

Apoptosis en Otorrinolaringología

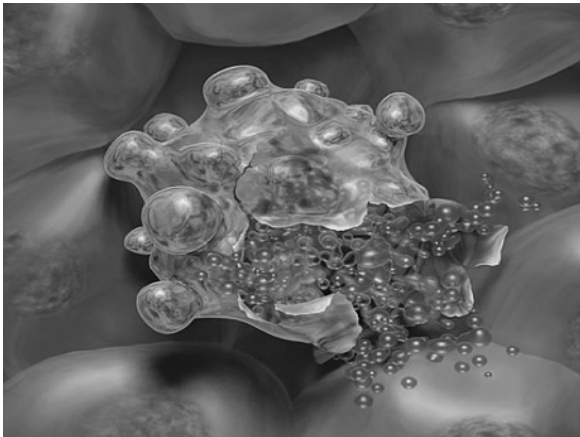
Teolinda Morales y Myrian Adriana Pérez García

Definición

La apoptosis es un proceso biológico que existe en todas las células de nuestro organismo, conocida desde 1950 a partir de los estudios de Sidner Brenner, siendo que a partir de 1990, ha asumido una mayor relevancia.

Se define como la muerte celular programada, silenciosa, fisiológica, pasiva y también se denomina “suicidio celular” (**Figura 1**).

Figura 1. Apoptosis



Características

- 1- Tiene un control genético central.
- 2- Existen 14 genes relacionados con la muerte celular programada.
- 3- Es el mecanismo de equilibrio del sistema inmunitario.
- 4- Sus alteraciones causan enfermedades sistémicas inmunes.
- 5- La apoptosis es una falla en la autoinmunidad.

Funciones

- 1 - Reparación del daño celular por una infección viral.

El bloqueo de la apoptosis, en el caso de las infecciones por el *Virus del Papiloma Humano* (VPH), puede resultar en el desarrollo de un cáncer de laringe, del cuello uterino, debido a la persistencia de la infección por el oncogen humano como el del papiloma viral, la proteína p53.

- 2 - Respuesta al estrés o daño al DNA nuclear.

En condiciones de estrés ocurren daños celulares similares a los producidos por la toxicidad de la exposición a los rayos ultravioletas, a las radiaciones ionizantes, a los rayos gamma o radioterapia que pueden inducir a la célula a un proceso de apoptosis.

Es en el núcleo y en las mitocondrias donde ocurre el inicio del proceso.

Parp-1 es la enzima que mantiene la integridad del genoma.

3 - Homeostasis

Es el equilibrio entre la vida y la muerte, o sea el equilibrio entre la mitosis y la muerte celular (sea por necrosis o apoptosis); 50 a 70 billones de células mueren diariamente por apoptosis, en el adulto.

La mitosis resulta en la proliferación celular, siempre en equilibrio con la muerte celular.

Cuando la apoptosis es exagerada ocurren alteraciones por pérdidas celulares y cuando la apoptosis es leve ocurre el desarrollo de tumores. Ambas situaciones son fatales.

4 - Desarrollo

La apoptosis tiene un importante papel en el desarrollo de los tejidos de los animales y plantas.

La muerte celular puede ser por necrosis y en ese caso la causa es aguda, accidente o una fuerte infección; el contenido interno de la célula “cae” al espacio extracelular.

En la apoptosis el núcleo celular se fragmenta y los macrófagos lo fagocitan. En el desarrollo embrionario la apoptosis es necesaria para evitar la proliferación exagerada de células anormales y así evitar malformaciones y formaciones tumorales embrionarias.

5 -Regulación del sistema inmune

Por la presencia de los linfocitos T y B.

6 - Control de la auto tolerancia

Respuesta del sistema inmunitario adaptado al auto-antígeno.

7 - Remodelación tisular

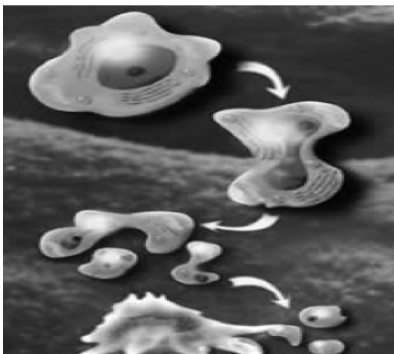
8 - Eliminación de órganos transitorios

9 - Eliminación de vestigios filogenéticos

Mecanismos de la apoptosis (Figura2)

Figura2. Mecanismos de la apoptosis

1- Fase de inducción



Depende de las señales de inducción de la muerte celular, estímulos pro-apoptosis, cascada, activación de los canales de calcio, bax, bad, bcl-2.

2- Fase del efector

Dado por la mitocondria, la llave reguladora, o acción mitocondrial.

3- Fase de degradación

Formación de cuerpos apoptóticos

Eventos en el citoplasma, donde ocurre la cascada → fragmentación del núcleo del

DNA → condensación de la cromatina → depósitos de fosfatidil serina en la membrana, → fagocitosis → proceso de apoptosis.

Apoptosis en ORL

1. Faringe: contiene gran cantidad de linfocitos, elementos importantes en el sistema inmune.
2. Oído: las células ciliadas de la cóclea tienen componentes del neuroepitelio con gran componente mitocondrial en el citoplasma.
3. Nariz: con abundantes eosinófilos en su mucosa interviene en gran cantidad de procesos que afectan la vía respiratoria.

Apoptosis del linfócito (Figura 3)

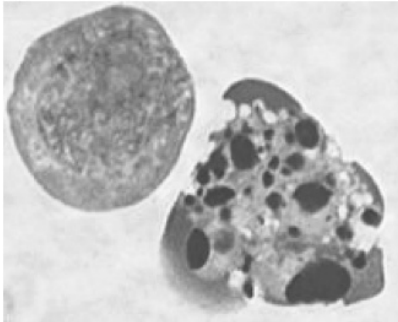
1.-Vía Intrínseca o Mitocondrial

Por falta de estímulo lleva a la liberación del citocromo y a la activación de la caspase 9.

2.- Vía Extrínseca de receptores.

Por estímulos múltiples de antígenos, liberación de proteínas y activación de la caspase 8.

Figura 3. Apoptosis del linfocito



3.- Caspase (**Figura 4**) Son los principales efectores de la apoptosis; son de la familia de las proteasas de cisteína. Son cerca de 14, que se activan por varios mecanismos, de varios tipos: inactivos, activos, ejecutores, inhibidores e independientes.

Apoptosis de las células ciliadas de la cóclea

Estas células son los receptores primarios del sistema cócleo-vestibular. Son muy delicadas y frágiles a la hipoxia y su afección

produce sordera a nivel coclear.

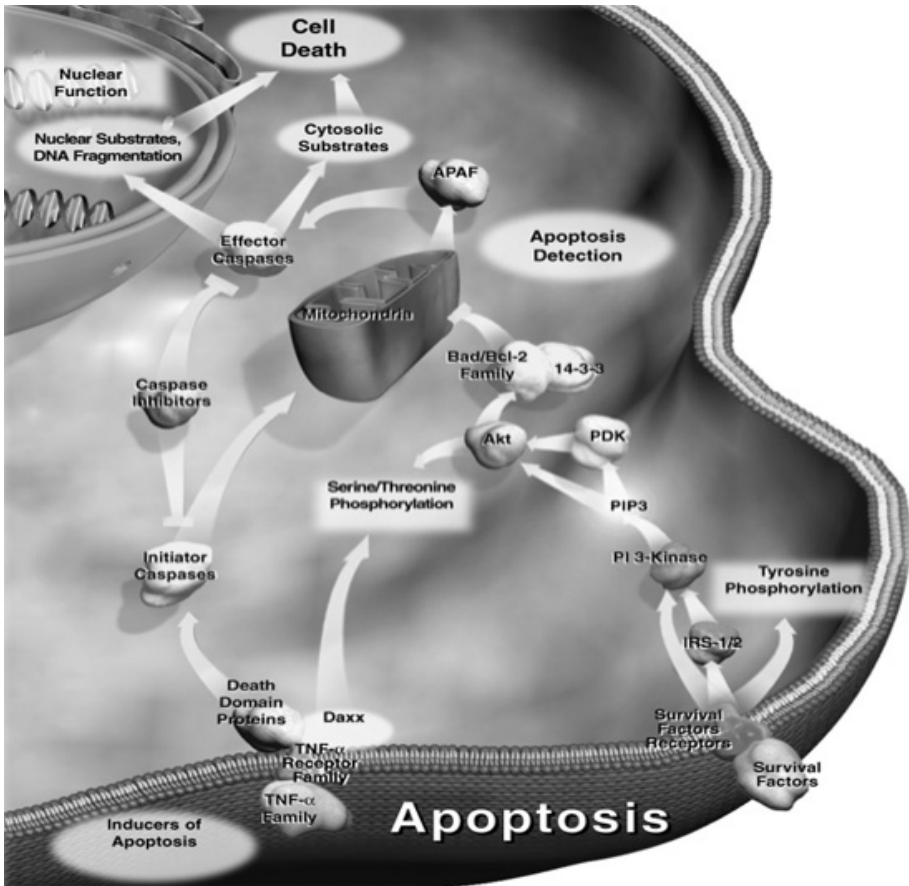
Las causas de la apoptosis aquí son: hipoxia, infecciones, medicamentos ototóxicos, trauma acústico, presbiacusia o envejecimiento, estrés.

Papel de las mitocondrias: tienen una función importante en la oxigenación, en la energía celular y en el estrés, en la sordera coclear ocasionada por presbiacusia, trauma acústico, ototóxicos, y virus. Sin las mitocondrias, no hay apoptosis.

Apoptosis del eosinófilo

Es una célula con gran capacidad de producir la lisis celular en el árbol respiratorio. Contiene granulos citoplasmáticos, mediadores químicos y citoquinas responsables de la rinosinusitis crónica. Pasa por tres fases: maduración, activación, y liberación de mediadores. Los corticoides aumentan la apoptosis, por tanto mejoran la sintomatología respiratoria. Unos genes específicos codifican a las mitocondrias de los eosinófilos para los receptores específicos a los corticoides.

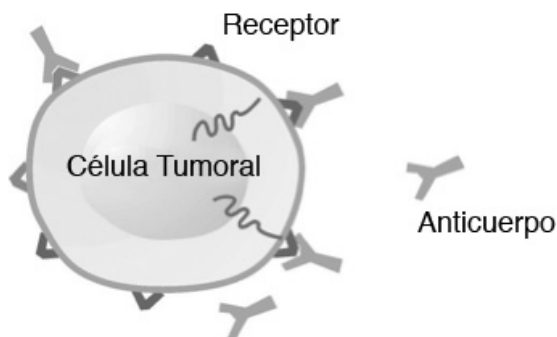
Figura 4. Caspase



Apoptosis y cáncer

La apoptosis beneficia la muerte de células cancerígenas, llevando a la fagocitosis celular (**Figura 5**). Las células deberán de estar débiles por un error genético, lo que induce a la apoptosis y por consecuencia a la muerte celular, facilitando la fagocitosis de aquella célula por los macrófagos. Hay necesidad de provocar el desgaste celular por un error genético para que la célula muera por apoptosis. La falla de la apoptosis en los tumores congénitos se debe a la imposibilidad de prevenir la proliferación de células anormales.

La apoptosis se encuentra mas en la piel y en la sangre, y menos en los ovarios y el cristalino. Está aumentada en las enfermedades como el mal de Parkinson y en la Enfermedad de Alzheimer y está disminuida en las enfermedades tumorales.

Figura 5. Apoptosis y cancer**Apoptosis y envejecimiento**

El estrés y la liberación de radicales libres tienen un papel muy importante en la fisiopatología del envejecimiento y son capaces de producir daño al DNA nuclear y, por consecuencia, inducir a la apoptosis.

Apoptosis y neuronas

Las enfermedades neurodegenerativas están relacionadas con la apoptosis, en la *substantia nigra* como es el caso de la Enfermedad de Parkinson. En la enfermedad de Alzheimer ocurre una apoptosis en las neuronas de la zona del hipocampo.

Debemos recordar: la célula normal tiene una herencia, desarrollo, enfermedad y muerte. La célula mutante no es capaz de suprimir la apoptosis.