



MEDICINA GENERAL
UNIVERSIDAD DEL SUR
PRISCILA VANESA ROJAS TORRES
BIOLOGIA MOLECULAR
QM: NAJERA MIJANGOS HUGO

NECROSIS

LA NECROSIS}

Se ha definido como la serie de eventos que conducen a la ruptura de la membrana citoplasmática y la consecuente salida de material intracelular lo que desencadena una reacción inflamatoria; algunos patólogos la definen como los eventos posteriores a la muerte celular. Además, los fenómenos relacionados con la necrosis se fundamentan en la observación directa de los tejidos muertos, con tinciones que evidencian las huellas postrimeras de la muerte

Se ha entendido la necrosis como una muerte celular no controlada que promueve reacciones inflamatorias en los tejidos circundantes y puede favorecer la diseminación de patógenos en un hospedero susceptible. Diferentes estudios la replantean como un fenómeno “esencial y anunciado”, muestran que ocurre durante la ontogenia y que puede ser regulada por vías que no son tan entendibles como las de la apoptosis. Se ha descrito la necrosis inducida por deficiencias de ATP en la isquemia y cuando hay alteraciones de las funciones dependientes de oxígeno y del ciclo de los ácidos tricarbónicos.

células bajo condiciones de anoxia quedan a expensas del suministro de energía a partir de la glicólisis, si es viable, y de la degradación de sustratos endógenos con mínimo consumo de ATP y de oxígeno.⁸ Esto reduce la actividad de la cadena transportadora de electrones y el pH intracelular, lo que generalmente está asociado a la acumulación de ácido láctico y a alteraciones en las bombas de hidrogeniones, desensamble de ribosomas y cese de la síntesis de proteínas

En la necrosis hay ganancia de volumen celular (oncosis), ruptura de la membrana plasmática y salida del material intracelular. Desde el punto de vista morfológico se la ha definido como el espectro de cambios post mórtem en un tejido por la acción progresiva de enzimas propias de las estructuras lesionadas. El aspecto de las células necróticas resulta de la desnaturalización de proteínas y de la digestión enzimática autolítica o heterolítica. Por microscopía electrónica se observan soluciones de continuidad en las membranas plasmática y las organelas y marcada dilatación mitocondrial con apariencia de grandes densidades amorfas. Los análisis histológicos evidencian células eosinofílicas por la unión más fuerte de la eosina con las proteínas citoplasmáticas desnaturalizadas y por la pérdida de la basofilia del citoplasma debida a los ácidos nucleicos. Los cambios nucleares se deben a la fragmentación inespecífica del ADN: entre ellos se han descrito: picnosis nuclear o pérdida de volumen, ligera condensación del ADN, aumento de la basofilia nuclear,

llamada cariorrhexis, y cariólisis cuando ya no se detecta estructura cromatínica. Algunos de estos cambios se pueden observar pre mórtem en las células apoptóticas, El fenómeno que inicialmente se consideró capital fue el agotamiento del ATP en un ambiente hipóxico por isquemia prolongada, e incluso, en ambientes altamente oxidantes durante la reperfusión. El agotamiento del ATP altera el flujo de iones y se liberan y activan las enzimas propias de cada tipo celular. Los procesos ulteriores de autólisis o heterólisis celulares dependen de cuál haya sido su función en la vida y de la variada composición celular de un tejido. Puede haber incremento del calcio intracelular e inducir daños al citoesqueleto. Inicialmente la célula se ve como una estructura homogénea, luego presenta espacios vacuolados y el tejido necrótico muestra patrones distintivos según que predomine el catabolismo o la desnaturalización de las proteínas

ACTIVACIÓN DE ENZIMAS DEPENDIENTES DE CALCIO EN LA INDUCCIÓN DE NECROSIS

Fosfolipasas A-2 (PLA2) Las PLA2 hidrolizan los fosfolípidos en la posición sn-2, liberando el grupo alquílico. Tienen como sustratos específicos fosfolípidos que poseen un grupo iónico unido a un fosfato, como: fosfatidil colina (FC), fosfatidil etanolamina (FE), fosfatidil glicerol (FG) y fosfatidil serina (FS). Los productos son un lisofosfolípido y un ácido graso. Uno de los principales ácidos grasos que se obtienen de la activación de las PLA2 es el araquidónico (AA), precursor de los eicosanoides y sustrato de enzimas como las ciclooxigenasas (COX) 1 y 2 y la 5-lipooxigenasa (5-LOX). Entre los eicosanoides, las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos actúan como segundos mensajeros y mediadores en la inflamación. Existen diversas formas de clasificar las isoenzimas de las PLA2. Se agrupan principalmente según su centro catalítico, la dependencia de calcio, los sustratos, la localización celular y los puentes disulfuro.²⁵ Las PLA2 secretadas (sPLA2) poseen en el sitio catalítico los aminoácidos histidina y ácido aspártico.¹⁷ Las PLA2 citosólicas (cPLA2) y las independientes de calcio (iPLA2) tienen como centro catalítico una serina nucleofílica. ^{20,21} La sPLA2 es una fosfolipasa secretada de bajo peso molecular (~18 kDa), con regulación alostérica y dependiente de calcio en concentraciones milimolares. Sus principales actividades son la reparación de la capa externa de la membrana celular y la liberación de ácido araquidónico (AA). No obstante, dado que no está restringida a un solo tipo de fosfolípidos, permite la generación de ácidos grasos

diferentes. Se ha involucrado a la cPLA2 en los recambios de fosfolípidos en las caras internas de la membrana durante su remodelación.

PROTEASAS

Las calpaínas son proteasas de cisteína dependientes de calcio, que se pueden dividir en dos subfamilias de acuerdo con las concentraciones de este ion necesarias para su activación: micromolares para las μ -calpaínas y milimolares para las m-calpaínas.^{5,15,44,61,63} Juegan un papel importante en la propagación, migración y muerte celular programada, y en la progresión del ciclo celular. Mediante la escisión de sus zimógenos pueden activar factores de transcripción, proteínas del citoesqueleto, quinasas y proteínas proapoptóticas.⁶³ En el modelo de la isquemia, en el que no hay una regulación evidente del calcio, las calpaínas que se localizan en la membrana lisosomal pueden alterar su integridad y favorecer la liberación de catepsinas del lisosoma al citosol, que a su vez hidrolizan diferentes proteínas celulares, desencadenando necrosis.^{5,63} La participación de las calpaínas y las catepsinas en la inducción de muerte celular se ha evaluado en diferentes modelos.^{5,15,44,61,63} La degeneración neuronal por necrosis en *C. elegans* requiere proteasas reguladas por calcio, las calpain-proteasas (designadas como Calpain 1-10; CAPN 1-10) y las aspartil proteasas que son una familia más heterogénea; esto demuestra que en este modelo hay dos clases de proteasas involucradas en la necrosis, que son homólogas de las calpaínas y catepsinas en humanos, en los que pueden mediar la necrosis

NECROSIS Y SUS IMPLICACIONES EN EL SISTEMA INMUNE

Las células del sistema mononuclear fagocítico reconocen y fagocitan las células muertas, que son procesadas por enzimas hidrolíticas en el fagolisosoma, y sirven para el proceso de presentación antigénica. Mientras el reconocimiento de los cuerpos apoptóticos induce la activación alternativa de los fagocitos, o sea, para producir mediadores que inhiben la inflamación, en la necrosis, además de ser un mecanismo de reconocimiento menos eficiente, da lugar a una respuesta inflamatoria localizada o sistémica. El reconocimiento de los productos de la necrosis ocurre después de la pérdida de la integridad de la

membrana, lo cual indica que ya todos los componentes intracitoplasmáticos se encuentran en el medio extracelular y pueden inducir diversas respuestas en el tejido afectado; es así como las células necróticas pueden liberar ácido úrico que induce IL-1 β y proteínas de choque térmico como Hsp70 y Hsp90 (por la sigla en inglés de heat shock proteins). Hay señales por receptores de tipo Toll que reconocen lípidos y ácidos nucleicos modificados. Las células necróticas también pueden activar el factor nuclear kB (NF-kB, por la sigla en inglés de nuclear factor) en fagocitos mononucleares, neutrófilos y células dendríticas y estimular la producción de IL-6, IL8 y TNF- α . Las proteínas de choque térmico pueden inducir tanto la expresión de genes involucrados en la inflamación como la de genes reparadores de tejido como el Factor de crecimiento endotelial vascular. Como se ha mencionado, la necrosis se asocia con la patogénesis de enfermedades como EPOC, LES, degeneración neuronal, renal, hepática y pancreática, debidas a muchos agentes etiológicos, en las que es común encontrar alteraciones en la utilización de nutrientes y de oxígeno. También en enfermedades infecciosas como la tuberculosis cuyas lesiones necróticas pueden fusionarse y dar lugar a diseminación cuando se rompen los tabiques de fibrina.