítulo 6). Las reacciones inmunitarias a muchos agentes externos, como virus y sustancias ambientales, también son causas importantes de lesión celular y tisular (v. capítulos 3 y 6).

Anomalías genéticas

Como se describe en el capítulo 5, aberraciones genéticas tan extremas como un cromosoma extra, por ejemplo, en el síndrome de Down, o tan sutiles como la sustitución de un solo par de bases que provoca el cambio de un aminoácido, cuyo ejemplo es la anemia drepanocítica, pueden producir fenotipos clínicos muy característicos, que van desde malformaciones congénitas a anemia. Los defectos genéticos pueden causar lesión celular por una función deficiente de las proteínas, como defectos enzimáticos en los errores innatos del metabolismo o acumulación de ADN dañado o proteínas mal plegadas, que desencadenan en ambos casos la muerte celular cuando sobrepasan la posibilidad de ser reparados. Las variantes de la secuencia de ADN frecuentes en poblaciones humanas (polimorfismos) también influyen en la susceptibilidad de las células a la lesión por sustancias químicas y otras agresiones ambientales.

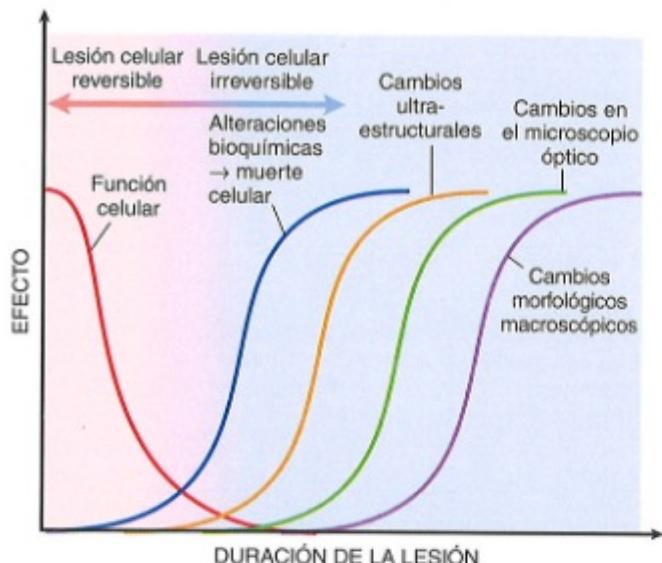
Desequilibrios nutricionales

Los desequilibrios nutricionales siguen siendo causas importantes de lesión celular. Las deficiencias de proteínas y calorías causan un número terrible de muertes, fundamentalmente en poblaciones de menores ingresos. Se encuentran carencias de vitaminas específicas en todo el mundo (v. capítulo 9). La escasez de nutrientes puede ser autoimpuesta, como sucede en la anorexia nerviosa (trastorno psicológico caracterizado por un consumo inadecuado de alimentos), o deberse a hambrunas o dietas inapropiadas. Irónicamente, el exceso de alimentación también es una causa importante de lesión celular. La obesidad está descontrolada en EE. UU. y se asocia a una incidencia mayor de varias enfermedades importantes, como diabetes y cáncer. Además de los problemas de desnutrición y sobrealimentación, la composición de la dieta contribuye, en gran medida, a varias enfermedades. Por ejemplo, las dietas ricas en ciertos lípidos determinan una elevación del colesterol sérico y predisponen a la aterosclerosis, un factor de riesgo fundamental de la enfermedad cardiovascular, la primera causa de muerte en adultos en EE. UU.

Progresión de la lesión y muerte celular

Resulta útil describir las alteraciones básicas que tienen lugar en las células dañadas antes de exponer los mecanismos que provocan esos cambios. Todos los tipos de estrés e influencias nocivas ejercen sus efectos primero a nivel molecular o bioquímico. Hay un desfase entre el estrés y los cambios morfológicos de la lesión o la muerte celular; comprendiblemente, los primeros cambios son sutiles y solo se detectan con métodos de estudio muy sensibles (fig. 2.3). Mediante técnicas histoquímicas, ultraestructurales o bioquímicas, es posible observar cambios de minutos a horas después de la lesión, mientras que los cambios visibles en el microscopio óptico o a simple vista pueden tardar un tiempo considerablemente mayor en aparecer (de horas a días). Como cabe esperar, las manifestaciones morfológicas de la necrosis tardan más en desarrollarse que las secundarias a un daño reversible. Por ejemplo, en la isquemia del miocardio, la tumefacción celular es un cambio morfológico reversible que a veces se produce en cuestión de minutos, y constituye un indicador de daño celular mantenido que posiblemente progresará hasta ser irreversible en 1-2 h. Sin embargo, es posible que no se observen en el microscopio óptico indicios inconfundibles de muerte celular hasta 4-12 h después del inicio de la isquemia.

Los cambios estructurales secuenciales en la lesión celular que progresan a muerte celular están ilustrados en la figura 2.4 y se describen más adelante. Con ciertos límites, la célula es capaz de reparar las alteraciones observadas en la lesión rever-



sible y, si desaparece el estímulo nocivo, puede recuperar su normalidad. Un daño persistente o excesivo, sin embargo, hace que las células atraviesen el «punto de no retorno», bastante impreciso, hacia la lesión irreversible y la muerte celular. Los distintos estímulos dañinos inducen la muerte principalmente por necrosis y/o apoptosis (v. fig. 2.4 y tabla 2.1).

LESIÓN CELULAR REVERSIBLE

La lesión celular reversible se caracteriza por alteraciones funcionales y estructurales en estadios iniciales o formas leves de lesión, que son corregibles si se elimina el estímulo dañino. En las células con lesión reversible se observan siempre dos características.

- Las primeras alteraciones en la lesión reversible consisten en *tumefacción generalizada de la célula* y sus órganulos, formación de vesículas en la membrana plasmática, separación de los ribosomas del retículo endoplásmico (RE) y agregación de la cromatina nuclear. La tumefacción de las células se produce por la entrada de agua. Esta se debe habitualmente al fracaso de la bomba de Na^+/K^+ dependiente del trifosfato de adenosina (ATP) de la membrana plasmática en relación con una deficiencia de oxígeno, que interfiere en la fosforilación oxidativa mitocondrial, o a una lesión mitocondrial secundaria a radiación o tóxicos (v. más adelante).
- El *cambio graso* aparece en órganos implicados activamente en el metabolismo de los lípidos (p. ej., hígado). Se produce cuando un daño tóxico altera las vías metabólicas y lleva a la acumulación rápida de vacuolas lipídicas llenas de triglicéridos. Se describe en el capítulo 18.
- Otras alteraciones se describen en los siguientes apartados.

Tabla 2.1 Características de la necrosis y la apoptosis

Característica	Necrosis	Apoptosis
Tamaño celular	Aumentado (tumefacción)	Reducido (encogimiento)
Núcleo	Picnosis, cariorrexis, cariólisis	Fragmentación del tamaño del nucleosoma
Membrana plasmática	Rota	Intacta; estructura alterada, especialmente orientación de los lípidos
Contenido celular	Digestión enzimática; puede escapar de la célula	Intacto; puede ser liberado en cuerpos apoptóticos
Inflamación adyacente	Frecuente	No
Implicación fisiológica o patológica	Habitualmente patológica (culminación de una lesión celular irreversible)	A menudo fisiológica, medio de eliminar células indeseables; puede ser patológica tras ciertos tipos de lesión celular, especialmente daño del ADN

MORFOLOGÍA

La **tumefacción celular** es la primera manifestación de casi todas las formas de lesión celular (fig. 2.5B). Cuando afecta a muchas células, causa palidez, mayor turgencia y aumento de peso del órgano afectado. Histológicamente se pueden observar pequeñas vacuolas transparentes en el citoplasma; representan segmentos distendidos y desprendidos del RE. Este patrón de lesión no mortal se denomina, en ocasiones, **cambio hidrópico** o **degeneración vacuolar**. El citoplasma de las células lesionadas es rojo (eosinófilo) cuando se tinte con hematoxilina y eosina (H-E), debido a la pérdida de ARN, que se liga al colorante azul, hematoxilina. La intensidad de la eosinofilia aumenta conforme se progrresa hacia la necrosis.

Los cambios ultraestructurales de la lesión celular reversible, visibles con el microscopio electrónico (fig. 2.6B), son los siguientes:

1. Modificaciones de la membrana plasmática, como formación de vesículas, pérdida de extremos y de microvellosidades.
2. Cambios mitocondriales, como tumefacción y aparición de pequeñas densidades amorfas.
3. Acumulación de «figuras de mielina» en el citosol compuestas por fosfolípidos provenientes de las membranas celulares dañadas.
4. Dilatación del RE, con separación de los polisomas.
5. Alteraciones nucleares, con desagregación de los elementos granulares y fibrilares.

MUERTE CELULAR

Hay dos tipos principales de muerte celular, **necrosis** y **apoptosis**, que se diferencian en sus mecanismos, morfología y participación en la fisiología y la enfermedad (v. tabla 2.1). La necrosis se asocia normalmente a un daño mitocondrial grave con agotamiento del ATP y a la rotura de las membranas lisosómicas y plasmáticas. La necrosis se encuentra en múltiples

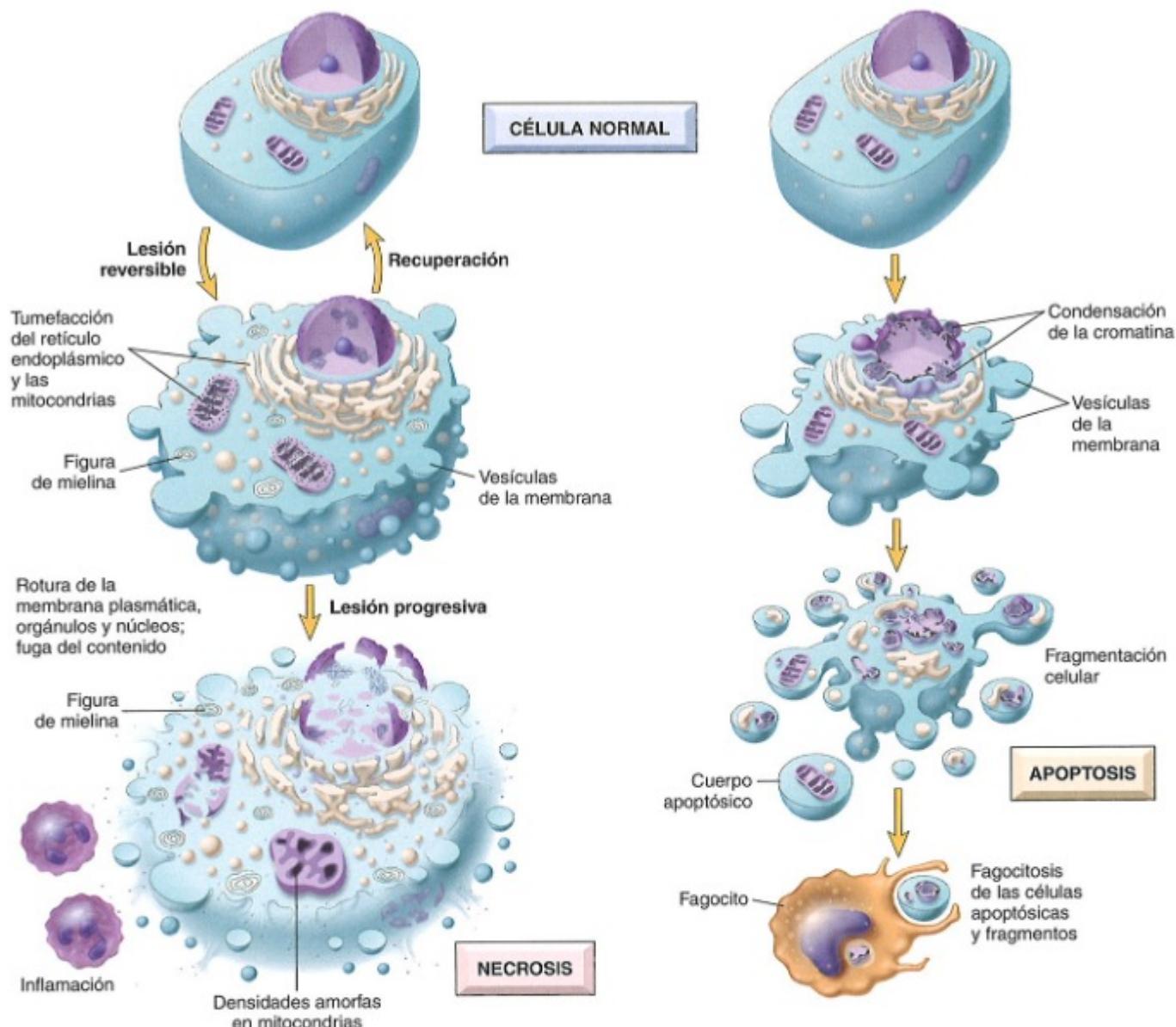


Figura 2.4 Ilustración esquemática de los cambios morfológicos en la lesión celular que culminan en necrosis o apoptosis.

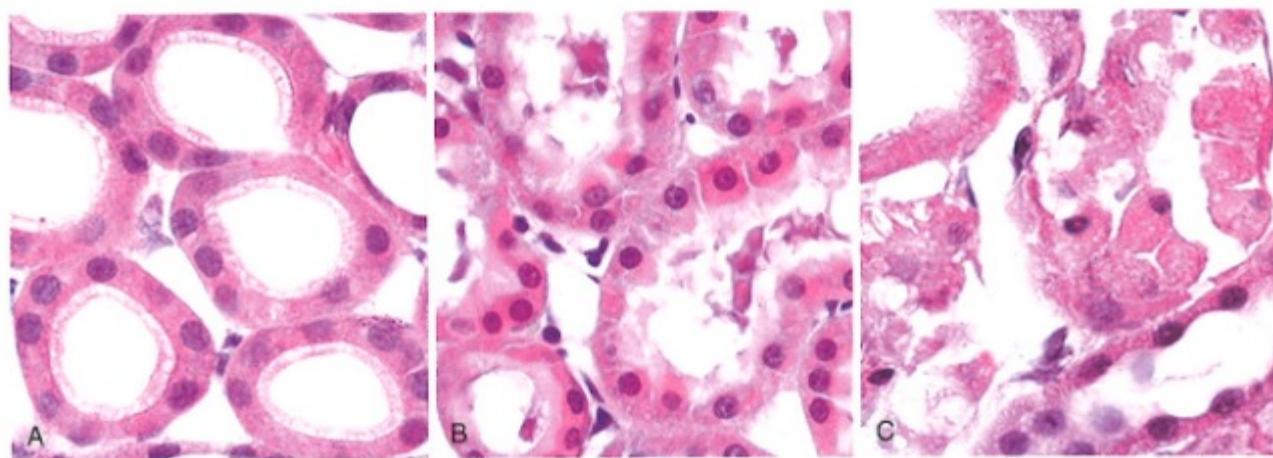


Figura 2.5 Cambios morfológicos en la lesión celular reversible y necrosis. A. Túbulos renales normales con células epiteliales viables. B. Lesión isquémica inicial (reversible) que muestra vesículas de la superficie, mayor eosinofilia del citoplasma y tumefacción de algunas células. C. Necrosis (lesión irreversible) de las células epiteliales, con pérdida de los núcleos, fragmentación de las células y escape del contenido. Las características ultraestructurales de estas fases de la lesión celular se muestran en la figura 2.6. (Por cortesía de los Dres. Neal Pinckard y M. A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Tex.)

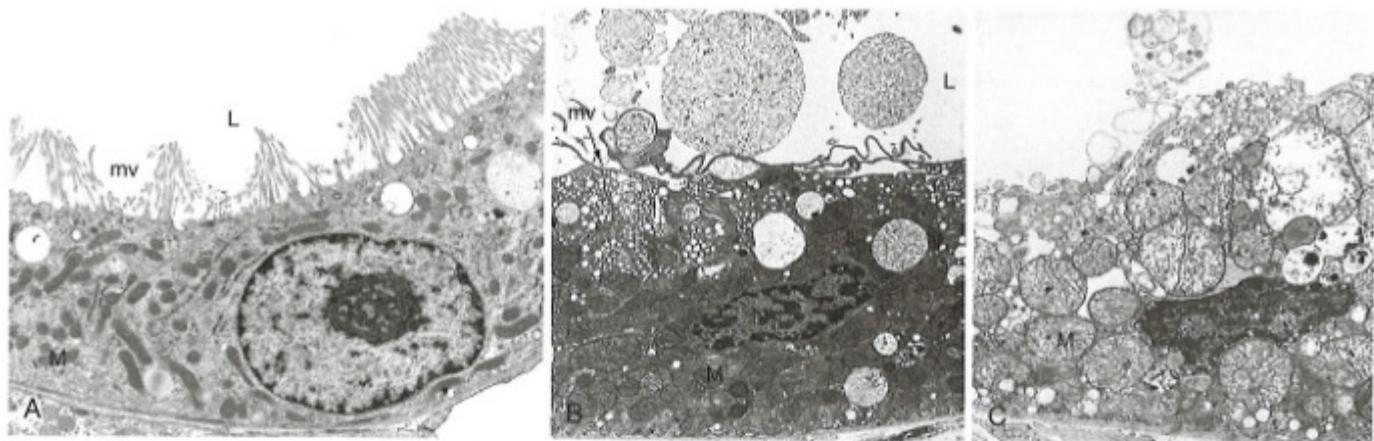


Figura 2.6 Características estructurales de la lesión celular reversible e irreversible (necrosis) en un riñón de conejo. A. Microfotografía electrónica de una célula epitelial normal del túbulos proximal del riñón. Obsérvense las abundantes microvellosidades (mv) que revisten la superficie luminal (L). B. Célula epitelial del túbulos proximal que muestra una lesión celular inicial debida a la reperfusión tras la isquemia. Las microvellosidades se han perdido y han quedado incorporadas en el citoplasma apical; se han formado vesículas y se expulsan a la luz. Las mitocondrias (M) habrían estado tumefactas durante la isquemia; con la reperfusión, rápidamente son objeto de condensación y pasan a ser electrodensas. C. Célula del túbulos proximal que muestra una lesión tardía, presumiblemente irreversible. Obsérvense las mitocondrias, notablemente tumefactas, que contienen depósitos electrodensos, que previsiblemente contienen calcio precipitado y proteínas. Las microfotografías de mayor aumento de la célula mostrarán rotura de la membrana plasmática, y tumefacción y fragmentación de los órganulos. (A, por cortesía de la Dra. Brigitte Kaisslin, Institute of Anatomy, University of Zurich, Switzerland; B y C, por cortesía del Dr. M. A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Tex.)

lesiones frecuentes, como las asociadas a la isquemia, exposición a tóxicos, varias infecciones y traumatismos. La apoptosis tiene muchas características exclusivas (v. más adelante).

La necrosis se ha considerado históricamente una muerte celular «accidental», reflejo de la lesión grave que daña irreparablemente tantos componentes celulares que la célula simplemente «se desmorona». Si la lesión inicial (reversible) progresara porque el estímulo nocivo persiste, el resultado final es la muerte por necrosis. Cuando las células mueren por necrosis, se genera una respuesta inflamatoria local que limpia «el escenario del accidente». Por el contrario, la apoptosis es una muerte celular «regulada», mediada por vías moleculares definidas que se activan en circunstancias específicas y matan células con precisión quirúrgica, sin inflamación ni daño colateral asociado. La diferencia entre necrosis y apoptosis no está siempre tan clara, sin embargo, y algunos tipos de necrosis están controlados genéticamente por una vía molecular definida, llamada «necroptosis» (v. más adelante). Además, en ciertas situaciones, la muerte celular muestra características morfológicas de ambas, apoptosis y necrosis, o progresan de una a otra, de modo que las distinciones quizás no sean absolutas. A pesar de todo, resulta útil considerarlas como vías de muerte celular no solapadas en su mayor parte, porque sus mecanismos principales, características morfológicas y consecuencias funcionales suelen ser distintas.

Necrosis

La necrosis es un proceso patológico consecuencia de una lesión grave. Las causas principales de necrosis son la falta de aporte de oxígeno (isquemia), la exposición a toxinas microbianas, las quemaduras y otros tipos de daño químico y físico, y algunas situaciones inusuales en las que proteasas activas salen de las células y lesionan los tejidos circundantes (como sucede en la pancreatitis). Todos estos desencadenantes iniciadores conducen al daño irreparable de numerosos componentes celulares.

La necrosis se caracteriza por desnaturalización de proteínas celulares, escape del contenido celular por las membranas dañadas, inflamación local y digestión enzimática de la

célula herida mortalmente. Cuando la lesión de las membranas es grave, las enzimas lisosómicas se escapan al citoplasma y digieren la célula. El contenido celular también se escapa a través de la membrana plasmática dañada al espacio extracelular, donde incita una reacción del huésped (inflamación). Algunas sustancias específicas liberadas por las células lesionadas han recibido el nombre de *patrones moleculares asociados a daño (DAMP)*. Estos son ATP (liberado de las mitocondrias dañadas), ácido úrico (producto de la degradación del ADN) y otras muchas moléculas que normalmente están confinadas dentro de las células sanas y cuya liberación es un indicador de lesión celular grave. Estas moléculas son reconocidas por receptores presentes en los macrófagos y la mayor parte de los demás tipos celulares, y desencadenan la fagocitosis de los restos, así como la producción de citocinas que inducen inflamación (v. capítulo 3). Las células inflamatorias producen más enzimas proteolíticas, y la combinación de fagocitosis y digestión enzimática generalmente conduce a la eliminación de las células necróticas.

El escape, asociado a la necrosis, de proteínas intracelulares a través de las membranas plasmáticas dañadas y, en último término, su entrada en la circulación constituyen la base de los análisis de sangre que detectan lesión celular específica del tejido. Las células del músculo cardíaco, por ejemplo, expresan variantes específicas del corazón de la proteína contráctil troponina, mientras que el epitelio del conducto biliar expresa una isoforma específica de la enzima fosfatasa alcalina y los hepatocitos expresan transaminasas. La necrosis de estos tipos celulares y la pérdida de integridad de la membrana asociada se reflejan en un incremento de las concentraciones séricas de estas proteínas, que sirven de biomarcadores usados clínicamente para valorar y cuantificar el daño tisular. Las troponinas específicas cardíacas se detectan en la sangre tan solo 2 h después de la necrosis de células miocárdicas, mucho antes de que aparezcan signos histológicos del infarto de miocardio. Gracias a su sensibilidad y especificidad, la determinación seriada de las troponinas cardíacas séricas ocupa un lugar fundamental en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con infarto de miocardio (v. capítulo 12).

MORFOLOGÍA

Las células necróticas muestran **mayor eosinofilia** en las tinciones con H-E, atribuible, en parte, a la pérdida de ARN citoplásmico y, en parte, a la acumulación de proteínas citoplásMICAS desnaturalizadas (que se unen al colorante rojo, eosina). La célula necrótica puede tener una apariencia vitrea homogénea, comparada con las células normales, principalmente por la pérdida de partículas de glucógeno (fig. 2.5C). Cuando las enzimas han digerido los orgánulos celulares, el citoplasma queda vacuulado y parece apollillado. Es posible que las células muertas sean reemplazadas por grandes precipitados de fosfolípidos arremolinados llamados **figuras de mielina**, que son fagocitados por otras células o bien continúan degradándose a ácidos grasos; la calcificación de esos residuos de ácidos grasos provoca el depósito de precipitados abundantes en calcio. En el microscopio electrónico, las células necróticas se caracterizan por soluciones de continuidad en la membrana plasmática y de los orgánulos, dilatación marcada de las mitocondrias con aparición de grandes densidades amorfas, figuras de mielina intracitoplásMICAS, desechos amorfes y agregados de material laxo que representa proteínas desnaturalizadas (fig. 2.6C).

Los **cambios nucleares** adoptan uno de tres patrones posibles, todos ellos debidos a la degradación del ADN. Se puede observar una reducción de la basofilia de la cromatina (**cariólisis**), cambio que presumiblemente refleja una pérdida de ADN secundaria a la degradación enzimática por endonucleasas. Un segundo patrón (observado asimismo en la muerte celular por apoptosis) es la **piconosis**, caracterizada por reducción de tamaño del núcleo y mayor basofilia. En este, la cromatina se condensa en una masa basófila contraída. En el tercer patrón, conocido como **cariorrexis**, el núcleo piconótico sufre fragmentación. Con el paso del tiempo (1-2 días), el núcleo de la célula necrótica desaparece por completo.

Es útil considerar los posibles procesos que determinan cuándo una lesión reversible pasa a ser irreversible y progres a necrosis. La importancia clínica de esta pregunta es obvia: conocer la respuesta permitiría elaborar estrategias para impedir que la lesión celular tenga consecuencias nocivas permanentes. Aunque el «punto de no retorno» en el cual el daño pasa a ser irreversible sigue sin definirse en su mayor parte, *dos fenómenos caracterizan constantemente la irreversibilidad, la incapacidad de*

revertir la disfunción mitocondrial (ausencia de fosforilación oxidativa y generación de ATP) incluso después de la resolución de la lesión original, y *alteraciones graves de la función de membrana*. Como se ha mencionado anteriormente, la lesión de las membranas lisosómicas determina la disolución enzimática de la célula lesionada que caracteriza la necrosis.

Patrones de necrosis tisular

La descripción de la necrosis se ha dedicado hasta ahora a los cambios en células individuales. Cuando muere un gran número de células, el órgano o tejido se considera necrótico; así pues, un infarto de miocardio es la necrosis de una parte del corazón causada por la muerte de muchas células miocárdicas. La necrosis de tejidos se adapta a varios patrones morfológicamente distintivos, que es importante reconocer, porque aportan claves de la causa subyacente. Aunque los términos que describen estos patrones han quedado algo anticuados, se usan con frecuencia, y tanto los patólogos como los clínicos conocen sus implicaciones.

MORFOLOGÍA

La **necrosis coagulativa** es un tipo de necrosis en la cual la arquitectura del tejido muerto se mantiene durante algunos días como mínimo (fig. 2.7). El tejido afectado tiene una textura firme. Presumiblemente, la lesión desnaturaliza no solo proteínas estructurales, sino también enzimas, y, de esta forma, bloquea la proteólisis de las células muertas; el resultado son células intensamente eosinófilas con núcleos mal definidos o rojizos que persisten días o semanas. En último término, las células necróticas son degradadas por la acción de enzimas lisosómicas liberadas por los leucocitos infiltrantes, que retiran también los restos de las células muertas mediante fagocitosis. La isquemia causada por la obstrucción de un vaso puede provocar necrosis coagulativa del tejido irrigado en todos los órganos, excepto el encéfalo (v. explicación en el siguiente párrafo). Un área localizada de necrosis coagulativa se denomina **infarto**.

La **necrosis licuefactiva**, a diferencia de la coagulativa, se caracteriza por la digestión de las células muertas, lo que determina la transformación del tejido en un líquido viscoso. Se observa en las infecciones bacterianas focales y ocasionalmente en las fúngicas, porque los microbios estimulan la acumulación de leucocitos y la liberación de enzimas de estas células. El material necrótico es, con

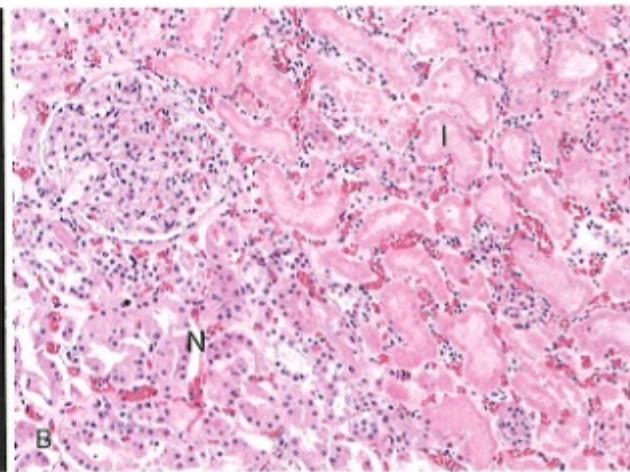


Figura 2.7 Necrosis coagulativa. A. Infarto renal en forma de cuña (amarillo). B. Imagen microscópica del infarto, con riñón normal (N) y células necróticas del infarto (I) que conservan el contorno celular con pérdida de núcleos e infiltrado inflamatorio (que se identifica por la presencia de los núcleos de las células inflamatorias entre los túbulos necróticos).

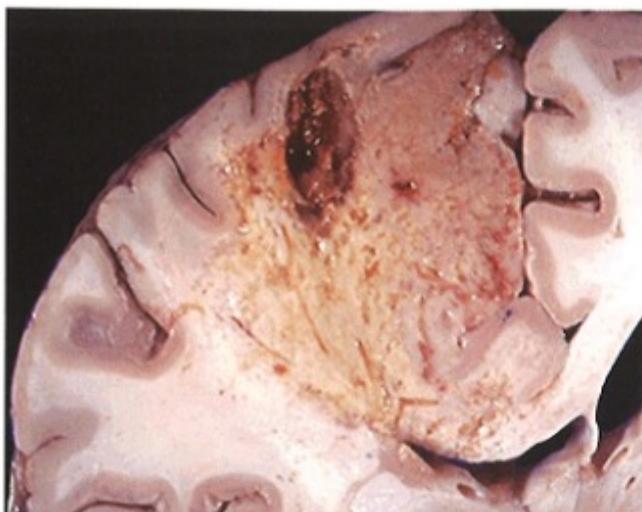


Figura 2.8 Necrosis licuefactiva. Infarto en el cerebro que muestra disolución del tejido.

frecuencia, de color amarillo cremoso por la presencia de leucocitos y se denomina **pus**. Por razones desconocidas, la muerte de células en el sistema nervioso central suele manifestarse como necrosis licuefactiva (fig. 2.8).

La **necrosis gangrenosa** no es un patrón específico de muerte celular, pero este término se usa con frecuencia en la práctica clínica. Por lo general, se aplica a una extremidad, habitualmente la pierna, que se ha quedado sin vascularización y ha sufrido necrosis (normalmente coagulativa) en múltiples planos tisulares. Cuando se superpone una infección bacteriana, hay más necrosis licuefactiva por las acciones de las enzimas degradantes de las bacterias y los leucocitos atraídos (lo que da lugar a la llamada **gangrena húmeda**).

La **necrosis caseosa** se encuentra, sobre todo, en focos de infección tuberculosa (v. capítulo 8). El término caseoso (similar al queso) deriva del aspecto friable y el color blanco del área de necrosis (fig. 2.9). El estudio histológico del área necrótica revela una colección no estructurada de células fragmentadas o lisadas y restos granulares amorfos delimitados por un margen inflamatorio definido; esta imagen es característica del foco inflamatorio denominado **granuloma** (v. capítulo 3).



Figura 2.9 Necrosis caseosa. Tuberculosis pulmonar con una gran área de necrosis caseosa que contiene restos amarillos blanquecinos similares al queso.

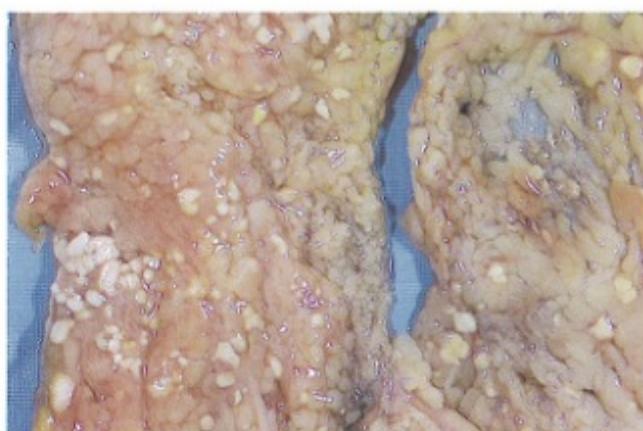


Figura 2.10 Necrosis grasa. Las áreas de depósitos blancos calcáreos representan focos de necrosis grasa con formación de jabón de calcio (saponificación) en las zonas de degradación de los lípidos en el mesenterio.

El término **necrosis grasa** hace referencia a áreas focales de destrucción grasa, debida normalmente a la liberación de lipasas pancreáticas activadas en el interior del páncreas y la cavidad peritoneal. Esta activación ocurre en la funesta urgencia abdominal denominada pancreatitis aguda (v. capítulo 19). En este trastorno, las enzimas pancreáticas salen de las células acinares dañadas y licuan las membranas de las células adiposas del peritoneo, liberando ésteres de triglicéridos que son escindidos por las lipasas pancreáticas. Se generan ácidos grasos que se combinan con calcio para producir áreas de color blanco que recuerdan a la tiza visible a simple vista (saponificación de la grasa), que permiten al cirujano y al anatomopatólogo identificar el trastorno subyacente (fig. 2.10). En el estudio histológico, las áreas necróticas contienen los contornos borrosos de las células grasas necróticas, depósitos de calcio basófilos y una reacción inflamatoria.

La **necrosis fibrinoide** es un tipo especial de daño vascular observado habitualmente en reacciones inmunitarias que afectan a los vasos sanguíneos. Se produce normalmente cuando se depositan complejos antígeno-anticuerpo en las paredes arteriales. Los depósitos de estos inmunocomplejos, junto con las proteínas plasmáticas que han salido de los vasos, generan una imagen rosa brillante y amorfa en las tinciones de H-E denominada «fibrinoide» (similar a fibrina) por los patólogos (fig. 2.11). El capítulo 11 describe los síndromes de vasculitis de mecanismo inmunitario en los que se observa este tipo de lesión vascular.

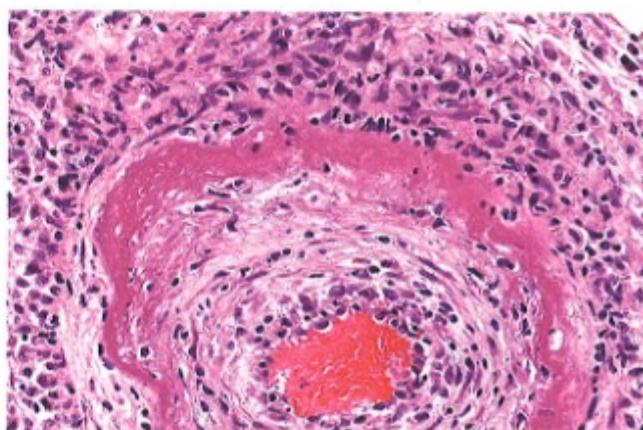


Figura 2.11 Necrosis fibrinoide en una arteria. La pared de la arteria muestra un área de color rosa vivo circunferencial de necrosis con inflamación (neutrófilos con núcleos oscuros).

En último término, en el paciente vivo, la mayoría de las células necróticas y su contenido desaparecen debido a la digestión enzimática y la fagocitosis de los deshechos por parte de los leucocitos. Si las células necróticas y los desechos celulares no son destruidos y reabsorbidos rápidamente, constituyen un núcleo para el depósito de sales de calcio y otros minerales, y por este motivo suelen calcificarse. Este fenómeno, denominado *calcificación distrófica*, se expone en secciones posteriores del capítulo.

CONCEPTOS CLAVE

LESIÓN CELULAR Y NECROSIS

- La exposición de las células al estrés o estímulos nocivos causa una lesión celular que es reversible hasta cierto punto, pero puede progresar a la muerte de las células, principalmente por necrosis.
- Lesión celular reversible: caracterizada por tumefacción celular, cambio graso, vesículas y pérdida de microvellosidades de la membrana plasmática, tumefacción de las mitocondrias, dilatación del RE y eosinofilia (debida a la reducción del ARN citoplásico).
- Necrosis: proceso patológico en el que se destruyen las membranas celulares, salen enzimas y otros componentes, y se induce inflamación local para retirar las células dañadas. Características morfológicas: eosinofilia, disminución de tamaño, fragmentación y disolución del núcleo; descomposición de la membrana plasmática y de las membranas de los orgánulos; figuras de mielina abundantes, y escape y digestión enzimática del contenido celular.
- Patrones de necrosis tisular: en distintas condiciones, la necrosis en los tejidos puede asumir patrones específicos: coagulativa, licuefactiva, gangrenosa, caseosa, grasa y fibrinoide.

Apoptosis

La apoptosis es un tipo de muerte celular inducida por un programa de suicidio estrictamente regulado en el cual las células destinadas a morir activan enzimas intrínsecas que degradan su ADN genómico y las proteínas nucleares y citoplasmáticas. Las células apoptóticas se descomponen en fragmentos rodeados por membrana plasmática, llamados *cuerpos apoptóticos*, que contienen porciones del citoplasma y del núcleo. Aunque la membrana plasmática se mantiene indemne, sus componentes de superficie son modificados para producir las señales de «encuéntrame» y «cómeme» para los fagocitos, explicadas más adelante. Como resultado, la célula muerta y sus fragmentos son devorados rápidamente, antes de que salga el contenido, y, por este motivo, la apoptosis no induce reacción inflamatoria. La apoptosis fue identificada por primera vez en 1972 por la imagen morfológica distintiva de los fragmentos rodeados por membrana provenientes de las células y recibió el nombre del término griego que significa «degeneración». Posteriormente, se descubrió en modelos de organismos como algunos gusanos que ciertas células sufren apoptosis en momentos precisos de su desarrollo. Este fenómeno, denominado *muerte celular programada*, está controlado por la acción de un pequeño número de genes y resulta necesario para la embriogenia normal. Así pues, la apoptosis es un mecanismo exclusivo de muerte celular, diferente de la necrosis en muchos aspectos (v. fig. 2.4 y tabla 2.1).

Causas de la apoptosis

La apoptosis ocurre en dos contextos amplios: como parte de procesos fisiológicos normales y como mecanismo fisiopatológico de pérdida celular en muchas enfermedades diferentes.

Apoptosis en situaciones fisiológicas

La muerte por apoptosis es un fenómeno normal que sirve para eliminar células que ya no son necesarias, o como mecanismo para mantener un número constante de varias poblaciones celulares en los tejidos. Se estima que los humanos recambiamos casi 1 millón de células por segundo! En este proceso es esencial la muerte de células por apoptosis y su eliminación por los fagocitos. La apoptosis es importante en las siguientes situaciones fisiológicas:

- *Retirada de células supernumerarias (superiores al número necesario) durante el desarrollo.* La muerte celular es esencial para la involución de estructuras primordiales y la remodelación de los tejidos en maduración. Apoptosis es el término genérico de este patrón de muerte celular, independientemente del contexto, mientras que muerte celular programada hace referencia tan solo a la apoptosis durante el desarrollo.
- *Involución de tejidos dependientes de hormonas al desaparecer estas*, como la degeneración de las células endometriales en el ciclo menstrual, la atresia de los folículos ováricos en la menopausia y la regresión de la mama lactante tras el desete.
- *Recambio celular en poblaciones de células en proliferación*, como los linfocitos inmaduros de médula ósea y timo, los linfocitos B de centros germinales que no expresan receptores de antígenos útiles (v. capítulo 6) y células epiteliales de las criptas intestinales, para mantener un número constante de células (*homeostasis*).
- *Eliminación de linfocitos autorreactivos potencialmente peligrosos* para prevenir reacciones inmunitarias contra los tejidos propios (v. capítulo 6).
- Muerte de células del huésped que hayan cumplido su objetivo útil, como los neutrófilos de una *respuesta inflamatoria aguda* y los linfocitos al final de una *respuesta inmunitaria*.

En todas estas situaciones, las células sufren apoptosis, porque se les priva de las señales de supervivencia necesarias, como factores de crecimiento e interacciones con la matriz extracelular, o reciben señales proapoptóticas generadas por otras células o por el ambiente circundante.

Apoptosis en condiciones patológicas

La apoptosis elimina células que están lesionadas sin posibilidad de reparación sin incitar una reacción del huésped, limitando así el daño colateral en el tejido. La muerte por apoptosis es la responsable de la pérdida de células en distintos estados patológicos:

- *Daño del ADN.* La radiación y los fármacos citotóxicos antineoplásicos dañan el ADN, directamente o mediante la producción de radicales libres. Si los mecanismos de reparación no consiguen corregir el daño, la célula activa mecanismos intrínsecos que inducen la apoptosis. En estas situaciones, la apoptosis tiene un efecto protector al impedir la supervivencia de células con mutaciones de ADN que pueden conducir a su transformación maligna.
- *Acumulación de proteínas mal plegadas.* La muerte celular desencadenada por proteínas intracelulares plegadas incorrectamente y la respuesta al estrés consiguiente del retículo endoplásmico (RE) se exponen más adelante.
- La apoptosis puede inducirse durante ciertas *infecciones*, especialmente víricas, como resultado del propio virus (p. ej., en infecciones por adenovirus y VIH) o de la respuesta inmunitaria del huésped (hepatitis vírica). Una respuesta importante del huésped ante los virus depende de los linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos frente a las proteínas

víricas, que inducen la apoptosis de las células infectadas en un intento de eliminar reservorios de infección. En este proceso puede haber un daño tisular importante. El mismo mecanismo mediado por CTL es el responsable de la destrucción de *células tumorales*, el rechazo celular a los *transplantes* y el daño tisular en la enfermedad del injerto contra el huésped.

- La apoptosis también podría contribuir a la *atrofia patológica de los órganos parenquimatosos tras la obstrucción de conductos*, como ocurre en el páncreas, la glándula parótida y el riñón.

Cambios morfológicos y bioquímicos en la apoptosis

Antes de exponer los mecanismos subyacentes, se describen las características morfológicas y bioquímicas de la apoptosis.

MORFOLOGÍA

Las siguientes características morfológicas, algunas de las cuales se observan mejor con el microscopio electrónico, caracterizan a las células que sufren apoptosis (fig. 2.12; v. fig. 2.4).

Reducción del tamaño celular. El tamaño de la célula se reduce, el citoplasma es denso y eosinófilo (v. fig. 2.12A), y los orgánulos, aunque relativamente normales, están más agrupados.

Esto contrasta con la necrosis, en la que una característica inicial es la tumefacción celular, no la disminución de tamaño.

Condensación de la cromatina. Esta es la característica más distintiva de la apoptosis. La cromatina se agrega periféricamente, bajo la membrana nuclear, en masas densas de varias formas y tamaños (v. fig. 2.12B). El propio núcleo puede romperse en dos o más fragmentos.

Formación de vesículas citoplásmicas y cuerpos apoptóticos. La célula apoptótica primero muestra vesículas por toda la membrana, tras la cual se produce la fragmentación de las células muertas en cuerpos apoptóticos rodeados por membrana compuestos por citoplasma y orgánulos densamente empaquetados, con fragmentos de núcleo o no (v. fig. 2.12C).

Fagocitosis de las células apoptóticas o cuerpos celulares, habitualmente por macrófagos. Los cuerpos apoptóticos son ingeridos rápidamente por fagocitos y degradados por las enzimas lisosómicas del fagocito.

En el tejido teñido con H-E, la célula apoptótica aparece como una masa redonda u ovalada de citoplasma intensamente eosinófilo con fragmentos de cromatina nuclear densa (v. fig. 2.12A). Debido a que la reducción del tamaño celular y la formación de cuerpos apoptóticos son rápidos y los fagocitos eliminan rápidamente los fragmentos, la apoptosis puede ser importante antes de que sea patente en los cortes histológicos. La ausencia de respuesta inflamatoria también dificulta la detección de la apoptosis con el microscopio óptico.

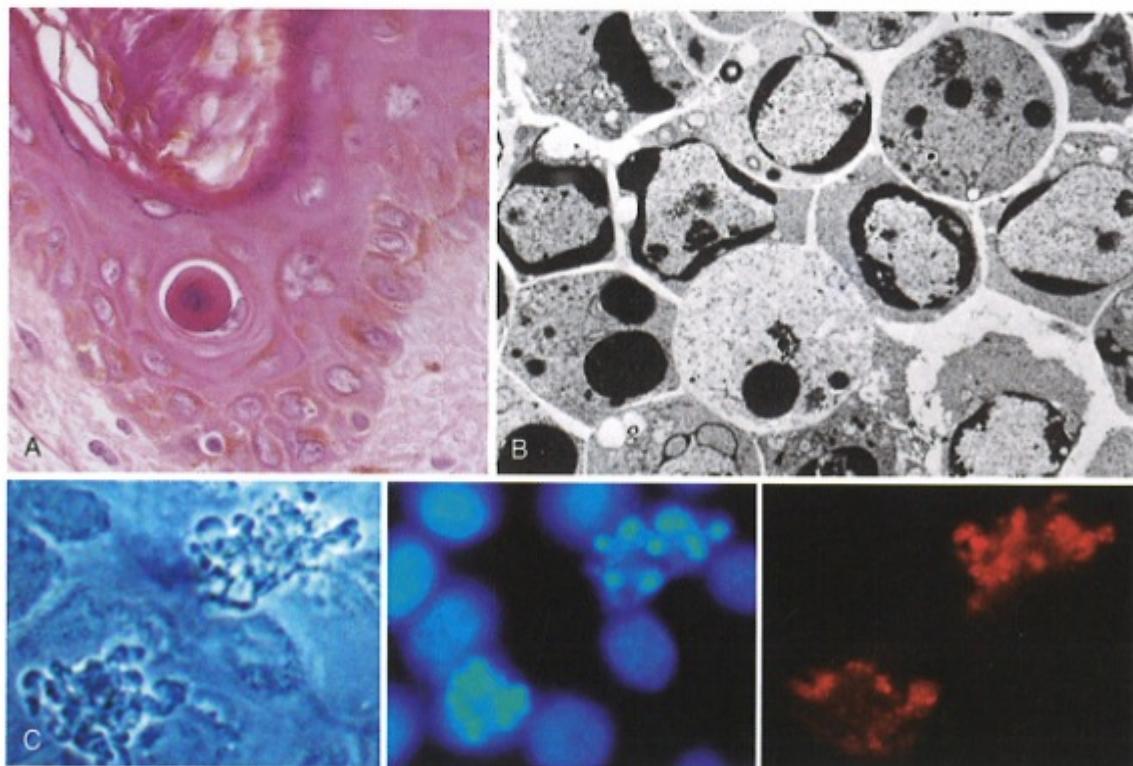


Figura 2.12 Características morfológicas de la apoptosis. A. Apoptosis de una célula epidérmica en una reacción inmunitaria. La célula tiene un tamaño reducido y contiene un citoplasma eosinófilo intenso y un núcleo condensado. B. Esta microfotografía electrónica de células cultivadas que están sufriendo apoptosis muestra algunos núcleos con medias lunas periféricas de cromatina compacta y otros uniformemente densos o fragmentados. C. Estas imágenes de células cultivadas en apoptosis presentan formación de vesículas y de cuerpos apoptóticos (imagen izquierda, microfotografía de contraste de fase), una tinción para ADN que muestra fragmentación nuclear (imagen del centro) y activación de la caspasa 3 (imagen derecha, tinción inmunofluorescente con un anticuerpo específico para la forma activa de la caspasa 3, revelado en color rojo). (B, tomado de Kerr JFR, Harmon BV: Definition and incidence of apoptosis: a historical perspective. In Tomei LD, Cope FO, editors: *Apoptosis: The Molecular Basis of Cell Death*. Cold Spring Harbor, NY, 1991, Cold Spring Harbor Laboratory Press, pp 5-29; C, por cortesía del Dr. Zheng Dong, Medical College of Georgia, Augusta, Ga.)

Mecanismos de la apoptosis

La apoptosis se produce por la activación de unas enzimas llamadas **caspasas** (reciben este nombre porque son proteasas que contienen una cisteína en su lugar activo y escinden proteínas en los residuos de *aspártico*). Al igual que muchas proteasas, las caspasas están presentes en forma de proenzimas inactivas y tienen que ser objeto de una escisión enzimática para activarse. La presencia de caspasas activas es, por tanto, un marcador de las células en apoptosis (v. fig. 2.12C). El proceso de la apoptosis se puede dividir en una *fase de iniciación*, en la que algunas caspasas se activan catalíticamente y desatan una cascada de otras caspasas, y una *fase de ejecución*, durante la cual las caspasas terminales activan la fragmentación celular. La regulación de estas enzimas depende de un equilibrio finamente ajustado entre cantidad y actividad de las proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas.

Dos vías distintas convergen en la activación de caspasas, la **vía mitocondrial** y la **vía del receptor de muerte** (fig. 2.13). Aunque estas vías se cruzan, por lo general son inducidas en condiciones diferentes, implican a moléculas iniciadoras distintas y cumplen funciones diferentes en la fisiología y la enfermedad.

Vía mitocondrial (intrínseca) de la apoptosis

La vía mitocondrial es la responsable de la apoptosis en la mayor parte de las situaciones fisiológicas y patológicas. Es el resultado de la mayor permeabilidad de la membrana externa

mitocondrial, con la liberación consiguiente de moléculas inductoras de muerte (proapoptóticas) del espacio intermembrana de la mitocondria al citoplasma (fig. 2.14). Las mitocondrias son orgánulos que contienen proteínas muy importantes, como el citocromo c, una espada de doble filo esencial para producir la energía (p. ej., ATP) que mantiene la viabilidad celular, pero que, cuando se libera al citoplasma (señal de que la célula no está sana), inicia el programa de suicidio de la apoptosis. La liberación de proteínas proapoptóticas como el citocromo c viene determinada por la membrana externa de la mitocondria, controlada estrictamente por la familia de proteínas BCL2. Esta familia recibe su nombre del *BCL2*, gen sobreexpresado con frecuencia por translocaciones cromosómicas y otras aberraciones en ciertos linfomas de linfocitos B (v. capítulo 13). Hay más de 20 miembros en la familia BCL, que se divide en tres grupos según su función proapoptótica o antiapoptótica y los dominios de homología de BCL2 (BH) que poseen.

- **Antiapoptóticas.** BCL2, BCL-X_L y MCL1 son los miembros principales de este grupo; tienen cuatro dominios BH (denominados BH1-4). Estas proteínas se sitúan en la membrana externa de la mitocondria, así como en el citosol y las membranas del RE. Al mantener impermeable la membrana externa mitocondrial, impiden la fuga de citocromo c y otras proteínas inductoras de muerte al citosol (v. fig. 2.14A).
- **Proapoptóticas.** BAX y BAK son los dos miembros prototípicos de este grupo; contienen los primeros tres dominios BH (BH1-3). Al activarse, BAX y/o BAK se oligomeri-

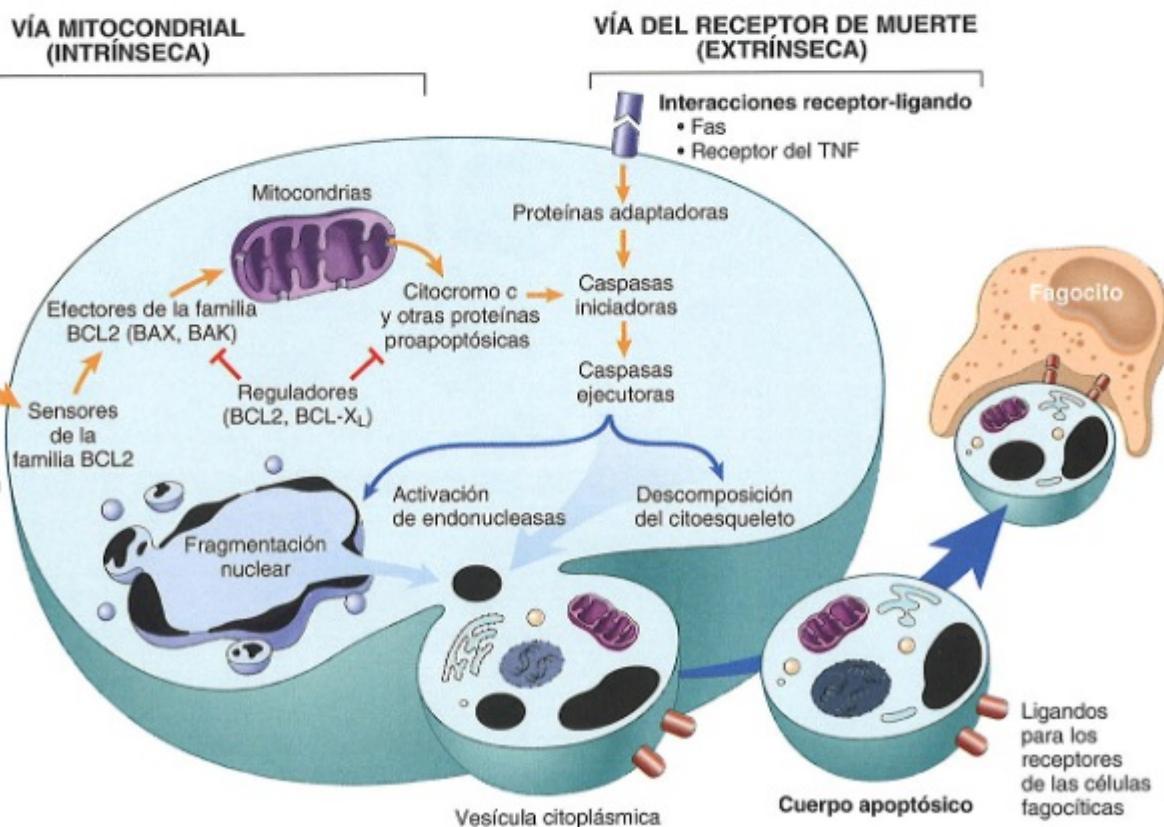


Figura 2.13 Mecanismos de la apoptosis. Aunque las dos vías de la apoptosis se diferencian en su inducción y regulación, ambas culminan en la activación de caspasas. En la vía mitocondrial, las proteínas de la familia BCL2, que regulan la permeabilidad mitocondrial, se desequilibran de tal modo que la proporción de proteínas proapoptóticas respecto a las antiapoptóticas provoca la fuga de varias sustancias de las mitocondrias que llevan a la activación de caspasas. En la vía del receptor de muerte, las señales de los receptores de la membrana plasmática conducen al ensamblaje de proteínas adaptadoras en un «complejo de señalización inductor de muerte», que activa caspasas, y el resultado final es el mismo.

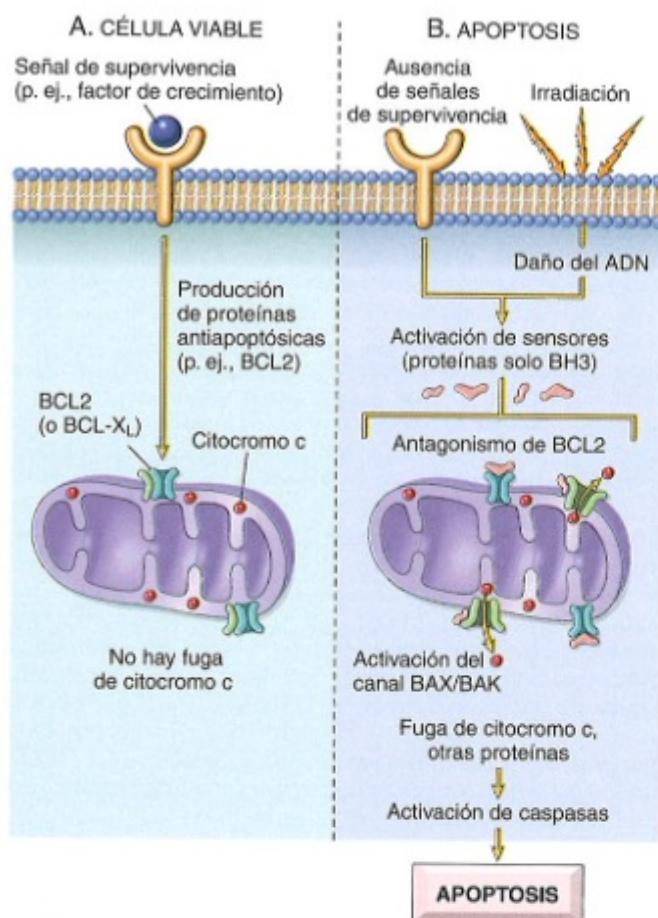


Figura 2.14 Vía intrínseca (mitocondrial) de la apoptosis. A. La viabilidad de la célula se mantiene por la inducción de proteínas antiapoptóticas, como BCL2, por las señales de supervivencia. Estas proteínas mantienen la integridad de las membranas mitocondriales e impiden la fuga de las proteínas mitocondriales. B. La pérdida de las señales de supervivencia, el daño del ADN y otras agresiones activan sensores que antagonizan las proteínas antiapoptóticas y activan las proteínas proapoptóticas BAX y BAK, que forman canales en la membrana mitocondrial. La fuga consiguiente de citocromo c (y otras proteínas, no mostradas) determina la activación de caspasas y la apoptosis.

zan dentro de la membrana externa de la mitocondria y aumentan su permeabilidad. No se ha determinado el mecanismo preciso por el cual los oligómeros BAX-BAK permeabilizan las membranas. Según un modelo ilustrado en la figura 2.14B, forman un canal en la membrana mitocondrial externa que permite la fuga de citocromo c del espacio intermembrana.

- **Iniciadores de la apoptosis regulada.** Los miembros de este grupo, como BAD, BIM, BID, Puma y Noxa, contienen únicamente un dominio BH, el tercero de los cuatro dominios BH, y por este motivo a veces reciben el nombre de proteínas solo BH3. La actividad de estas proteínas está modulada por los sensores de estrés y daño celular; cuando se regulan al alza y activan, pueden iniciar la apoptosis.

Los factores de crecimiento y otras señales de supervivencia estimulan la producción de proteínas antiapoptóticas, como BCL2, protegiendo así a las células de la apoptosis. Cuando las células se ven privadas de señales de supervivencia, su ADN se lesiona o sufren estrés del RE debido a la acumulación de proteínas mal plegadas, las proteínas solo BH3 se regulan al

alza por aumento de su transcripción y/o modificaciones tras la traducción (p. ej., fosforilación). Estas proteínas solo BH3, a su vez, activan directamente a los dos miembros críticos de la familia proapoptósica, BAX y BAK, que forman oligómeros que se insertan en la membrana interna de la mitocondria y permiten que las proteínas de esta membrana salgan al citoplasma. Es posible que las proteínas solo BH3 se unan a BCL2 y BCL-X_L y bloquen su función. Al mismo tiempo, la síntesis de BCL2 y BCL-X_L podría reducirse porque su transcripción depende de señales de supervivencia. El resultado neto de la activación de BAX-BAK junto con la pérdida de las funciones protectoras de los miembros de la familia antiapoptósica BCL2 es la liberación en el citoplasma de varias proteínas mitocondriales, como citocromo c, capaces de activar la cascada de caspasas (v. fig. 2.14).

Una vez liberado en el citosol, el citocromo c se une a una proteína denominada APAF-1 (factor 1 activador de la apoptosis), y se forma una estructura multimérica llamada *apoptosoma*. Este complejo se une a la caspasa 9, la caspasa iniciadora esencial de la vía mitocondrial, y promueve su escisión autocatalítica, generando formas catalíticamente activas de la enzima. La caspasa 9 activa desencadena entonces una cascada de activación de caspasas escondiendo y, por tanto, activando otras procaspasas (p. ej., caspasa 3) que median la fase de ejecución de la apoptosis (v. más adelante). Otras proteínas mitocondriales con nombres exóticos, como Smac/DIABLO, pasan al citoplasma, donde se unen a proteínas citoplasmáticas que funcionan como inhibidores fisiológicos de la apoptosis (IAP) y las neutralizan. La función normal de los IAP consiste en bloquear la activación inapropiada de las caspasas, incluidas las ejecutoras, como la caspasa 3, y mantener vivas las células. Así pues, la inhibición de los IAP permite la iniciación de la cascada de caspasas.

Vía extrínseca (iniciada por el receptor de muerte) de la apoptosis

Esta vía se inicia con la ocupación de los receptores de muerte de la membrana plasmática. Los receptores de muerte son miembros de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) que contienen un dominio citoplasmico implicado en interacciones entre proteínas. Este *dominio de muerte* es esencial para hacer llegar señales apoptóticas. (Algunos miembros de la familia del receptor del TNF no contienen dominios de muerte citoplasmicos; su función consiste en activar cascadas inflamatorias [v. capítulo 3] y su misión en la apoptosis está peor establecida). Los receptores de muerte mejor conocidos son el receptor de TNF de tipo 1 (TNFR1) y una proteína relacionada llamada Fas (CD95), pero se han descrito algunos otros. El mecanismo de la apoptosis inducida por estos receptores de muerte está bien ilustrado por Fas, un receptor de muerte expresado en muchos tipos celulares (fig. 2.15). El ligando que se une a Fas se denomina ligando de Fas (FasL). El FasL se expresa en linfocitos T que reconocen autoantígenos (y sirve para eliminar linfocitos autorreactivos que también expresan el receptor de Fas al reconocer los autoantígenos) y en algunos CTL que destruyen células infectadas por virus y tumorales. Cuando el FasL se une a Fas, se agrupan tres o más moléculas de Fas, y sus dominios de muerte citoplasmicos forman un lugar de unión para una proteína adaptadora denominada FADD (dominio de muerte asociado a Fas). Una vez fijada a este complejo, la FADD se une a la caspasa 8 inactiva (o caspasa 10), agrupando múltiples moléculas de caspasa y provocando la escisión autocatalítica y la generación de caspasa 8 activa. La caspasa 8 activa, a su vez, inicia la misma secuencia de caspasas ejecutoras que la vía mitocondrial. Esta vía extrínseca de la apoptosis se inhibe

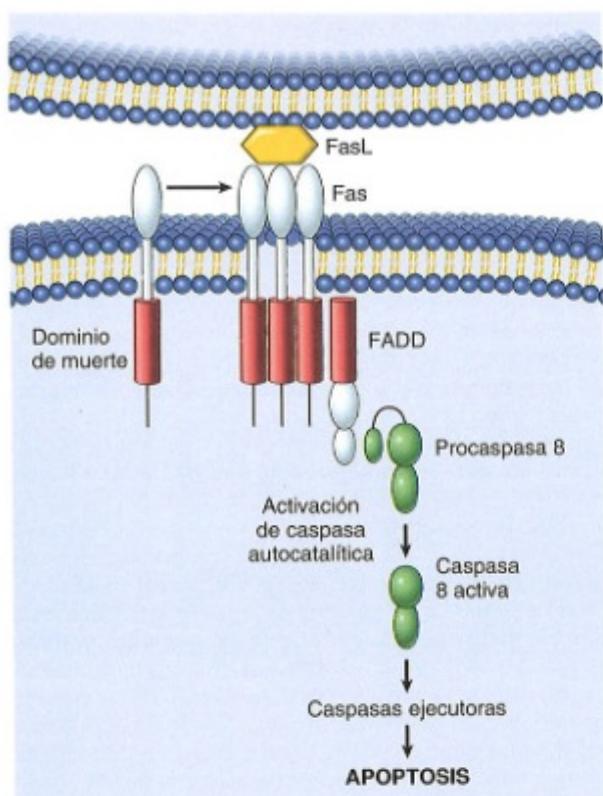


Figura 2.15 Vía extrínseca (iniciada por el receptor de muerte) de la apoptosis, ilustrada por los procesos siguientes a la ocupación de Fas. FADD, dominio de muerte asociado a Fas; FasL, ligando de Fas.

por una proteína llamada FLIP, que se une a la procaspasa 8, bloqueando así la unión del FADD, pero no es capaz de activar la caspasa. Algunos virus y células normales producen FLIP como mecanismo para autoprotegerse de la apoptosis mediada por Fas.

Las vías intrínseca y extrínseca de la apoptosis son iniciadas de forma radicalmente distinta por moléculas diferentes, pero puede haber interconexiones entre ambas. Por ejemplo, en los hepatocitos y las células β del páncreas, la caspasa 8 producida por la señalización de Fas se escinde y activa la proteína solo BH3 BID, que activa la vía mitocondrial. La activación combinada de ambas vías asesta un golpe mortal a las células.

Fase de ejecución de la apoptosis

Las vías intrínseca y extrínseca convergen en la activación de una cascada de caspasas que media la fase final de la apoptosis. La vía mitocondrial intrínseca activa la caspasa 9 iniciadora, mientras que la vía del receptor de muerte extrínseca activa las caspasas 8 y 10. Las formas activas de estas caspasas desencadenan la activación rápida y secuencial de las caspasas ejecutoras, como caspasa 3 y caspasa 6, que a continuación actúan sobre muchos componentes celulares. Por ejemplo, una vez activadas, estas caspasas escinden un inhibidor de una ADNasa, haciendo que la ADNasa sea enzimáticamente activa y permitiendo que comience la degradación del ADN. Las caspasas también inducen la proteólisis de componentes estructurales de la matriz nuclear y, por tanto, promueven la fragmentación del núcleo. Otros pasos de la apoptosis no están tan bien definidos. Por ejemplo, no sabemos cómo se forman las vesículas de la membrana ni los cuerpos apoptóticos.

Eliminación de las células muertas

La formación de cuerpos apoptóticos descompone las células en fragmentos «para comer de un bocado» accesibles a los fagocitos. Las células apoptóticas y sus fragmentos también sufren varios cambios en sus membranas que promueven activamente su fagocitosis, de modo que suelen ser eliminadas antes de perder la integridad de membrana y liberar su contenido celular. En las células sanas hay fosfatidilserina en la hoja interna de la membrana plasmática, pero en las células apoptóticas este fosfolípido «se da la vuelta» y se expresa en la capa externa de la membrana, donde es reconocido por varios receptores de macrófagos. Las células que están muriendo por apoptosis secretan también factores solubles que reclutan a los fagocitos, y es posible que los propios macrófagos produzcan proteínas que se unan a las células apoptóticas (no así a las células vivas), provocando su ingesta. Además, los cuerpos apoptóticos pueden quedar recubiertos por anticuerpos naturales y proteínas del sistema de complemento, especialmente C1q, que son reconocidos por los fagocitos. Así pues, numerosos ligandos inducidos en las células apoptóticas sirven como señales de «cómeme» y son reconocidos por receptores de los fagocitos que se unen y rodean por completo estas células. Este proceso de fagocitos de las células apoptóticas se denomina *efecocitosis*; es tan eficiente que las células muertas desaparecen, a menudo en minutos, sin dejar rastro. Además, la producción de citocinas inflamatorias está reducida en los macrófagos que han ingerido células apoptóticas. Junto con su rápida eliminación, esto limita las reacciones inflamatorias, incluso en situaciones de apoptosis extensa.

CONCEPTOS CLAVE

APOPTOSIS

- Mecanismo regulado de muerte celular que sirve para eliminar células indeseadas y dañadas irreparablemente, con la mínima reacción posible del huésped.
- Caracterizada por la degradación enzimática de proteínas y ADN, iniciada por caspasas, y por el reconocimiento y la eliminación de las células muertas por los fagocitos.
- Iniciada por dos vías principales:
 - La vía mitocondrial (intrínseca) se desencadena por la pérdida de señales de supervivencia, daño del ADN y acumulación de proteínas mal plegadas (estrés del RE), que conducen a la fuga de proteínas proapoptóticas de la membrana mitocondrial al citoplasma y la activación consiguiente de las caspasas; es inhibida por los miembros antiapoptóticos de la familia BCL2, inducidos por señales de supervivencia, como los factores de crecimiento.
 - La vía del receptor de muerte (extrínseca) elimina los linfocitos autorreactivos y es un mecanismo de destrucción de las células por los linfocitos T citotóxicos; se inicia por la unión a los receptores de muerte (miembros de la familia del receptor de TNF). Los ligandos responsables pueden ser solubles o bien expresarse en la superficie de las células adyacentes.

Otros mecanismos de muerte celular

Aunque la necrosis y la apoptosis son los mecanismos de muerte celular mejor definidos, se han descrito otras formas de muerte celular. Su importancia en las enfermedades

des humanas sigue siendo un tema de investigación, pero los estudiantes deberían conocer sus nombres y características exclusivas.

- **Necroptosis.** Como su nombre indica, este tipo de muerte celular es un híbrido que comparte aspectos de la necrosis y la apoptosis. Morfológicamente, y hasta cierto punto también en lo que respecta a su bioquímica, se parece a la necrosis, ya que ambas se caracterizan por pérdida de ATP, tumefacción de la célula y orgánulos, generación de especies reactivas de oxígeno (ERO), liberación de enzimas lisosómicas y, finalmente, rotura de la membrana plasmática. En cuanto a su mecanismo, se desencadena por vías de transducción de la señal que culminan en la muerte celular, característica similar a la apoptosis. Debido a estas características solapadas, la necroptosis se denomina en ocasiones *necrosis programada* para diferenciarla de otros tipos de necrosis impulsados pasivamente por la lesión tóxica o isquémica de la célula. Una diferencia clara con la apoptosis es que las señales que conducen a la necroptosis no determinan la activación de las caspasas y, por este motivo, también recibe el nombre a veces de muerte celular programada «independiente de las caspasas». El proceso de la necroptosis comienza de un modo similar a la forma extrínseca de la apoptosis, es decir, por la unión de un receptor con su ligando. La unión de TNFR1 es el modelo de necroptosis más estudiado, pero otras muchas señales, como la unión de Fas y sensores de ADN y ARN vírico aún no identificados, también desencadenan este mecanismo. Como el TNF puede inducir apoptosis y necroptosis, los mecanismos subyacentes a estos efectos del TNF son especialmente ilustrativos (fig. 2.16).

Aunque no conocemos todo el conjunto de moléculas señalizadoras y sus interacciones, en la necroptosis participan dos cinasas denominadas *proteína cinasa de interacción con el receptor 1 y 3 (RIPK1 y RIPK3)*. Como indica la figura 2.16, la unión a TNFR1 recluta estas cinasas a un complejo multi-proteínico, y la RIPK3 fosforila una proteína citoplasmática llamada MLKL. En respuesta a esta fosforilación, los monómeros de MLKL se reúnen en oligómeros, pasan del citosol a la membrana plasmática y provocan la rotura de la membrana plasmática característica de la necrosis. Esto explica el parecido morfológico de la necroptosis con la necrosis iniciada por otras lesiones.

Se ha propuesto que la necroptosis es una vía de muerte importante en condiciones fisiológicas y patológicas. Por ejemplo, se ha descrito una necroptosis fisiológica durante la formación de la placa de crecimiento en mamíferos. En estados patológicos, se asocia con muerte celular en esteatohepatitis, pancreatitis aguda, lesión por isquemia-reperfusión y enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson. La necroptosis también sirve de mecanismo de reserva en la defensa del huésped frente a ciertos virus que codifican inhibidores de las caspasas (p. ej., citomegalovirus).

- **Piroptosis.** Es una forma de apoptosis que se acompaña de la liberación de la citocina IL-1, inductora de fiebre (*piro* significa fiebre). Los productos microbianos que entran en las células infectadas son reconocidos por los receptores citoplasmáticos inmunitarios innatos y activan el complejo multiproteínico llamado *inflamasoma* (v. capítulo 6). La función del inflamasoma es activar la caspasa 1 (también conocida como enzima conversora de la interleucina 1 β), que escinde el precursor de la interleucina 1 (IL-1) y libera su forma biológicamente activa. La IL-1 es un mediador de muchos aspectos de la inflamación, como el reclutamiento de leucocitos y la fiebre (v. capítulo 3). La caspasa 1 y las

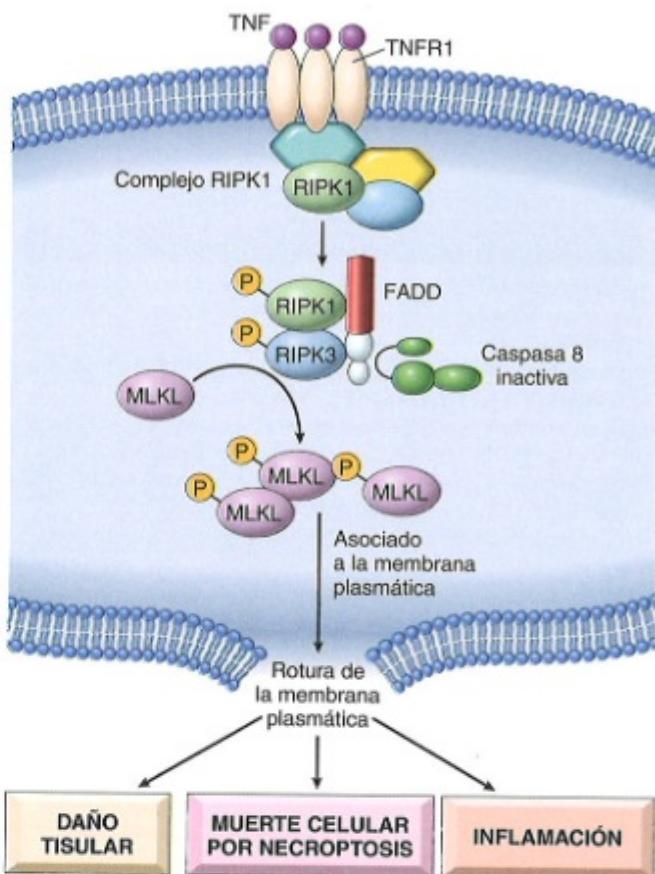


Figura 2.16 Mecanismos moleculares de la necroptosis mediada por TNF. El enlace cruzado de TNFR1 por el TNF inicia la serie de procesos anterógrados ilustrada, que en último término llevan a la rotura de la membrana plasmática, muerte de la célula e inflamación. Véanse los detalles en el texto. (Modificado de Galluzi L, et al: Programmed necrosis from molecules to health and disease, Int Rev Cell Mol Biol 289:1, 2011.)

caspasas 4 y 5, estrechamente relacionadas, también inducen la muerte de las células. A diferencia de la apoptosis clásica, esta vía de muerte celular se caracteriza por la liberación de mediadores inflamatorios. Se cree que la piroptosis es el mecanismo por el cual algunos microorganismos causan la muerte de las células infectadas y, al mismo tiempo, desencadenan inflamación local.

- **Ferroptosis.** Descubierta en 2012, la ferroptosis es un tipo distinto de muerte celular que se activa cuando las cantidades intracelulares excesivas de hierro o de especies reactivas del oxígeno superan las defensas antioxidantes dependientes del glutatión (v. más adelante) causando la peroxidación sin control de los lípidos de la membrana. La peroxidación generalizada de los lípidos altera muchos aspectos de la función de membrana, como la fluidez, las interacciones entre lípidos y proteínas, el transporte de iones y nutrientes, y las vías de señales. El efecto global es la pérdida de permeabilidad de la membrana plasmática, que, en último término, lleva a una muerte celular parecida a la necrosis. El proceso, no obstante, está regulado por señales específicas (a diferencia de la necrosis) y se puede prevenir reduciendo las cantidades de hierro (de ahí su nombre). En la ultraestructura, las características más prominentes son la pérdida de las crestas mitocondriales y la rotura de la membrana mitocondrial externa. Aunque su participación en el desarrollo normal y

la fisiología sigue siendo controvertida, la ferroptosis se ha relacionado con muerte celular en distintas enfermedades humanas, como cáncer, enfermedades neurodegenerativas y accidente cerebrovascular.

CONCEPTOS CLAVE

NECROPTOSIS Y PIROPTOSIS

- La necroptosis se parece morfológicamente a la necrosis, pero, al igual que la apoptosis, es una forma de muerte celular controlada genéticamente.
- La necroptosis se desencadena por la unión al TNFR1 y por proteínas presentes en el ARN y el ADN del virus.
- La necroptosis es independiente de las caspasas y depende del complejo RIPK1 y RIPK3. La señalización mediante RIPK1-RIPK3 condiciona la fosforilación de MLKL, que a continuación forma poros en la membrana plasmática.
- La liberación de los componentes celulares induce una reacción inflamatoria, como en la necrosis.
- La piroptosis se produce en células infectadas por microorganismos. Depende de la activación de la caspasa 1, que escinde el precursor de IL-1 para generar IL-1 biológicamente activa. La caspasa 1, junto con otras caspasas estrechamente relacionadas, también causa la muerte de la célula infectada.
- La ferroptosis es una vía de muerte celular dependiente del hierro inducida por la peroxidación de lípidos.

Autofagia

La autofagia es un proceso por el cual la célula devora su propio contenido (del griego *auto*, uno mismo, y *fagia*, comer). Consiste en el transporte de materiales citoplásmicos a los lisosomas para su degradación. La autofagia es un mecanismo de supervivencia evolutivamente muy conservado por el que, en estados de privación de nutrientes, las células famélicas sobreviven transformándose en caníbales de sí mismas y reciclando los contenidos digeridos. La autofagia está implicada en muchos estados fisiológicos (p. ej., envejecimiento y ejercicio) y procesos patológicos. Se desarrolla siguiendo varios pasos (fig. 2.17):

- Nucleación y formación de una membrana de aislamiento, denominada asimismo *fagóforo*; se cree que la membrana de

aislamiento proviene del RE, aunque otras fuentes de membrana, como la membrana plasmática y las mitocondrias, podrían contribuir.

- Formación de una vesícula llamada *autofagosoma* a partir de la membrana de aislamiento, dentro de la cual quedan secuestrados orgánulos intracelulares y estructuras del citosol.
- Maduración del *autofagosoma* por fusión con los lisosomas, para suministrar enzimas digestivas que degradan los contenidos del *autofagosoma*.

En los últimos años se han identificado más de una docena de «genes relacionados con la *autofagia*» denominados *Atgs*, cuyos productos son necesarios para la creación del *autofagosoma*. Ciertas claves ambientales, como la privación de nutrientes o el agotamiento de factores de crecimiento, activan un complejo de iniciación de cuatro proteínas que promueve el reclutamiento jerárquico de *Atgs* para formar el núcleo de la membrana de iniciación. Esta membrana de iniciación se alarga más, rodea y captura su carga citosólica, y se cierra para formar el *autofagosoma*. El alargamiento y el cierre de la membrana de iniciación se deben a la acción coordinada de dos sistemas de conjugación similares a la ubicuitina que condicionan el enlace covalente del lípido fosfatidiletanolamina (PE) con la cadena ligera de la proteína asociada a los microtúbulos 3 (LC3). La LC3 unida a lípidos-PE está aumentada en la *autofagia* y, por este motivo, es un marcador útil para identificar células en las que se está produciendo este proceso. El *autofagosoma* recién formado se fusiona con lisosomas para formar un *autofagolisosoma*. En el último paso, la membrana interna y la carga citosólica rodeada son degradadas por enzimas lisosómicas. Hay cada vez más indicios de que la *autofagia* no es un proceso aleatorio que ingiera el contenido citosólico indiscriminadamente, sino que la introducción de la carga en el *autofagosoma* es selectiva, y una de las funciones de LC3 unida a lípidos es marcar agregados de proteínas y orgánulos improductivos.

La *autofagia* sirve como mecanismo de supervivencia en varias situaciones de estrés, manteniendo la integridad de las células al reciclar metabolitos esenciales y eliminar desechos intracelulares. Por este motivo es prominente en células atróficas expuestas a una privación grave de nutrientes. La *autofagia* también participa en el recambio de orgánulos, como RE, mitocondrias y lisosomas, y la eliminación de agregados intracelulares que se acumulan en el envejecimiento, estrés y varios estados patológicos. La *autofagia* puede desencadenar

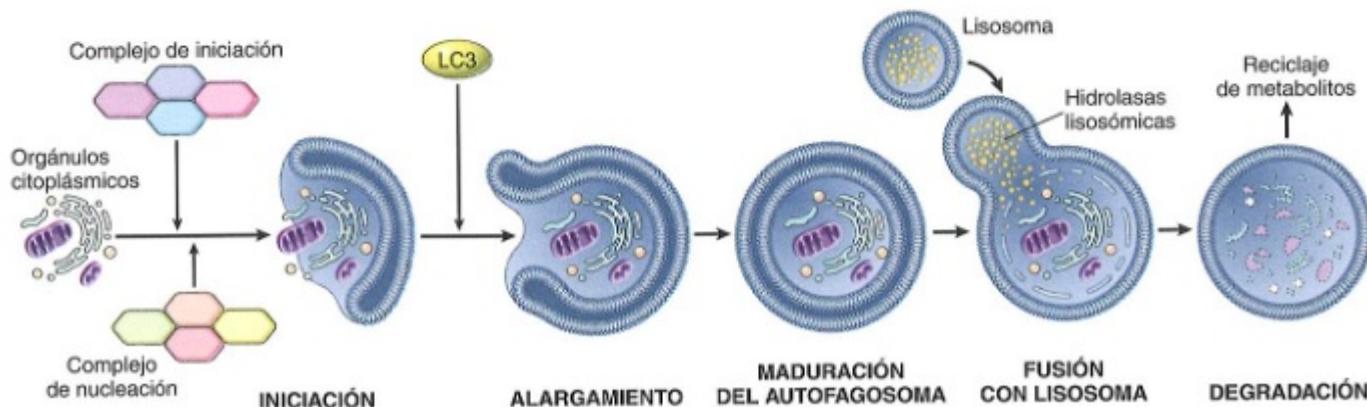


Figura 2.17 *Autofagia*. Estresores celulares como la privación de nutrientes activan una vía de *autofagia* que procede a lo largo de varias fases (iniciación, nucleación y alargamiento de la membrana de aislamiento) y al final crea vacuolas rodeadas por una membrana doble (*autofagosomes*) en las que se secuestran materiales citoplásmicos, también orgánulos, y después se degradan tras la fusión de las vesículas con lisosomas. En la fase final se liberan los materiales digeridos para reciclar los metabolitos. Véanse los detalles en el texto. LC3, cadena ligera 3. (Modificado de Choi AMK, Ryter S, Levine B: Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med* 368:651, 2013.)

la muerte celular si no es suficiente para afrontar la situación generadora de estrés. Esta vía de muerte celular es diferente de la necrosis y la apoptosis, pero el mecanismo es desconocido. Además, no está claro si la muerte celular está causada por la autofagia o por el estrés que desencadenó la autofagia. No obstante, la vacuolización autofágica a menudo precede o acompaña a la muerte celular.

Hay un conjunto creciente de indicios a favor de que la autofagia esté implicada en enfermedades humanas, como las que siguen:

- **Cáncer:** la autofagia puede fomentar el crecimiento del cáncer y actuar como defensa frente a este. Esta es un área de investigación activa, como describe el capítulo 7.
- **Trastornos neurodegenerativos:** muchos trastornos neurodegenerativos están asociados a la desregulación de la autofagia. La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por alteración de la maduración del autofagosoma, y, en modelos de la enfermedad en ratones, los defectos genéticos de la autofagia aceleran la neurodegeneración. En la enfermedad de Huntington, la huntingtina mutada altera la autofagia.
- **Enfermedades infecciosas:** muchos patógenos son degradados mediante autofagia, por ejemplo, micobacterias, *Shigella* y VHS-1. Este mecanismo permite digerir las proteínas microbianas y trasladarlas a las vías de presentación de antígenos. La delección de *Atg5* específica de los macrófagos aumenta la susceptibilidad a la tuberculosis.
- **Enfermedad inflamatoria intestinal:** los estudios pangenómicos han relacionado la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa con polimorfismos de nucleótido único (SNP) en el gen relacionado con la autofagia *ATG16L1*. Se desconoce cómo estos polimorfismos promueven la inflamación intestinal.

CONCEPTOS CLAVE

AUTOFAGIA

- La autofagia supone el secuestro de orgánulos celulares en vacuolas autofágicas citoplasmáticas (autofagosomas) que se fusionan con lisosomas y digieren el material atrapado.
- La autofagia es una respuesta adaptativa que se potencia en la privación de nutrientes, permitiendo que la célula sea caníbal de sí misma para sobrevivir.
- La formación del autofagosoma está regulada por más de una docena de proteínas que actúan de forma coordinada y secuencial.
- La autofagia está desregulada en muchos estados patológicos, como el cáncer, la enfermedad inflamatoria intestinal y los trastornos neurodegenerativos. La autofagia participa en la defensa del huésped frente a ciertos microorganismos.

MECANISMOS DE LA LESIÓN CELULAR

La exposición de las vías de lesión y muerte celular allana el camino a la descripción de los mecanismos bioquímicos subyacentes a la lesión celular. Las alteraciones moleculares que conducen a la lesión celular son complejas, pero varios principios resultan importantes para la mayor parte de los tipos de lesión:

- **La respuesta celular a los estímulos nocivos depende de la naturaleza de la lesión, su duración y gravedad.** Un tóxico químico en pequeñas dosis o períodos breves de isquemia pueden inducir una lesión reversible, mientras que es posible que dosis altas del mismo tóxico o una isquemia más pro-

longada provoquen la muerte celular inmediata o una lesión lentamente progresiva que con el tiempo sea irreversible y lleve a la muerte celular.

- **Las consecuencias de la lesión celular dependen del tipo, el estado y la capacidad de adaptación de la célula dañada.** El estado nutricional y hormonal de la célula, sus demandas metabólicas y funciones determinan la respuesta a la lesión. ¿Qué grado de vulnerabilidad presenta una célula, por ejemplo, a la pérdida del riego sanguíneo y la hipoxia? Cuando una célula de músculo esquelético de la pierna se ve privada de flujo sanguíneo entra en reposo y se conserva; las células del músculo cardíaco no tienen esa opción. Es posible que la exposición de dos individuos a concentraciones idénticas de un tóxico, como el tetracloruro de carbono, no produzca ningún efecto en uno y lleve a la muerte celular en el otro. Esto puede deberse a polimorfismos de genes que codifican enzimas hepáticas que metabolizan el tetracloruro de carbono (CCl_4) a productos intermedios tóxicos (v. capítulo 9). Tras conseguir una cartografía completa del genoma humano, hay un gran interés por identificar los polimorfismos genéticos que afectan a las respuestas de las distintas personas a varios estímulos nocivos.
- **Cualquier estímulo nocivo puede activar simultáneamente múltiples mecanismos interconectados que lesionan las células.** Este es un motivo por el cual resulta difícil atribuir la lesión celular en una situación concreta a una alteración bioquímica individual o incluso dominante.

Esta sección empieza con la exposición de los mecanismos generales implicados en la lesión reversible y necrosis causadas por diversos estímulos, y concluye con una descripción de las vías de lesión en algunas situaciones clínicas que ilustran los principios generales.

Mecanismos generales de la lesión celular y dianas intracelulares de los estímulos nocivos

La lesión celular produce anomalías en uno o más componentes esenciales de las células (fig. 2.18). Las dianas principales de los estímulos nocivos son las mitocondrias, las membranas celulares, la maquinaria de síntesis y secreción de proteínas, y el ADN. Las consecuencias de la lesión de cada uno de estos componentes celulares son diferentes, pero se solapan.

Daño mitocondrial

Las mitocondrias son elementos esenciales en todas las vías que conducen a la lesión y la muerte celular. Esto es razonable, porque las mitocondrias aportan la energía necesaria para la vida al producir ATP, pero también son dianas de muchos estímulos nocivos. Por tanto, se comportan en muchos aspectos como los árbitros de la vida y la muerte de las células. Las mitocondrias sufren lesiones por el aumento del Ca^{2+} citosólico, las ERO (v. más adelante) y la privación de oxígeno, lo que las hace sensibles a prácticamente todos los tipos de estímulos nocivos, incluidos hipoxia y tóxicos. Además, las mutaciones de los genes mitocondriales son causa de algunas enfermedades hereditarias (v. capítulo 5).

- **Agotamiento de ATP.** La disminución de la síntesis de ATP y el agotamiento de esta molécula se asocian a menudo a las lesiones hipóxicas y químicas (tóxicas) (fig. 2.19). El ATP se produce de dos modos. La vía principal en las células de mamíferos, especialmente en las que no se dividen (p. ej., hígado y encéfalo), es la fosforilación oxidativa del difosfato

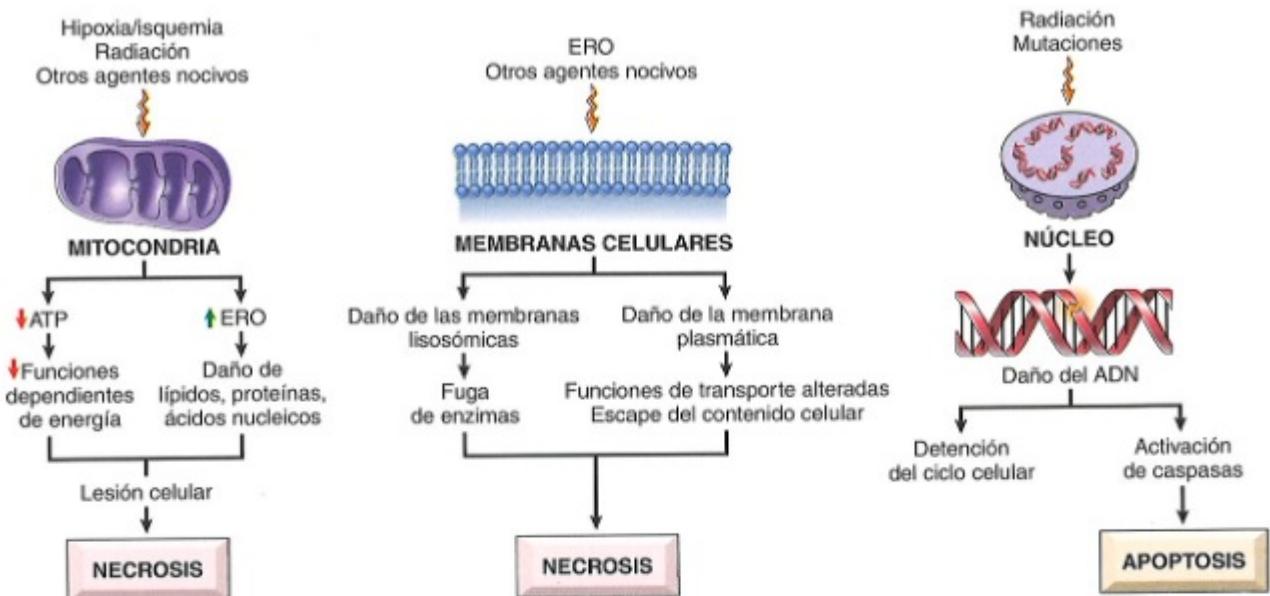


Figura 2.18 Formas y lugares principales de daño en la lesión celular. ATP, trifosfato de adenosina; ERO, especies reactivas del oxígeno.

de adenosa en una reacción que tiene como resultado la reducción de oxígeno por parte del sistema de transporte de electrones de la mitocondria. La segunda es la vía glucolítica, capaz de generar ATP en ausencia de oxígeno, aunque en cantidades muchísimo menores, utilizando la glucosa proveniente de líquidos corporales o de la hidrólisis del glucógeno. Además del daño mitocondrial, *las causas principales de agotamiento de ATP son la reducción del aporte sanguíneo y los nutrientes (por isquemia e hipoxia), y las acciones de algunos tóxicos (p. ej., cianuro)*. El daño mitocondrial provoca con frecuencia la formación de un canal de alta conductancia en la membrana mitocondrial, llamado *poro de transición de la permeabilidad mitocondrial* (v. fig. 2.19). La apertura de este

canal de conductancia determina la pérdida del potencial de membrana mitocondrial, con el consiguiente fracaso de la fosforilación oxidativa y el agotamiento progresivo del ATP que culmina en necrosis.

El fosfato de alta energía en forma de ATP es necesario para prácticamente todos los procesos de síntesis y degradación de la célula. Estos incluyen el transporte de membrana, la síntesis de proteínas, la lipogénesis y las reacciones de desacilación-reacilación necesarias para el recambio de fosfolípidos. Por este motivo, *la reducción del ATP al 5-10% de las cantidades normales tiene efectos extensos sobre muchos sistemas celulares críticos*.

- La actividad de la bomba de sodio de la membrana plasmática dependiente de energía ($\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -ATPasa) se reduce (v. capítulo 1). El fracaso de este sistema de transporte activo condiciona la entrada y la acumulación de sodio en el interior de las células y la disminución de las concentraciones de potasio. La ganancia neta de solutos determina la acumulación de agua secundaria a ósmosis que provoca *tumefacción celular* y dilatación del RE.
- *El metabolismo energético de las células se altera*. Si disminuye el aporte de oxígeno a las células, la fosforilación oxidativa se detiene, causando un descenso del ATP celular y un aumento asociado del monofosfato de adenosina. Estos cambios estimulan la actividad de la fosforilasa y la fosfofructocinasa, lo que aumenta la velocidad de la glucogenólisis y la glucólisis, respectivamente, en un intento de mantener el aporte de energía generando ATP a través del metabolismo de la glucosa proveniente del glucógeno. En consecuencia, *el depósito de glucógeno se agota rápidamente*. La glucólisis en condiciones anaerobias determina la acumulación de *ácido láctico* y fosfatos inorgánicos por la hidrólisis de ésteres de fosfato. Esto reduce el pH intracelular, con la consiguiente disminución de la actividad de muchas enzimas citosólicas.
- Con la reducción prolongada o más intensa de ATP se produce la alteración estructural del aparato de síntesis de proteínas, que se manifiesta como la separación de ribosomas del RE rugoso y disociación de los polisomas, con la consiguiente *reducción de la síntesis de proteínas*. Puede aumentar, asimismo, el plegamiento incorrecto

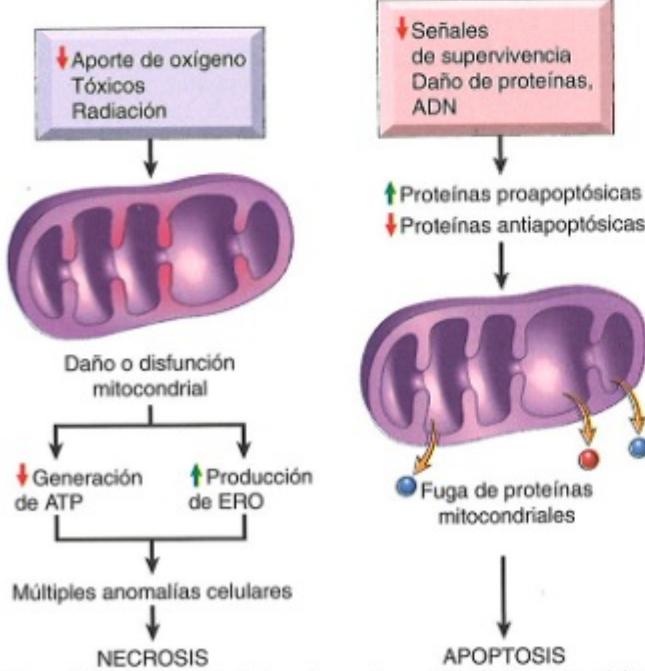


Figura 2.19 Participación de las mitocondrias en la lesión y muerte celular. Las mitocondrias resultan afectadas por distintos estímulos nocivos, y sus anomalías llevan a la necrosis o a la apoptosis. ATP, trifosfato de adenosina; ERO, especies reactivas del oxígeno.

- de las proteínas, con los efectos nocivos expuestos más adelante.
- En último término, ocurre un daño irreversible de las membranas mitocondriales y lisosómicas, y la célula sufre *necrosis*.
 - La fosforilación oxidativa incompleta también conduce a la formación de ERO, que tienen muchos efectos nocivos expuestos más adelante.
 - Como describimos anteriormente, la fuga de proteínas mitocondriales por la formación del canal por BAX y BAK proapoptóticos es el paso inicial de la apoptosis por la vía intrínseca. Esta acción de BAX y BAK es específica para las membranas mitocondriales exclusivamente y causa el daño de otros orgánulos de forma indirecta.

Daño de la membrana

La pérdida temprana de la permeabilidad selectiva de membrana, que conduce en último término al daño aparente de esta, es una característica constante de la mayoría de los tipos de lesión celular (excepto la apoptosis). El daño de la membrana puede afectar a la integridad y las funciones de todas las membranas celulares. En las células isquémicas es posible que los defectos de la membrana sean el resultado del agotamiento de ATP y de la activación de fosfolipasas mediada por calcio. La membrana plasmática también resulta dañada directamente por toxinas bacterianas, proteínas víricas, componentes del complemento líticos, y distintos agentes físicos y químicos. Varios mecanismos bioquímicos pueden contribuir al daño de membrana (fig. 2.20):

- ERO.** Los radicales libres de oxígeno lesionan las membranas celulares mediante peroxidación de lípidos, descrita más adelante.
- Reducción de la síntesis de fosfolípidos.** La producción de fosfolípidos de las células puede verse reducida como consecuencia del funcionamiento mitocondrial defectuoso o la hipoxia: ambos reducen la producción de ATP y de este modo afectan a las vías de biosíntesis dependientes de energía. La disminución de la síntesis de fosfolípidos puede afectar a todas las membranas celulares, incluidas las mitocondriales.
- Aumento de la degradación de fosfolípidos.** La lesión celular grave se asocia a un aumento de la degradación de los

fosfolípidos de membrana, probablemente por la activación de las fosfolipasas dependientes del calcio por el aumento del Ca^{2+} citosólico y mitocondrial. La degradación de los fosfolípidos lleva a la acumulación de *productos de descomposición de lípidos*, como ácidos grasos libres no esterificados, acilcarnitina y lisofosfolípidos, que tienen un efecto detergente sobre las membranas. También se pueden insertar en la bicapa lipídica de la membrana o intercambiarse con los fosfolípidos de la membrana, causando posibles cambios de la permeabilidad y alteraciones electrofisiológicas.

- Anomalías del citoesqueleto.** Los filamentos del citoesqueleto sirven de anclajes que conectan la membrana plasmática con el interior de la célula; las proteasas activadas por Ca^{2+} citosólico pueden dañar estas fijaciones y, cuando esta situación se agrava por la tumefacción celular, especialmente en las células del miocardio, se puede producir la separación de la membrana celular del citoesqueleto, condicionando que la célula sea susceptible a la distensión y rotura.

El daño de las distintas membranas celulares tiene efectos diversos sobre las células.

- Daño de la membrana mitocondrial.** Como señalamos anteriormente, el daño de las membranas mitocondriales condiciona la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial, lo que se traduce en una menor generación de ATP y liberación de las proteínas que desencadenan la muerte por apoptosis.
- Daño de la membrana plasmática.** El daño de la membrana plasmática provoca la pérdida del equilibrio osmótico y la entrada de líquidos e iones, así como la pérdida de contenido celular. Las células también pueden dejar salir metabolitos (p. ej., intermediarios de la glucólisis) que son vitales para la reconstitución del ATP, reduciéndose así aún más los depósitos de energía.
- La lesión de las membranas lisosómicas** permite la fuga de sus enzimas al citoplasma y la activación de hidrolasas ácidas en el pH ácido intracelular de la célula dañada. Estas hidrolasas lisosómicas incluyen ARNasas, ADNasas, proteasas, fosfatases y glucosidases, que degradan ARN, ADN, proteínas, fosproteínas y glucógeno, respectivamente, y empujan a las células a la necrosis.

Daño del ADN

El daño del ADN nuclear activa sensores que desencadenan vías dependientes de p53 (v. capítulo 7). El daño del ADN puede estar causado por exposición a la radiación, fármacos quimioterápicos (antineoplásicos) y ERO, o bien producirse espontáneamente como parte del envejecimiento, debido, en gran medida, a la desaminación de los residuos de citosina a residuos de uracilo. El daño del ADN activa p53, que detiene a las células en la fase G₁ del ciclo celular y activa los mecanismos de reparación del ADN. Si estos mecanismos no logran corregir el daño del ADN, p53 activa la apoptosis por la vía mitocondrial. Así, la célula elige morir antes que sobrevivir con un ADN anómalo que puede inducir una transformación maligna. Como cabría suponer, las mutaciones de p53 que interfieren en su capacidad de detener el ciclo celular o inducir la apoptosis se asocian a numerosos cánceres (v. capítulo 7).

Además de participar en las lesiones de varios orgánulos, algunas alteraciones bioquímicas están implicadas en muchas situaciones que conducen a la lesión celular. A continuación, se exponen dos de esas vías generales.

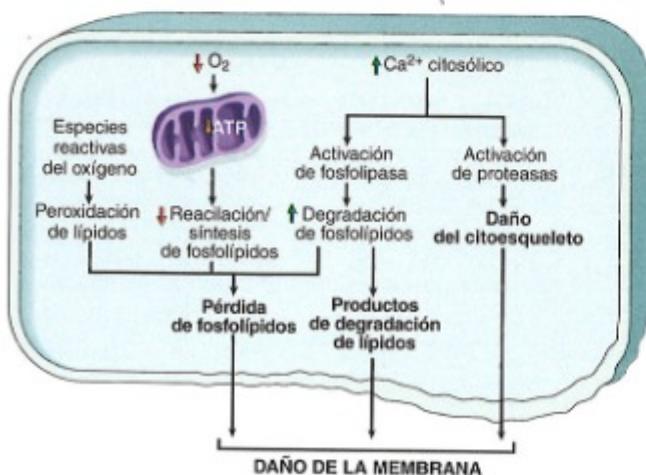


Figura 2.20 Mecanismos de daño de la membrana en la lesión celular. En la isquemia se observa normalmente una disminución del O_2 y aumento del Ca^{2+} citosólico, pero pueden acompañar a otros tipos de lesión celular. Las especies reactivas del oxígeno, producidas a menudo en la reperfusión de los tejidos isquémicos, también causan daño a la membrana (*no mostrado*).

Estrés oxidativo: acumulación de radicales libres derivados del oxígeno

La lesión celular inducida por radicales libres, especialmente ERO, es un mecanismo importante de daño celular en muchas situaciones patológicas, como las lesiones químicas y por radiación, la lesión por isquemia-reperfusión (inducida por el restablecimiento del flujo sanguíneo en el tejido isquémico), el envejecimiento celular y la destrucción de microorganismos por los fagocitos. Los **radicales libres** son sustancias químicas que tienen un solo electrón no emparejado en un orbital externo. Los electrones no emparejados son muy reactivos, y «atacan» y modifican moléculas adyacentes, como sustancias químicas orgánicas o inorgánicas: proteínas, lípidos, hidratos de carbono, ácidos nucleicos, muchas de las cuales resultan componentes clave de las membranas y los núcleos celulares. Algunas de estas reacciones son autocatalíticas, de modo que las moléculas que reaccionan con radicales libres se convierten ellas mismas en radicales libres, propagando así la cadena lesiva.

Las ERO son un tipo de radical libre derivado del oxígeno cuya implicación en la lesión celular está bien establecida. Las ERO se producen normalmente en las células durante la respiración mitocondrial y la producción de energía, pero son degradadas y eliminadas por los depuradores de ERO intracelulares. Estos sistemas de defensa permiten que las células mantengan un estado de equilibrio en el cual puede haber radicales libres en concentraciones bajas, pero no causan daño. La mayor producción o menor depuración de las ERO puede llevar a un exceso de radicales libres, situación denominada **estrés oxidativo**. El estrés oxidativo se ha visto implicado en una amplia gama de procesos patológicos, como lesión celular, cáncer, envejecimiento y algunas enfermedades degenerativas, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer. Las ERO también son producidas en grandes cantidades por los leucocitos activados, especialmente neutrófilos y macrófagos, durante las reacciones inflamatorias dirigidas a destruir microorganismos y eliminar células muertas y otras sustancias no deseadas (v. capítulo 3).

Los siguientes apartados se ocupan de la producción y eliminación de las ERO, y de cómo contribuyen a la lesión celular.

La tabla 2.2 resume las propiedades de algunos de los radicales libres más importantes.

Generación de radicales libres

Los radicales libres se generan en las células de diversas maneras (fig. 2.21):

- **Reacciones de reducción-oxidación durante los procesos metabólicos normales.** En la respiración normal, el O₂ es reducido por la transferencia de cuatro electrones al H₂ para generar dos moléculas de agua. Esta conversión la catalizan enzimas oxidativas del RE, citosol, mitocondrias, peroxisomas y lisosomas. Durante este proceso se producen pequeñas cantidades de intermediarios parcialmente reducidos en los que se ha transferido un número diferente de electrones del O₂; estos son anión superóxido (O₂^{·-}, un electrón), peróxido de hidrógeno (H₂O₂, dos electrones) y radicales hidroxilo (·OH, tres electrones).
- **Absorción de energía radiante** (p. ej., luz ultravioleta, rayos X). Por ejemplo, la radiación ionizante hidroliza el agua en radicales libres ·OH e hidrógeno (H).
- En los leucocitos activados se producen aumentos bruscos y rápidos de ERO durante la **inflamación**. Esto tiene lugar en una reacción controlada con precisión y realizada por un complejo multiproteína de la membrana plasmática que utiliza NADPH oxidasa para la reacción de oxidorreducción (v. capítulo 3). Además, algunas oxidinas intracelulares (p. ej., xantina oxidasa), generan O₂^{·-}. Los defectos de la producción de superóxido por los leucocitos causan la enfermedad granulomatosa crónica (v. capítulo 6).
- El **metabolismo enzimático de sustancias químicas exógenas o fármacos** puede generar radicales libres que no son ERO, pero tienen efectos similares (p. ej., CCl₄ genera +CCl₃, descrito más adelante en este capítulo).
- Los **metales de transición**, como el hierro y el cobre, donan o aceptan electrones libres durante las reacciones intracelulares y catalizan la formación de radicales libres, como en la reacción de Fenton (H₂O₂ + Fe²⁺ → Fe³⁺ + ·OH + OH⁻). Como la mayor parte del hierro libre intracelular se encuentra en estado férrico (Fe³⁺), tiene que ser reducido a la forma ferrosa (Fe²⁺) para participar en la reacción de Fenton. Esta reducción

Tabla 2.2 Propiedades de los principales radicales libres implicados en la lesión celular

Propiedades	O ₂ ^{·-}	H ₂ O ₂	·OH	ONOO ⁻
Mecanismos de producción	Reducción incompleta del O ₂ en la fosforilación oxidativa; por fagocito oxidasa en los leucocitos	Generado por la SOD a partir del O ₂ ^{·-} y por oxidinas en los peroxisomas	Generado a partir de H ₂ O por hidrólisis (p. ej., por radiación); a partir de H ₂ O ₂ mediante la reacción de Fenton; de O ₂ ^{·-}	Producido por la interacción de O ₂ ^{·-} y NO generado por la NO sintasa en muchos tipos celulares (células endoteliales, leucocitos, neuronas, otros)
Mecanismos de inactivación	Conversión en H ₂ O ₂ y O ₂ por la SOD	Conversión en H ₂ O ₂ y O ₂ por la catalasa (peroxisomas), glutatión peroxidasa (citosol, mitocondrias)	Conversión en H ₂ O por la glutatión peroxidasa	Conversión en HNO ₂ por las peroxirredoxinas (citosol, mitocondrias)
Efectos patológicos	Estimula la producción de enzimas de degradación en leucocitos y otras células; podría dañar directamente a lípidos, proteínas, ADN; actúa próximo al lugar de producción	Se puede convertir en OH y OCl ⁻ , que destruye microorganismos y células; capaz de actuar a distancia del lugar de producción	Radical libre derivado del oxígeno más reactivo; ERO principal responsable del daño a lípidos, proteínas y ADN	Daña lípidos, proteínas, ADN

ERO, especies reactivas del oxígeno; HNO₂, nitrato; H₂O₂, peróxido de hidrógeno; NO, óxido nítrico; O₂^{·-}, anión superóxido; OCl⁻, hipoclorito; OH, radical hidroxilo; ONOO⁻, peroxinitrito; SOD, superóxido dismutasa.

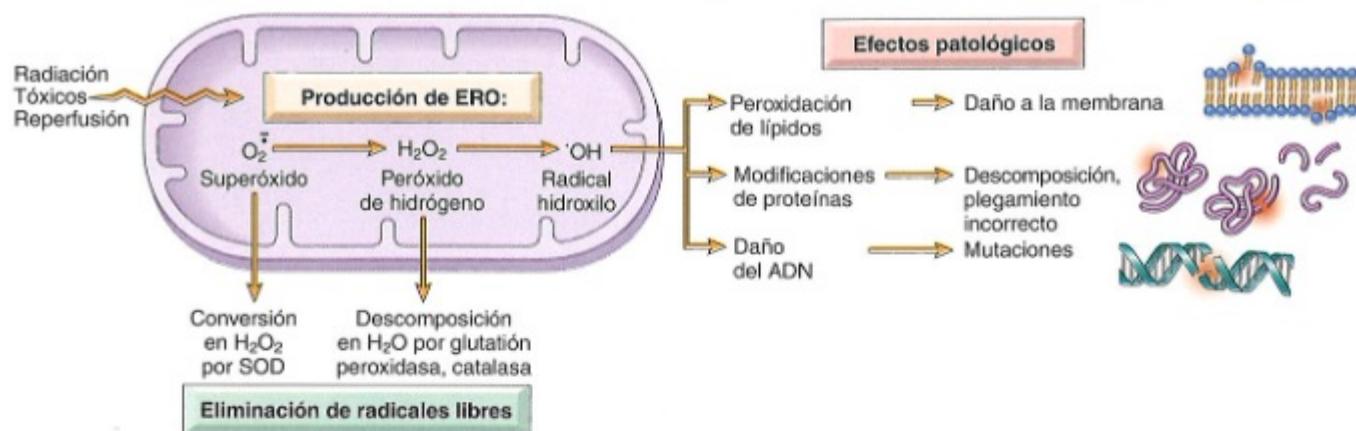


Figura 2.21 Producción, eliminación y participación de las especies reactivas del oxígeno (ERO) en la lesión celular. Muchos estímulos nocivos aumentan la producción de ERO. Estos radicales libres son eliminados por descomposición espontánea y mediante sistemas enzimáticos especializados. Una producción excesiva o eliminación inadecuada lleva a la acumulación de radicales libres en las células, que pueden dañar los lípidos (por peroxidación), las proteínas y el ácido desoxirribonucleico (ADN), causando la lesión celular.

se potencia con O_2^- , de modo que las fuentes de hierro y O_2^- pueden cooperar en el daño celular oxidativo.

- El óxido nítrico (NO), un mediador químico importante generado por células endoteliales, macrófagos, neuronas y otros tipos celulares (v. capítulo 3), actúa como radical libre y también puede ser convertido en el anión peroxinitrito, altamente reactivo ($ONOO^-$), así como NO_2 y NO_3^- .

Eliminación de radicales libres

Los radicales libres son intrínsecamente inestables y, por lo general, se descomponen espontáneamente. O_2^- , por ejemplo, es inestable y se descompone (dismutación) espontáneamente en O_2 y H_2O_2 en presencia de agua. Además, las células han desarrollado múltiples mecanismos, enzimáticos y no enzimáticos, para eliminar los radicales libres y así reducir el daño (v. fig. 2.21). Estos incluyen los siguientes:

- Los **antioxidantes** bloquean la formación de radicales libres o los inactivan (p. ej., depuran). Ejemplos son las vitaminas liposolubles E y A, así como el ácido ascórbico y el glutatión en el citosol.
- Como hemos visto, el **hierro** y el **cobre libre** pueden catalizar la formación de ERO. En circunstancias normales, la reactividad de estos metales se minimiza por su unión a proteínas de depósito y transporte (p. ej., transferrina, ferritina, lactoferrina y ceruloplasmina), que impiden su participación en reacciones generadoras de ERO.
- Varias **enzimas** actúan como sistemas de depuración de radicales libres y descomponen H_2O_2 y O_2^- . Estas enzimas están situadas cerca de las zonas de generación de oxidantes y son las siguientes:
 1. **Catalasa**, presente en los peroxisomas: descompone H_2O_2 ($2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$).
 2. **Superóxido dismutasa** (SOD): presentes en múltiples tipos celulares, convierten O_2^- en H_2O_2 ($2O_2^- + 2H \rightarrow H_2O_2 + O_2$). Este grupo de enzimas incluye SOD-manganese, localizada en las mitocondrias, y SOD-cobre-cinc, presente en el citoplasma.
 3. **Glutatión peroxidasa**: también protege frente al daño al catalizar la degradación de radicales libres ($H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG$ [homodímero de glutatión] + $2H_2O$, o $2'OH + 2GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O$). La proporción intracelular de glutatión oxidado (GSSG) respecto al glutatión reducido (GSH) refleja el estado oxidativo de la célula y

es un indicador importante de la capacidad de la célula de desintoxicar las ERO.

Efectos patológicos de los radicales libres

Los efectos de las ERO y otros radicales libres tienen un gran alcance, pero hay tres reacciones especialmente importantes para la lesión celular (v. fig. 2.21):

- **Peroxidación de lípidos en las membranas.** En presencia de O_2 , los radicales libres pueden provocar la peroxidación de los lípidos en la membrana celular y en la membrana de los orgánulos. El daño oxidativo se inicia cuando los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados de los lípidos de las membranas son atacados por radicales libres derivados del O_2 , especialmente OH. Las interacciones entre lípidos y radicales libres producen peróxidos, por sí mismos inestables y reactivos, y sigue una reacción en cadena autocatalítica (llamada *propagación*) que provoca un daño extenso de la membrana.
- **Modificación oxidativa de las proteínas.** Los radicales libres promueven la oxidación de las cadenas laterales de los aminoácidos, la formación de enlaces cruzados covalentes entre las proteínas (p. ej., enlaces disulfuro) y la oxidación del esqueleto de la proteína. Las modificaciones oxidativas también pueden dañar los lugares activos de enzimas, alterar la conformación de proteínas estructurales y aumentar la degradación proteosómica de proteínas no plegadas o mal plegadas, causando así estragos por toda la célula.
- **Lesiones del ADN.** Los radicales libres pueden causar roturas de la cadena individual y doble en el ADN, enlaces cruzados entre las cadenas de ADN y formación de aductos. El daño oxidativo del ADN se ha visto implicado en el envejecimiento celular (v. más adelante en el capítulo) y en la transformación maligna de las células (v. capítulo 7).

La concepción clásica de los radicales libres era que causan lesión y muerte celular por necrosis y, de hecho, la producción de ERO suele ser un preludio de la necrosis. No obstante, actualmente está claro que los radicales libres también pueden desencadenar apoptosis. Es posible, asimismo, que estas moléculas potencialmente mortales, cuando se producen en condiciones controladas en la dosis «correcta», cumplan funciones fisiológicas importantes en la señalización por parte de receptores celulares y otras vías.

Alteración de la homeostasis del calcio

Los iones calcio normalmente funcionan como segundos mensajeros en varias vías de señales, pero, si se liberan al citoplasma de las células en cantidades excesivas, también son una fuente importante de lesión celular. De acuerdo con esto, la reducción de calcio protege a las células cultivadas de la lesión inducida por distintos estímulos nocivos. El Ca^{2+} libre citosólico se mantiene normalmente en concentraciones muy bajas ($\sim 0,1 \mu\text{mol}$) comparado con las cifras extracelulares de $1,3 \text{ mmol}$, y la mayor parte del Ca^{2+} intracelular está secuestrado en las mitocondrias y el RE. La isquemia y ciertos tóxicos causan un aumento excesivo del Ca^{2+} citosólico, inicialmente por liberación de los depósitos intracelulares, y después por una mayor entrada a través de la membrana plasmática (fig. 2.22). El Ca^{2+} intracelular excesivo puede causar lesión celular por varios mecanismos, aunque no se ha establecido la importancia de estos mecanismos en la lesión celular *in vivo*.

- La acumulación de Ca^{2+} en las mitocondrias provoca la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial y, como describimos anteriormente, el fracaso en la síntesis de ATP.
- El Ca^{2+} citosólico aumentado activa varias enzimas con efectos potencialmente perjudiciales para las células. Estas enzimas son *fosfolipasas* (que provocan daño de la membrana), *proteasas* (degradan proteínas de la membrana y el citoesqueleto), *endonucleasas* (responsables de la fragmentación del ADN y la cromatina) y *ATPasas* (acelerándose así el agotamiento de ATP).

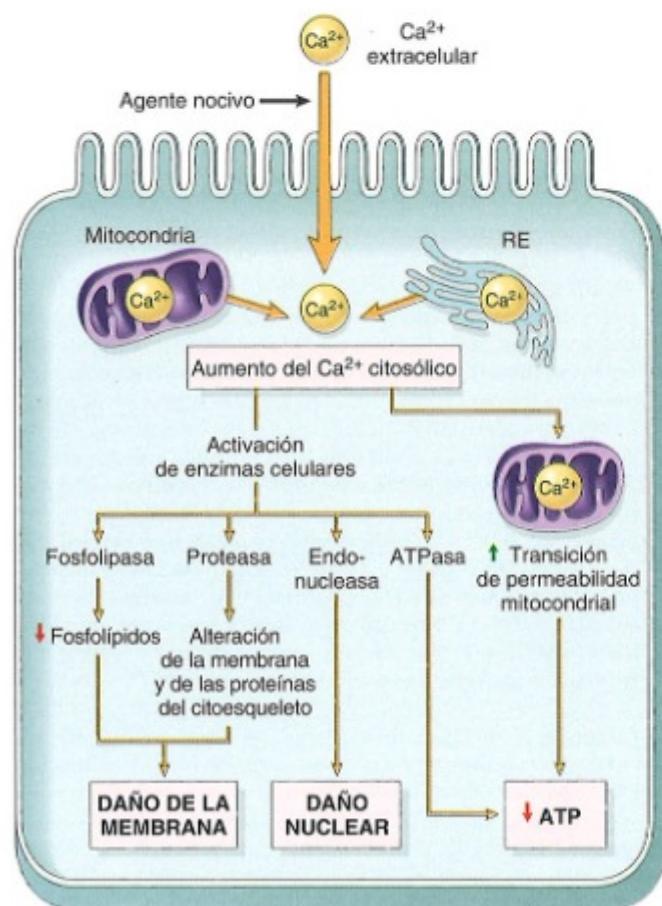


Figura 2.22 Aumento del calcio citosólico y lesión celular. RE, retículo endoplásmico.

Estrés del retículo endoplásmico: respuesta a las proteínas no plegadas

La acumulación de proteínas mal plegadas en el RE puede superar los mecanismos adaptativos y desencadenar la apoptosis. Las chaperonas controlan en el RE el plegamiento correcto de las proteínas recién sintetizadas, y los polipéptidos mal plegados son trasladados al citoplasma, donde se ubiquitan y marcan para su proteólisis en los proteosomas (v. capítulo 1). Sin embargo, si se acumulan proteínas no plegadas o mal plegadas en el RE, desencadenan varias alteraciones que reciben colectivamente el nombre de *respuesta frente a las proteínas no plegadas*. La respuesta a las proteínas no plegadas activa vías de señales que aumentan la producción de chaperonas, potencian la degradación proteosómica de las proteínas anómalas y ralentizan la traducción de proteínas, reduciendo así la carga de proteínas mal plegadas en la célula (fig. 2.23). No obstante, si esta respuesta citoprotectora es incapaz de hacer frente a la acumulación de proteínas mal plegadas, la célula activa las caspasas e induce la apoptosis. Este proceso se denomina *estrés del RE*. La acumulación intracelular de proteínas mal plegadas puede estar causada por una mayor frecuencia de plegamientos incorrectos o una reducción de la capacidad de la célula de repararlos o eliminarlos. El aumento de los plegamientos incorrectos es una consecuencia posible de mutaciones nocivas o de una menor capacidad de corregir las proteínas mal plegadas, como sucede en el envejecimiento. El plegamiento incorrecto de proteínas también puede aumentar en las infecciones víricas, cuando las proteínas codificadas por el genoma vírico se sintetizan en tal cantidad que sobrepasan el sistema de control de calidad que normalmente garantiza el plegamiento correcto de las proteínas. Una mayor demanda de proteínas secretoras, como la insulina en los estados de resistencia a la insulina, y las variaciones del pH intracelular y del estado de oxidorreducción son otros factores generadores de estrés que conducen a la acumulación de proteínas mal plegadas. Se cree que el plegamiento incorrecto de proteínas es la anomalía celular responsable de varias enfermedades neurodegenerativas (v. capítulo 28). Puesto que muchas «plegas» requieren ATP para funcionar, la privación de glucosa y oxígeno, como sucede en la isquemia y la hipoxia, también podría aumentar la carga de proteínas mal plegadas. La tabla 2.3 recoge las enfermedades causadas por proteínas mal plegadas.

CONCEPTOS CLAVE

MECANISMOS DE LESIÓN CELULAR

- Agotamiento de ATP: fracaso de las funciones dependientes de energía → lesión reversible → necrosis.
- Daño mitocondrial: agotamiento de ATP → fracaso de las funciones dependientes de energía → en última instancia, necrosis; en algunas condiciones, fuga de proteínas mitocondriales que causan apoptosis.
- Aumento de la permeabilidad de las membranas celulares: puede afectar a la membrana plasmática, membranas lisosómicas, membranas mitocondriales; normalmente culmina en necrosis.
- Acumulación de ADN dañado y proteínas mal plegadas: desencadena apoptosis.
- Acumulación de ERO: modificación covalente de proteínas, lípidos, ácidos nucleicos celulares.
- Entrada de calcio: activación de enzimas que dañan componentes celulares y también pueden desencadenar la apoptosis.
- Respuesta de proteínas no plegadas y estrés del RE: la acumulación de proteínas mal plegadas en el RE activa mecanismos adaptativos que ayudan a sobrevivir a la célula, pero, si se supera su capacidad de reparación, desencadenan la apoptosis.

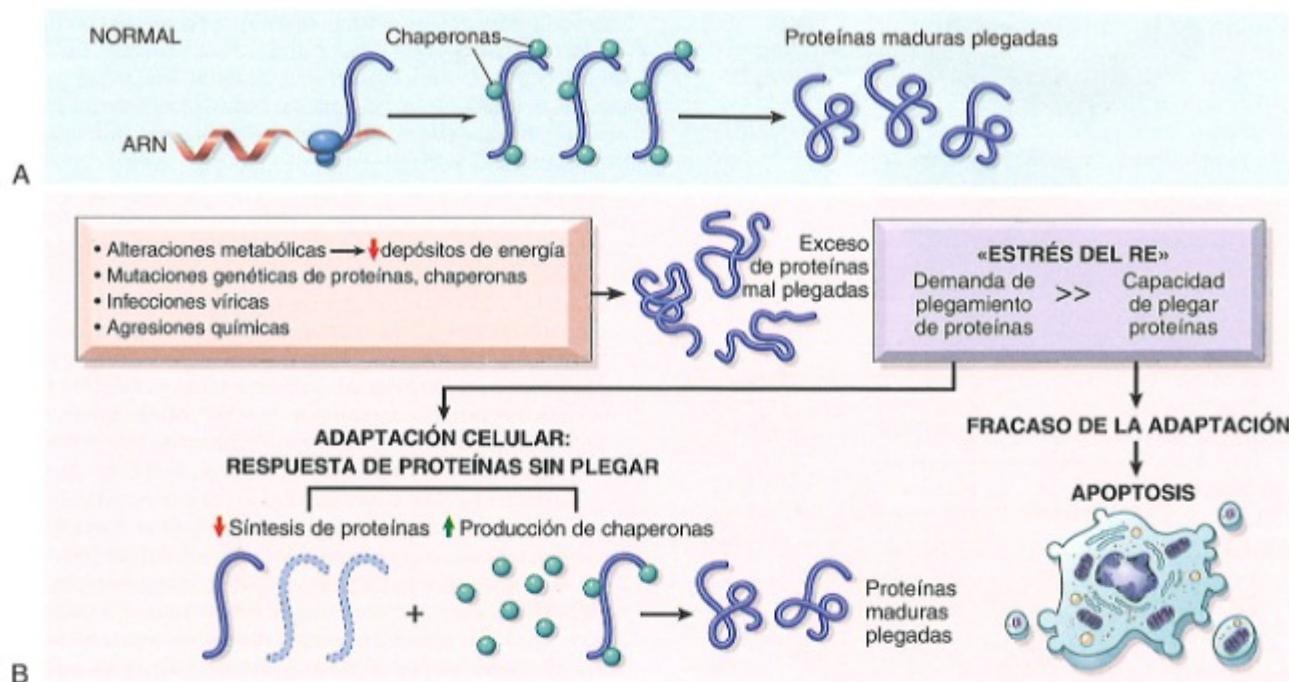


Figura 2.23 Respuesta a proteinas no plegadas y estrés del retículo endoplásmico (RE). A. En las células sanas, las proteinas recién sintetizadas son plegadas en el RE con la ayuda de las chaperonas, y a continuación se incorporan a la célula o se secretan. B. Varios estresores externos o mutaciones inducen un estado denominado estrés del RE, en el que la célula es incapaz de afrontar la carga de proteinas mal plegadas. La acumulación de estas proteinas en el RE desencadena la respuesta a las proteinas sin plegar, que intenta restablecer la homeostasis de las proteinas; si esta respuesta es inadecuada, la respuesta frente a las proteinas no plegadas señala activamente apoptosis.

Tabla 2.3 Ejemplos de enfermedades causadas por el plegamiento incorrecto de proteinas

Enfermedad	Proteína afectada	Patogenia
Fibrosis quística	Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)	La pérdida de CFTR provoca defectos en el transporte de cloruro
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL	La pérdida del receptor de LDL causa hipercolesterolemia
Enfermedad de Tay-Sachs	Subunidad β de la hexosaminidasa	La ausencia de la enzima lisosómica determina un depósito de gangliósidos GM ₂ en las neuronas
Déficit de α_1 -antitripsina	α_1 -antitripsina	El depósito de la proteína no funcional en los hepatocitos causa apoptosis; la ausencia de actividad enzimática en los pulmones provoca la destrucción del tejido elástico, originando enfisema
Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob	Priones	El plegamiento anómalo de PrPSc provoca la muerte de las neuronas
Enfermedad de Alzheimer	Péptido A β	El plegamiento anómalo de los péptidos A β causa su agregación en las neuronas y apoptosis

CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA: EJEMPLOS DE LESIÓN Y MUERTE CELULAR

Una vez revisadas brevemente las causas, la morfología y los mecanismos generales de lesión celular y muerte, se pasa a describir algunas formas frecuentes y clínicamente importantes de lesión celular. Estos ejemplos ilustran muchos de los mecanismos y la secuencia de procesos en la lesión celular descritos anteriormente.

Hipoxia e isquemia

La isquemia, la causa más frecuente de lesión celular en medicina clínica, se desarrolla como consecuencia de la hipoxia inducida por la reducción del flujo sanguíneo, con más fre-

cuencia debido a una obstrucción arterial mecánica. También se puede producir por disminución del drenaje venoso. A diferencia de la hipoxia, en la cual el flujo sanguíneo se mantiene y es posible la producción de energía mediante glucólisis anaerobia, la isquemia pone en riesgo el aporte de sustratos para la glucólisis. Así pues, en los tejidos isquémicos, el metabolismo aeróbico cesa y la generación aerobia de energía también fracasa una vez que se agotan los sustratos de la glucólisis o esta resulta inhibida por la acumulación de metabolitos, que en ausencia de isquemia serían retirados por el flujo de sangre. Por este motivo, la isquemia causa daño celular y tisular más rápido y grave que la hipoxia.

Mecanismos de la lesión celular isquémica

La secuencia de procesos que se desarrollan tras la hipoxia o la isquemia refleja muchas de las alteraciones bioquímicas de la lesión celular, resumidas aquí en la figura 2.24 y mostradas anteriormente en las figuras 2.5 y 2.6. Cuando disminuye

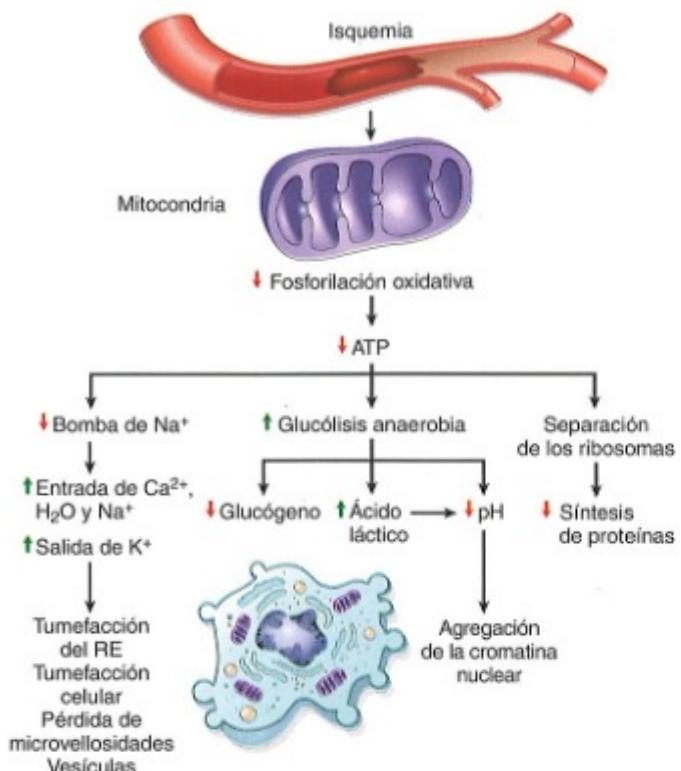


Figura 2.24 Consecuencias funcionales y morfológicas de la disminución del trifosfato de adenosina (ATP) intracelular en la lesión celular isquémica. Los cambios morfológicos mostrados son indicativos de lesión celular reversible. Una reducción mayor del ATP provoca muerte celular, normalmente por necrosis. RE, retículo endoplásmico.

la tensión de oxígeno intracelular, la fosforilación oxidativa resulta insuficiente y la producción de ATP disminuye. Las consecuencias del agotamiento de ATP fueron descritas en el anterior apartado sobre daño mitocondrial. Brevemente, la pérdida de ATP provoca al principio una lesión celular reversible (tumefacción de la célula y los orgánulos) y después muerte celular por necrosis.

Las células de los mamíferos han desarrollado respuestas protectoras para afrontar el estrés hipóxico. La mejor definida de estas es la inducción de un factor de transcripción denominado *factor 1 inducible por hipoxia* (HIF-1), que promueve la formación de vasos nuevos, estimula vías de supervivencia celular y aumenta la glucólisis. Se están desarrollando varios compuestos prometedores que promueven la señalización de HIF-1. A pesar de todo, aún no existen abordajes terapéuticos fiables para reducir las consecuencias lesivas de la isquemia en situaciones clínicas. La estrategia que quizás sea la más útil en la lesión isquémica (y traumática) del encéfalo y la médula espinal es la inducción de hipotermia transitoria (bajar la temperatura corporal central a 33 °C). Este tratamiento reduce las demandas metabólicas de las células sometidas a estrés, disminuye la tumefacción celular, suprime la formación de radicales libres e inhibe la respuesta inflamatoria del huésped. Todos estos mecanismos podrían disminuir la lesión de células y tejidos.

Lesión por isquemia-reperfusión

El restablecimiento del flujo sanguíneo hacia los tejidos isquémicos puede promover la recuperación de las células si su lesión es reversible, pero también puede agravar paródicamente la lesión celular y causar la muerte de la célula. Como consecuencia, es posible que los tejidos reperfundidos

sufran la pérdida de células viables, además de las dañadas irreversiblemente por la isquemia. Este proceso, denominado *lesión por isquemia-reperfusión*, es clínicamente importante, porque contribuye al daño tisular en el infarto de miocardio y cerebral, tras los tratamientos que restablecen el flujo sanguíneo (v. capítulos 12 y 28).

¿Cómo se produce la lesión por reperfusión? La respuesta probable es que se ponen en marcha nuevos procesos dañinos durante la reperfusión, causando la muerte de células que quizás se hubieran recuperado. Se han propuesto varios mecanismos:

- **Estrés oxidativo.** El nuevo daño puede iniciarse durante la reoxigenación por la mayor generación de *especies reactivas de oxígeno y nitrógeno*. Estos radicales libres se producirían en el tejido reperfundido debido a la reducción incompleta del oxígeno en los leucocitos y en las células endoteliales y parenquimatosas dañadas. Es posible que el deterioro de los mecanismos de defensa antioxidantes celulares durante la isquemia sensibilice a las células al daño por radicales libres.
- **Sobrecarga de calcio intracelular.** Como ya se ha descrito, la sobrecarga de calcio intracelular y mitocondrial comienza en la isquemia aguda; empeora durante la reperfusión debido a la entrada de calcio secundaria al daño de las membranas celulares y la lesión del retículo sarcoplasmico mediada por ERO. La sobrecarga de calcio favorece la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial con el agotamiento consiguiente de ATP. Esto, a su vez, agrava la lesión celular.
- **Inflamación.** La lesión isquémica se asocia a inflamación como resultado de «señales de peligro» liberadas de células muertas, citocinas secretadas por células inmunitarias residentes (p. ej., macrófagos) y la mayor expresión de moléculas de adhesión por parte de las células endoteliales y parenquimatosas hipóxicas: todas ellas reclutan los neutrófilos circulantes hacia el tejido reperfundido. La inflamación causa más lesión tisular (v. capítulo 3). La importancia de la llegada de neutrófilos a la lesión por reperfusión ha quedado demostrada experimentalmente por los efectos beneficiosos del tratamiento con anticuerpos que bloquean citocinas o moléculas de adhesión y, por tanto, reducen la extravasación de neutrófilos.
- La activación del *sistema del complemento* podría contribuir a la lesión por isquemia-reperfusión. Por motivos desconocidos, algunos anticuerpos IgM tienden a depositarse en los tejidos isquémicos. Cuando se reanuda el flujo sanguíneo, las proteínas del complemento se unen a los anticuerpos depositados, se activan, y agravan la lesión celular y la inflamación.

Lesión química (tóxica)

La lesión química sigue siendo un problema importante en medicina clínica y constituye una limitación fundamental al tratamiento farmacológico. Como muchos fármacos se metabolizan en el hígado, este órgano es una diana fundamental de la toxicidad de fármacos. De hecho, la lesión hepática tóxica es, con frecuencia, el motivo de poner fin al uso terapéutico o desarrollo de un fármaco. Los mecanismos por los cuales las sustancias químicas, ciertos fármacos y tóxicos producen lesión se describen con más detalle en el capítulo 9 en la exposición de enfermedades ambientales. Aquí reseñaremos las vías principales de lesión producida químicamente.

Las sustancias químicas inducen lesión celular por uno de dos mecanismos generales:

- **Toxicidad directa.** Algunas sustancias químicas dañan las células directamente al combinarse con componentes moleculares críticos. Por ejemplo, en la intoxicación por cloruro de mercurio, el *mercurio* se une a los grupos sulfhidrilo de las proteínas de la membrana celular, causando mayor permeabilidad de la membrana e inhibición del transporte de

iones. En esos casos, el daño máximo suele afectar a las células que utilizan, absorben, excretan o concentran las sustancias químicas: en el caso del cloruro de mercurio, las células del tubo digestivo y el riñón (v. capítulo 9). El cianuro envenena la citocromo oxidasa mitocondrial y así inhibe la fosforilación oxidativa. Muchos quimioterápicos antineoplásicos y antibióticos también inducen daño celular por efectos citotóxicos directos.

- **Conversión en metabolitos tóxicos.** La mayoría de las sustancias químicas tóxicas no son biológicamente activas en su forma original, sino que tienen que convertirse en metabolitos tóxicos reactivos, que después actúan sobre moléculas diana. Esta modificación suele producirse por las oxidases de función mixta del citocromo P-450 en el RE liso del hígado y otros órganos. Los metabolitos tóxicos causan daño en la membrana y lesión celular principalmente por la formación de radicales libres y peroxidación consiguiente de los lípidos; también podría contribuir la unión covalente directa a las proteínas y lípidos de la membrana. Por ejemplo, CCl₄, que antes se usaba mucho en la industria de la limpieza en seco, es convertido por el citocromo P-450 en el radical libre 'CCl₃', altamente reactivo, que causa peroxidación de los lípidos y daña muchas estructuras celulares. El paracetamol, un fármaco analgésico, también es convertido en un producto tóxico durante su desintoxicación en el hígado, produciendo lesión celular. El capítulo 9 describe estos y otros ejemplos de lesión química.

CONCEPTOS CLAVE

EJEMPLOS DE LESIÓN CELULAR

- Isquemia leve: reducción de la fosforilación oxidativa → agotamiento de ATP → fracaso de la bomba de Na → entrada de sodio y agua → tumefacción de los orgánulos y la célula (reversible).
- Isquemia grave/prolongada: tumefacción intensa de las mitocondrias, entrada de calcio a las mitocondrias y al interior de la célula con rotura de lisosomas y de la membrana plasmática. Muerte por necrosis y apoptosis debida a la liberación de citocromo c de las mitocondrias.
- La lesión por reperfusión se produce tras el restablecimiento del flujo sanguíneo de tejidos isquémicos y está causada por estrés oxidativo debido a la liberación de radicales libres por parte de los leucocitos y las células endoteliales. La sangre trae calcio que sobrecarga a las células con daños reversibles con la lesión mitocondrial consiguiente, así como oxígeno y leucocitos, que generan radicales libres y citocinas. Es posible que el complemento sea activado localmente por anticuerpos IgM depositados en los tejidos isquémicos.
- Las sustancias químicas pueden causar lesión directamente o por conversión en metabolitos tóxicos. Los órganos afectados principalmente son los implicados en la absorción o excreción de sustancias químicas u otros, como el hígado, donde las sustancias se convierten en metabolismos tóxicos. Está implicada la lesión directa de órganulos críticos, como las mitocondrias, o la lesión indirecta por los radicales libres generados a partir de las sustancias químicas/tóxicos.

ADAPTACIONES DEL CRECIMIENTO Y LA DIFERENCIACIÓN CELULAR

Las adaptaciones son cambios reversibles del tamaño, el número, el fenotipo, la actividad metabólica o las funciones de las células en respuesta a cambios en su ambiente. Esas adaptaciones pueden adoptar distintas formas.

Hipertrofia

La hipertrofia es un aumento del tamaño de las células que provoca un incremento del tamaño del órgano afectado. El órgano hipertrofiado no tiene células nuevas, sino tan solo células más grandes. El mayor tamaño de las células se debe a la síntesis e incorporación de componentes estructurales intracelulares adicionales. Las células capaces de dividirse pueden responder al estrés con hiperplasia (v. más adelante) e hipertrofia, mientras que las células que no se dividen (p. ej., fibras del miocardio) aumentan la masa tisular por hipertrofia. En muchos lugares, hipertrofia e hiperplasia coexisten y ambas contribuyen al mayor tamaño del órgano.

La hipertrofia puede ser *fisiológica* o *patológica*; la primera está causada por una mayor demanda funcional o estimulación por hormonas y factores de crecimiento.

- **Hipertrofia patológica.** Las células de músculo estriado del corazón y los músculos esqueléticos tienen solo una capacidad limitada de dividirse y responden al aumento de las demandas metabólicas principalmente mediante hipertrofia. *El estímulo más frecuente para la hipertrofia del músculo esquelético y cardíaco es una mayor carga de trabajo.* En ambos tejidos, las células musculares responden sintetizando más proteínas y aumentando el número de miofilamentos por célula. Esto, a su vez, incrementa la cantidad de fuerza que puede generar cada miocito y, por tanto, la fuerza y capacidad de trabajo del músculo en conjunto. Un ejemplo clásico de hipertrofia patológica es el aumento de tamaño del corazón en respuesta a la sobrecarga de presión, habitualmente secundaria a hipertensión o enfermedad valvular (v. fig. 2.2). Inicialmente, la hipertrofia cardíaca mejora la función, pero, con el tiempo, esta adaptación suele fracasar, favoreciendo la insuficiencia cardíaca y otros tipos importantes de cardiopatía (v. capítulo 12).
- **Hipertrofia fisiológica.** El masivo crecimiento fisiológico del útero durante la gestación es un buen ejemplo de aumento de tamaño de un órgano, inducido por hormonas, que se debe principalmente a la hipertrofia de las fibras musculares lisas (fig. 2.25). La hipertrofia uterina en la gestación está estimulada por la señalización de las hormonas estrogénicas a través de receptores de estrógenos que finalmente causan un aumento de la síntesis de proteínas de músculo liso y un mayor tamaño celular. Los músculos protuberantes de los culturistas dedicados a «hacer pesas» son consecuencia del agrandamiento de las fibras individuales de músculo esquelético en respuesta al aumento de la demanda.

Mecanismos de la hipertrofia

La hipertrofia es el resultado de una mayor producción de proteínas celulares. Buena parte de nuestro conocimiento de la hipertrofia se basa en estudios sobre el corazón. Hay mucho interés por definir las bases moleculares de la hipertrofia del miocardio, porque, a partir de cierto punto, deja de ser adaptativa. La hipertrofia se debe a la acción de los factores de crecimiento y efectos directos sobre las proteínas celulares (fig. 2.26):

- Los sensores mecánicos de la célula detectan la carga aumentada.
- Estos sensores activan una red anterógrada compleja de vías de señales, incluidas la vía de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)/AKT (propuesta como más importante en la hipertrofia fisiológica, por ejemplo, la inducida por ejercicio) y vías iniciadas por receptores acoplados a la proteína G (activadas por muchos factores de crecimiento y compuestos vasoactivos, y que se consideran más importantes en la hipertrofia patológica).
- Algunas de las vías de señalización estimulan una mayor producción de factores de crecimiento (p. ej., TGF-β, factor

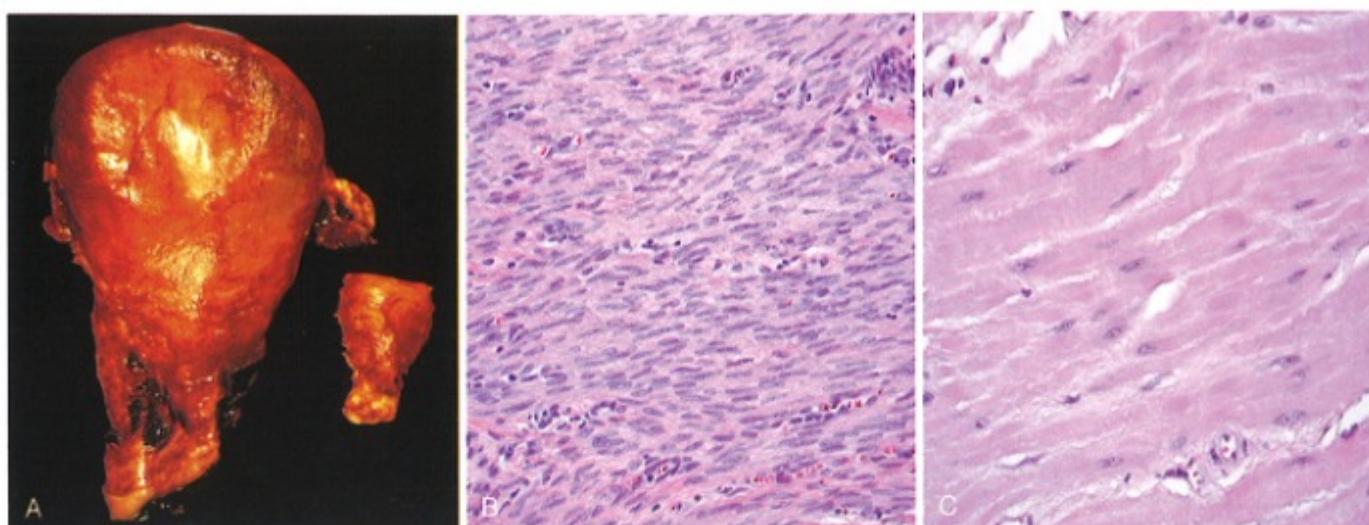


Figura 2.25 Hipertrofia fisiológica del útero durante la gestación. A. Imagen macroscópica de un útero normal (derecho) y un útero grávido (extirpado por una hemorragia posparto) (izquierdo). B. Células de músculo liso, pequeñas y en forma de huso, de un útero normal, comparadas con (C) grandes células rechonchas del útero grávido con el mismo aumento.

de crecimiento 1 similar a insulina [IGF-1], factor de crecimiento de los fibroblastos) y compuestos vasoactivos (p. ej., agonistas α -adrenérgicos, endotelina 1 y angiotensina II).

- Estas vías y otras activan factores de transcripción, como GATA4, factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT) y factor 2 potenciador de los miocitos (MEF2), que aumentan la expresión de genes que codifican proteínas musculares.

La hipertrofia cardíaca también se asocia a un cambio en la expresión génica de genes que codifican proteínas contráctiles

de tipo adulto por otros que dan lugar a isoformas fetales funcionalmente distintas de las mismas proteínas. Por ejemplo, la isoforma α de la cadena pesada de la miosina es sustituida por la isoforma β , que tiene una contracción más lenta y económica en cuanto a la energía. Otras proteínas alteradas en las células miocárdicas hipertróficas son producto de genes que participan en la respuesta celular al estrés. Por ejemplo, la hipertrofia cardíaca se asocia a una mayor expresión del gen del factor natriurético auricular. El factor natriurético auricular es una hormona peptídica que provoca la secreción de sal en el riñón,

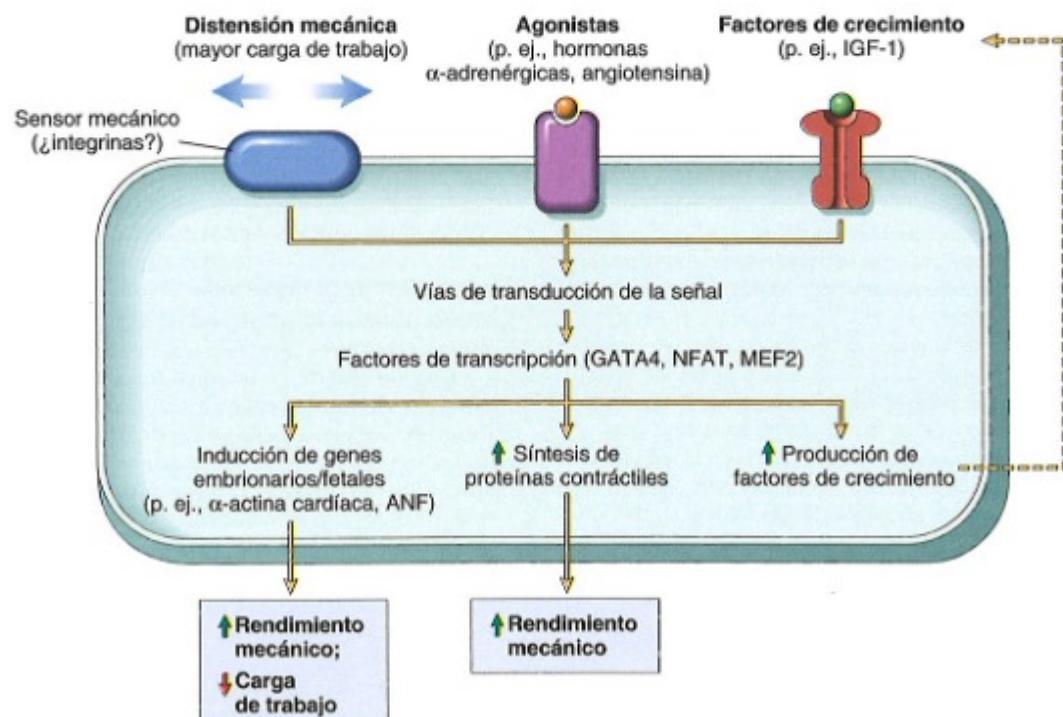


Figura 2.26 Mecanismos bioquímicos de la hipertrofia del miocardio. Se muestran las principales vías de señalización conocidas y sus efectos funcionales. Los sensores mecánicos parecen ser desencadenantes fundamentales de la hipertrofia fisiológica, y es posible que los agonistas y factores de crecimiento sean más importantes en los estados patológicos. ANF, factor natriurético auricular; GATA4, factor de transcripción que se une a la secuencia GATA del ADN; IGF-I, factor de crecimiento similar a insulina; MEF2, factor potenciador del miocardio 2; NFAT, factor nuclear-linfocitos T activados.

reduce el volumen sanguíneo y la presión arterial, y, por tanto, sirve para reducir la carga hemodinámica.

Independientemente de la causa exacta y el mecanismo de la hipertrofia cardíaca, al final alcanza un límite más allá del cual el aumento de tamaño de la masa muscular ya no es capaz de afrontar la carga aumentada. En esta fase se producen varios cambios regresivos en las fibras miocárdicas, entre los que destacan la degradación y la pérdida de los elementos contráctiles miofibrilares. En casos extremos ocurre la muerte del miocito. El resultado neto de estos cambios es la insuficiencia cardíaca, una secuencia de pasos que ilustra cómo la adaptación al estrés puede progresar a una lesión celular funcionalmente importante si el estrés no cesa.

Hiperplasia

La hiperplasia es un aumento del número de células en un órgano o tejido en respuesta a un estímulo. Aunque hipertrofia e hiperplasia son procesos distintos, a menudo suceden juntos y pueden estar desencadenados por los mismos estímulos externos. La hiperplasia solo sucede si el tejido contiene células capaces de dividirse, aumentando así el número de células. Puede ser fisiológica o patológica.

- **Hiperplasia fisiológica.** La hiperplasia fisiológica debida a la acción de hormonas o factores de crecimiento se produce cuando hay necesidad de aumentar la capacidad funcional de órganos sensibles a hormonas, o si es necesario un aumento compensador tras daño o resección. La hiperplasia hormonal está bien ilustrada por la proliferación del epitelio glandular de la mama femenina en la pubertad y durante la gestación, acompañada habitualmente de aumento de tamaño (hipertrofia) de las células epiteliales glandulares. El ejemplo clásico de hiperplasia compensadora proviene del estudio de la regeneración hepática. En personas que donan un lóbulo del hígado para trasplante, las células restantes proliferan, de modo que el órgano vuelve pronto a tener su tamaño original. Los modelos experimentales de hepatectomía parcial han resultado muy útiles para definir los mecanismos que estimulan la regeneración del hígado (v. capítulo 3). La médula ósea también tiene una notable capacidad de hiperplasia rápida en respuesta al déficit de células sanguíneas maduras. Por ejemplo, en caso de hemorragia aguda o destrucción prematura de eritrocitos (hemólisis), se activan circuitos de retroalimentación en los que está implicado el factor de crecimiento eritropoyetina que estimulan el crecimiento de los progenitores de los eritrocitos, permitiendo que la producción de estas células se incremente hasta en 8 veces más. La regulación de la hematopoyesis se sigue explicando en el capítulo 13.
- **Hiperplasia patológica.** La mayor parte de las formas de hiperplasia patológica están causadas por acciones excesivas o inapropiadas de hormonas o factores de crecimiento que actúan sobre células diana. La hiperplasia endometrial es un ejemplo de hiperplasia anómala inducida por hormonas. Normalmente, tras un período menstrual se produce un brote rápido de actividad proliferativa en el endometrio estimulado por las hormonas hipofisarias y los estrógenos ováricos. Queda en suspeso por las concentraciones crecientes de progesterona, habitualmente de 10 a 14 días antes del final del período menstrual. En algunos casos, sin embargo, se altera el equilibrio entre estrógenos y progesterona, con un incremento absoluto o relativo de la cantidad de estrógeno, que determina la consiguiente hiperplasia de las glándulas endometriales. Esta forma de hiperplasia patológica es una causa frecuente de hemorragia uterina anómala.

La hiperplasia prostática benigna es otro ejemplo frecuente de hiperplasia patológica, en este caso como respuesta a la estimulación hormonal por los andrógenos. Aunque estas formas de hiperplasias patológicas son anómalas, el proceso se mantiene controlado y la hiperplasia involuciona o se estabiliza si se elimina la estimulación hormonal. Como se expone en el capítulo 7, el aumento de la división celular asociado a la hiperplasia eleva el riesgo de adquirir aberraciones genéticas que impulsan una proliferación descontrolada y el cáncer. Así pues, *aunque la hiperplasia es distinta del cáncer, la hiperplasia patológica constituye un terreno fértil en el que finalmente pueden surgir proliferaciones cancerosas.* Por ejemplo, las pacientes con hiperplasia del endometrio tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer endometrial (v. capítulo 22).

La hiperplasia es una respuesta característica a ciertas *infecciones víricas*, como los virus del papiloma, que causan verrugas cutáneas y varias lesiones de mucosas compuestas por masas de epitelio hiperplásico. En estas, los virus producen factores que interfieren en las proteínas del huésped que regulan la proliferación celular. Al igual que otras formas de hiperplasia, algunas de estas proliferaciones inducidas por virus son también precursoras del cáncer (v. capítulo 7).

Mecanismos de la hiperplasia

La hiperplasia es el resultado de la proliferación de células maduras impulsadas por factores de crecimiento y, en algunos casos, por la mayor producción de células nuevas a partir de células madre tisulares. Por ejemplo, tras una hepatectomía parcial, en el hígado se producen factores de crecimiento que ocupan receptores de las células supervivientes y activan vías de señalización que estimulan la proliferación celular. Pero, si la capacidad proliferativa de las células hepáticas está deteriorada, como en algunos tipos de hepatitis causantes de lesión celular, los hepatocitos se regeneran a partir de células madre intrahepáticas. El capítulo 3 expone con más detalles la participación de los factores de crecimiento y células madre en la replicación celular y regeneración de tejidos.

Atrofia

La atrofia es una reducción del tamaño de un órgano o tejido debido a la disminución del tamaño y el número de las células. La atrofia puede ser fisiológica o patológica. La *atrofia fisiológica* es frecuente en el desarrollo normal. Algunas estructuras embrionarias, como la notocorda y el conducto tirogloso, se atrofian durante el desarrollo fetal. La reducción del tamaño del útero que tiene lugar poco después del parto es otra forma de atrofia fisiológica.

La *atrofia patológica* tiene varias causas y puede ser local o generalizada. Las causas frecuentes de atrofia son:

- **Carga de trabajo reducida (atrofia por desuso).** Cuando un hueso fracturado se inmoviliza con una férula de yeso o se limita a un paciente al reposo absoluto en cama, se produce rápidamente la atrofia del músculo esquelético. La disminución inicial del tamaño celular es reversible una vez que se reanuda la actividad. Con enfermedades más prolongadas, las fibras de músculo esquelético se reducen en número (debido a la apoptosis) además de tamaño; la atrofia muscular puede acompañarse de mayor resorción ósea, provocando una osteoporosis por desuso.
- **Pérdida de inervación (atrofia por desnervación).** El metabolismo y la función normal del músculo esquelético dependen de su inervación. El daño de los nervios determina la atrofia de las fibras musculares inervadas por esos nervios (v. capítulo 27).

- **Reducción del flujo sanguíneo.** Una disminución gradual del flujo sanguíneo (isquemia crónica) de un tejido debido a enfermedad arterial oclusiva de evolución lenta provoca atrofia tisular. A finales de la etapa adulta, el encéfalo puede sufrir una atrofia progresiva, principalmente por el flujo sanguíneo reducido debido a ateroesclerosis (fig. 2.27). Esto se denomina *atrofia senil*.
- **Nutrición inadecuada.** Una malnutrición grave de proteínas y calorías (marasmo) determina el uso de proteínas del músculo esquelético como fuente de energía una vez agotadas otras reservas, como los depósitos adiposos. Esto condiciona una atrofia muscular marcada (*caquexia*; v. capítulo 9). También se observa caquexia en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas y cáncer. En algunos estados caquéticos se cree que la sobreproducción crónica de la citocina inflamatoria TNF es la responsable de la anorexia y el agotamiento de los lípidos, que culminan en la atrofia muscular.
- **Pérdida de la estimulación endocrina.** Muchos tejidos que responden a hormonas, como la mama y los órganos reproductores, dependen de la estimulación endocrina para su metabolismo y función normal. La pérdida de estimulación estrogénica tras la menopausia provoca la atrofia del endometrio, el epitelio vaginal y la mama. Del mismo modo, la próstata se atrofia tras la castración química o quirúrgica (p. ej., como tratamiento del cáncer de próstata).
- **Presión.** La compresión tisular durante un período de tiempo causa atrofia. Un tumor benigno que aumenta de tamaño puede causar atrofia en los tejidos sanos circundantes. La atrofia en estos casos se debe probablemente a alteraciones isquémicas causadas por el deterioro de la vascularización secundario a la presión ejercida por la masa en expansión.

Los cambios celulares fundamentales asociados a la atrofia son similares en todos estos casos. La respuesta inicial es una reducción del tamaño celular y de los orgánulos que podría disminuir las necesidades de la célula lo suficiente como para permitir su supervivencia. En el músculo atrófico, las células

contienen menos mitocondrias y miofilamentos, y una cantidad reducida de RE rugoso. Al poner en la balanza las demandas metabólicas de la célula y las cantidades menores de aporte sanguíneo, nutrición o estimulación trófica, se alcanza un nuevo equilibrio. *En el inicio del proceso, la función de las células y tejidos atróficos disminuye, pero la muerte celular es mínima.* Sin embargo, es posible que la atrofia causada por el aporte sanguíneo gradualmente reducido progrese hasta un punto en que la lesión de las células sea irreversible y mueran, con frecuencia por apoptosis. La muerte celular por apoptosis también contribuye a la atrofia de los órganos endocrinos tras la desaparición de las hormonas.

Mecanismos de la atrofia

La atrofia es el resultado de una síntesis reducida de proteínas y mayor degradación de proteínas en las células. La síntesis de proteínas disminuye por señales tróficas reducidas (p. ej., las producidas por los receptores del crecimiento), que potencian la captación de nutrientes y aumentan la traducción del ARNm.

La degradación de las proteínas celulares tiene lugar principalmente por la vía de *ubiquitina-proteosoma*. La deficiencia de nutrientes y el desuso tienen el potencial de activar ubiquitina ligasas, que añaden ubiquitina, un pequeño péptido, a las proteínas celulares y las marcan para ser degradadas en proteosomas. Esta vía también se considera responsable de la proteólisis acelerada que se observa en distintos estados catabólicos, como la caquexia del cáncer. En muchas situaciones, la atrofia también se acompaña de más *autofagia*, marcada por la aparición de cantidades mayores de vacuolas autofágicas. Es posible que parte de los restos celulares de las vacuolas autofágicas se resistan a la digestión y sigan presentes en el citoplasma en forma de *cuerpos residuales* rodeados por membranas. Un ejemplo de cuerpos residuales son los *gránulos de lipofuscina*, descritos más adelante en el capítulo. Cuando están presentes en la cantidad suficiente, confieren un color parduzco al tejido (*atrofia parda*). La autofagia se asocia con distintos tipos de lesión celular, como se comentó anteriormente.



Figura 2.27 Atrofia. A. Cerebro normal de un adulto joven. B. Atrofia cerebral en un hombre de 82 años con enfermedad cerebrovascular ateroesclerótica causante de un flujo sanguíneo reducido. Obsérvese que la pérdida de sustancia encefálica estrecha las circunvoluciones y ensancha los surcos. Se han retirado las meninges de la mitad derecha de ambas piezas para mostrar la superficie cerebral.

Metaplasia

La metaplasia es un cambio reversible en el cual un tipo celular diferenciado (epitelial o mesenquimatoso) es reemplazado por otro tipo de célula. A menudo representa una respuesta adaptativa en la que un tipo celular sensible a un estrés concreto se sustituye por otro tipo celular más capaz de soportar el ambiente adverso.

La metaplasia epitelial más frecuente es de cilíndrico a escamoso (fig. 2.28), como sucede en las vías respiratorias en respuesta a la irritación crónica. En el fumador de cigarrillos habitual, las células epiteliales cilíndricas ciliadas normales de la tráquea y los bronquios suelen estar reemplazadas por células epiteliales escamosas estratificadas. La carencia de vitamina A (ácido retinoico) también induce metaplasia escamosa en el epitelio respiratorio y la córnea, en este último lugar con efectos muy perjudiciales sobre la vista (v. capítulo 9). Los cálculos en los conductos excretores de las glándulas salivales, páncreas o conductos biliares revestidos normalmente por epitelio cilíndrico secretor también pueden causar metaplasia escamosa. En todos estos casos, el epitelio escamoso estratificado, más resistente, consigue sobrevivir bajo circunstancias en las que posiblemente sucumbaría el epitelio cilíndrico especializado, más frágil. Sin embargo, el cambio a células escamosas metaplásicas tiene un precio. En el árbol respiratorio, por ejemplo, aunque el revestimiento epitelial será más duradero, se pierden mecanismos importantes de protección frente a las infecciones: la secreción de moco y la acción ciliar del epitelio cilíndrico. Así pues, la metaplasia epitelial representa un cambio indeseable en la mayoría de los casos. Además, las influencias que predisponen a la metaplasia, si son persistentes, pueden iniciar la transformación maligna en el epitelio metaplásico. El desarrollo de un carcinoma epidermoide en áreas del pulmón donde el epitelio cilíndrico normal se ha sustituido por epitelio escamoso es un ejemplo.

También es posible la *metaplasia de tipo escamoso a cilíndrico*, como sucede en el *esófago de Barrett*, en el cual el epitelio pavimentoso esofágico se sustituye por células cilíndricas similares a las intestinales bajo la influencia del ácido gástrico refluido. Como cabe esperar, los cánceres que aparecen en estas áreas son normalmente glandulares (adenocarcinomas) (v. capítulo 17).

La *metaplasia de tejido conjuntivo* consiste en formación de cartílago, hueso o células adiposas (tejidos mesenquimatosos) en tejidos que no contienen estos elementos normalmente. Por ejemplo, en ocasiones se produce formación de hueso en el músculo, llamada *miositis osificante*, tras una hemorragia intramuscular. Este tipo de metaplasia no se considera tanto una respuesta adaptativa, y puede ser el resultado de lesión celular o del tejido. A diferencia de la metaplasia epitelial, este tipo de metaplasia no se asocia a un mayor riesgo de cáncer.

Mecanismos de la metaplasia

La metaplasia no se produce como consecuencia de un cambio en el fenotipo de un tipo celular ya diferenciado, sino que se debe a la reprogramación de células madre tisulares o locales o bien a la colonización por poblaciones de células diferenciadas de zonas adyacentes. En todo caso, el cambio metaplásico es estimulado por señales generadas por citocinas, factores de crecimiento y componentes de la matriz extracelular en el ambiente de las células. En el caso de la reprogramación de células madre, estos estímulos externos promueven la expresión de genes que impulsan a las células hacia una vía de diferenciación específica. Se observa un nexo directo entre desregulación de factores de transcripción y metaplasia en la carencia y el exceso de vitamina A (ácido retinoico); ambos son causas posibles de metaplasia. El ácido retinoico regula directamente la transcripción de genes mediante receptores para retinoides nucleares (v. capítulo 9), que influyen en la diferenciación de los progenitores derivados de las células madre tisulares.

CONCEPTOS CLAVE

ADAPTACIONES CELULARES AL ESTRÉS

- **Hipertrofia:** aumento de tamaño de células y órganos, a menudo en respuesta a una mayor carga de trabajo; inducida por factores de crecimiento producidos en respuesta al estrés mecánico o a otros estímulos; se produce en tejidos que no pueden sufrir división celular. Puede ser fisiológica (p. ej., aumento de tamaño del útero en la gestación) o patológica (p. ej., corazón más grande en la hipertensión o valvulopatías).
- **Hiperplasia:** aumento del número de células en respuesta a hormonas y otros factores de crecimiento; se produce en tejidos cuyas células son capaces de dividirse o contienen abundantes células madre tisulares. Puede ser fisiológica en respuesta a necesidades aumentadas (p. ej., acinos mamarios en la lactancia) o patológica en respuesta a la secreción inapropiada de hormonas (p. ej., hiperplasia endometrial secundaria a la estimulación estrogénica excesiva).
- **Atrofia:** reducción del tamaño de células y órganos como resultado de un aporte menor de nutrientes o de desuso; se asocia con menor síntesis de los ladrillos de la construcción celular y mayor degradación de orgánulos celulares por aumento de la autofagia.
- **Metaplasia:** cambio en el fenotipo de las células diferenciadas, a menudo en respuesta a la irritación crónica, que hace que las células sean más capaces de soportar el estrés; inducida habitualmente por modificación de la vía de diferenciación de las células madre tisulares; puede dar lugar a reducción de las funciones o mayor tendencia a la transformación maligna.

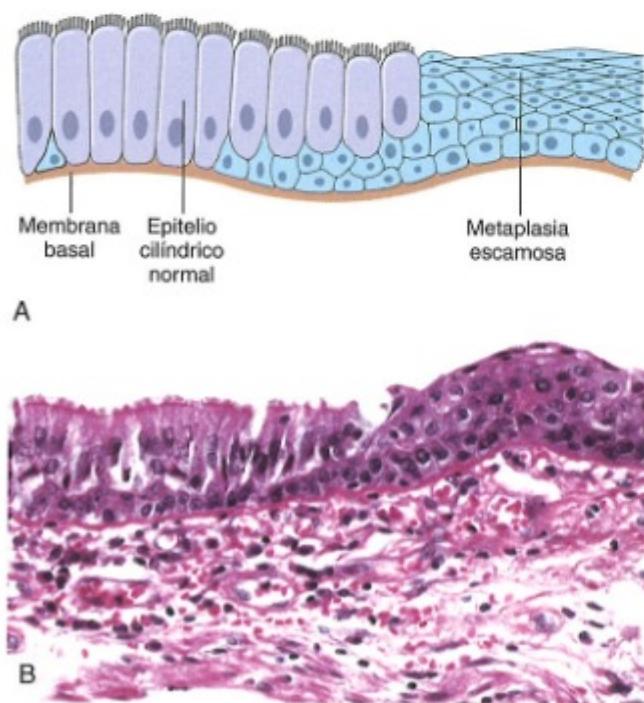


Figura 2.28 Metaplasia de epitelio cilíndrico a escamoso. A. Diagrama esquemático. B. Metaplasia de epitelio cilíndrico (izquierda) a epitelio escamoso (derecha) en un bronquio (como sucede a menudo por fumar).

ACUMULACIONES INTRACELULARES

Una de las manifestaciones de las alteraciones metabólicas en las células es la acumulación intracelular de sustancias que pueden ser inocuas o causar más lesiones. Estas acumulaciones se localizan en el citoplasma, dentro de orgánulos (normalmente los lisosomas) o en el núcleo, y se componen de sustancias sintetizadas por las células afectadas o producidas en otro lugar.

Hay cuatro mecanismos principales que llevan a las acumulaciones intracelulares anómalias (fig. 2.29):

- **Eliminación inadecuada** de una sustancia normal debido a defectos del empaquetado y transporte, como en el cambio graso (esteatosis) del hígado (v. capítulo 18).
- Acumulación de una sustancia endógena como resultado de defectos genéticos o adquiridos en su plegamiento, empaquetamiento, transporte o secreción, como en ciertas formas mutadas de α_1 -antitripsina (v. capítulo 15).
- **Incapacidad de degradar** un metabolito debido a deficiencias hereditarias de enzimas, normalmente enzimas lisosómicas. Los trastornos resultantes reciben el nombre de *enfermedades por depósito lisosómico* (v. capítulo 5).
- Depósito y acumulación de una *sustancia exógena anómala* cuando la célula carece de la maquinaria enzimática necesaria para degradar la sustancia y de la capacidad de transportarla a otras zonas. La acumulación de partículas de carbón o sílice es un ejemplo de este tipo de alteración (v. capítulo 15).

En muchos casos, si es posible controlar o detener la sobrecarga, la acumulación es reversible. En las enfermedades por depósito hereditarias, la acumulación es progresiva y puede causar lesión celular, llevando en algunos casos a la muerte del tejido y del paciente.

Lípidos

Todos los grupos principales de lípidos se pueden acumular en las células: triglicéridos, colesterol/ésteres de colesterol y fosfolípidos. Los fosfolípidos son componentes de las figuras de mielina presentes en las células necróticas. Además, los complejos anómalos de lípidos e hidratos de carbono se acumulan en las enfermedades por depósito lisosómico (v. capítulo 5). Aquí se describe la acumulación de triglicéridos y colesterol.

Esteatosis (cambio graso)

Los términos *esteatosis* y *cambio graso* describen acumulaciones anómalas de triglicéridos en células parenquimatosas. El cambio graso se observa con frecuencia en el hígado, porque este es el órgano principal dedicado al metabolismo de las grasas (fig. 2.30), pero también tiene lugar en el corazón, el músculo y el riñón. Las causas de la esteatosis son tóxicos, malnutrición de proteínas, diabetes mellitus, obesidad y anoxia. En los países de mayores ingresos, las causas más frecuentes de cambio graso importante en el hígado (hígado graso) son consumo de alcohol y esteatosis no alcohólica, asociada a menudo a diabetes y obesidad. El hígado graso se describe con más detalles en el capítulo 18.

Colesterol y ésteres de colesterol

El metabolismo celular del colesterol (v. capítulo 5) está regulado estrictamente, de modo que la mayoría de las células utilizan colesterol para la síntesis de las membranas celulares sin acumulación intracelular de colesterol ni de ésteres de colesterol.

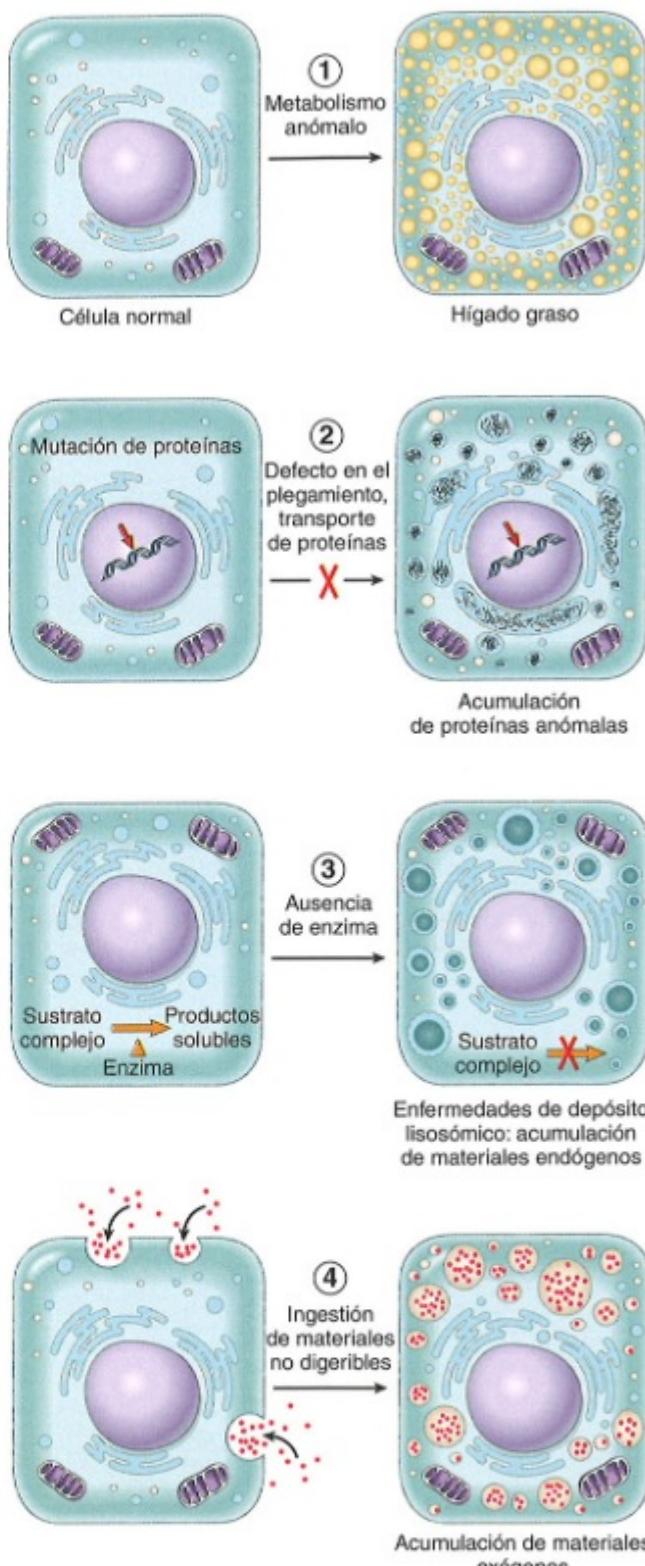


Figura 2.29 Mecanismos de las acumulaciones intracelulares expuestas en el texto.

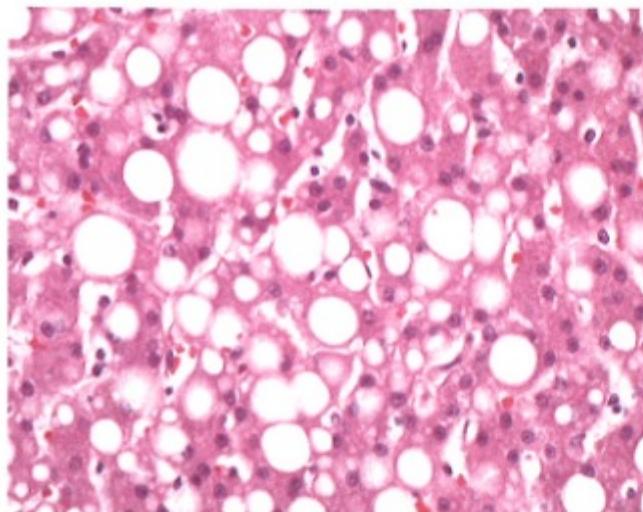


Figura 2.30 Hígado graso. Detalle de gran aumento del cambio graso del hígado. En la mayoría de las células, el núcleo bien preservado queda comprimido en el ribete desplazado de citoplasma alrededor de la vacuola de grasa. (Por cortesía del Dr. James Crawford, Department of Pathology, Hofstra Northwell School of Medicine, NY.)

Las acumulaciones manifestadas histológicamente por vacuolas intracelulares se observan en varios procesos patológicos.

- **Ateroesclerosis.** En las placas ateroescleróticas, las células de músculo liso y los macrófagos de la capa íntima de la aorta y las grandes arterias están llenos de vacuolas lípidicas, la mayoría de las cuales contienen colesterol y ésteres de colesterol. Esas células adquieren un aspecto espumoso (células espumosas) y los agregados de estas en la íntima producen las placas de ateroma amarillas cargadas de colesterol características de este grave trastorno. Algunas de estas células cargadas de grasa pueden romperse, liberando colesterol y ésteres de colesterol al espacio extracelular, donde pueden formar cristales. Algunos forman largas agujas que causan hendiduras definidas en los cortes de tejido, mientras que otros cristales pequeños son fagocitados por macrófagos y activan el inflamasoma, contribuyendo a la inflamación local. Los mecanismos de la acumulación de colesterol y sus consecuencias patógenas en la ateroesclerosis se exponen con más detalle en el capítulo 11.
- **Xantomas.** La acumulación intracelular de colesterol dentro de los macrófagos también es característica de estados hiperlipidémicos adquiridos y hereditarios. Se encuentran cúmulos de células espumosas en el tejido conjuntivo subepitelial de la piel y en los tendones, produciendo masas tumorales denominadas *xantomas*.
- **Colesterolosis.** Este término hace referencia a acumulaciones focales de macrófagos cargados de colesterol en la lámina propia de la vesícula biliar (fig. 2.31). Se desconoce el mecanismo de la acumulación.
- **Enfermedad de Niemann-Pick, tipo C.** Esta enfermedad por depósito lisosómico está causada por mutaciones que afectan a una enzima implicada en el transporte del colesterol, con el resultado de acumulaciones de colesterol en múltiples órganos (v. capítulo 5).

Proteínas

Las acumulaciones intracelulares de proteínas aparecen habitualmente como gotículas, vacuolas o agregados redondeados y eosinófilos en el citoplasma. Con el microscopio electrónico

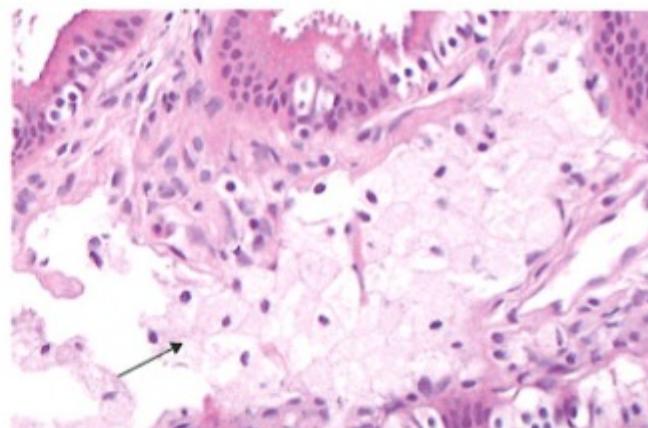


Figura 2.31 Colesterolosis. Macrófagos cargados de colesterol (células espumosas, flecha) en un foco de colesterolosis de la vesícula biliar. (Por cortesía del Dr. Matthew Yeh, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Wash.)

son amorfos, fibrilares o cristalinos. En algunos trastornos, como ciertos tipos de amiloidosis, las proteínas anómalas se depositan principalmente en los espacios extracelulares (v. capítulo 6).

El exceso intracelular de proteínas de suficiente intensidad como para generar acumulaciones morfológicamente visibles tiene varias causas.

- Se observan *gotículas de reabsorción en los túbulos renales proximales* en enfermedades renales asociadas a pérdida de proteínas por la orina (proteinuria). En el riñón, las pequeñas cantidades de proteínas filtradas por el glomérulo se reabsorben normalmente mediante pinocitosis en el túbulo proximal. En trastornos con una extravasación abundante de proteínas a través del filtro glomerular hay una mayor reabsorción de proteínas en vesículas, y las proteínas aparecen como gotículas hialinas de color rosa en el citoplasma de la célula de los túbulos (fig. 2.32). El proceso es reversible: si la proteinuria disminuye, las gotículas de proteínas se metabolizan y desaparecen.
- Las proteínas que se acumulan pueden ser proteínas secretadas normales que se producen en cantidades excesivas y se acumulan en el RE, como sucede en ciertas células plasmáticas dedicadas a la síntesis activa de inmunoglobulinas.

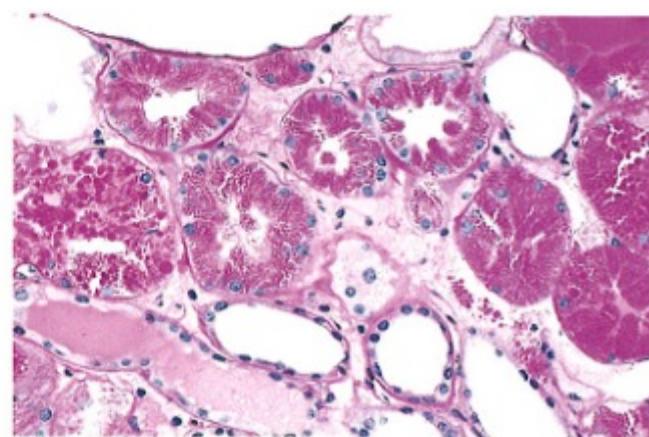


Figura 2.32 Gotículas de reabsorción de proteínas en el epitelio tubular renal. (Por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

El RE se distiende enormemente, produciendo grandes inclusiones eosinófilas homogéneas llamadas *cuerpos de Russell*.

- **Defectos del transporte intracelular y la secreción de proteínas críticas.** En la deficiencia de α_1 -antitripsina, las mutaciones de la proteína ralentizan notablemente el plegamiento, lo que da lugar a la acumulación de intermediarios parcialmente plegados, que se agregan en el RE del hepatocito y no se secretan. La deficiencia de la enzima en las zonas del pulmón donde es necesaria causa enfisema (v. capítulo 15). En muchas de estas enfermedades de plegamiento de proteínas, la lesión no es solo consecuencia de la pérdida de función de la proteína, sino también del estrés del RE causado por las proteínas mal plegadas, que pone en marcha la respuesta de proteínas no plegadas y culmina en la muerte celular por apoptosis (v. anteriormente).
- **Acumulación de proteínas del citoesqueleto.** Hay varios tipos de proteínas del citoesqueleto, como microtúbulos (20-25 nm de diámetro), filamentos de actina delgados (6-8 nm), filamentos de miosina gruesos (15 nm) y filamentos intermedios (10 nm). Los filamentos intermedios, que proporcionan un andamiaje intracelular flexible que organiza el citoplasma y resiste las fuerzas aplicadas a la célula, se dividen en cinco grupos: filamentos de queratina (características de las células epiteliales), neurofilamentos (neuronas), filamentos de desmina (células musculares), filamentos de vimentina (células del tejido conjuntivo) y filamentos de la glía (astrocitos). Las acumulaciones de filamentos de queratina y neurofilamentos se asocian a ciertos tipos de lesión celular. La *hialinos* por alcoholismo es una inclusión citoplasmática eosinófila en las células del hígado característica de la hepatopatía alcohólica y compuesta predominantemente por filamentos intermedios de queratina (v. capítulo 18). El *ovillo neurofibrilar* presente en el encéfalo en la enfermedad de Alzheimer contiene neurofilamentos y otras proteínas (v. capítulo 28).
- **Agregación de proteínas anómalas.** Las proteínas anómalas o mal plegadas pueden depositarse en los tejidos e interferir en sus funciones normales. Los depósitos son intracelulares, extracelulares o ambos, y los agregados causan los cambios patológicos de forma directa o indirecta. Ciertos tipos de *amiloidosis* (v. capítulo 6) pertenecen a este grupo de enfermedades. En ocasiones, estos trastornos reciben el nombre de *proteinopatías* o *enfermedades por agregación de proteínas*.

Cambio hialino

El término *hialino* hace referencia, por lo general, a una modificación de las células o del espacio extracelular que confiere una imagen homogénea, vítreo, de color rosado, en los cortes histológicos habituales teñidos con H-E. Se usa ampliamente como término histológico descriptivo, más que como marcador específico de una lesión celular. Este cambio morfológico está producido por distintas alteraciones y no representa un patrón de acumulación específico.

Las acumulaciones *hialinas intracelulares* de proteínas incluyen gotículas de reabsorción, cuerpos de Russell y la hialinos por alcoholismo (v. anteriormente). La *hialina extracelular* ha resultado más difícil de analizar. Las fibras de colágeno de las cicatrices antiguas pueden parecer hialinizadas, pero no está clara la base bioquímica de este cambio. En la hipertensión y la diabetes mellitus de larga evolución, las paredes de las arteriolas, especialmente en el riñón, se hialinizan por las proteínas plasmáticas extravasadas y el depósito de material de la membrana basal.

Glucógeno

Los depósitos intracelulares excesivos de glucógeno se observan en pacientes con anomalías del metabolismo de la glucosa o del glucógeno. El glucógeno es una fuente de glucosa de fácil acceso almacenado en el citoplasma de las células sanas. Independientemente de la situación clínica, las masas de glucógeno aparecen como vacuolas transparentes dentro del citoplasma, porque el glucógeno se disuelve en los fijadores acuosos; así pues, se identifica con mayor facilidad cuando los tejidos se fijan en alcohol absoluto. La tinción con carmín de Best o la reacción de PAS confieren un color de rosa a magenta al glucógeno, pero también tiñen hidratos de carbono unidos a proteínas. Por eso es importante repetir la tinción tras la digestión con diastasa de un corte paralelo, porque, si se pierde la tinción, será debido a la hidrólisis del glucógeno.

La diabetes mellitus es el ejemplo fundamental de un trastorno del metabolismo de la glucosa. En esta enfermedad se encuentra glucógeno en células epiteliales de los túbulos renales, así como en células hepáticas, células β de los islotes de Langerhans del páncreas y células del músculo cardíaco.

El glucógeno se acumula en determinadas células en un grupo de trastornos genéticos relacionados que reciben colectivamente el nombre de *enfermedades por depósito de glucógeno*, o *glucogenosis* (v. capítulo 5). En estas enfermedades, los defectos enzimáticos en la síntesis o la degradación del glucógeno conducen a su acumulación masiva, y causan lesión y muerte celular.

Pigmentos

Los pigmentos son sustancias con color, algunos de ellos componentes normales de las células (p. ej., melanina), mientras que otros son anómalos y se acumulan en las células en circunstancias especiales. Los pigmentos pueden ser exógenos, provenientes del exterior del organismo, o endógenos, sintetizados dentro del propio organismo.

Pigmentos exógenos

El pigmento exógeno más frecuente es el carbón (polvo de carbón), un contaminante omnipresente en el aire de áreas urbanas. Cuando se inhala, los macrófagos lo captan en los alvéolos y a continuación se transporta por canales linfáticos a ganglios linfáticos de la región traqueobronquial. La acumulación de este pigmento ennegrece los tejidos de los pulmones (*antracosis*) y los ganglios linfáticos afectados. En mineros del carbón, los agregados de polvo de carbón pueden inducir una reacción fibroblástica o incluso enfisema, y por este motivo causan una enfermedad pulmonar grave denominada *neumoconiosis del minero de carbón* (v. capítulo 15). El *tatuaje* es una forma de pigmentación localizada y exógena de la piel. Los pigmentos inoculados son fagocitados por los macrófagos dérmicos, en los cuales se alojan el resto de la vida de la persona decorada. Los pigmentos no suelen provocar una respuesta inflamatoria.

Pigmentos endógenos

La *lipofuscina* es un pigmento insoluble, también llamado *lipocromo* o *pigmento de desgaste*. La lipofuscina está compuesta por polímeros de lípidos y fosfolípidos unidos a proteínas, lo que indica que deriva de la peroxidación lipídica de los lípidos poliinsaturados de las membranas intracelulares. La lipofuscina no es nociva para la célula ni sus funciones. Su importancia estriba en que constituye una señal de daño por radicales libres y peroxidación de lípidos. El término deriva del latín (*fucus*, marrón), que hace refe-

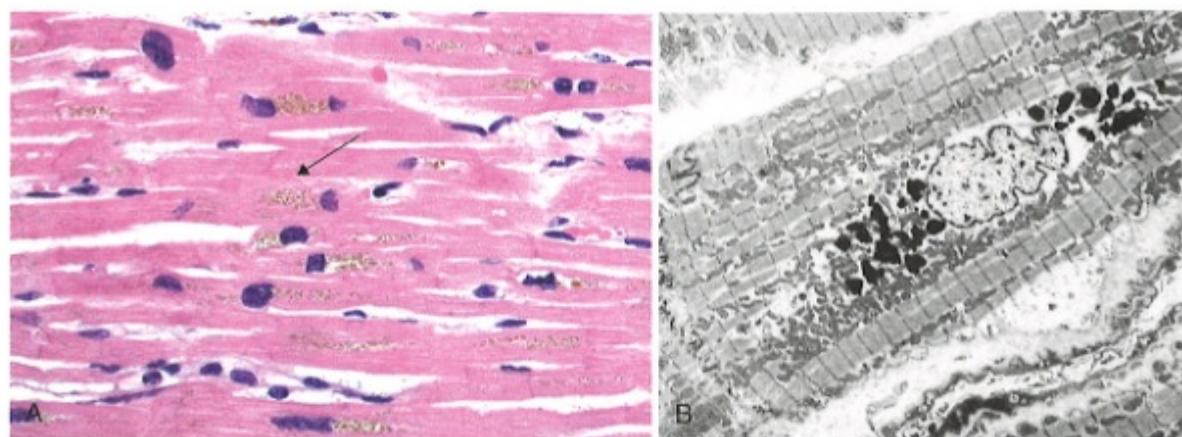


Figura 2.33 Gránulos de lipofuscina en miocardiocitos identificados mediante (A) microscopía óptica (depósitos indicados por la flecha) y (B) microscopía electrónica (obsérvese la localización perinuclear intralisosómica).

rencia a los lípidos parduzcos. En los cortes tisulares aparece como un pigmento citoplásmico y a menudo perinuclear de color amarillo parduzco, finalmente granular (fig. 2.33). Se observa en células que están sufriendo cambios regresivos lentos y resulta especialmente prominente en el hígado y el corazón de pacientes ancianos o que tienen malnutrición grave y caquexia tumoral.

La melanina, derivada del griego (*melas*, negro), es un pigmento endógeno de color marrón negruzco formado cuando la enzima tirosinasa cataliza la oxidación de tirosina en dihidroxifenilalanina en los melanocitos. Se describe con más detalle en el capítulo 25. Con fines prácticos, la melanina es el único pigmento endógeno negro parduzco. El único que podría considerarse en este grupo es el ácido homogentísico, un pigmento negro que se produce en pacientes con *alcaptonuria*, una enfermedad metabólica infrecuente. En esta, el pigmento se deposita en la piel, el tejido conjuntivo y el cartílago, y la pigmentación se denomina *ocronosis*.

La hemosiderina, un pigmento granular o cristalino de color amarillo dorado a pardo derivado de la hemoglobina, es una de las formas principales de depósito de hierro. El metabolismo del hierro y el de la hemosiderina se abordan con detalle en los capítulos 14 y 18. El hierro es transportado normalmente por una proteína de transporte específica llamada transferrina. En las células se almacena asociada a una proteína, la apoferritina, para formar micelas de ferritina. La ferritina es un componente de la mayoría de los tipos celulares. Cuando hay exceso local o sistémico de hierro, la ferritina forma gránulos de hemosiderina, que se observan fácilmente con el microscopio óptico. El pigmento hemosiderina representa agregados de micelas de ferritina. En condiciones normales, se aprecian pequeñas cantidades de hemosiderina en los fagocitos mononucleares de la médula ósea, el hígado y el bazo, que son responsables de reciclar el hierro derivado de la hemoglobina durante la degradación de los eritrocitos agotados.

El exceso local o sistémico de hierro hace que se acumule hemosiderina dentro de las células. El exceso local se debe a las hemorragias en los tejidos. El mejor ejemplo de hemosiderosis localizada es un vulgar hematoma. Los eritrocitos extravasados en la zona de la lesión son fagocitados durante varios días por macrófagos que degradan la hemoglobina y recuperan el hierro. Tras eliminar el hierro, el resto hemo se convierte primero en biliverdina («bilis verde») y después en bilirrubina («bilis roja»). Al mismo tiempo, el hierro liberado del hemo se incorpora a la

ferritina y, finalmente, a la hemosiderina. Estas conversiones explican el juego de colores a menudo espectaculares que se observan en el hematoma en resolución, que normalmente pasa de rojo azulado a verde azulado y amarillo dorado antes de desaparecer.

Cuando hay una *sobrecarga sistémica de hierro*, la hemosiderina puede depositarse en muchos órganos y tejidos, trastorno denominado *hemosiderosis*. Las causas principales de hemosiderosis son: 1) mayor absorción del hierro dietético debida a un error innato del metabolismo llamado *hemocromatosis* (v. capítulo 18); 2) anemia hemolítica, en la cual la destrucción excesiva de eritrocitos lleva a la liberación de cantidades anómalas de hierro (v. capítulo 14), y 3) transfusiones de sangre repetidas, porque los eritrocitos transfundidos constituyen una carga de hierro exógeno.

CALCIFICACIONES PATOLÓGICAS

Las calcificaciones patológicas son el depósito tisular anómalo de sales de calcio junto con cantidades menores de hierro, magnesio y otras sales minerales. Hay dos formas de calcificaciones patológicas. Cuando el depósito se produce localmente en tejidos que están muriendo, se denomina *calcificación distrófica*; tiene lugar a pesar de que las concentraciones séricas de calcio son normales y en ausencia de alteraciones del metabolismo del calcio. Por el contrario, el depósito de sales de calcio en tejidos normales se conoce como *calcificación metastásica*, y casi siempre es consecuencia de una hipercalcemia secundaria a alguna alteración del metabolismo del calcio.

Calcificaciones distróficas

Las calcificaciones distróficas se encuentran en áreas de necrosis, de tipo coagulativo, caseoso o licuefactivo, y en focos de necrosis enzimática de la grasa. Casi siempre hay calcificaciones en los ateromas de la ateroesclerosis avanzada. También se desarrollan con frecuencia en válvulas cardíacas envejecidas o dañadas, dificultando aún más su función (fig. 2.34). En cualquier lugar, las sales de calcio aparecen a simple vista en forma de gránulos finos o acúmulos blancuecinos, percibidos a menudo como depósitos arenosos. En ocasiones, un ganglio linfático tuberculoso se convierte prácticamente en piedra.



Figura 2.34 Calcificaciones distróficas de la válvula aórtica. Imagen de la válvula aórtica cerrada en un corazón con estenosis aórtica calcificada. Está notablemente estrechada (estenosis). Las valvas semilunares están engrosadas y fibróticas, y detrás de cada valva hay masas irregulares de calcificaciones distróficas acumuladas.

MORFOLOGÍA

Histológicamente, con la tinción de H-E habitual, las sales de calcio tienen un aspecto granular amorfo, en ocasiones aglomerado, y basófilo. Pueden ser intracelulares, extracelulares o en ambas localizaciones. Con el tiempo es posible que se forme **hueso heterotópico** en el foco de calcificación. En ocasiones, hay células necróticas individuales que constituyen cristales de siembra en los que se incrustan los depósitos minerales. La adquisición progresiva de capas externas puede generar configuraciones laminadas que reciben el nombre de **cuerpos de psamoma** por su parecido con los granos de arena. Algunos tipos de carcinomas papilares (p. ej., tiroides) muestran tendencia a desarrollar cuerpos de psamoma. En la asbestosis, las sales de hierro y calcio se apilan alrededor de las largas y esbeltas espículas de amianto en el pulmón, creando formas exóticas en cuentas o mancuernas llamadas **cuerpos de asbestos** (v. capítulo 15).

Aunque las calcificaciones distróficas pueden ser tan solo una señal de lesión celular previa, con frecuencia son causa de disfunción del órgano. Así sucede en la valvulopatía calcificada y la ateroesclerosis, como quedará claro en la futura exposición de estas enfermedades (v. capítulos 11 y 12). El calcio sérico es normal en las calcificaciones distróficas.

Calcificaciones metastásicas

Puede haber calcificaciones metastásicas en tejidos normales siempre que haya hipercalcemia. La hipercalcemia también acentúa las calcificaciones distróficas. Hay cuatro causas principales de hipercalcemia: 1) mayor secreción de hormona paratiroides (PTH) con la consiguiente resorción ósea, como sucede en el hiperparatiroidismo secundario a tumores paratiroides, y la secreción ectópica de proteína relacionada con PTH por tumores malignos (v. capítulo 7); 2) resorción de tejido óseo, secundaria a tumores primarios de la médula ósea (p. ej., mieloma múltiple, leucemia) o metástasis esqueléticas difusas (p. ej., cáncer de mama), recambio óseo acelerado (p. ej., enfermedad de Paget) o inmovilización; 3) trastornos relacionados con la vitamina D, incluidos intoxicación por vitamina D, sarcoidosis (en la cual los macrófagos activan un precursor de la vitamina D) e

hipercalcemia idiopática del lactante (síndrome de Williams), caracterizada por una sensibilidad anómala a la vitamina D, y 4) insuficiencia renal, que causa retención de fosfato, produciendo hiperparatiroidismo secundario. Otras causas menos frecuentes son intoxicación por aluminio, que afecta a pacientes en diálisis renal crónica, y síndrome de leche y alcalinos, debido a la ingesta excesiva de calcio y antiácidos absorbibles, como la leche o el carbonato cálcico.

Las calcificaciones metastásicas pueden producirse de forma generalizada por todo el organismo, pero afectan principalmente a los tejidos intersticiales de la mucosa gástrica, el riñón, el pulmón, las arterias sistémicas y las venas pulmonares. Aunque de localizaciones bastante diferentes, todos estos tejidos excretan ácido y, por tanto, tienen un compartimento alcalino interno que los predispone a las calcificaciones metastásicas. En todos estos lugares, las sales de calcio se parecen morfológicamente a las descritas en las calcificaciones distróficas. Así pues, aparecen en forma de depósitos amorfos no cristalinos o, en otras ocasiones, como cristales de hidroxiapatita.

Por lo general, las sales minerales no causan disfunción clínica, pero, ocasionalmente, la afectación masiva de los pulmones produce imágenes radiológicas notables y deterioro respiratorio. Los depósitos masivos en el riñón (nefrocálcinosis) pueden causar daño renal con el tiempo (v. capítulo 20).

CONCEPTOS CLAVE

DEPÓSITOS INTRACELULARES ANÓMALOS Y CALCIFICACIONES

Los depósitos anómalos de materiales en células y tejidos se deben a una ingesta excesiva o defectos en el transporte o catabolismo.

- Depósito de lípidos:
 - Cambio graso: acumulación de triglicéridos libres en células debido a una ingesta excesiva o transporte defectuoso (a menudo por defectos en la síntesis de proteínas de transporte); manifestación de lesión celular reversible.
 - Depósito de colesterol: resultado de catabolismo alterado e ingesta excesiva; en macrófagos y células de músculo liso de las paredes de los vasos en la ateroesclerosis.
 - Depósito de proteínas: proteínas reabsorbidas en los túbulos renales; inmunoglobulinas en las células plasmáticas.
 - Depósito de glucógeno: en macrófagos de pacientes con defectos de enzimas lisosómicas que degradan el glucógeno (enfermedades por depósito de glucógeno) y en ciertos trastornos del metabolismo del glucógeno.
 - Depósito de pigmentos: normalmente pigmentos indigeribles, como carbón, lipofuscina (producto de degradación de la peroxidación de lípidos) o hierro (habitualmente debido a sobrecarga, como en la hemosiderosis).
 - Calcificaciones patológicas:
 - Calcificaciones distróficas: depósito de calcio en zonas de lesión y necrosis celular.
 - Calcificaciones metastásicas: depósito de calcio en tejidos normales causado por hipercalcemia (por lo general, consecuencia del exceso de hormona paratiroides).

ENVEJECIMIENTO CELULAR

La humanidad ha perseguido la inmortalidad desde tiempos inmemoriales. Se dice que Thot y Hermes, dioses egipcio y griego, descubrieron el elixir de la juventud y se convirtieron en inmortales. Desgraciadamente, es imposible encontrar a Thot y

Hermes, y por eso el elixir sigue siendo secreto. Shakespeare fue probablemente el que mejor caracterizó el envejecimiento en su elegante descripción de las siete edades del hombre. Comienza en el momento de la fecundación, supone la diferenciación y maduración del organismo y sus células, en algún momento variable lleva a la pérdida progresiva de capacidad funcional característica de la senectud y termina en la muerte.

Las personas envejecemos porque nuestras células envejecen. Aunque la atención del público en el proceso del envejecimiento se ha centrado clásicamente en sus manifestaciones estéticas, el envejecimiento tiene consecuencias importantes para la salud, porque la edad es uno de los factores de riesgo independientes más potentes de muchas enfermedades crónicas, como el cáncer, la enfermedad de Alzheimer y la cardiopatía isquémica. Quizás uno de los descubrimientos más llamativos acerca del envejecimiento celular es que no es simplemente una consecuencia de que las células «se quedan sin fuelle», sino que en realidad está regulado por genes conservados evolutivamente desde las levaduras a los gusanos y los mamíferos.

El envejecimiento celular es el resultado de un deterioro progresivo en la función y la viabilidad celular causado por anomalías genéticas y la acumulación de daño celular y molecular debido a los efectos de exposición a influencias exógenas (fig. 2.35). Los estudios de sistemas de modelos han establecido claramente que en el envejecimiento influye en un número limitado de genes y que hay anomalías genéticas subyacentes a los síndromes parecidos a un envejecimiento prematuro también en humanos. Esos hallazgos indican que el envejecimiento se asocia a alteraciones con un mecanismo definible. Se cree que en el envejecimiento participan varios mecanismos, algunos intrínsecos de la célula y otros inducidos por el ambiente.

Daño del ADN. Distintos factores exógenos (físicos, químicos y biológicos) y endógenos, como las ERO, amenazan la integridad del ADN nuclear y mitocondrial. Aunque la mayor parte del daño del ADN es reparado por enzimas de reparación del ADN, alguno persiste y se acumula a medida que las células envejecen. Varias líneas de datos científicos apuntan a la importancia de la reparación del ADN en el proceso del envejecimiento. Los estudios de secuenciación masiva han mostrado que la célula madre hematopoyética media sufre 14 mutaciones

nuevas al año, y es probable que este daño acumulado explique por qué, al igual que la mayoría de los cánceres, las neoplasias malignas hematológicas más frecuentes sean enfermedades de ancianos. Los pacientes con *síndrome de Werner* muestran envejecimiento prematuro, y el producto génico defectuoso es una ADN helicasa, una proteína implicada en la replicación y reparación del ADN y otras funciones que requieren que se desenrolle el ADN. Un defecto de esta enzima causa la acumulación rápida de daños cromosómicos que pueden parecerse a algunos aspectos de la lesión que normalmente se acumula durante el envejecimiento celular. La inestabilidad genética en las células somáticas también es característica de otros trastornos en los cuales los pacientes muestran parte de las manifestaciones del envejecimiento con una velocidad aumentada, como en el *síndrome de Bloom* y la *ataxia-telangiectasia*, en los que los genes mutados codifican proteínas dedicadas a la reparación de roturas de doble cadena del ADN (v. capítulo 7).

Senectud celular. Todas las células normales tienen una capacidad limitada de replicación y, después de un número fijo de divisiones, las células quedan detenidas en un estado terminal sin división, conocido como *senectud celular*. El envejecimiento se asocia a una senectud replicativa progresiva de las células. Las células de los niños tienen la capacidad de pasar por más tandas de replicación que las células de los ancianos. Se cree que hay dos mecanismos subyacentes a la senectud celular:

- **Acortamiento de los telómeros.** Un mecanismo de la senectud replicativa es el acortamiento progresivo de los telómeros, que, en última instancia, causa la detención del ciclo celular. Los *telómeros* son secuencias cortas y repetidas de ADN presentes en los extremos de los cromosomas lineales importantes para garantizar la replicación completa de los extremos del cromosoma y proteger a los extremos de la fusión y degradación. Cuando las células somáticas se replican, una pequeña sección del telómero no se duplica y los telómeros se acortan progresivamente. Cuando los telómeros se hacen más cortos, no se protegen los extremos de los cromosomas y se observan como ADN roto, que señala la detención del ciclo celular. La longitud del telómero se mantiene por la adición de nucleótidos, mediada por una enzima llamada *telomerasa*. La telomerasa es un complejo ARN-proteína especializado que utiliza su propio ARN como plantilla

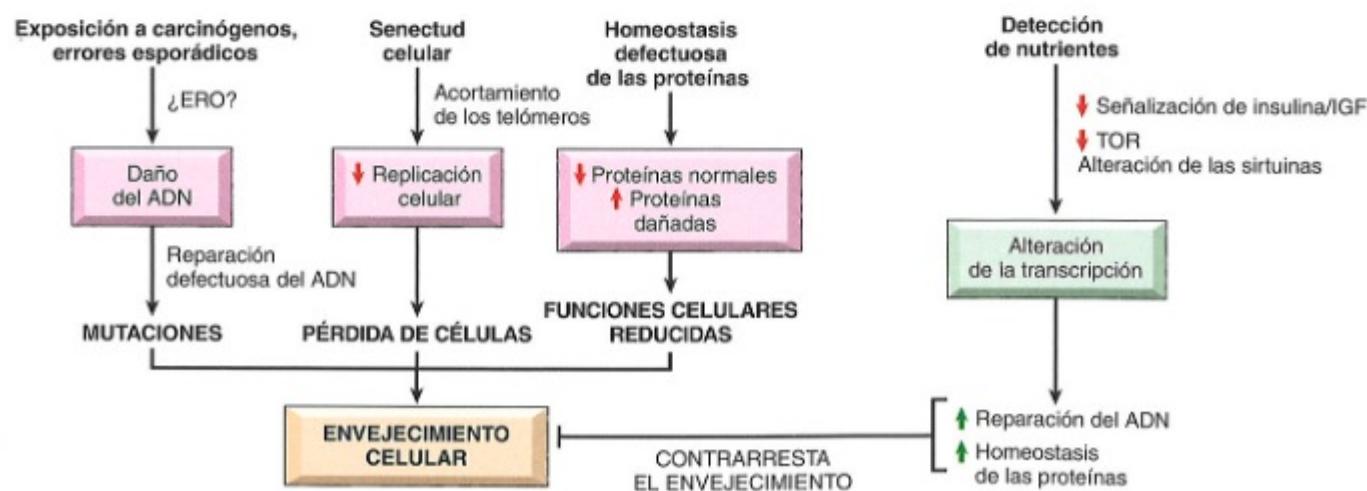


Figura 2.35 Mecanismos que causan y contrarrestan el envejecimiento celular. El daño del ADN, la senectud replicativa y la reducción de las proteínas y proteínas mal plegadas son algunos de los mecanismos de envejecimiento celular mejor descritos. La detección de nutrientes, ejemplificada por la restricción calórica, contrarresta el envejecimiento activando varias vías de señalización y factores de transcripción. ERO, especies reactivas del oxígeno; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; TOR, diana de la rapamicina.

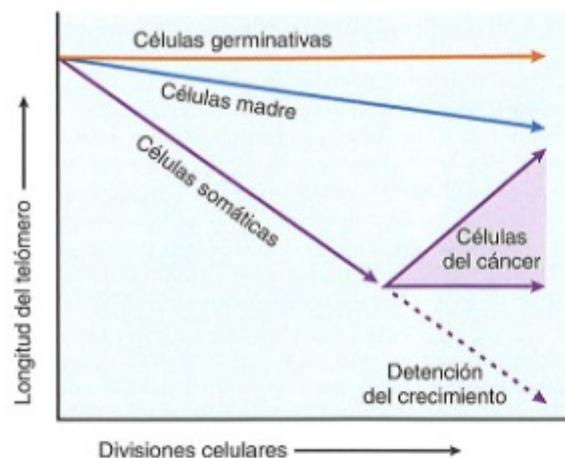


Figura 2.36 Implicación de los telómeros y la telomerasa en la senectud replicativa de las células. El gráfico muestra la longitud del telómero respecto al número de divisiones celulares. En la mayoría de las células somáticas no hay actividad de la telomerasa, y los telómeros se acortan progresivamente con las divisiones celulares hasta que el crecimiento se detiene o tiene lugar la senectud. Las células germinativas y las células madre contienen telomerasa, pero solo las células germinativas poseen cantidades suficientes de la enzima para estabilizar por completo la longitud de los telómeros. En las células cancerosas, la telomerasa se reactiva con frecuencia. (Datos tomados de Holt SE, Shay JW, Wright WE: Refining the telomere-telomerase hypothesis of aging and cancer, *Nat Biotechnol* 14:836, 1996.)

para añadir nucleótidos a los extremos de los cromosomas. La telomerasa se expresa en células germinativas y está presente en pequeñas cantidades en células madre, pero falta en la mayoría de los tejidos somáticos (fig. 2.36). Por tanto, a medida que la mayoría de las células somáticas envejecen, sus telómeros se hacen más cortos y salen del ciclo celular, con el resultado de la incapacidad de generar nuevas células que reemplazan las dañadas. Por el contrario, en las células cancerosas inmortalizadas, la telomerasa suele reactivarse y la longitud del telómero se estabiliza, permitiendo que las células proliferen indefinidamente. Esto se describe con más profundidad en el capítulo 7. Se han establecido los nexos causales entre longitud del telómero y senectud celular en modelos de ratones. Los ratones sometidos a ingeniería genética con telómeros acortados muestran menos tiempo de vida, que puede devolverse a la normalidad activando la telomerasa. Como expondremos en otros capítulos, el acortamiento del telómero también se asocia con el desarrollo prematuro de enfermedades, por ejemplo, fibrosis pulmonar (v. capítulo 15) y anemia aplásica (v. capítulo 14).

- **Activación de genes supresores de tumores.** Además del acortamiento del telómero, la activación de ciertos genes supresores de tumores, especialmente los codificados por el locus *CDKN2A*, también parece estar implicada en el control de la senectud replicativa. El locus de *CDKN2A* codifica dos proteínas supresoras de tumores: la expresión de una de ellas, llamada p16 o INK4a, se correlaciona con la edad cronológica en prácticamente todos los tejidos humanos y de ratón examinados. Al controlar la progresión de la fase G₁ a la S del ciclo celular (v. capítulo 1), p16 protege a las células de señales mitógenas descontroladas y empuja a las células al camino de la senectud. Este tema se amplía en el capítulo 7.

Homeostasis defectuosa de las proteínas. La homeostasis de las proteínas incluye dos mecanismos: mantenimiento de las proteínas en sus conformaciones correctamente plegadas (mediado por chaperonas) y degradación de las proteínas mal

plegadas, dañadas o innecesarias por el sistema de autofagia-lisosomas y sistema ubiquitina-proteosoma. Hay indicios de que el plegamiento normal y la degradación de las proteínas mal plegadas se alteran en el envejecimiento. Los ratones mutantes con deficiencia de chaperonas de la familia de proteínas del shock térmico envejecen rápidamente y, a la inversa, los que sobreexpresan esas chaperonas viven mucho tiempo. Hay datos similares sobre la participación de la autofagia y la degradación proteosómica de las proteínas. Resulta interesante que la administración de rapamicina, que inhibe la vía de mTOR (diana molecular de la rapamicina), aumenta el tiempo de vida de los ratones de mediana edad. La rapamicina tiene múltiples efectos, incluida la promoción de la autofagia. Una homeostasis anómala de las proteínas puede tener muchos efectos sobre la supervivencia, la replicación y las funciones de las células. Además, es posible que provoque la acumulación de proteínas mal plegadas, capaz de desencadenar la apoptosis.

Desregulación de la detección de nutrientes. Aunque puede de parecer paradójico, comer menos aumenta la longevidad. La restricción calórica alarga la vida en todas las especies de eucariotas en las que se ha evaluado, con resultados alentadores incluso en primates no humanos y en unas pocas personas, inusualmente disciplinadas, que son la envidia de los demás. Gracias a esas observaciones ha surgido un gran interés por descifrar la importancia de la detección de nutrientes en el envejecimiento. Aunque no lo conocemos del todo, hay dos circuitos neurohormonales fundamentales que regulan el metabolismo.

- **Vía de señales de la insulina y el factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1).** El IGF-1 es producido por muchos tipos celulares en respuesta a la secreción de hormona de crecimiento por la hipófisis. El IGF-1, como su nombre indica, imita la señalización intracelular de la insulina y así informa a las células de la disponibilidad de glucosa, promoviendo un estado anabólico, así como el crecimiento y la diferenciación celular. La señalización de IGF-1 tiene múltiples dianas anterógradas; para esta exposición son relevantes dos cinasas: AKT y su diana anterógrada, mTOR, que, como su nombre implica, es inhibido por la rapamicina.
- **Sirtuinas.** Las sirtuinas son una familia de proteína desacetilasas dependientes de NAD. Hay al menos siete tipos de sirtuinas en mamíferos distribuidas en distintos compartimentos celulares que tienen funciones no redundantes diseñadas para adaptar funciones corporales a distintos estresores ambientales, como falta de alimentos y daño del ADN. Se cree que las sirtuinas promueven la expresión de varios genes cuyos productos aumentan la longevidad. Estos incluyen proteínas que inhiben la actividad metabólica, reducen la apoptosis, estimulan el plegamiento de proteínas y contrarrestan los efectos nocivos de los radicales libres de oxígeno. Las sirtuinas también aumentan la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa, y podrían ser objetivos para el tratamiento de la diabetes.

Se cree que la restricción calórica aumenta la longevidad reduciendo la intensidad de la señalización de la vía de IGF-1 y aumentando las sirtuinas. La atenuación de la señalización de IGF-1 reduce la velocidad de crecimiento y el metabolismo celular, y posiblemente disminuye el daño celular. Este efecto se imita con la rapamicina. Un aumento de las sirtuinas, especialmente de la sirtuina 6, cumple una función doble: las sirtuinas: 1) contribuyen a las adaptaciones metabólicas de la restricción calórica, y 2) promueven la integridad genómica, activando enzimas de reparación del ADN mediante la desacetilación. Aunque los efectos antienvejecimiento de las sirtuinas han recibido mucha publicidad, aún queda mucho por conocer antes

de que podamos contar con pastillas activadoras de las sirtuinas para aumentar la longevidad. No obstante, a los amantes del vino optimistas les habrá encantado escuchar que un componente del vino tinto quizás active las sirtuinas y aumente así el tiempo de vida.

CONCEPTOS CLAVE

ENVEJECIMIENTO CELULAR

- El envejecimiento celular se debe a la combinación de daño celular acumulado (p. ej., por radicales libres), menor capacidad de dividirse (senectud replicativa), capacidad reducida de reparar el ADN dañado y homeostasis defectuosa de las proteínas.
- Acumulación de daño del ADN: mecanismos de reparación del ADN defectuosos; por el contrario, es posible que la restricción calórica active la reparación del ADN y ralentice el envejecimiento en organismos de modelos.
- Senectud replicativa: menor capacidad de las células de dividirse secundaria al acortamiento progresivo de los extremos de los cromosomas (telómeros).
- Homeostasis defectuosa de las proteínas: debida a alteración de la función de las chaperonas y el proteosoma.
- Sistema detector de nutrientes: la restricción calórica aumenta la longevidad. Los mediadores podrían ser señalización de IGF-1 reducida y aumento de las sirtuinas.

Las distintas formas de alteraciones y adaptaciones celulares descritas en este capítulo cubren un gran conjunto, que incluye adaptaciones del tamaño, el crecimiento y la función celular; formas reversibles e irreversibles de lesión celular aguda; muerte celular regulada (p. ej., en la apoptosis); alteraciones patológicas en orgánulos de la célula, y formas menos inquietantes de acumulaciones celulares, como pigmentaciones. A lo largo de toda la obra se hace referencia a todas estas alteraciones, porque todas las lesiones de órganos y, en última instancia, todas las enfermedades clínicas surgen de alteraciones en la estructura y función de las células.

LECTURAS RECOMENDADAS

Mecanismos de lesión celular

- Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G: Mitochondrial control of cell death: a phylogenetically conserved control, *Microp Cell* 3:101-108, 2016. [Función de las mitocondrias en la respuesta celular al estrés.]
- Hausenloy DJ, Yellon DM: Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target, *J Clin Invest* 123:92-100, 2013. [Bases moleculares de la lesión de reperfusión y posibles dianas terapéuticas.]
- Lambeth JD, Neish AS: Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited, *Annu Rev Pathol* 9:119-145, 2014. [Revisión muy interesante sobre las funciones de las especies reactivas del oxígeno en la fisiología normal y la enfermedad.]
- Oakes SA, Papa FR: The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology, *Annu Rev Pathol* 10:173-194, 2015. [Revisión actualizada de la respuesta a las proteínas no plegadas y la importancia patógena de la lesión celular causada por proteínas mal plegadas.]

Muerte celular

- Green DR: The coming decade of cell death research: five riddles, *Cell* 177:1094-1107, 2019. [Artículo de perspectivas orientado al futuro en el que destacan las preguntas sin respuesta principales en distintas vías de muerte celular.]

Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al: Cell death, *N Engl J Med* 361:1570-1583, 2009. [Excelente revisión sobre las vías principales de muerte celular (necrosis, apoptosis y muerte asociada a autofagia), y sus implicaciones clínicas y conversión en dianas terapéuticas.]

Apoptosis

Nagata S: Apoptosis and clearance of apoptotic cells, *Annu Rev Immunol* 36:489-517, 2018. [Excelente revisión de los mecanismos de eliminación de las células apoptóticas y sus fragmentos.]

Schenk RL, Strasser A, Dewson G: BCL-2. Long and winding road from discovery to therapeutic target, *Biochem Biophys Res Commun* 482:459-469, 2017. [Revisión actualizada de la bioquímica y las funciones de los miembros de la familia BCL-2 de reguladores de la apoptosis.]

Van Opdenbosch N, Lamkanfi M: Caspases in cell death, inflammation, and disease, *Immunity* 50:1352-1364, 2019. [Resumen de las funciones de esta familia de enzimas en la apoptosis y otros procesos patológicos.]

Necroptosis y piroptosis

Galluzzi L, Kepp O, Chan FK, et al: Necroptosis. Mechanisms and relevance to disease, *Annu Rev Pathol* 12:103-130, 2017. [Revisión actual de la necroptosis y su importancia fisiopatológica.]

Shi J, Gao W, Shao F: Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death, *Trends Biochem Sci* 42:245-254, 2017. [Revisión de los mecanismos y las consecuencias de la piroptosis.]

Tang D, Kang R, Berghe TV, et al: The molecular machinery of regulated cell death, *Cell Res* 29:347-364, 2019. [Revisión de las vías de muerte celular recientemente descubiertas y de posibles intervenciones terapéuticas.]

Tonnus W, Meyer C, Paliege A, et al: The pathologic features of regulated necrosis, *J Pathol* 247:697-707, 2019. [Descripción de la anatomía patológica de varias vías de muerte celular.]

Weinlich R, Oberst A, Beere HM, et al: Necroptosis in development, inflammation, and disease, *Nat Rev Mol Cell Biol* 18:127-136, 2017. [Excelente resumen sobre la bioquímica y la importancia de la necroptosis.]

Autofagia

Choi AMK, Ryter S, Levine B: Autophagy in human health and disease, *N Engl J Med* 368:651-662, 2013. [Excelente exposición sobre los mecanismos y la importancia de la autofagia.]

Doherty J, Baehrecke EH: Life, death and autophagy, *Nat Cell Biol* 20:1110-1117, 2018. [Revisión del vínculo entre autofagia y muerte celular.]

Levine B, Kroemer G: Biological functions of autophagy genes: a disease perspective, *Cell* 176:11-42, 2019. [Revisión excelente de la biología celular y genética de la autofagia.]

Adaptaciones

Bonaldo P, Sandri M: Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy, *Dis Model Mech* 6:25-39, 2013. [Revisión del control del recambio de proteínas y su participación en la atrofia muscular.]

Giroux V, Rustgi AK: Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence, *Nat Rev Cancer* 17:594-604, 2017. [Excelente revisión de los mecanismos de la metaplasia que se centra en el tubo digestivo y por qué predispone al cáncer.]

Nakamura M, Sadoshima J: Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy, *Nat Rev Cardiol* 15:387-407, 2018. [Revisión de los mecanismos de la hipertrofia centrada principalmente en el corazón.]

Envejecimiento

López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al: The hallmarks of aging, *Cell* 153:1194-1217, 2013. [Revisión fundamental que propone nueve características fundamentales del envejecimiento y orientaciones para investigaciones futuras.]

Marques FC, Volovik Y, Cohen E: The roles of cellular and organismal aging in the development of late-onset maladies, *Annu Rev Pathol* 10:1-23, 2015. [Revisión de las muchas formas en que el envejecimiento celular contribuye al desarrollo de las enfermedades crónicas.]

