### **Apoptosis**

Printed from https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/apoptosis on 12/05/2025

En un tejido normal existe un balance entre la producción de células nuevas mediante la división celular y la pérdida de las mimas a través de la muerte programada. Las células viejas sufren daños con el tiempo, por lo cual se desechan. Este es un método vital de renovación. Por ejemplo, las células muertas de la piel se desprenden del cuerpo y las células que recubren el tracto digestivo se sustituyen al morir. Al igual que la división celular, la muerte celular también es un proceso bastante regulado. La muerte celular ocurre mediante un proceso programado conocido como la apoptosis. 1 La apoptosis es el equivalente celular de un botón de 'auto destrucción'.

Es un proceso bien organizado en el cual el genoma de la célula se destuye, y como resultado, la célula se fragmenta; enseguida, otro tipo de célula llamada fagocito recoge y se deshace de estos fragmentos celulares. Además de eliminar a estas células deficientes y potencialmente dañinas, la apoptosis es fundamental para el desarrollo del embrión y de la poda neurológica. El término "apoptosis" proviene del afijo Griego apo (desde) y del sufijo ptosis (cayendo) y solía significar la caída de hojas de un árbol.2

La apoptosis se divide en dos fases distintas: la fase de iniciación y la de ejecución. En la fase de iniciación participa una multitud de proteínas, por lo cual el proceso es bastante complejo. Esta fase entra en curso cuando la célula experimenta presión, ya sea desde el exterior de la células (extracelular) o de su interior (intracelular). 3 Algunos ejemplos de señales extracelulares que desencadenan la apoptosis incluyen a la pérdida de factores de crecimiento, una reducción en los niveles de oxígeno (hipoxia) y la radiación. Las señales intracelulares pueden manifestarse como una series de daños en el ADN, el deterioro provocado por la quimioterapia, telómeros deficientes e infecciones virales. La fase de iniciación induce la fase de ejecución. La fase de ejecución requiere la activación de enzimas especializadas (caspasas y otras) que directamente causan la muerte celular. 3 Bastantes textos didácticos de cursos introductorios a la biología contienen información acerca de la apoptosis; nosotros recomendamos el libro Campbell Biology, 11a edición.4

- Vías metabólicas relacionadas a la apoptosis
- Cáncer y apoptosis
- La apoptosis y el tratamiento
- <u>Resumen</u>

## Vías metabólicas relacionadas a la apoptosis

Fase de Iniciación

### Vía Extrínseca o mediada por receptores

Los miembros de la super-familia del receptor del factor de necrosis tumoral (receptor de muerte, TNF por sus siglas en inglés) de proteínas transmembrana regulan la vía extrínseca. La estructura de los receptores TNF contiene una región de 80 aminoácidos llamada el "dominio de muerte". Esta región desempeña un papel crítico en la transmisión de señales que inducen la muerte celular a través de la membrana celular. En el interior de la célula, una se desencadena una secuencia de reacciones proteicas. Al final de estas vías metabólicas, la caspasa iniciadora, la caspasa 8 se activa, dando paso a la fase de ejecución de apoptosis. 2, 2

#### Vía Intrinseca o Mitocondrial

La familia proteínas Bcl-2 controlan la vía metabólica intrínseca de la apoptosis. Hasta la fecha se han identificado

a 25 proteínas que pertenecen a esta categoría molecular. Estas proteínas con capaces de estimular la apoptosis (pro-apoptóticos) y de bloquearla (anti-apoptóticos). Dentro de una célula, los niveles de proteínas pro-apoptóticas y anti-apoptóticas están bien equilibrados. Las proteínas BH3 detectan señales intrínsecas que promueven la apoptosis, como por ejemplo, cuando se presentan defectos en el ADN. Estas señales se envían a la membrana de la mitocondria y activan a las proteínas pro-apoptóticas Bax o Bak, o inhiben la actividad de proteínas anti-apoptóticas. Al ser activadas, las proteínas Bax y Bak se unen y provocan que la membrana externa de la mitocondria se haga más permeable. Como resultado, el factor pro-apoptótico crucial citocroma c, penetra la matriz citoplásmica donde se adhiere a otro factor pro-apoptótico, APAF1, produciendo el complejo "apoptosoma". Enseguida se activa una serie de caspasas, causando la destrucción celular. La proteína de supresión tumoral p53 regula la actividad de estas proteínas apoptóticas. 2

### Perforina/Granzima

En algunos casos son los linfocitos citotóxicos T, una clase de células inmunes , que inician la apoptosis. Esto ocurre cuando los linfocitos secretan una proteína llamada perforina en conjunto con otras partículas pequeñas que contienen enzimas especializadas. La perforina crea agujeros en la membrana plasmática de la célula objetivo para que las moléculas adicionales logren entrar al interior de la misma. Después de entrar a la célula, las enzimas se desprenden (granzimas A y B) y activan la vía metabólica de ejecución, causando estragos en la estructura y función de las células. 7

### Fase de Ejecución

Tanto la vía intrínseca como la vía extrínseca, estimulan la fase de ejecución. Durante esta fase, las caspasas, una clase de enzimas que fragmentan proteínas, conducen a la célula directamente a su muerte. Las caspasas principales de esta fase son las caspasas 3, 6 y 7.2 Las caspasas están presentes en cantidades letales dentro de cada célula, pero sólo se activan a través del proceso de iniciación. La caspasa 3 se considera la más importante de las caspasas, pues puede ocasionar daños en el ADN y en la cromatina, reorganizar el citoesqueleto, e interrumpir el transporte intracelular, la división celular y señal de traducción. Una vez activadas, la actividad de las caspasas de ejecución procede sin interrupciones, asegurando la muerte celular. Los fragmentos celulares que se producen en la etapa final de la apoptosis se reorganizan rápidamente, se los envuelve y digiere mediante un gruo de macrófagos o células epiteliales circundantes.2

## Cáncer y apoptosis

La apoptosis pertenece a los mecanismos regulatorios del ciclo celular. Normalmente, cuando algo falla en una célula, se la destruye con rapidez mediante la apoptosis. Este salvavidas ayuda a prevenir el desarrollo del cáncer. Por ejemplo, cuando las células de la piel sufren daños a causa de la radiación ultravioleta (como el sol, cámaras de bronceado), la apoptosis se induce bajo condiciones normales. Este proceso ayuda a eliminar cualquier célula que se encuentre excesivamente deficiente. Si la apoptosis no ocurre, estas células dañadas pueden sobrevivir y convertirse en células cancerígenas. La apoptosis también juega un rol en la progresión del cáncer. Para que una célula cancerígena se propague hacia otra parte del cuerpo (metastatice), debe ser capaz de sobrevivir en la sangre y a los sistemas linfáticos, y de invadir tejido extraño. Normalmente, la apoptosis podría prevenir estos hechos. Para agregar, las células típicamente se "auto-destruyen" cuando no están en contacto con otras células o con la matriz extracelular.8

Las células cancerígenas son capaces de evadir la apoptosis y consecuentemente, de dividirse continuamente a pesar de sus anormalidades. La pérdida de la función normal del supresor tumoral p53 es una causa común de estos defectos anómalos; la desactivación de la proteína p53 previene la detección de daños en el ADN que estimularían el inicio de la apoptosis. Las proteínas pertenecientes a la familia anti-apoptótica Bcl-2 y a los inhibidores de la apoptosis contrarrestan las acciones anti-apoptóticas de las proteínas BH3. Las proteínas Bcl-2 pueden adherirse a las proteínas Bax y Bak, impidiendo la formación de poros en las membranas. Adicionalmente, la actividad de las proteínas BH3 también se puede inhibir, previniendo las reacciones biológicas a los daños que se presentan en el ADN. Al evitar la muerte de la célula mientras que los procesos de división celular continúan, el desarrollo de un crecimiento tumorígeno se facilita. La suproteína de la célula mientras que los procesos de división celular continúan, el desarrollo de un crecimiento tumorígeno se facilita.

# La apoptosis y el tratamiento

La radioterapia y los fármacos quimioterapéuticos funcionan al forzar la apoptosis dentro de las células cancerígenas, desencadenando señales de muerte, produciendo daños en el ADN o presiones en la célula. Para agregar, muchas medicamentos cuyo propósito consiste en inducir la apoptosis se encuentran bajo investigación o ensayos clínicos. En una célula cancerígena, a pesar de que las proteínas BH3 que promueven suelen acumularse, sus efectos no son lo suficientemente fuertes como para compensar el exceso de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas. Los fármacos que imitan los mecanismos de las proteínas BH3 pueden fortalecer los estímulos pro-muerte, impulsando así a las vías intrínsecas con fines de proceder con la apoptosis. Existen varios medicamentos que se están bajo desarrollo cuyo objetivo es atacar directamente a las proteínas Bcl-2, a los inhibidores de la apoptosis además de restaurar las funciones pro-apoptóticas de moléculas como las caspasas o la proteína p53.2

Para reiterar, existen varias maneras por las cuales una célula cancerígena logra evitar la apoptosis. A pesar de que los medicamentos poseen la habilidad de componer los mecanismos apoptóticos celulares, las células

cancerígenas pueden adquirir nuevas mutaciones y volverse resistentes. Por ejemplo, si un fármaco inhibe a la actividad de la familia de proteínas Bcl-2, la apoptosis ocurre en las células cancerígenas. No obstante, si se presenta una mutación en el gen que regula la actividad de los inhibidores de caspasas, el fármaco ya no sería eficaz.2

### Resumen

### **Antecedentes**

- La apoptosis es el proceso programado de la muerte celular
- Es un mecanismo muy estructurado en el cual se destruye el genoma de la célula que enseguida se desintegra, cuyos residuos se consumen con fagocitos, deshaciéndose de estos.
- La fase de iniciación de la apoptosis se induce cuando la célula experimente presiones intracelulares o extracelulares, por ejemplo, cuando hay una escasez de oxígeno o cuando el ADN sufre daños.
- La fase de ejecución de la apoptosis se lleva a cabo con caspasas, enzimas que causan daños en el ADN, reorganizan el citoesqueleto e interrumpen el transporte intracelular, la división celular y las señales de traducción.

### Vías metabólicas

- La vía extrínseca se regula con receptores ubicados en la membrana celular que responden a señales de muerte mediante la activación de caspasas.
- La vía intrínseca se monitorea a través de proteínas pertenecientes la familia Bcl-2 que pueden promover o
  prevenir la apoptosis. Se producen poros en la membrana de la mitocondria, secretando moléculas proapoptóticas.
- En algunos casos, los linfocitos citotóxicos T, una clase de células inmunológicas, pueden inducir la apoptosis mediante la secreción de la perforina, proteína que perfora la membrana celular.

#### El cáncer y la apoptosis

• Las células cancerígenas suelen poseer la habilidad de evadir la apoptosis, a pesar de cualquier defecto que se puede presentar en ellas. Normalmente, esta anormalidad es el resultado de una deficiencia en la actividad de la proteína p53 o de la regulación positiva de los miembros pro-apoptóticos de la familia Bcl-2.

### **Tratamiento**

• Los fármacos quimioterapéuticos y la radioterapia provocan que las células cancerígenas se sometan a la apoptosis a la fuerza, desencadenando señales de muerte, generando daños en el ADN o estrés celular.

- ab Vo TT, Letai A. BH3-only proteins and their effects on cancer. Adv Exp Med Biol. 2010;687:49-63. [PUBMED]
- abddefini Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. J Exp Clin Cancer Res. 2011 Sep 26;30:87 [PUBMED]
- 3 abcd Bender T, Martinou JC. Where killers meet--permeabilization of the outer mitochondrial membrane during apoptosis. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013 Jan 1;5(1):a011106 [PUBMED]
- 4 Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Reece, J. B. (2017). Campbell Biology (11th ed.). Pearson.
- 5 Bradley JR, Pober JS. Tumor necrosis factor receptor-associated factors (TRAFs). Oncogene. 2001 Oct 1;20(44):6482-91. [PUBMED]
- 6 Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. Nature. 2000 Oct 12;407(6805):770-6. [PUBMED]
- 7 Trapani JA, Smyth MJ. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway. Nat Rev Immunol. 2002 Oct;2(10):735-47. [PUBMED]
- abc Hanahan D, Weinberg RA. "The hallmarks of cancer." Cell (2000) 100: 57-70 [PUBMED]