

Apoptosis. Conceptos Actuales

Dr. ELÍAS FORERO ILLERA*
Médico Internista Reumatólogo

Dr. JOSÉ FÉLIX RESTREPO SUÁREZ*
Profesor Asistente

Dr. FEDERICO RONDÓN HERRERA*
Profesor Asistente

Dr. ANTONIO IGLESIAS GAMARRA*
Profesor Asociado
Jefe Unidad de Reumatología

* Unidad de Reumatología,
Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia
Hospital San Juan de Dios

Apoptosis

La muerte de las células dejó de ser un proceso "natural" para convertirse en materia de estudio de los investigadores que buscan la etiología de muchas enfermedades. El término apoptosis se refiere a una forma activa de muerte celular programada que sufren algunas células durante el proceso de embriogénesis y en grupos celulares de alto recambio como el tejido de la piel, tracto gastrointestinal y médula ósea, a diferencia de tejidos más especializados y terminalmente diferenciados como el sistema nervioso en donde este proceso está reducido¹. La muerte celular programada es un evento fundamental en los procesos de selección negativa de los linfocitos que ocurre en el timo², por tanto, es materia de estudio las implicaciones de la apoptosis en las enfermedades autoinmunes.

En esta revisión mostraremos como se llegó históricamente al concepto de apoptosis, su morfología, moléculas participantes y terminaremos realizando una breve exposición de la aplicabilidad clínica de este fenómeno.

Historia

La muerte de las células comienza a ser importante desde 1951 con un artículo publicado por Glücksman titulado, muerte celular en la ontogenia normal de los vertebrados, donde se propone que en el desarrollo de estos, en algunos momentos específicos y en forma focal, ocurre muerte de células, que son necesarias para dar lugar a cambios del desarrollo embriológico, como por

ejemplo, el desarrollo de los espacios interdigitales o la involución de vestigios filogenéticos³.

Anotaciones similares y otras relacionadas, fueron expuestas durante la década del 60. Trumb, Goldblat y Stowell en 1965 realizan estudios con microscopio electrónico en donde exponen la forma como se presenta la autólisis de algunas células sin poder hasta ese momento plantear una hipótesis de su causa. Este proceso fue llamado en principio necrosis coagulativa o necrobiosis, un fenómeno activo, controlado genéticamente y que ocurría en forma fisiológica y patológica en todos los tejidos¹.

En el año 1972 Kerr - Wyllie y Currie publican en el British Journal of Cancer un artículo en el que analizan toda la información respecto a la muerte celular, describen los cambios morfológicos que se suceden y deciden llamar a este fenómeno APOPTOSIS, palabra tomada del Griego que describe en forma gráfica la caída del pétalo de las flores o la caída de las hojas de los árboles, ptosis(caída) y apo(hojas)¹.

Las observaciones de estos autores llevaron a la conclusión de que la función integrada de un organismo complejo requiere el sacrificio de algunas células individuales por un mecanismo diferente a la necrosis y por estímulos hasta ese momento no conocidos.

En ese mismo año se describe que la inhibición fisiológica de la ACTH produce atrofia de la glándula adrenal. Todas estas observaciones le plantean a los investigadores la siguiente pregunta, ¿cuál es el mecanismo por el cual la muerte celular se produce sin que ocurra edema y lisis celular? Las respuestas comenzaron a aparecer cuando se comenzó a notar que al bloquear la síntesis de ciertas proteínas se bloqueaba la Apoptosis. En 1966 Tata hace la primera anotación a este respecto y a partir de este descubrimiento se inicia la búsqueda de los genes que codifican el proceso apoptótico. Los trabajos con una lombriz microscópica llamada caenorhabditis elegans, la cual es un modelo interesante pues sólo posee 1090 células de las cuales 131 mueren en el proceso de

desarrollo, concluyeron con una publicación hecha en 1990 por Horvitz y colaboradores en donde se describen dos genes *ced-3* y *ced-4* que codifican proteínas que claramente actúan en el proceso apoptótico y que su bloqueo frena la aparición de éste^{3,4,5,6,7}.

En los últimos 5 años, impulsado entre otras por el afán de encontrar la vacuna contra el SIDA, existe un gran auge investigativo que comienza a mostrar sus frutos con la determinación de otros genes como el *bcl-2*, descubierto en los 80 pero que su función en el proceso apoptótico solo hasta ahora comienza a clarificarse^{4,6,7}. Se han clonado otros genes como el ICE que codifica para una proteína llamada "ICE" (por interleukin 1-B converting Enzyme) que es una proteasa que activa la inter-leukina 1-B la cual está implicada en procesos de inflamación, pero también participan en el suicidio celular) y el Bax que promueve también la muerte celular⁸.

En este momento el rompecabezas de la apoptosis aún no está resuelto pero ya se cuenta con más piezas que van clarificando el proceso.

Se describirá a continuación como ocurre paso a paso el proceso apoptótico desde el punto de vista morfológico.

La morfología de la apoptosis

La Apoptosis característicamente afecta células individuales y no a grupos de células adyacentes como ocurre en la necrosis. Los cambios del proceso apoptótico ocurren en forma coordinada tanto en el núcleo como en el citoplasma celular. Una vez ocurre el estímulo letal, el tiempo de inicio es variable, pero una vez iniciados los cambios estos ocurren rápidamente. En los tejidos normales del adulto, aún en aquellos de rápida división celular, el porcentaje de células en apoptosis es pequeño (< 1%). El proceso se inicia con una pérdida de contacto de las células con las vecinas que la rodean; dos cambios morfológicos tempranos que se reconocen a nivel del núcleo son la compactación y la segregación de la cromatina nuclear, con la formación de masas claramente delineadas, uniformemente granulares que comienzan a marginarse contra la envoltura nuclear, en tanto en el citoplasma ocurre dilatación del retículo endoplasmático y fusión de la cisterna

superficial con la membrana plasmática, sin otros cambios en organelos citoplasmáticos. Ocurre una notable disminución del volumen celular por pérdida de agua más iones con la subsecuente compactación de la célula y aumento de la densidad celular. Hasta este momento la célula conserva sus funciones bioquímicas. La progresión de las condensaciones es acompañada por la aparición tanto a nivel nuclear como de la superficie celular de vesículas que en el tiempo progresan a dar la apariencia de burbujas. Hay ruptura del núcleo en fragmentos discretos que son rodeados por una bicapa lipídica y la célula se rompe en múltiples fragmentos, limitados por membrana, llamados los cuerpos apoptóticos; el tamaño y composición de estos últimos varían considerablemente, muchos contienen fragmentos nucleares, otros solo contenido citoplasmático; los organelos de los recientemente formados cuerpos apoptóticos permanecen bien conservados^{1,9}.

Los cuerpos apoptóticos recientemente formados son rápidamente ingeridos por células del sistema monocito-macrófago y degradados en sus lisosomas. Así el proceso de apoptosis evita la liberación de contenido celular al intersticio con la consecuente reacción inflamatoria que caracteriza a la necrosis. Es así como la distancia entre necrosis y apoptosis es inequívoca a nivel de microscopia electrónica; en necrosis, pese a la destrucción de sus organelas y la lesión de segmentos de membrana, la configuración de la célula se preserva y permanecerá así hasta la remoción producida por los macrófagos; en apoptosis, como se ha mencionado, la célula se fragmenta en cuerpos apoptóticos. Desde el punto de vista bioquímico la célula necrótica rápidamente pierde sus funciones, a diferencia de la célula en apoptosis que las mantiene para poder obtener la energía necesaria para la síntesis de genes y proteínas involucradas en el proceso⁹.

A continuación veremos los mecanismos bioquímicos comprometidos en la ejecución de la apoptosis.

Aunque en 1972 se describió la apoptosis morfológicamente, la explicación bioquímica de este proceso se demoró varios años.

En 1980 Willie determina la muerte apoptótica de los linfocitos T y es cuando se comienzan a

conocer los fenómenos ultraestructurales implicados en el proceso. Pero, ¿qué dispara la apoptosis? En general la muerte celular programada puede ser inducida por diferentes vías; existen varias formas de inducción para diferentes tipos de células y aún para la misma célula, aunque estas vías bioquímicas converjan a un punto común: la activación de un oncogene. La muerte celular programada parece estar controlada por las mismas interacciones sociales y señales que controlan la proliferación y la supervivencia^{3,9,10}.

De este modo la apoptosis puede ser causada por un estímulo insuficiente o mal balanceado de crecimiento, o por incompatibilidad de la traducción de la señal o ausencia de esta. En la ausencia de señales de supervivencia o debido a una transducción irregular de la señal, las células cometen suicidio por activación de su programa intrínseco de muerte. Este conocimiento no es nuevo, es bien conocido que la supervivencia del epitelio prostático depende de la testosterona secretada por los testículos, que la corteza adrenal depende de la secreción de ACTH, que, al menos en cultivo, las células progenitoras hematopoyéticas necesitan de factores de crecimiento para su proliferación¹⁰, que los linfocitos T requieren IL-2 para proliferar^{11,12} y que las células endoteliales necesitan factor de crecimiento derivado de los fibroblastos para su función.

Este proceso de autodestrucción no es sólo activado por la ausencia o mal funcionamiento de las señales. Un buen número de condiciones patológicas como la infección viral, la irradiación y una variedad de sustancias tóxicas disparan la muerte celular programada. El estudio de estas condiciones puede llevar a la explicación de la fisiopatología de algunas entidades¹¹.

¿Qué ocurre en la célula durante el fenómeno apoptótico? El proceso bioquímico implica la activación de proteasas, transglutaminasas y endonucleasas. La maquinaria bioquímica de la activación parece ser la misma que la que produce la proliferación con algunas diferencias¹³. Hasta el momento se tiene claro que existen dos procesos, uno localizado en el núcleo, bien estudiado, y otro a nivel citoplasmático. A nivel citoplasmático ocurren cambios: a) Iónicos. b) de volumen. c) en el citoesqueleto. d) Redistribución de los organelos;

mientras que a nivel nuclear son: a) Iónicos. b) exposición de genes. c) alteración en la cromatina y fragmentación del genoma".

La condensación citoplasmática, hallazgo ultraestructural, es acompañada por incremento en la densidad celular. Las protuberancias observadas en la microscopia se han asociado con "violentas convulsiones" de la superficie celular, con la consecuente formación de los cuerpos apoptóticos. Esto claramente sugiere una participación del citoesqueleto. Se ha demostrado que la célula condenada a la apoptosis tiene una fuerte replicación del RNAm que codifica la β_2 tubulina (proteína encargada de dar la estabilidad del citoesqueleto) que ocurre antes que el clivaje del DNA se dé en el núcleo".

A nivel nuclear se observa condensación de la cromatina lo cual se ha asociado a clivaje del DNA internucleosomal por endonucleasas y proteasas. Previo a este proceso ocurre una formación de fragmentos de DNA de alto peso molecular de tamaño entre 50 y 300 kbp por mecanismos desconocidos, aunque se conoce que debe existir elevación de las concentraciones de calcio y magnesio; esta elevación de Ca^{++} parece inducir la activación de las endonucleasas endógenas que clivan la cromatina en fragmentos de DNA^{9,11}. Este proceso requiere ATP para mantener un gradiente de concentración de calcio intranuclear.

El clivaje del DNA en el estado temprano del proceso puede servir como una función protectora para prevenir la transferencia de material genético potencialmente activo a las células vecinas cuando los cuerpos apoptóticos son fagocitados.

Una vez que estos pasos han ocurrido tanto a nivel citoplasmático como nuclear ocurre un cese de los movimientos de superficie celular, que es mediado probablemente por una enzima tisular de transglutaminasa que está comprometida con el entrecruzamiento de las proteínas intracelulares; se propone que esta lleva a la formación de una estructura rígida dentro de los cuerpos apoptóticos lo cual permite mantener su integridad y así prevenir la salida de contenido al espacio extracelular.

Las células vecinas reconocen rápidamente cambios en los carbohidratos de los cuerpos apoptóticos lo cual induce la fagocitosis. La vitronec-

tina, proteína de superficie del macrófago, ha sido implicada en el reconocimiento de los neutrófilos que están en apoptosis. La rápida fagocitosis impide nuevamente la salida de contenido intracelular al intersticio.

Como en todo proceso celular, para que esto se presente, debe ocurrir un proceso de comunicación intracelular que induzca los cambios anteriormente descritos. En apoptosis esta comunicación no está bien aclarada. Describiremos algunos mecanismos ya establecidos.

a) **El papel del calcio.** Trabajos en timocitos inmaduros humanos muestran que la apoptosis inducida por glucocorticoides es asociada a un influjo de calcio y que los procesos citolíticos pueden ser imitados por ionóforos de calcio los cuales como se menciono previamente, induce la estimulación de endonucleasas. La taspigargina, un inhibidor de la recaptación de calcio por el retículo endoplásmico, puede simular los cambios apoptóticos; en forma inversa sustancias quelantes del calcio inhiben la fragmentación del DNA; finalmente trabajos recientes sugieren que el oncogene antiapoptosis, bcl-2 está comprometido en la regulación del calcio intracompartimental. Al conocer lo anterior, se plantea la pregunta ¿cómo el calcio, que conocemos previamente como mediador de los procesos de proliferación celular, está ahora fuertemente implicado en la muerte celular programada? Una posible explicación se obtiene de trabajos en donde se estudia la expresión del gene bcl-2. Las células que son capaces de expresar el bcl-2 son resistentes al efecto del Ca^{++} . Se sabe que los timocitos $CD_4(-) CD_8(-)$ o los $CD_4(+)$ o $CD_8(+)$ expresa mejor el bcl-2 a diferencia de los doblemente positivos $CD_4(+)$ $CD_8(+)$; además se conoce que la capacidad de unión del Receptor de Células T (TCR) media también procesos apoptóticos. Los timocitos con un TCR que presenten alta avidéz en su unión al HLA inducirán mayor elevación del calcio intracelular durante la señalización, disparando de esta forma la muerte celular. Los de menor afinidad no presentarán esta complicación. Al potenciarse el efecto de la tirosina cinasa se incrementa la fosforilación de la fosfolipasa C

y la activación de la $P56_{lck}$ con la cadena Z del TCR lo cual se traduce en aumento del calcio intracelular. Por lo tanto la selección positiva y negativa puede distinguirse por el nivel de calcio y la duración de las señales de activación. Una vez se eleva el calcio, se estimulará la actividad de proteasas fosfolipasas y endonucleasas^{9,14}.

b) **Papel de la Protein-Kinasa C (PKC).** Se ha encontrado que la activación de la PKC isoforma B está implicada en la apoptosis y que su activación es requerida en la apoptosis inducida por irradiación. Sin embargo en algunos grupos celulares la PKC bloquea el proceso pues se ha visto que la taurosporina, antagonista de la PKC, induce apoptosis^{14,15}.

El oncogene RAS bloquea la apoptosis en algunas líneas celulares y parece ser mediado por la activación de la PKC.

c) **Papel del AMP cíclico.** Al igual que con la PKC se han encontrado modelos en los cuales el AMP cíclico estimula o inhibe la apoptosis. En el caso de la estimulación existe mediación a través de la Protein-Kinasa A. Una probable explicación para esto es nuevamente la mediación del oncogene RAS, pues en algunas células como los linfocitos T y fibroblastos, el AMPc bloquea la activación del RAS, mientras que en la neurona se estimula¹⁴.

d) **Papel de la Protein Tirosina Kinasa (PTK).** Todos los factores de sobrevivencia fisiológicos que suprimen la apoptosis actúan a través de receptores que regulan la PTK. Sin embargo, como los anteriores mediadores la PTK también se han implicado en la muerte celular programada, como por ejemplo en los linfocitos $CD_4(+)$ $CD_8(+)$ en donde la apoptosis se da por activación de los PTK¹⁵.

A manera de resumen podemos decir que los procesos bioquímicos de la apoptosis se traducen en activación de endonucleasas, proteasas y transglutaminasas induciendo cambios a nivel nuclear y citoplasmático que en últimas llevan a la formación de los cuerpos apoptóticos. Pero en este momento los procesos intermedios deben ser aclarados pues los hallazgos son opuestos en los diferentes grupos de investigadores.

El papel de los Oncogenes

La decisión entre la vida y la muerte ocurre en la célula igual que en un sistema bien organizado, mediante una orden de su código genético. Quince años de investigación han llevado a descubrir el equilibrio entre los genes protectores y los suicidas. En la década de los 80 se comenzó el estudio con una lombriz microscópica llamada *Caenorhabditis elegans* lográndose codificar los genes Ced-3 y Ced-4 que promovían la apoptosis así como también el Ced-9 que la prevenía. Sólo hasta hace 3 años se notó que estos genes poseen una homología con los genes de los mamíferos para los mismos procesos, es así como se obtuvo que el Ced-9 es 23% idéntico al Bcl-2 y que el Bcl-2 podían substituirse por el Ced-9 obteniéndose iguales resultados^{5,6,7,9,11}. Al mismo tiempo otros investigadores, Buttyan y colaboradores, en 1988 determinaron un incremento en la actividad del RNA mensajero del C-myc en la próstata de la rata sometida a castración, además el C-fos se encontró que se inducía más tempranamente, estos autores concluyeron en ese momento que la apoptosis y la mitosis tenían la misma vía.

Retomando el papel del Bcl-2 debemos anotar que este gen pertenece a una familia en la cual existen otros miembros implicados en la regulación de la apoptosis como por ejemplo el Bax el Bcl-x largo y corto. Todos con efectos opuestos en el proceso. El bcl-2 es un gen que originalmente fue propuesto como candidato a proto-oncogene ya que se encontró en las células de linfomas de células-B; en 1988 se demostró que este gen protegía de la muerte a las células de las líneas mieloide y linfoide que no eran estimuladas por IL-3. Así este proto-oncogen emergió como un gen que suprimía la muerte celular¹⁶.

Pero ¿cómo actúa el bcl-2?. La proteína tiene un ancla carboxiterminal en la membrana y además está localizado en la membrana mitocondrial externa, membranas de retículo endoplasmático y el núcleo. Se ha planteado la hipótesis de que el Bcl-2 inhibe la peroxidación de lípidos¹⁶.

Otro hallazgo interesante es que el óxido nítrico (NO) previene la apoptosis a través del mantenimiento de los niveles del Bcl-2 y se considera que la expresión de CD40 permite la liberación del NO. Se considera que los niveles de ex-

presión del Bcl-2 se correlaciona con la susceptibilidad de las células a la apoptosis y su presencia protege los linfocitos de la muerte por radiaciones ionizantes¹⁷.

El bax es otro miembro de la familia bcl-2 pero con un efecto opuesto; los investigadores han planteado que la supervivencia depende de la estequiometría entre Bcl-2 y Bax. Otros miembros de la familia son el Bcl-x y el Mcl-1, se conoce que el Bcl-x produce dos proteínas, una larga que protege los linfocitos de la muerte, y una corta que la induce^{18,1}.

El antígeno fas (por asociado a fibroblastos) llamado también CD95 o APO-1 (por apoptosis) es una glicoproteína de 48 kD que es miembro de la familia del gene del receptor de crecimiento nervioso la cual incluye el receptor del TNF. El fas es expresado en la superficie de muchos tipos celulares incluyendo linfocitos activados, hepatocitos y células sinoviales. El Fas media sus señales a través de un receptor de esfingomielina-ceramida la cual se traduce en la célula en un estímulo para la muerte celular programada. Un ligando natural para Fas (fasL) también ha sido clonado recientemente. El antígeno Fas es fundamental en la maduración del sistema inmune ya que de su integridad depende que se produzca en forma adecuada el proceso de selección negativa. Como analizaremos más adelante, en este antígeno se han centralizado la mayoría de las investigaciones que relacionan la apoptosis defectuosa con las enfermedades autoinmunes¹².

El guardián del genoma, el P53. Aunque el P-53 no parece jugar un papel en la apoptosis mediada por receptores, los animales que no expresan la proteína muestran alta incidencia de linfomas de células T, sugiriendo la predisposición a neoplasia probablemente debido a la persistencia de células con DNA alterado. Los estudios han llevado a la conclusión que las células que presentan alteraciones en el DNA son inducidas a la apoptosis por el P-53, hecho que se ha observado ocurre en la fase G1 del ciclo de proliferación celular. Sin embargo, ¿cómo ocurre el balance en el tejido normal? No se conoce⁹.

Con lo descrito previamente podemos llegar a la siguiente conclusión: para que la célula muera o viva debe existir un equilibrio entre los genes

descritos previamente y factores externos que alteran la viabilidad. De estos factores quedan por definir como recibe la célula la orden de muerte, cómo se tramita al interior de la célula y cómo se puede inhibir o estimular. Tenemos ya varias piezas del rompecabezas pero todavía faltan muchas para poder observar el panorama completo.

Aplicaciones clínicas de la Apoptosis

El descubrimiento de la apoptosis por Kerr, Wyllie y Currie pasó prácticamente desapercibido durante aproximadamente 20 años generando sólo un modesto interés en los investigadores³; sin embargo, en los últimos años con el desarrollo de la biología molecular y el descubrimiento de los oncogenes, se ha desatado una explosión de publicaciones en la muerte celular programada y se ha demostrado el papel crítico de este proceso en muchas patologías. Las primeras aplicaciones se plantearon en el campo de la oncología debido a que el crecimiento de los tumores depende la habilidad del tumor para ignorar los mecanismos homeostáticos que regulan el recambio celular en los tejidos. El papel modulador de la apoptosis durante el desarrollo tisular es ahora materia central de estudio en muchas neoplasias como cáncer de próstata y tracto gastrointestinal entre otras.

En el sistema inmune los estudios se han centralizado en el papel de la apoptosis en la patogénesis del lupus eritematoso sistémico (LES) y en la artritis reumatoidea (AR).

En el LES existen dos mecanismos potenciales para explicar el papel de la apoptosis en el desarrollo de esta entidad. El primer mecanismo propuesto consiste en que hay una apoptosis disminuida o retardada que lleva a la persistencia de clones de linfocitos autorreactivos que resulta en la producción de autoanticuerpos. En esta área la investigación se ha centralizado en cuatro puntos específicos: el primer punto son las anomalías en el gen fas, dadas por un aumento en la expresión de este gen por los linfocitos de los pacientes con LES; el segundo, es el incremento en los niveles de fas soluble que sugieren incremento en 2 a 3 veces los niveles circulantes; el tercero son las anomalías del fas ligando y por último las anomalías del bcl-2.

El segundo mecanismo propuesto es que durante el proceso de apoptosis los antígenos liberados son menos severamente degradados que durante la necrosis y por lo tanto pueden liberarse intactas partículas de los nucleosomas capaces de generar antígenos los cuales a su vez producen autoanticuerpos.

Estas teorías se han demostrado con facilidad en algunos tipos de lupus murino como el MRL lpr/lpr y NZB/NZW. En humanos los estudios se han desarrollado principalmente en células T periféricas las cuales no necesariamente representan el tipo de células de los tejidos^{7,19-20}.

En la AR, la hiperplasia del tejido sinovial plantearía una probable disminución del proceso apoptótico de las células del revestimiento sinovial, sin embargo un estudio publicado por Firestein y cols demostraron que la apoptosis esta presente en forma normal en el sinovium reumatoideo²¹. Si esto es así, ¿cómo explicar la hiperplasia sinovial? Unos autores japoneses informaron en enero de 1997 que una forma soluble del Fas (sFas), la cual produce inhibición de la apoptosis mediada por Fas de los linfocitos periféricos en pacientes con LES, se encuentra aumentada en la cavidad articular de los pacientes con AR, lo que explica la disminución de la apoptosis y la exacerbación del proceso inflamatorio²². Otros estudios llegaron a la conclusión de que el factor de crecimiento transformante beta-1, promueve la proliferación sinovial a través de un efecto mitogénico sobre las células sinoviales que interfiere con el proceso apoptótico mediado por el antígeno fas lo que se traduce en la perpetuación de la hiperplasia sinovial vista en los pacientes con AR²³.

Recientemente, se ha demostrado que las células del epitelio acinar en los pacientes con síndrome de Sjogren (SS) expresan el antígeno Fas y el ligando del Fas y que los linfocitos que infiltran a la glándula expresan el bcl-2, lo que sugiere que la muerte mediada por Fas puede ser un importante mecanismo que lleva a la destrucción glandular encontrada en los pacientes con SS²⁴.

Todavía los resultados son contradictorios y debe esperarse el resultado de nuevas investigaciones en este campo para dilucidar la patogénesis de estas entidades y explicar mejor el papel de la apoptosis.

En otros campos, a la apoptosis también se le busca aplicabilidad, es así como en dos artículos publicados en *New England Journal of Medicine* de octubre 17 de 1996 se concluye que ocurre pérdida de miocitos inducida por apoptosis en los pacientes con cardiomiopatía terminal que puede contribuir a la disfunción progresiva del miocardio²⁵. La otra conclusión se refiere a que la apoptosis de las células miocárdicas ocurre en la displasia ventricular derecha arritmogénica y que puede contribuir a la pérdida de miocitos en esta entidad²⁶.

Como se puede observar la apoptosis ha dejado de ser un fenómeno de conocimiento exclusivo del investigador, para convertirse en la posible explicación de muchos procesos fisiopatológicos que el clínico debe conocer. Esta revisión pretende poner al día los conceptos básicos de la apoptosis que pueden ayudar a entender la fisiología normal de los mamíferos y bases de la patogénesis de algunas enfermedades. ┘

Referencias

1. Kerr J, Wyllie H, Currie A. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26:239-256.
2. Kramer P, Dhein J, Henning W, et al. The role of APO-1 mediated apoptosis in the immune system. *Immunol Rev* 1994; 142:175-191.
3. Raff M. Social controls on cell survival and cell death. *Nature* 1992; 356:397-400.
4. Wyllie A. Apoptosis: Death gets a brake. *Nature* 1994; 369:272.
5. Hengartner M, Horvitz R. Activation of *C elegans* cell death protein CED-9 by an amino-acid substitution in a domain conserved in Bcl-2. 1994; 369:318-320.
6. Barinaga M. Cell suicide: By ICE, Not Fire. *Science* 1994; 263:754-756.
7. Vaux D, Weissman Y, Kim S. Prevention of programmed cell death in *Caenorhabditis elegans* by human bcl-2. *Science* 1992; 258:1955-1957.
8. Wilson K, Jo-Anne B, Thomson J, Kim E, Griffith J, Navia M et al. Structure and mechanism of interleukin-1B converting enzyme. *Nature* 1994; 370:270-275.
9. Kerr J, Winterford C, Harmon B. Apoptosis its Significance in Cancer and Cancer Therapy. *Cancer* 1994; 73:2013-2026.
10. Williams G, Smith C, Spooncer E, Dexter M, Taylor D. Haemopoietic colony stimulating factors promote cell survival by suppressing apoptosis. *Nature* 1990; 343:76-79.
11. Ogawa N, Dang H, Talal N. Apoptosis and autoimmunity. *J Autoimmunity* 1995; 8:1-19.
12. Gill B, Nishikata H, Chan G, Delovitch T, Ochi A. Fas Antigen and Sphingomyelin-ceramide turnover-mediated signaling: Role in life and death of T lymphocytes. *Immunological Rev* 1994; 142:113-125.
13. Ashwell J, Berger N, Cidlowski J, Lane D, Korsmeyer S. Coming to terms with death: apoptosis in cancer and immune development. *Immunology today* 1994; 15:147-151.
14. McConkey D, Nicotera P, Orrenius S. Signalling and Chromatin Fragmentation in Thymocyte Apoptosis. *Immunological Rev* 1994; 142:342-361.
15. Penninger J, Mak T. Signal Transduction, Mitotic Catastrophes, and Death in T-cell Development. *Immunological Rev* 1994; 142:231-272.
16. Hawkins C, Vaux D. Analysis of the role of bcl-2 in Apoptosis. *Immunological Rev* 1994; 142:127-139.
17. Baixeras E, Bosca L, Stauber C, Gonzalez A, Carrera A, Gonzalo J, et al. From Apoptosis to autoimmunity: Insights from the signaling pathways leading to proliferation or to programmed cell death. *Immunological Rev*. 1994; 142:53-91.
18. Nuñez G, Merino R, Grillot D, Gonzalez-Garcia M. Bcl-2 and Bcl-x: Regulatory switches for lymphoid death and survival. *Immunol Today* 1994; 15:582-587.
19. Woodruff J. Apoptosis in SLE. Symposium: New insights into the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. 1996; 137-141.
20. Steinberg A. Insights into the basis of systemic lupus. *J Autoimmunity* 1995; 8:771-85.
21. Firestein G, Yeo M, Zvaifler N. Apoptosis in rheumatoid arthritis synovium. *J Clin Invest* 1995; 96: 1631-1638.
22. Hasunuma T, Kayagaki N, Asahara H, Motokawa S, Kobata T, Yagita H et al. Accumulation of soluble Fas in inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:80-86.
23. Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N et al. Inhibition of fas antigen-mediated apoptosis of rheumatoid synovial cells in vitro by transforming growth factor b1. *Arthritis and Rheum* 1996; 39:1267-1276.
24. Kong L, Ogawa N, Nakabayashi T, Liu G, D'Sousa E, McGuff H. Fas and Fas ligand expression in the salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40:87-97.
25. Narula J, Haider N, Virmani R et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1182-9.
26. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F et al. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med* 1996; 335:1190-6.