

**Relación de la apoptosis y autoinmunidad**

**Apoptosis and autoimmunity relationship**

**Dra. Aymé Debesa Padilla; Dr. Roberto Álvarez Hidalgo; Lic. Yuneisi Puente Infante; Dr. George Stewart Lemes; Dra. Eloisa Casas Morell**

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech. Camagüey.

**RESUMEN**

Los estudios sobre la apoptosis han experimentado un vertiginoso desarrollo en los últimos años. Con el objetivo de revisar el papel de la apoptosis en el sistema inmune y su posible relación con la autoinmunidad, se estudiaron 25 documentos referentes al tema. Se describen los factores genéticos, inductores e inhibidores de la apoptosis así como sus mecanismos bioquímicos en los linfocitos. Se hace referencia a la importancia de la muerte celular programada en el sistema inmunológico y su función en la patogenia de algunas enfermedades autoinmunes.

**DeCS:** APOPTOSIS; AUTOINMUNIDAD.

**ABSTRACT**

Apoptosis studies have progressively developed in recent years. With the objective to revise the apoptosis role of the immunological system and its possible relation with the autoimmunity, 25 documents refer to this topic, were studied. The genetic factors, inductors and inhibitors of the apoptosis, as well as its biochemical mechanisms in the lymphocytes, are described. The importance of the planned cell

death in the immunological system and its function in the pathogeny of some autoimmune illnesses, are mentioned.

**DeCS:** APOPTOSIS; AUTOIMMUNITY.

## **INTRODUCCIÓN**

En todos los organismos multicelulares adultos debe existir un equilibrio entre la proliferación y la muerte de las células que lo componen con el fin de mantener poblaciones estables de cada estirpe celular. Desde el desarrollo embrionario hasta la senectud muchas células mueren y son eliminadas sin producir reacciones inflamatorias dañinas. <sup>1</sup>

A esta muerte determinada genéticamente, caracterizada por la escisión del ADN (ácido desoxirribonucleico), la condensación, fragmentación del núcleo y la vesiculación de la membrana plasmática seguida de la fagocitosis de la célula, se le denomina muerte celular programada o apoptosis, término griego que significa caída de las hojas de los árboles en otoño o de los pétalos de las flores. <sup>2</sup>

En 1964, se acuñó el concepto de muerte celular programada, el cual refiere que la muerte de las células ocurre en lugares y momentos determinados, así como eventos programados dentro del plan de desarrollo del organismo. <sup>3</sup> Años después, en 1972, Kerr, Wyllie y Currie, <sup>2</sup> establecen las diferencias entre dos tipos de muerte celular: la necrosis, caracterizada por la pérdida temprana de la integridad de las membranas celulares que conlleva a la salida del contenido citoplasmático e inducción de una respuesta inflamatoria, y la apoptosis, la cual puede ser activada o inhibida por estímulos fisiológicos o patológicos y mantiene la integridad de la célula.

## **DESARROLLO**

Es posible observar apoptosis en procesos fisiológicos en los que se produce la eliminación de células que ya no son necesarias, como la embriogénesis. <sup>4, 5</sup> La apoptosis participa además en el recambio, atrofia y regresión tisular en el adulto y en la homeostasia del sistema hematopoyético. <sup>5, 6</sup>

Existen diferentes situaciones patológicas que se asocian con un aumento de la muerte apoptótica de determinadas poblaciones celulares, este es el caso de algunas enfermedades degenerativas del sistema nervioso central como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Parkinson.<sup>7-9</sup> De igual forma en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida,<sup>10</sup> ciertas enfermedades hematológicas (anemia aplásica, síndrome mielodisplásico)<sup>11</sup> y en algunas miocardiopatías<sup>12</sup> ocurre un incremento de la muerte celular por apoptosis hiperactiva. Algunas neoplasias,<sup>6, 13, 14</sup> enfermedades autoinmunes<sup>15</sup> e infecciones víricas<sup>16</sup> presentan un incremento de la supervivencia celular debido a inhibición de la apoptosis.

La apoptosis se regula por distintos genes, con propiedades pro y antiapoptóticas.<sup>5</sup> Los genes más importantes son p53, c-myc y la familia Bcl-2. La diversidad de genes envueltos en la muerte celular muestra la complejidad de la apoptosis en el ámbito genético. Los productos proteicos de estos genes constituyen mediadores intracelulares de la apoptosis.

El gen p53 codifica a la fosfoproteína proapoptótica de igual nombre, activada en respuesta a daños en el ADN. En los linfocitos, la sobre expresión de p53 conduce directamente a la apoptosis. El aumento en los niveles de p53 induce la activación de CDKI (inhibidor de las cinasas dependientes de ciclina) llamado p21, el cual bloquea la progresión del ciclo celular de G1 a S,<sup>5</sup> lo que provee una barrera cinética en la replicación del genoma dañado. Si la célula no puede reparar el daño genético, p53 estimula la muerte apoptótica de la célula por un mecanismo que puede estar mediado por aumentos en la síntesis noxa y puma, proteínas de la familia Bcl-2.<sup>17</sup>

La familia de proteínas Bcl-2 es el factor regulador de la apoptosis más importante que se conoce, funcionan como sensores de stress celular que reciben señales procedentes del retículo endoplasmático, el citoesqueleto, la mitocondria y el núcleo.<sup>18, 19</sup>

Bcl-2 fue el primer miembro descubierto, cuando su gen codificador translocado se halló en el linfoma folicular humano.<sup>17</sup> Se localiza en la membrana mitocondrial externa, el retículo endoplasmático y la cubierta nuclear,<sup>19</sup> es capaz de proteger a la célula ante la privación de factores de crecimiento o la exposición a citotóxicos. Sin embargo, es incapaz de detener el programa de muerte cuando este se activa a través de los receptores de muerte en linfocitos y células mieloides.<sup>17</sup>

Lo que identifica a todas estas proteínas como miembros de una sola familia es la presencia en su estructura es al menos una de cuatro secuencias consecutivas BH (homología Bcl-2) y numeradas desde BH1 a BH4.3 Dentro de esta familia pueden distinguirse tres subfamilias, la subfamilia Bcl-2, con cuatro dominios BH, de

propiedades antiapoptóticas incluye a Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w, Boo, A1, Mcl-1 y Bcl-B.19 La subfamilia Bax tiene entre sus miembros a Bax, Bok, Bak, todos con tres dominios BH y actividad proapoptótica. Las proteínas proapoptóticas Bik, Blk, Bad, Bid, Puma, y Noxa tienen un sólo dominio BH, por lo que pertenecen a la subfamilia BH3. <sup>3, 19</sup>

La presencia de los dominios BH permite las homo y heterodimerizaciones entre estas proteínas, lo que da lugar a su activación o inactivación. De esta forma, se crea un equilibrio entre ellas, en el que sería de vital importancia sus cantidades relativas. La heterodimerización no es necesaria para la actividad de los miembros antiapoptóticos de la familia. Sin embargo, es muy importante para los miembros proapoptóticos del grupo BH3 que basan gran parte de su funcionamiento en la unión a las proteínas antiapoptóticas y alteran su actividad. <sup>3</sup>

Por último, el protooncogén c-myc desempeña un papel decisivo tanto en procesos de proliferación como de apoptosis. Se plantea que mientras su ablación conlleva a la detención de la proliferación celular, su sobreexpresión es un estímulo apoptótico. <sup>2, 19</sup>

El tiempo de vida de las células es resultado del equilibrio entre los factores de crecimiento o supervivencia (a los cuales se les consideran inhibidores de la apoptosis) y los factores inductores. Esta relación de factores demuestra que la apoptosis es un fenómeno regulado por señales provenientes tanto del medio intracelular como del extracelular. Tabla 1.

**Tabla 1.** Factores inhibidores e inductores de la apoptosis

Factores inhibidores		Factores inductores			
Fisiológicos	Genes virales	Farmacológicos	Fisiológicos	Asociados al daño celular	Agentes terapéuticos
Factores de crecimiento	Adenovirus	Inhibidores de las caspasas	Familia de receptores *TNF	de Golpe de térmico	Doxorrubicina
Matriz extracelular	Baculovirus	Fenobarbital	*TGF- beta	Toxinas bacterianas	Cisplatino
Ligando del receptor *CD40	Virus vaccinia	Inhibidores de las cinasas	Neurotransmisores (glutamato, dopamina, aspartato)	Oncogenes: Myc, rel, E1A	Metotrexate
Aminoácidos neutros	Virus epstein		Ausencia de factores de crecimiento	de Factores de transcripción: P53	Vincristina
Estrógenos	Barr		Pérdida de unión con la matriz Ca**	de la Linfocitos T citotóxicos	Radiación gamma
Andrógenos	Virus de la fiebre porcina africana			Agentes oxidantes	Radiación ultravioleta
Zinc			Glucocorticoides	Radicales libres	
Antioxidantes				Deprivación de nutrientes	

**Leyenda:** \*CD40 (cluster of differentiation # 40) \*TNF (factor de necrosis tumoral) \*TGF-beta (factor de crecimiento transformante beta).

La inducción de la apoptosis implica la activación de proteasas citosólicas, las cuales se denominan: caspasas, pues son capaces de hidrolizar tetrapéptidos que contienen un residuo de ácido aspártico. <sup>3</sup>

En el ser humano se han descrito 14 caspasas, <sup>4, 16, 18, 19</sup> las cuales pueden dividirse en dos grupos según sus funciones: las caspasas iniciadoras 8-10 que inician las señales de propagación de la apoptosis y las caspasas efectoras <sup>3, 6, 7</sup> que ejecutan el programa apoptótico. <sup>18-21</sup>

En los linfocitos la activación de las caspasas y la subsiguiente apoptosis pueden iniciarse por dos vías diferentes. Si se priva a los linfocitos de los estímulos necesarios para su supervivencia como los factores de crecimiento o coestimuladores, se producen alteraciones de la permeabilidad de la membrana

mitocondrial que conllevan a la salida al citosol del citocromo c, el cual actúa como cofactor de la proteína Apaf-1 (factor activador de la apoptosis-1). Este complejo, a través del consumo de ATP (trifosfato de adenosina), forma agregados, denominados apoptosomas, que se unen y activan a la caspasa nueve y ésta a su vez, a las caspasas efectoras tres y siete <sup>17, 19, 21</sup> Esta vía de apoptosis también se denomina muerte celular pasiva o por falta de activación, ya que ocurre a consecuencia de la pérdida de estímulos para la supervivencia. La segunda vía de la apoptosis en los linfocitos se desencadena por la unión del ligandos a receptores de membrana inductores de muerte como TNFR1 (receptor 1 del factor de necrosis celular), DR3, DR4, DR5 (death receptor tres, cuatro y cinco) y Fas. Todos contienen un dominio de muerte citoplasmático pero Fas es el que desempeña un papel preponderante en la regulación linfocítica. Los linfocitos T maduros estimulados de forma repetida por los antígenos, coexpresan Fas y FasL (ligando de Fas), se unen y provocan la agrupación de tres moléculas de Fas. Los dominios de muerte intracelulares agrupados se unen a una proteína adaptadora denominada FADD (Fas-associated death domain) que se une a su vez al predominio de la caspasa ocho y de la diez, las cuales experimentan activación autocatalítica y activan las caspasas efectoras. <sup>16, 22, 23</sup> Ambas vías concluyen con la degradación por estas caspasas, de sus sustratos nucleares o citoplasmáticos y la eliminación de la célula por fagocitosis. <sup>3, 16</sup>

La muerte celular programada tiene gran importancia para el desarrollo y funcionamiento del sistema inmunitario. Tal es así que en la ontogenia de los linfocitos T y B, y aquellos que no expresen un receptor de antígeno funcional mueren a través de muerte celular pasiva. <sup>2-4</sup>

La muerte celular programada juega un papel crucial en la homeostasia del sistema inmunitario a través de la regulación de la respuesta linfocitaria a antígenos extraños. <sup>4, 21</sup> Además, la vía de Fas en los linfocitos T, interviene en el mantenimiento de la tolerancia periférica a los autoantígenos, en la regulación de la respuesta linfocítica a infecciones persistentes y en los mecanismos citolíticos de los linfocitos T citotóxicos. <sup>3, 4</sup>

Una de las propiedades del sistema inmunitario es la tolerancia a los antígenos propios, conocida como autotolerancia. En la autoinmunidad ocurre un fracaso de la tolerancia a los autoantígenos.

Las mutaciones en los genes codificadores de Fas o FasL producen fracaso de la delección clonal de las células T, colaboradoras maduras mediante apoptosis. Este fallo trae consigo la supervivencia de células T colaboradoras específicas para ciertos autoantígenos aún no identificados. Sin embargo, se conoce que estas

alteraciones y la mutación en el gen de la caspasa diez, ocasionan el síndrome linfoproliferativo autoinmune. <sup>2, 5, 22</sup>

Muchos autoantígenos son sustratos de las caspazas, por lo que resultan modificados durante la apoptosis. Este es el caso de Rho, la 120 alfa Fodrin, la proteína quinasa dependiente de ADN, la proteína nuclear activadora de la mitosis y la proteína U1-RNP (ribonucleoproteína) El reconocimiento, procesamiento y presentación de los autoantígenos modificados por la apoptosis podría promover la producción de auto anticuerpos y generar autoinmunidad. <sup>24</sup>

Los defectos en la eliminación de las células apoptóticas parecen estar involucrados en la generación de autoinmunidad. Durante la apoptosis la cromatina se degrada antes que la célula pierda la integridad de la membrana. Estas células son rápidamente fagocitadas por fagocitos, especialmente macrófagos. Los macrófagos que se encuentran en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios son excelentes eliminadores de células apoptóticas, de ésta forma evitan el contacto de los restos nucleares con el sistema inmune lo que a la vez previene la producción y maduración de la afinidad de anticuerpos antinucleosoma/anti ADN de doble cadena, específicos del LES (lupus eritematoso sistémico). Estos mecanismos son deficientes en pacientes con LES, en los que se encuentran acumulación de células apoptóticas en los centros germinales y reducción significativa de los macrófagos. Por consiguiente los autoantígenos nucleares se unen a células dendríticas foliculares y proveen señales de supervivencia para linfocitos B autorreactivos. <sup>25</sup>

La deficiente eliminación de las células apoptóticas también se ve favorecida porque la apoptosis es un proceso no inflamatorio en el que las células apoptóticas estimulan a las células presentadoras de antígeno (CPA), incrementan la liberación de interleucina diez y producen menos TNF±? (factor de necrosis tumoral alfa). El contacto intercelular entre células apoptóticas y macrófagos activados por medio de la interacción de la fosfatidilserina en las células apoptóticas con sus receptores en los macrófagos, es suficiente para inhibir la producción de IL-12 por estos últimos. <sup>25</sup>

Los complejos inmunes que contienen ADN y anticuerpos anti ADN de doble cadena pueden inducir en las células dendríticas la producción de grandes cantidades de citocinas inflamatorias como IFN (interferón alfa), involucrado en la patogénesis del LES, este proceso ocurre independientemente de las vías de señalización que involucran a los receptores Toll like cuatro y nueve (TLR4 y TLR9) y MyD 88 en las células dendríticas. <sup>22-25</sup>

## CONCLUSIONES

Las relaciones entre la autoinmunidad y la apoptosis son variadas y llamativas pero no está demostrado que sean el principal origen de la autoinmunidad. Aún queda mucho por investigar y descubrir sobre los factores genéticos, inductores e inhibidores de la apoptosis así como sus mecanismos bioquímicos en los linfocitos. Pero sí está demostrada la asociación de la muerte celular programada y su función en la patogenia de algunas enfermedades autoinmunes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jordán J. Apoptosis: Muerte celular programada. *Offarm* 2003; 22(6):100-6.
2. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26:239-257.
3. Red Española de Apoptosis [“homepage on the Internet]. Barcelona: Asociación Española de Apoptosis; 1997-2003[actualizado 23 Sep 2005; citado 12 Ene 2006]. Disponible en: <http://www.apored.rediris.es/divulgación09/htm>
4. Abbas AK, Lichtmann AH, Pober JS. Inmunología celular y molecular. 3ed. Madrid: Mac-Graw-Hill- Interamericana de España; 2002.
5. Lowell C .Bases de la biología de las células sanguíneas. En: Stites DP, Terr AI, Parslow TG,. *Inmunología básica y clínica*.9ed. DF México: El Manual Moderno; 1998.p.8-20.
6. Redd JC, Pellecchia M. Apoptosis based therapies for hematologic malignancies. *Blood* 2005; 106:408-418.
7. Farkas I, Takahashi M, Fukuda A, Yamamoto N, Akatsu H, Baranyi L, et al. Complement C5a receptor mediated signaling maybe involved in neurodegeneration in Alzheimer's disease. *J Immunol* 2003; 170:5764 -71.
8. Jordán J. Avances en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. *Offarm* 2003; 22(8):102-12.
9. Tornero D, Ceña V, Jordán J. La mitocondria como diana farmacológica en los procesos neurodegenerativos. *Offarm* 2002; 21(11):126-30.
10. HYPERLINK. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.uids=15858014>
11. Holm GH, Gabuzda D. Distinct mechanisms of CD4+ and CD8+ T-cell activation and bystander apoptosis induced by human immunodeficiency virus type 1virions. *J Virol*. 2005; 79(10):6299-311.



12. Kerbauy DMB, Lesnikov V, Abbasi N, Seal S, Scott B, Deeg HJ. NF-INCLUDEPICTURE <http://www.bloodjournal.org/math/kappa.gif>
13. MISr H. B and FLIP in arsenic trioxide (ATO)-induced apoptosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2005; 106: 3917-25.
14. Hernández Cañero A, García BD. La apoptosis y el sistema cardiovascular. *Rev Cub Cardiol Cirugía Cardiovascular* 1998; 12(1):36-40.
15. Mathas S, Johrens K, Joos S, Lietz A, Hummel F, Janz M, et al. Elevated NF-INCLUDEPICTURE <http://www.bloodjournal.org/math/kappa.gif>
16. B p50 complex formation and Bcl-3 expression in classical Hodgkin, anaplastic large-cell, and other peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2005; 108: 4287-93.
17. Patrick A, McKay Z, He Y, Xu L, Rodríguez CG, Karnel FG, et al. Notch signaling is a potent inducer of growth arrest and apoptosis in a wide range of B-cell malignancies. *Blood* 2005; 108:3898-3906.
18. Sánchez Socarras V. Mecanismos reguladores de la muerte celular no necrótica. *Rev Cubana Invest Biomed* 2001; 20(4):266-74.
19. Mancao C, Altmann M, Jungnickel B, Hammerschmidt W. Rescue of "crippled" germinal center B cells from apoptosis by Epstein-Barr virus. *Blood* 2005; 106: 4339-44.
20. Eureka Bioscience and HYPERLINK <http://www.landesbioscience.com/>.
21. Landes Bioscience (base de datos en Internet). Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2003 [citado 22 enero 2005]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/queryapoptosistitle/html>.
22. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Immunobiology [monograph on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2001 [citado 14 Enero 2005]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi.html>
23. Reed JC. Mechanisms of apoptosis. *Am J Pathol* 2000; 157: 1415-30.
24. Comalada Vila M. Decisiones en los macrófagos: proliferar, activarse o morir [tesis] Barcelona: Universidad de Barcelona; 2002.
25. Van Cruchten S, Van Den Broeck W. Morphological and biochemical aspects of apoptosis, oncosis and necrosis. *Anat histol Embryol* 2002;31:214-23.

Recibido: 16 de marzo de 2006

Aprobado: 25 de enero de 2007

*Dra. Aymé Debesa Padilla.* Residente de II año en Inmunología. Hospital Provincial  
Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.  
[ayme@finlay.cmw.sld.cu](mailto:ayme@finlay.cmw.sld.cu)