

MATERIA

FISIOPATOLOGIA

RESUMEN: ADAPTACION CELULAR Y MUERTE CELULAR

CATEDRATICO: DR ALFREDO LOPEZ LOPEZ

SEGUNDO SEMESTRE

ALUMNO:

PABLO ADOLFO JIMENEZ VAZQUEZ

Introducción

La muerte celular puede ser apropiada o inapropiada. Una muerte celular apropiada en la mayoría de los casos es programada y ocurre por apoptosis. El programa de apoptosis, incorporado en el material genético de cada célula, sólo se activa en aquellas células destinadas a morir en cierto punto. Lejos de ser dañina, la muerte celular apropiada es esencial para un desarrollo adecuado. En contraste, la muerte celular inapropiada es la destrucción no anticipada de una célula, la cual no estaba destinada a morir en condiciones normales. La muerte celular inapropiada puede tener múltiples formas, con características necróticas y apoptóticas. Aunque la necrosis es la forma de muerte celular inapropiada más característica, también el inicio erróneo de la apoptosis en condiciones anormales o estresantes resulta en el detrimento del organismo

Necrosis vs. apoptosis

Las características morfológicas de la necrosis son muy distintas a las de la apoptosis. Las células apoptóticas muestran compactación nuclear, condensación de la cromatina, fragmentación del ADN, vesiculación de la membrana celular y desintegración de la célula en múltiples vesículas. Los restos celulares son fagocitados por las células cercanas. Típicamente se produce un daño mínimo a las células vecinas, generalmente sin inflamación acompañante. En contraste, las células necróticas muestran tumefacción mitocondrial, dilatación del retículo endoplásmico y vacuolación del citoplasma; no hay vesiculación de la membrana celular, sino que las células tumefactas eventualmente se lisan. A medida que la célula muere, el citoplasma pierde definición y se pierde la tinción nuclear, llegando a la cariólisis. El contenido celular es liberado al espacio intercelular, dañando a las células vecinas y generando un proceso inflamatorio.

La distinción entre necrosis y apoptosis es poco clara en algunas patologías, como sucede en el daño isquémico posterior a un accidente vascular. Las mismas células pueden sufrir ya sea necrosis o apoptosis en respuesta a estímulos diferentes, o un mismo insulto puede generar apoptosis o necrosis dependiendo de su intensidad, o de la distribución temporal de las condiciones inductoras de muerte, como serían los insultos agudos comparado con aquellos distribuidos a lo largo de períodos prolongados. Así, aunque hay injurias que se asocian mayoritariamente a apoptosis o a necrosis, más que tipos distintos de muerte celular, hoy se propone la existencia de un continuo de respuestas, las que determinan sus características morfológicas. Un grupo diverso de desórdenes neurodegenerativos, como las enfermedades de Alzheimer, Huntington y Parkinson, la Esclerosis Lateral Amiotrófica, las Ataxias Espinocerebelosas y las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles, han sido asociados a procesos de necrosis, además de la apoptosis inicialmente propuesta. La comprensión de los mecanismos de regulación de la muerte celular durante el desarrollo y en la evolución de cuadros patológicos potencialmente podrá proveer herramientas para favorecer la neuroprotección y eventualmente lograr la reparación del sistema nervioso.

Gatillantes de la muerte celular en el sistema nervioso

La muerte celular puede ser iniciada por señales extrínsecas (ej. ambiente hostil) e intrínsecas (ej. mutaciones génicas). La exposición a sustancias tóxicas y ambientes nocivos, como en el trauma, producen muerte celular. La exposición a detergentes, ácidos y oxidantes, frío o calor extremos y daño mecánico también tienen efectos nocivos sobre la viabilidad celular.

Alteraciones del metabolismo energético y excitotoxicidad.

La depleción energética aguda es una de las condiciones gatillantes de necrosis más potente en las neuronas y se produce rápidamente durante períodos de isquemia o hipoglicemia. Sin energía para mantener los gradientes iónicos, el potencial de reposo de las neuronas colapsa. La despolarización resultante produce la liberación masiva del neurotransmisor excitatorio glutamato y la falta de energía dificulta su recaptura por los transportadores específicos. Este exceso de glutamato induce una sobreexcitación y eventualmente la muerte necrótica neuronal, un fenómeno conocido como excitotoxicidad, y que, por ejemplo, participa en el daño secundario a episodios de convulsiones prolongados.

Estrés oxidativo. La acumulación de radicales de oxígeno, generados como productos de procesos metabólicos normales o aberrantes, puede gatillar tanto necrosis como apoptosis. Estos factores generalmente causan la muerte al sobrepasar los mecanismos regulatorios y homeostáticos, o al comprometer la integridad estructural de la célula. Hay evidencia importante sobre el papel potencial de los radicales de oxígeno en patologías neurológicas agudas como la isquemia, y enfermedades crónicas neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson y Esclerosis Lateral Amiotrófica.

Incremento del calcio intracelular. Las alteraciones en la homeostasis del calcio también inducen daño y muerte celular, asociándose también a la muerte celular secundaria a excitotoxicidad e isquemia. De hecho, el calcio intracelular participa en los mecanismos de apoptosis y es reconocido como un efector central de la necrosis. El retículo endoplásmico es el compartimiento principal para el almacenamiento del calcio en la célula, y puede liberar grandes cantidades de calcio en condiciones extremas. El estrés oxidativo que se desarrolla como consecuencia de la exposición a radicales de oxígeno induce un aumento rápido del calcio intracelular tanto a partir de entrada desde el extracelular como por liberación desde su almacenamiento intracelular. La participación del calcio es tan importante, que tratamientos farmacológicos o mutaciones que inhiben la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico tiene un efecto protector contra la muerte celular. En contraste, químicos que aumentan la liberación de calcio, inducen la muerte celular.

Agregación proteica.

Varias enfermedades neurodegenerativas se asocian a mutaciones en los genes que codifican para las proteínas que se agregan, indicando que la agregación proteica es causa y no consecuencia de la muerte celular. Se postulan dos modelos conceptuales del mecanismo de la citotoxicidad de los agregados. El primero plantea que las proteínas mutantes agregadas pierden su funcionalidad y no pueden desarrollar sus funciones normales esenciales. El segundo es que los agregados se hacen tóxicos al interferir con los procesos celulares normales y generan estrés al gatillar respuestas de daño e inflamación, o porque los agregados atrapan otras proteínas esenciales, interfiriendo con procesos celulares cruciales.

La acumulación de proteínas mal plegadas también determina respuestas de estrés del retículo endoplásmico al aumentar la transcripción de genes que codifican para proteínas chaperonas residentes en el retículo, encargadas de facilitar el plegamiento de las proteínas. El estrés reticular prolongado lleva a la muerte celular y se ha asociado a la patogénesis de algunos desórdenes neurodegenerativos.

Regulación del pH. El pH intra- y extra-celular tiene importancia en el inicio y la progresión de la necrosis. En condiciones normales, el pH intracelular se mantiene en un rango fisiológico estrecho por mecanismos homeostáticos muy elaborados. En condiciones patológicas, como isquemia o trauma, el pH intracelular del cerebro se acidifica en forma transitoria. La isquemia se asocia tanto con hipoxia como con acidosis debido al aumento de glicólisis y producción de ácido láctico. *In vivo*, el aumento de la acidosis por lactato se asocia a un aumento de la injuria isquémica. Hay además factores adicionales que promueven la acidosis intracelular como la activación de la vía de señalización de factores de crecimiento de asociados a insulina (ver sección correspondiente más

adelante). Efectos tempranos de la acidosis incluyen depresión de la actividad neuronal, tumefacción celular y aumento de la producción de radicales libres. Sin embargo, a menos que la acidosis sea muy severa, estos efectos son reversibles.

Varias de las condiciones descritas previamente pueden inducir tanto apoptosis como necrosis, dependiendo de la intensidad del estímulo. Estímulos mayores causarían necrosis, mientras los menos intensos resultarían en apoptosis.

La necrosis en el sistema nervioso

Las células sufren necrosis cuando son expuestas a estrés extremo. Distintos tipos celulares toleran grados diferentes de estrés. Todas las células poseen mecanismos homeostáticos elaborados que pueden compensar cambios ambientales y mantener el compartimiento interno estable, pero la mantención de la integridad es limitada. Condiciones adversas intensas que superan la capacidad de los sistemas de protección comprometerán en forma irreversible los mecanismos homeostáticos, dañando y eventualmente causando la muerte celular. Condiciones ambientales adversas como la falta de oxígeno o nutrientes esenciales (isquemia), temperatura elevada, compuestos tóxicos, y estrés mecánico (trauma) pueden iniciar la necrosis, como también parecen hacerlo anomalías subyacentes a varios desórdenes neurodegenerativos .

En contraste al conocimiento sobre la apoptosis, se sabe poco sobre los mecanismos moleculares de la necrosis. Más que un programa definido, la necrosis se consideraba como la ruptura caótica e inexorable de la célula en condiciones intolerables. Este desconocimiento se explica por dos motivos principales: la necrosis parecía carecer de características propias bien definidas y hasta hace poco tiempo, no se tenían modelos animales confiables que reprodujeran aspectos de la necrosis. Estas limitaciones están siendo solucionadas y hoy existe evidencia que la necrosis también se asociaría a ciertos patrones regulares.

Las proteasas lisosomales y citoplasmáticas, incluyendo las caspasas, han sido involucradas en la ejecución de la necrosis. De hecho, el sistema lisosomal es clave en los estadios finales de la destrucción celular. La destinación errada de contenido celular al lisosoma o la salida de enzimas hidrolíticas desde los lisosomas hacia el citoplasma pueden inducir necrosis. Estos mecanismos se asimilan a la autofagia y han sido asociados a los mecanismos de muerte después de daño isquémico. Los cambios lisosomales se correlacionan espacial y temporalmente con el envejecimiento y las patologías neurodegenerativas asociadas al envejecimiento. Los cambios en el sistema endosoma-lisosomal se empiezan a observar temprano en la vida adulta, como lo indica el aumento de lisosomas positivos para lipofucsina y las alteraciones en la química lisosomal. Alteraciones lisosomales inducidas experimentalmente o secundarias a alteraciones genéticas se asocian a características propias de los cerebros de humanos añosos. En ambos casos, a la disfunción lisosomal se asocia la salida gradual de enzimas lisosomales como la catepsina D hacia el citoplasma . El número de lisosomas y la concentración de catepsina D aumentan en neuronas vulnerables al Alzheimer antes que se inicie la enfermedad. Se ha propuesto que la salida de catepsina y otras enzimas hidrolíticas desde los lisosomas dependería del daño de la membrana lisosomal ya sea por radicales libres, o por la acción de hidrolasas específicas.

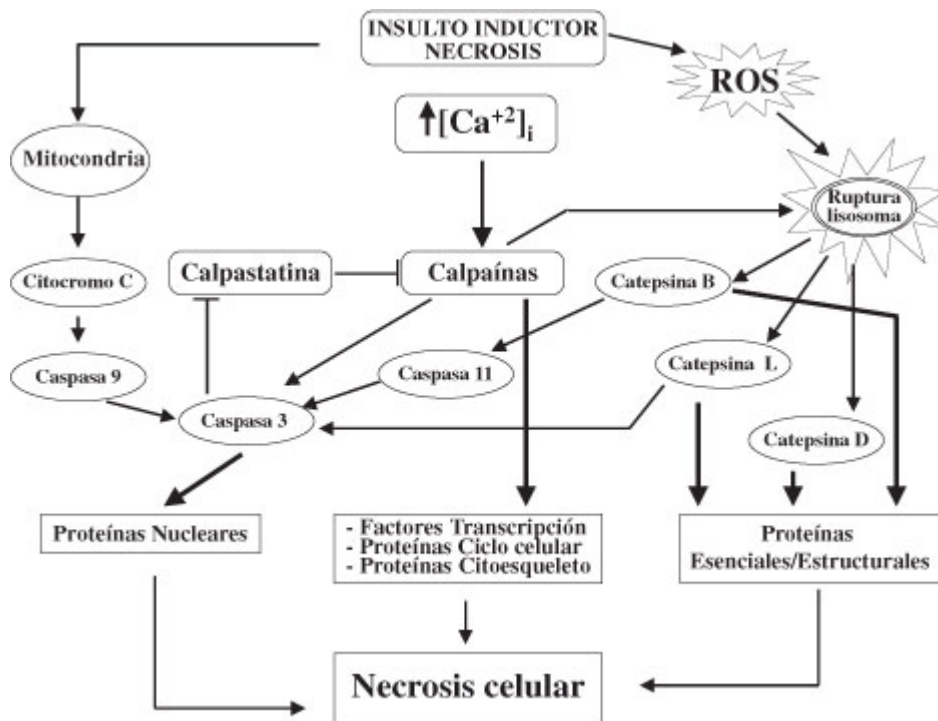


Figura 1. Mecanismo efector de la necrosis: El insulto que induce la necrosis, en forma directa o indirecta, gatilla la activación de cascadas proteolíticas que participan en la destrucción celular. Las proteasas calpaínas activadas por calcio, junto a las catepsinas lisosomales liberadas en el citoplasma, y las caspasas contribuyen a la necrosis. Eventos proteolíticos destructivos (flecha gruesa). ROS, especies radicalarias de oxígeno.

La apoptosis en el sistema nervioso

La muerte celular programada es un proceso esencial durante el desarrollo del sistema nervioso, permitiendo la selección de poblaciones neuronales adecuadas y el refinamiento de las conexiones. Las células destinadas a morir son destruidas a través de eventos cuidadosamente definidos por numerosos genes. Durante el desarrollo, la muerte celular parece depender fundamentalmente de la disponibilidad de promotores de supervivencia extrínsecos, incluyendo factores de crecimiento y neurotransmisores diversos, y en la actividad eléctrica. Además, se han identificado factores extrínsecos capaces de inducir muerte celular. Las señales extrínsecas controlan el balance en la célula de las vías reguladoras de promoción de supervivencia y promoción de muerte celular (como Bcl-2, ceramida, inductores mitocondriales de muerte), lo que eventualmente resulta en la activación de ejecutores de muerte celular, las caspasas y endonucleasas, entre otras.

La muerte celular parece ser crítica para el origen y progresión de muchas patologías neurológicas, incluyendo desórdenes genéticos, degeneración asociada al envejecimiento y el trauma. Tanto neuronas como células gliales mueren en forma anormal en cuadros neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson, el Huntington, la Demencia Fronto-temporal, la Esclerosis Lateral Amiotrófica, y patología vascular entre otros.

Una de las características más distintivas de la apoptosis es la participación de las caspasas de ejecución. Sin embargo, hoy se sabe que la necrosis también depende de fenómenos proteolíticos, incluyendo una actividad de caspasas importante. La activación de las caspasas durante la necrosis es un evento aislado del resto de la cascada apoptótica y se asociaría al daño mitocondrial secundario a los altos niveles de calcio intracelular, o por activación de otros sistemas de proteasas como la calpaina o las catepsinas. De esta manera, las caspasas serían activadas en forma

inapropiada y contribuirían a la muerte necrótica de manera similar a la de otros procesos celulares desregulados, sin conferir a la célula una morfología apoptótica.

En la apoptosis, las primeras caspasas (caspasas 8 y 9), denominadas iniciadoras, son activadas a través de las moléculas adaptadoras FADD (proteína de asociación Fas con dominio de muerte) y Apaf1 (factor activador de proteasa apoptótica 1) respectivamente. Las caspasas iniciadoras activan las pro-caspasas efectoras, las que son responsables del daño mitocondrial, las alteraciones nucleares y, eventualmente, la muerte celular .

La familia Bcl2 está involucrada en la regulación y tiene miembros con efecto anti-apoptótico (Bcl2 y Bcl-x_L) y pro-apoptosis (Bax y Bak). Los miembros Bcl2 multidominio pueden preservar o alterar la integridad mitocondrial al regular la liberación de factores apoptogénicos como citocromo c, smac/diablo o factores de inducción de apoptosis.

La vía apoptótica del receptor de muerte (extrínseca). La vía extrínseca es reclutada por la activación de receptores de muerte en la membrana celular tales como Fas/CD95 y el receptor de factor de necrosis tumoral (TNFR1) por ligandos específicos . La vía extrínseca participa especialmente en condiciones patológicas en las que la inflamación es predominante. Dado que la inflamación es prominente en las patologías neurodegenerativas, actualmente se evalúan medidas terapéuticas dirigidas a la vía extrínseca.

La vía apoptótica mitocondrial (intrínseca). La vía intrínseca se activa por la translocación de moléculas pro-apoptóticas (Ej. Bax) a la mitocondria, induciendo la liberación de factores apoptogénicos mitocondriales (citocromo c) al citosol, activando la caspasa iniciadora 9 y posteriormente la vía efectora. El estrés del retículo endoplásmico, incluyendo la alteración de la homeostasis del calcio y la acumulación de proteínas mal plegadas, también puede resultar en muerte programada a través de la activación de la caspasa 12.

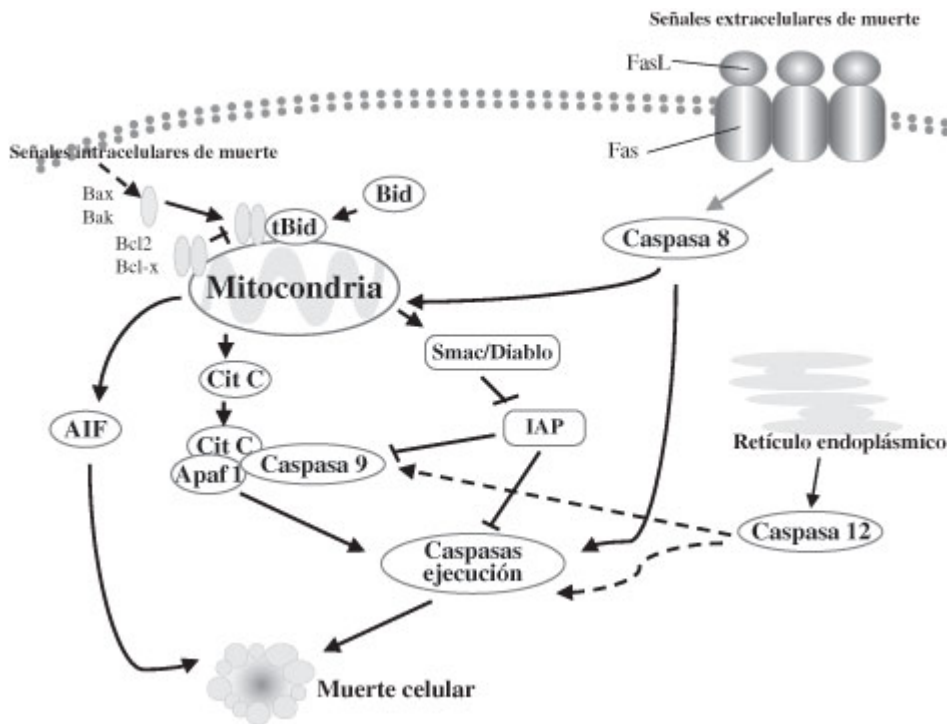


Figura 2. Vía molecular de la apoptosis: señales extracelulares a través de los receptores de muerte celular, tales como Fas, y señales intracelulares, incluyendo el daño a constituyentes subcelulares o

estrés del retículo endoplásmico, gatillan vías de muerte celular genéticamente programadas. Las dos vías pro-apoptóticas indicadas resultan en la activación río abajo de las caspasas ejecutoras y en la muerte de la célula. AIF (factor inductor de apoptosis), Cit (Citocromo), FasL (ligando de Fas), IAP (inhibidor de apoptosis), tBid (Bid trunco).

Participación de la glía en las enfermedades neurodegenerativas inflamación

La glía, en especial los astrocitos, proveen soportes trófico, metabólico y estructural esenciales para la homeostasis y función del sistema nervioso. En las enfermedades neurodegenerativas, junto a la mayoría de los cuadros patológicos del sistema nervioso, se observa una activación importante de la glía. La glía activada aumenta la producción de factores tróficos, pero también la secreción de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1b y TNFa, las vías de señales de transducción de MAP-quinasas (MAPK) y NFkB y la producción de radicales como óxido nítrico (ON) y radical super óxido. La microglía, miembro de la familia de las células monocito-macrófagos, es la productora principal de radicales de oxígeno. La liberación de grandes cantidades de ON puede generar alteraciones energéticas secundarias a la disfunción mitocondrial e inhibición de la cadena respiratoria. Lo anterior, si bien no afecta la viabilidad glial, determina un aumento en la producción de peróxido y glutamato. El aumento de la concentración extracelular de ON, glutamato y peróxido podrían contribuir en la eliminación de neuronas vecinas vulnerables.

La activación glial es un fenómeno temprano en la patología del sistema nervioso, y se piensa que, al menos algunas de las citoquinas y mediadores inflamatorios producidos por la glía participan en la patogénesis de estas enfermedades. Estos cambios asociados a la activación glial pueden asociarse a un aumento de la apoptosis neuronal en cultivos hipocampales. La glía también secreta citoquinas anti-inflamatorias, incluyendo IL-3 que favorece la supervivencia neuronal al activar la vía PI3K / Akt y TGFb. El balance entre las citoquinas pro- y anti-inflamatorias en el sistema nervioso podría tener un papel patogénico en los procesos neurodegenerativos. El aumento de mediadores pro-inflamatorios tales como IL-1 y TNFa contribuyen a promover la muerte de las neuronas críticamente dañadas, mientras que los factores tróficos promoverían el tropismo y plasticidad de las neuronas no afectadas. Simultáneamente, el aumento de p75NTR después de una lesión, permitirá potenciar el efecto de neurotrofinas en neuronas preservadas, mientras promoverá la muerte celular en aquellas con daño irreversible (en las que TrkA está disminuido).

Factores intrínsecos asociados a procesos de muerte celular en el sistema nervioso

Citoquinas. La contribución de las citoquinas en la neurodegeneración aún permanece en la controversia (para neurodegeneración aguda ver la referencia). Las citoquinas podrían participar tanto induciendo como inhibiendo la muerte celular. TNFa puede inducir apoptosis a través de la activación de los receptores Fas, presentes en el sistema nervioso, y activando mecanismos de señalización envueltos en apoptosis. La participación directa de IL-1 es menos clara. Sin embargo, tanto éstas, como otras citoquinas inflamatorias, también pueden promover la muerte celular en forma indirecta, a través de su efecto inductor sobre la producción de especies radicalarias y liberación de productos neurotóxicos. En contraste, TGFb tiene un efecto protector al inducir Bcl2 y Bclx e inhibir la caspasa 3, reduciendo la apoptosis de neuronas hipocampales. TGFb también evita la muerte celular al modular la activación pro-inflamatoria de la microglía.

Sistema de factores de crecimiento relacionados a insulina. Está formado por la insulina, IGF-I (Somatomedina-C), IGF-II, los receptores celulares (receptores tirosina quinasas y el receptor específico para IGF, IGF2R, que no participa en señalización celular) y las proteínas específicas de unión a IGF, las que modularían la unión de estos factores de crecimiento a su receptor y funcionarían como moléculas transportadoras. El sistema participa en la modulación de muchos procesos fisiológicos, incluyendo el desarrollo, crecimiento, reproducción, envejecimiento y metabolismo. IGF-I e IGF-II son factores de crecimiento neuronal genuinos. Presentan patrones de expresión espacial y temporal característicos durante el desarrollo y su expresión es persistente en aquellas estructuras que mantienen su plasticidad durante la vida adulta. Durante el envejecimiento normal en modelos animales, se describe la disminución de los niveles de IGF-I y el aumento en la expresión de IGF1R en el hipocampo; pero su nivel y distribución en la mayoría del SNC no cambia en forma significativa con la edad. El IGF-I en el cerebro adulto depende de fuentes locales (la microvasculatura y las meninges son fuentes importantes) y se importa desde la periferia. Se piensa que tiene efectos positivos para la función cerebral y que disminuye los niveles de b-amiloide.

La expresión de IGF-I y II parece estar regulada durante los procesos de daño neuronal. IGF-I es inducido en respuesta a daño cerebral en regiones con muerte celular, y la expresión del RNAm para IGF-I disminuye en neuronas que están sufriendo apoptosis. También se ha propuesto que el IGF pudiera prevenir la muerte de motoneuronas después de daño en nervios periféricos, promoviendo su regeneración, y participar en la fisiopatología de lesiones de la médula espinal. En procesos patológicos, como los tumores cerebrales, se presentan grados variables de expresión de IGFs.

Neuroprotección frente a la muerte celular fisiológica y patológica. El sistema de factores de crecimiento relacionados a insulina es importante para la sobrevivencia de muchos tipos de células neuronales durante el desarrollo y en animales adultos. Estudios *in vitro* proveen información sobre los mecanismos de señalización intracelular de sobrevivencia que son activados por estos factores. La activación de la quinasa dependiente de inositol trifosfato / Akt (PI3K) es una etapa común en la señalización de los factores de crecimiento relacionados a insulina, aunque su señalización río-abajo diverge, dependiendo en el contexto celular y los estímulos apoptóticos. Se ha reportado que IGF-I previene la activación de la caspasa-3, actividad quinasa Jun N-terminal, y actividad transcripcional p53, para inducir la desfosforilación de Bad y modular los niveles de Bax y Bcl-2.

La comprensión de las bases celulares y moleculares que definen la actividad específica de cada factor de crecimiento en contextos celulares y de desarrollo particulares, contrasta con la ignorancia sobre los mecanismos de sus acciones múltiples. Muchas de las acciones de los IGFs parecen ser de naturaleza permisiva, permitiendo que la actividad neuronal ocurra en forma más eficiente en su presencia. Por ejemplo, tanto la insulina como el IGF-I controlan la homeostasis de la glucosa, central para la mantención del tejido nervioso. Por otro lado, las acciones múltiples podrían deberse a su actividad anti-apoptótica. IGF-I parece ser un factor de sobrevivencia para neuronas adultas, y en especial, en situaciones de daño neuronal. Situaciones de isquemia / hipoxia severa induce una disminución de IGF-I junto a la muerte celular, y el pretratamiento con IGF-I atenúa la muerte celular inducida por isquemia de neuronas hipocampales, corticales, estriatales y de motoneuronas. IGF-I es neuroprotector en la enfermedad de Huntington. IGF-I también protege a las neuronas y células de Schwann después de axotomía, efecto compartido por IGF-II. La actividad de IGF-I en la promoción de la sobrevivencia neuronal lo hace un factor atractivo para usar en varias patologías neurodegenerativas como Esclerosis Lateral Amiotrófica, neuropatías de motoneurona y periféricas y adrenoleucodistrofia, para las cuales se deberá determinar el resultado en pruebas clínicas.

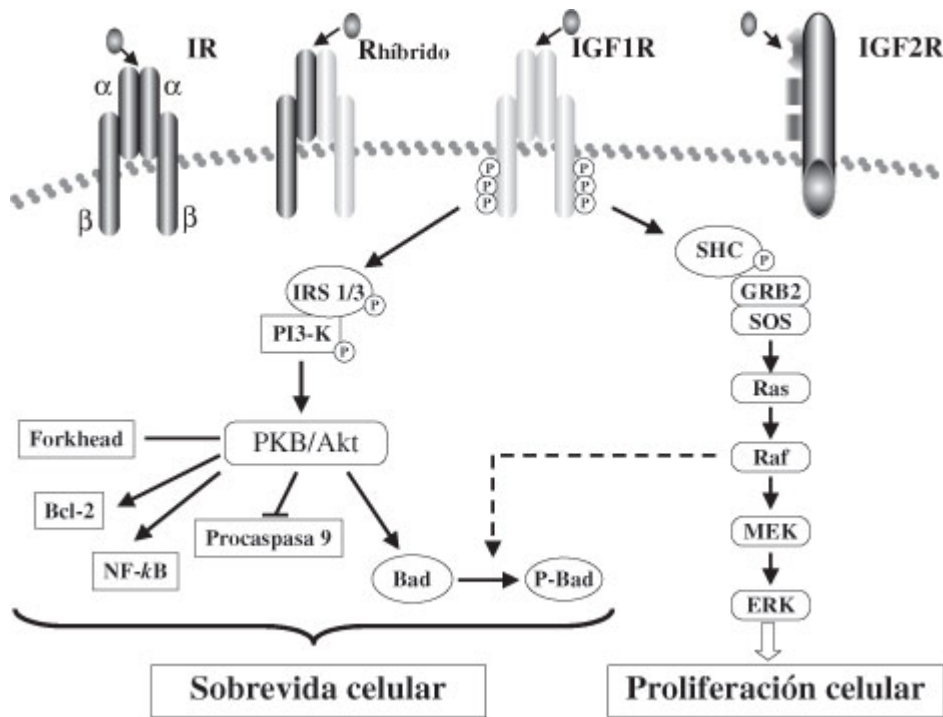


Figura 3. Vía señalización de los factores de crecimiento asociados a la insulina: los distintos receptores para estos factores de crecimiento tienen varias estructuras. La unión del ligando a su receptor resulta en la autofosforilación del receptor en residuos de tirosina y en la fosforilación posterior de proteínas intracelulares, entre los que se cuenta la quinasa dependiente de fosfatidil inositol (PI3-K). Esta a su vez activa a PKB/Akt, una serina/treonina proteína-quinasa que activa FKHR-L1 (forkhead transcription factor), inactiva Bad por fosforilación, y bloquea la pro-caspasa 9, inactivando las vías de apoptosis y promoviendo la supervivencia celular. Otra vía de transducción activada por estos factores de crecimiento es la cascada que incluye Ras, Raf y MEK, lo que lleva a la activación de proteína-quinasas activadas por mitógenos (ERK 1/2) y a la proliferación celular.

Factores de crecimiento nervioso el Factor de crecimiento neural (NGF) como modelo. El NGF fue el primer factor promotor del crecimiento neuronal identificado hace más de 30 años. El NGF tiene un papel esencial para la supervivencia y diferenciación de ciertas poblaciones neuronales a través de la activación de un receptor con actividad tirosina quinasa, TrkA. Sin embargo, no fue hasta hace unos pocos años que se reconoció que el NGF ejerce su acción a través de un sistema dual de receptores, que comprende el receptor tradicional TrkA y un segundo receptor, de menor afinidad y especificidad, p75NTR, que pertenece a la familia de receptores TNFα. p75NTR se expresa en forma abundante durante el desarrollo embrionario, pero decrece hasta desaparecer en neuronas maduras. El receptor p75 parece cumplir una función doble; cuando une la neurotrofina junto a la activación de su receptor de alta afinidad (Ej. TrkA), potencia las vías de transducción de señales activadas por el receptor específico, con el consiguiente efecto trófico y neuroprotector. En contraste, cuando une una neurotrofina en ausencia de la activación de su receptor de alta especificidad, se activa una vía de promoción de muerte celular. Este equilibrio entre la interacción y actividad de ambos tipos de receptores es determinante en la supervivencia neuronal. En condiciones de daño o estrés neuronal, la expresión de TrkA puede disminuir, mientras que la de p75NTR aumenta. Cuando esto ocurre, el mismo NGF puede inducir la apoptosis de neuronas vulnerables. Los mecanismos de muerte neuronal mediada por p75 no se conocen bien, pero parecen corresponder a mecanismos apoptóticos que involucren la activación de caspasas y la participación de Jun quinasas (JNK) por la activación de la vía de señalización c-Jun. La expresión de P75NTR aumenta en células expuestas a Ab y en motoneuronas en degeneración por exposición a , procesos que podrían participar en la neurodegeneración observada en la Esclerosis Lateral Amiotrófica.

NGF aumenta en varias patologías neurodegenerativas, en asociación a la proliferación de astrocitos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer. La proteína precursora de NGF, pro-NGF, se une a p75NTR con mayor afinidad que NGF, y tiene una mayor eficiencia para inducir apoptosis. Pro-NGF predomina en el cerebro y aumenta en forma muy importante en el Alzheimer. Se ha descrito que durante procesos de neurodegeneración, aumenta un inhibidor específico (TIMP3) de la metaloproteínasa responsable de la proteólisis de pro-NGF a NGF maduro, lo que podría explicar el aumento del precursor.

Recapitulación

Estudios recientes han contribuido a establecer un cuadro más coherente y detallado de los mecanismos envueltos en la muerte celular observados en las patologías neurodegenerativas. A pesar de la diversidad de las condiciones capaces de iniciar el proceso de muerte y de las respuestas celulares envueltas, la existencia de patrones de actividad comunes sugiere la existencia de un repertorio limitado de mecanismos. Al comparar los mecanismos de muerte celular, es importante considerar que, en contraste a la apoptosis, la necrosis no incluye la participación de mecanismos moleculares específicos de muerte. En cambio, la muerte es ejecutada por mecanismos celulares que operan en la célula en condiciones normales, pero que la destruyen la célula cuando ha sufrido daño.

La evaluación de la participación de los distintos mecanismos de muerte en las enfermedades neurodegenerativas es de gran importancia para el desarrollo de estrategias terapéuticas. Si bien, aún se discute cuan correcto es hablar de muerte celular programada en asociación a patología neurodegenerativa, lo cierto es que componentes moleculares claves para la apoptosis son reclutados en patologías neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, Huntington y Esclerosis Lateral Amiotrófica. Con la información disponible en estos momentos, se puede afirmar que la activación de las vías moleculares de la apoptosis es un evento consistente en los procesos neurodegenerativos; pero no sería el único mecanismo de eliminación celular en estas enfermedades.

Bibliografía

1. Sastry PS, Rao KS. Apoptosis and the nervous system. *J Neurochem* 2000; 74: 1-20
2. Leist M, Jaattela M. Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 589-598
3. Nicoretta P, Leist M, Manzo L. Neuronal cell death: a demise with different shapes. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 46-51
4. Bossy-Wetzel E, Schwarzenbacher R, Lipton SA. Molecular pathways to neurodegeneration. *Nature Rev Neurosci* 2004; Supplement S2-S9
5. Martin JB. Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *New Engl J Med* 1999; 340: 1970-19