

**ARTÍCULO ORIGINAL****Histopatología de la apoptosis. Principios generales de la apoptosis o el “suicidio celular”****Dimas Denis Contreras Villa**

Profesor Asociado – Departamento de Morfología – Facultad de Medicina – Universidad Nacional de Colombia

ddcontrerasv@unal.edu.co, ddcontrerasv@gmail.com

**Histopatología de la apoptosis.  
Principios generales de la apoptosis o el “suicidio celular”****Resumen**

Con bastante frecuencia se habla de los mecanismos celulares implicados en la Apoptosis; sin embargo, pocas veces se ilustra el aspecto microscópico de esta forma de muerte celular. El objetivo de este artículo es ese: mostrar, las características histológicas de la apoptosis con el microscopio de luz, y con las coloraciones corrientes de Hematoxilina-Eosina. No se tratarán los mecanismos celulares y ultraestructurales de la Apoptosis, los cuales serán objeto de un próximo artículo.

**Palabras clave**

Hematoxilina – Eosina, apoptosis, caspasas, necrosis, autofagia, cáncer, cicatriz hipertrófica, queloide, angiogénesis, , estrógeno, progesterona.

**FORMAS DE MUERTE CELULAR**

Los seres vivos permanecen en una constante formación de nuevas células, maduración (o diferenciación) de éstas, mediante mitosis en las células comunes (o meiosis en la formación de espermatozoides y óvulos), combinada con la muerte de las células agotadas o lesionadas, o que ya no desempeñan funciones necesarias.

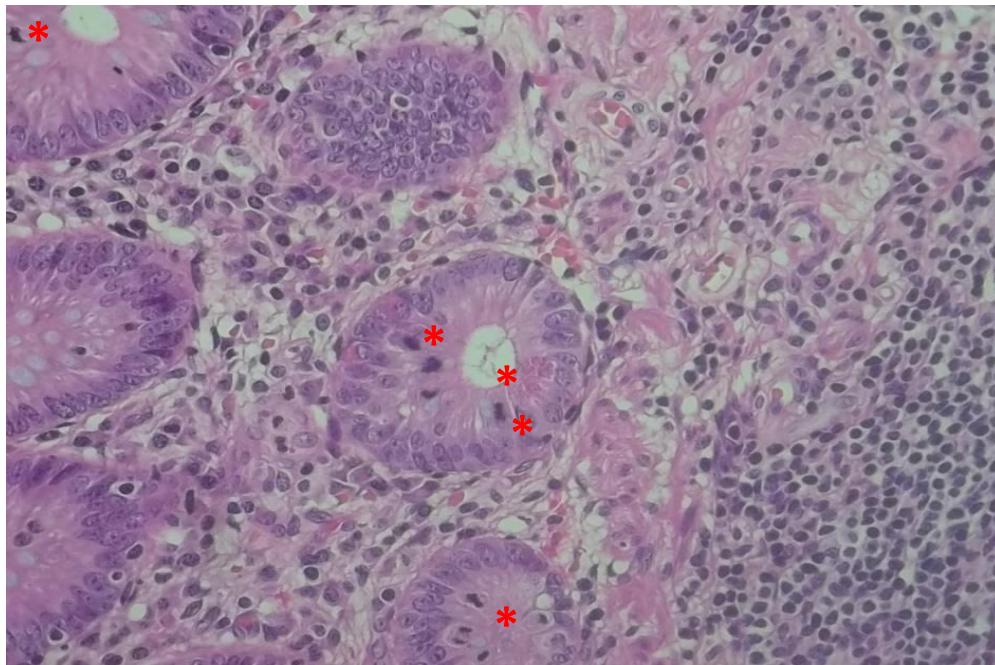
Si no se formaran nuevas células y tejidos, la renovación del ser permanecería en estado embrionario y nunca se alcanzaría la edad adulta.

Si no murieran las células ya agotadas o las lesionadas acumularíamos gran cantidad de tejidos inservibles que consumirían las sustancias nutritivas que necesitan las células sanas y no dejarían espacio para los tejidos normales. Los tejidos lesionados, por ejemplo, heridas, quemaduras, infecciones, etc. Deben morir y ser eliminados, y, además, reemplazados por nuevos tejidos mediante mitosis y migración de células de otros sitios hasta las áreas lesionadas. Los cálculos hechos a partir de la renovación constante de los tejidos muestran que:

- La epidermis (el epitelio superficial de la piel) se renueva aproximadamente cada mes.
- El epitelio que tapiza a la boca y al esófago se renueva cada 2 semanas.
- El epitelio que tapiza al estómago se renueva cada 5 o 7 días.
- El epitelio que tapiza al intestino delgado se renueva cada 3 a 5 días.
- En un año cambiamos 2 o 3 veces todas nuestras glándulas gástricas productoras de ácido clorhídrico y de enzimas digestivas.
- Cada día una persona de 75 kg. de peso destruye (y forma) cerca de 210.000.000.000 eritrocitos.

Todos los tejidos, excepto unos pocos, experimentan estos ciclos de muerte (apoptosis) y renovación celulares; se escapan de este constante recambio celular el sistema nervioso central, el tejido muscular cardíaco y la mayoría del tejido muscular estriado esquelético (los músculos comunes). Se hace la aclaración de que algunas neuronas como las olfativas, algunas células musculares cardíacas como las de localización subendocárdica y algunas musculares esqueléticas, sí experimentan los ciclos de muerte y resurrección constantes.

Si no ocurrieran estos recambios el cuerpo estaría formado por gran cantidad de células gastadas y los órganos no funcionarían bien.



**Figura No. 1.** *Intestino normal. Obsérvense la gran cantidad de células en mitosis (\*) que reemplazan a las que mueren por necrosis y pos apoptosis.*

El recambio implica la muerte de un número igual de células al que se forma y que ocuparán los sitios y las funciones de ellas.

Los cálculos basados en estos procesos de vida y muerte celular brindan datos interesantes, por ejemplo:

De no existir la apoptosis, en una persona de 30 años de edad el intestino mediría cerca de 8 kilómetros de largo y su hígado pesaría alrededor de 250 kilogramos.

Además, persistirían muchos órganos embrionarios, incómodos e innecesarios, por ejemplo: tendríamos colas como los perros, agallas como los peces y nuestros dedos perderían movilidad independiente pues estarían unidos por membranas como los de los patos.

Existen dos grandes clases de muerte celular: Necrosis y Apoptosis, hay un tipo menos común: la autofagia.

### **Necrosis**

Es la muerte celular producida por lesiones, por ejemplo, por falta de sangre (isquemia), falta de oxígeno (hipoxia), por frío, calor, trauma físico, sustancias químicas, infecciones, intoxicaciones, etc.

En caso de que la persona continúe viva, los tejidos necróticos sufren cambios, de manera que llamamos necrosis no sólo a la muerte por lesión sino a los cambios posteriores que sufre el tejido muerto en caso de que la persona continúe viva.

Esta revisión no se detendrá a mostrar los diferentes tipos de necrosis sino las características histológicas de la apoptosis.

### **Apoptosis**

Es la muerte celular ocasionada por unos mecanismos que la misma célula tiene cuando es conveniente que no continúe viva, porque es necesario para el correcto funcionamiento de los tejidos y equivale a una especie de “Suicidio Celular”.

Los mecanismos que tiene la célula para entrar en apoptosis están codificados en sus genes y se inician dentro de la misma célula (en las mitocondrias) o en otras células, especialmente del sistema inmunitario cuando éstas detectan que hay anomalías peligrosas la vida de la persona.

Podemos decir que la apoptosis es la muerte celular mediada por mecanismos programados genéticamente que inducen a la célula a efectuar una especie de suicidio (“Citosuicidio”).

Los mecanismos mediante los cuales se produce este *citosuicidio* son varios, suele dividírseles en dos grandes grupos: extrínsecos e intrínsecos.

### **Apoptosis por vía intrínseca**

Es ocasionada por la salida de sustancias contenidas en las mitocondrias como el Citocromo C y el AIF (Factor Activador de Apoptosis) que directamente penetran en el núcleo y fragmentan el ADN (en el caso del AIF) o que activan a ciertas enzimas (Caspasas) las cuales penetran en el núcleo y efectúan la misma acción como es el caso de Citocromo C. El término **CASPASAS** proviene de Cisteinil ASPartato ProteASAS.

### **Apoptosis por vía extrínseca**

Es ocasionada por ciertos receptores que hay en el plasmalema: los receptores de la

muerte (RM) o DR (en inglés Death Receptors), entre ellos el Receptor de CD.95, el Receptor del Factor de Necrosis Tumoral (RFNT), etc.

Los DR tienen dominios intracelulares de la muerte y son activados por sustancias (ligandos) producidos por las células del sistema inmunitario: el ligando de FAS, el ligando del RFNT, etc.

La activación de los RM activa al grupo de las caspasas, el resultado final es la activación de las CASPASAS efectoras que penetran en el núcleo y escinden el ADN.

No se explicarán los mecanismos intracelulares bioquímicos de la apoptosis, los cuales se detallarán en otra revisión; se mostrará la morfología de la apoptosis en diferentes tejidos a continuación.

### **EJEMPLOS COMUNES DE APOPTOSIS**

La apoptosis es un fenómeno corriente y frecuente de la vida diaria de todo el cuerpo, sin embargo, es más evidente e importante en los que a continuación se exponen:

#### **Apoptosis y desarrollo embrionario**

En las etapas embrionaria y fetal, durante la formación de varios órganos como los sistemas inmunitario, respiratorio, digestivo, urogenital, etc.

En la eliminación de células peligrosas y extrañas, llevada a cabo por el sistema inmunitario, por ejemplo, durante la destrucción de células cancerosas, de

células infectadas con virus o de células alteradas por diversas causas.

Durante la remodelación de tejidos lesionados, como en el caso de fracturas, cicatrizaciones, etc.

#### **Apoptosis en la maduración del sistema inmunitario**

Durante la maduración del sistema inmunitario, en el timo y en la médula ósea, se eliminan más del 95 % de las células linfoides que tratan de aprender a ser linfocitos de defensa (LT o LB) esto se debe a que dichas células reaccionan contra las proteínas de los propios tejidos. A este fenómeno (muerte de las células que reaccionan contra lo propio) se le denomina *Delección Clonal*.

Después del nacimiento sigue ocurriendo delección clonal, especialmente en los folículos linfoides de todo el cuerpo. Parece que, incapaces de alcanzar la meta de ser linfocitos T o B de protección, las células vecinas les indican que deben suicidarse (apoptosis). Se prefiere el suicidio a hacer daño a las demás células del cuerpo.

Si por alguna razón falla la apoptosis, salen linfocitos anómalos que se convierten en “*pandilleros*” produciendo graves enfermedades autoinmunes que terminan por lesionar a múltiples tejidos y órganos.

La apoptosis también es evidente en los linfocitos B, tanto en la médula ósea embrionaria- fetal, como en los folículos linfoides de todo el cuerpo de la persona.





Figura No. 2. Timo en un feto de 14 - 16 semanas de gestación.

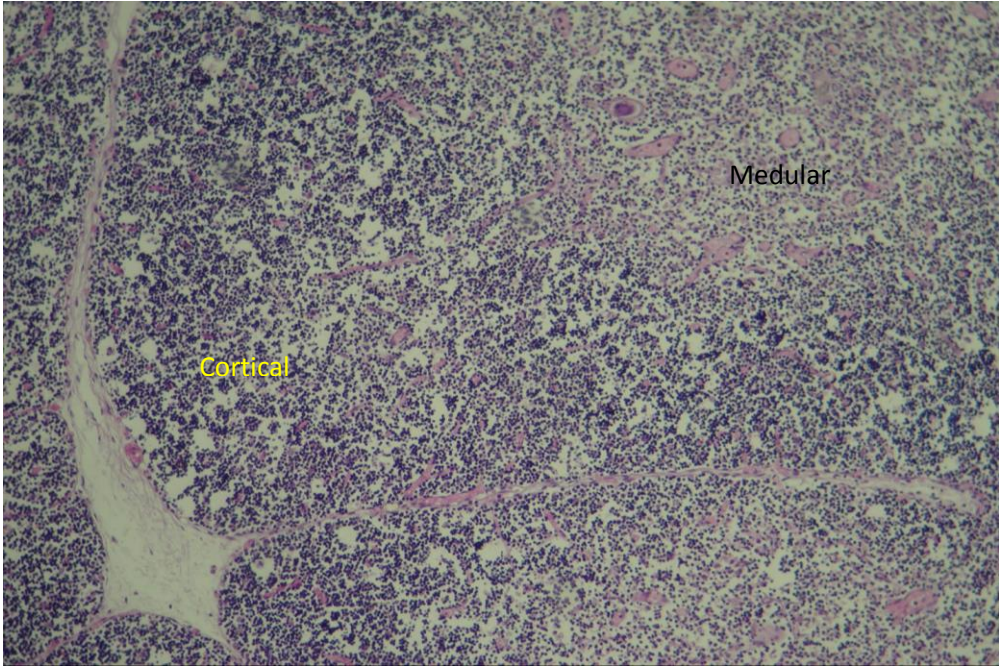
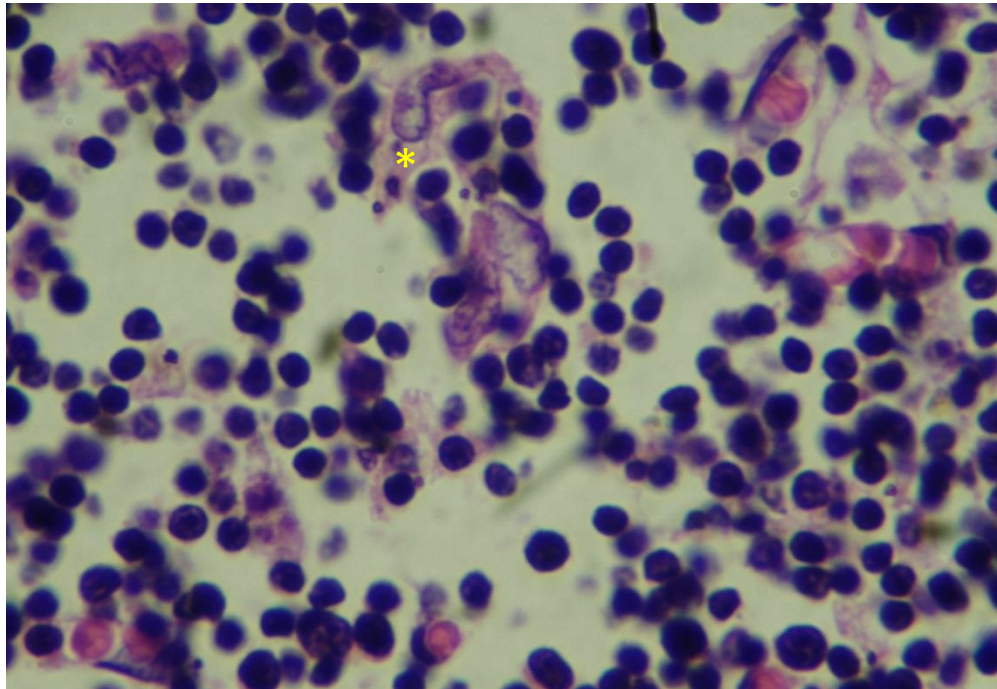


Figura No. 3. Timo en un feto de 14 - 16 semanas de gestación.



*Figura No. 4. Timo fetal (\*) Célula epitelial nodriza que induce apoptosis en linfocitos que reaccionan contra las proteínas de la propia persona.*

### **APOPTOSIS Y CÁNCER**

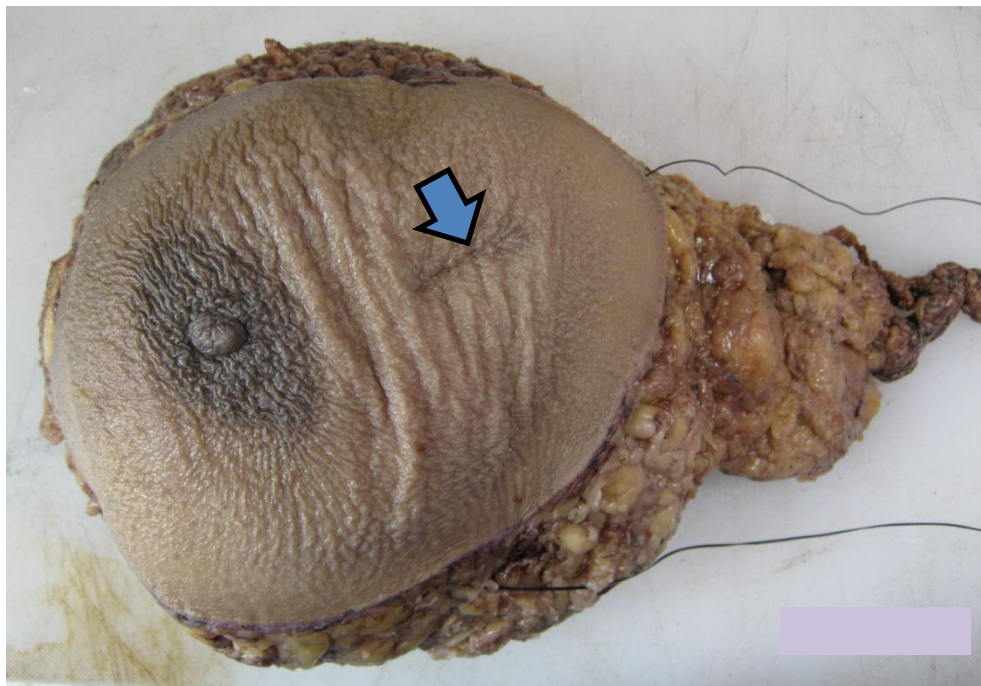
Cada día una persona común sufre cerca de 10.000 billones de daños en el ADN por cada Kg. de peso a causa de radiaciones, tóxicos, virus, radicales oxidantes, radiación ultravioleta, etc.

Unas enzimas especiales reparan la mayoría (no todos) de los daños del ADN, entre estas enzimas reparadoras de ADN tenemos: Fotoliasa, metilguanina metil transferasas, ADN ligasas, UvrABC Endonucleasas.

En el núcleo hay proteínas especiales que analizan la calidad del ADN, entre ellas la más estudiada es la P. 53. llamada, con razón, "la guardiana del genoma". Cuando

la P. 53 detecta una anomalía en el ADN ocasiona su fragmentación y por ende la muerte (apoptosis) de la célula. Algunos medicamentos contra el cáncer inducen daño en el ADN, el cual es detectado por P. 53, lo cual ocasiona la apoptosis de la célula anómala y de esta manera se evita la perpetuación de células con ADN defectuoso, mecanismo efectivo para el control de los cánceres, como en el ejemplo que se muestra a continuación en un caso de adenocarcinoma de la glándula mamaria, el cáncer más común de la mama. (Ver figuras No. 5, 6 y 7)

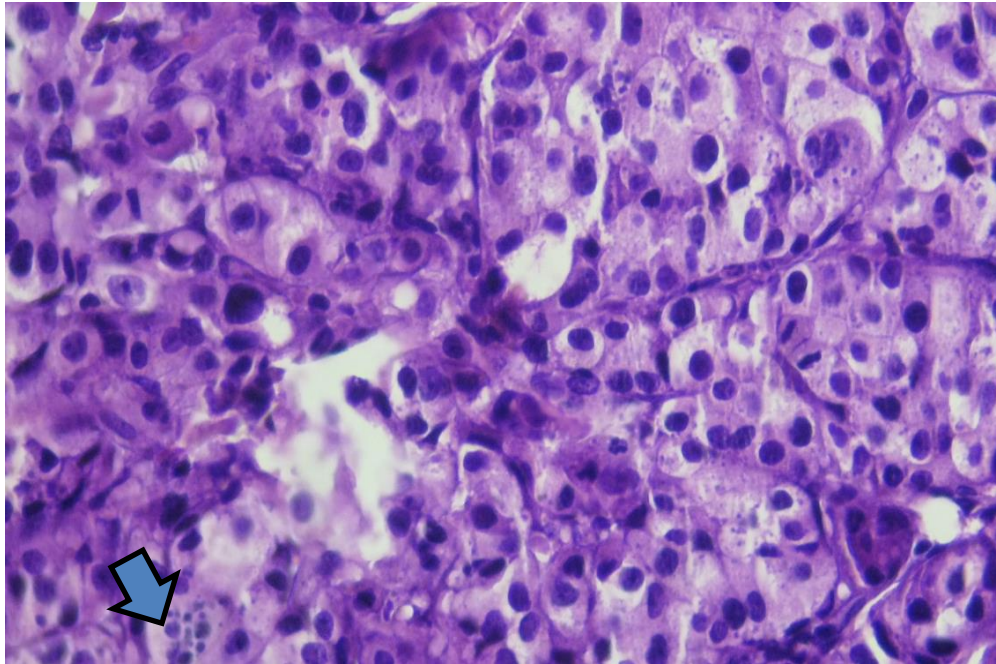




*Figura No. 5. Glándula mamaria extirpada por un cáncer. La flecha indica la cicatriz de la biopsia diagnóstica.*



*Figura No. 6. Glándula mamaria extirpada por un cáncer. La flecha señala el tumor.*



*Figura No. 7. Células apoptóticas en un cáncer mamario tratado con ciclofosfamida. Obsérvese, señalada con la flecha, la fragmentación nuclear.*

### **APOPTOSIS DE CÉLULAS INFECTADAS POR VIRUS**

Es evidente en las muchas enfermedades virales, entre otras las hepatitis virales e

infecciones por virus papiloma, especialmente en el cuello uterino.



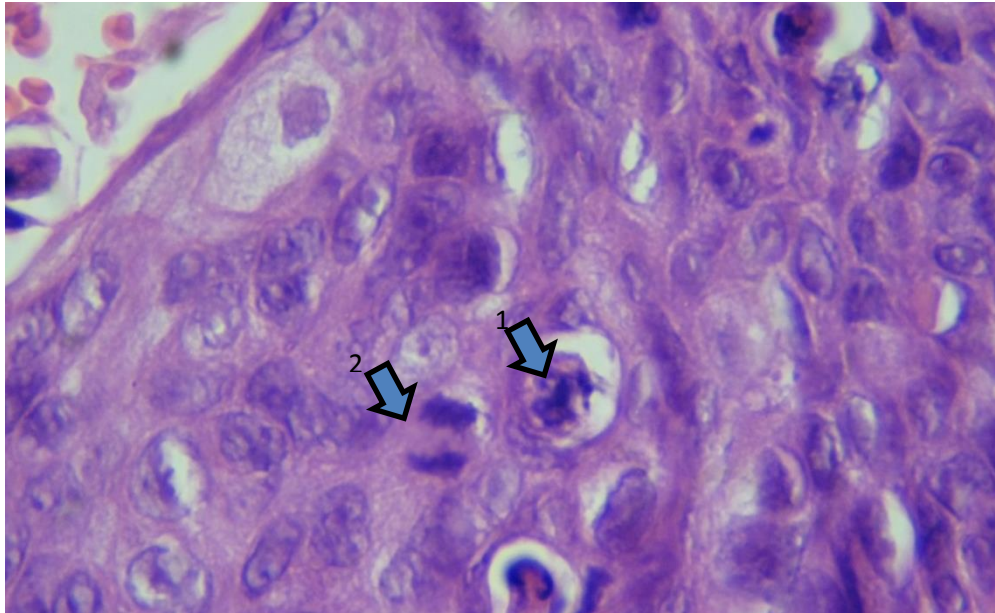
*Figura No. 8. Epidermis normal. Las flechas pequeñas señalan células epiteliales. La grande, un corpúsculo táctil (Meissner)*



Algunos virus causan daño y muerte por necrosis; otros producen poco o ningún daño celular; la mayor parte del daño en estas infecciones, lo ocasiona el sistema inmunitario.

En estos casos los LT.CD.8 y los linfocitos Asesinos por Naturaleza, más conocidos

como Células NK (por las siglas en inglés Natural Killer) detectan a las células infectadas por los virus e inducen el suicidio (apoptosis) de ellas. (Ver Figs No. 8 y 9)



*Figura No. 9. Células apoptósicas en la epidermis infectadas por virus del papiloma. Obsérvese el inicio de la fragmentación celular (1) y una mitosis normal (2).*

### **APOPTOSIS EN LA CICATRIZACIÓN Y EN LA REMODELACIÓN DE LOS TEJIDOS QUE SUFREN NECROSIS**

Durante la cicatrización de los tejidos se forma primero abundante tejido conjuntivo transitorio llamado *Tejido de Granulación* (TG).

El TG es un tejido conjuntivo laxo con abundantes vasos sanguíneos recién formados, gran cantidad de células llamadas miofibroblastos, macrófagos, linfocitos, algunos neutrófilos, sangre

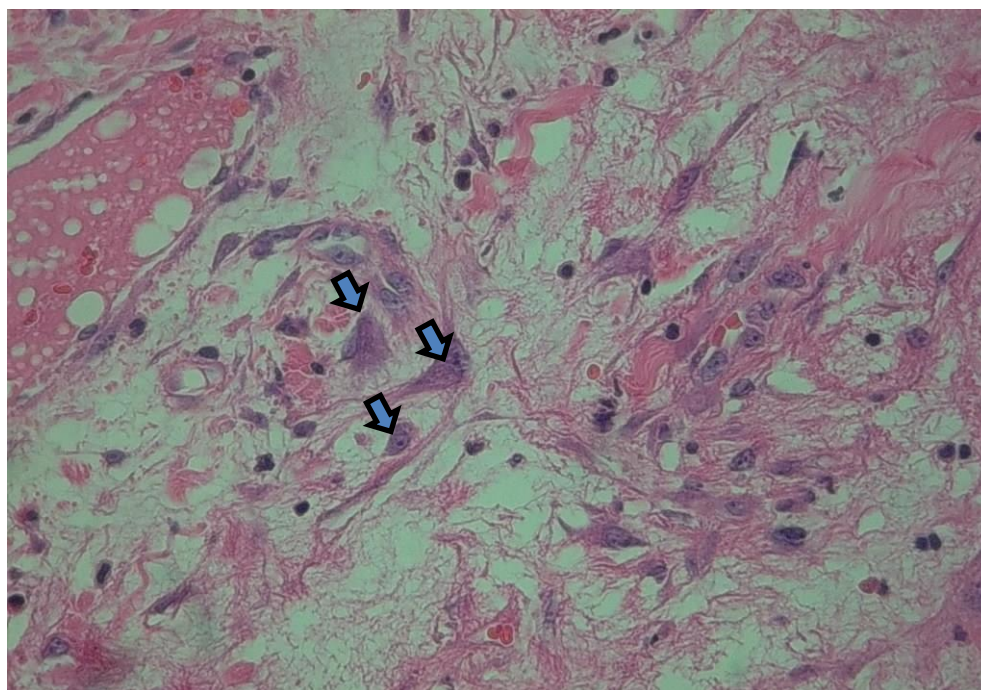
extravasada y algunos linfocitos y eosinófilos.

Más tarde el TG será sustituido por un tejido conjuntivo denso altamente rico en fibras colágenas de primer tipo llamado cicatriz; ésta es mucho menor que el TG, por lo tanto la mayor parte del TG debe ser eliminada por apoptosis.

Si falla el mecanismo de la apoptosis se producen cicatrices gigantescas llamadas queloides o cicatrices hipertróficas. (Ver Figs. 10, 11, 12, 13 y 14)

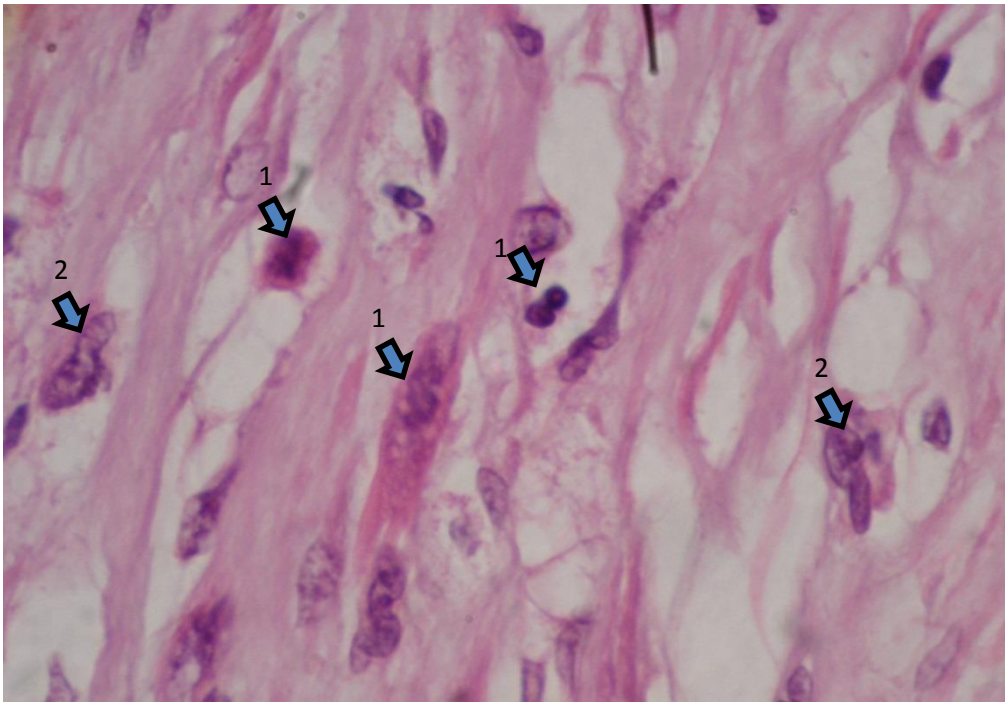


*Figura No. 10. Piel con quemaduras.*



*Figura No. 11. Fase inicial de la cicatrización. La apoptosis eliminará el exceso de tejido. Las flechas indican miofibroblastos.*





*Figura No. 12. Fase inicial de la cicatrización. 1: Miofibroblastos apoptóticos; 2: miofibroblastos vivos.*



*Figura No. 13. Cicatrices post quemaduras. La apoptosis elimina el tejido excesivo.*





*Figura No. 14. Cicatrices queloides. Por fallas en la apoptosis hay tejido excesivo defectuoso.*

### **APOPTOSIS EN LA FORMACIÓN NUEVOS VASOS SANGUÍNEOS**

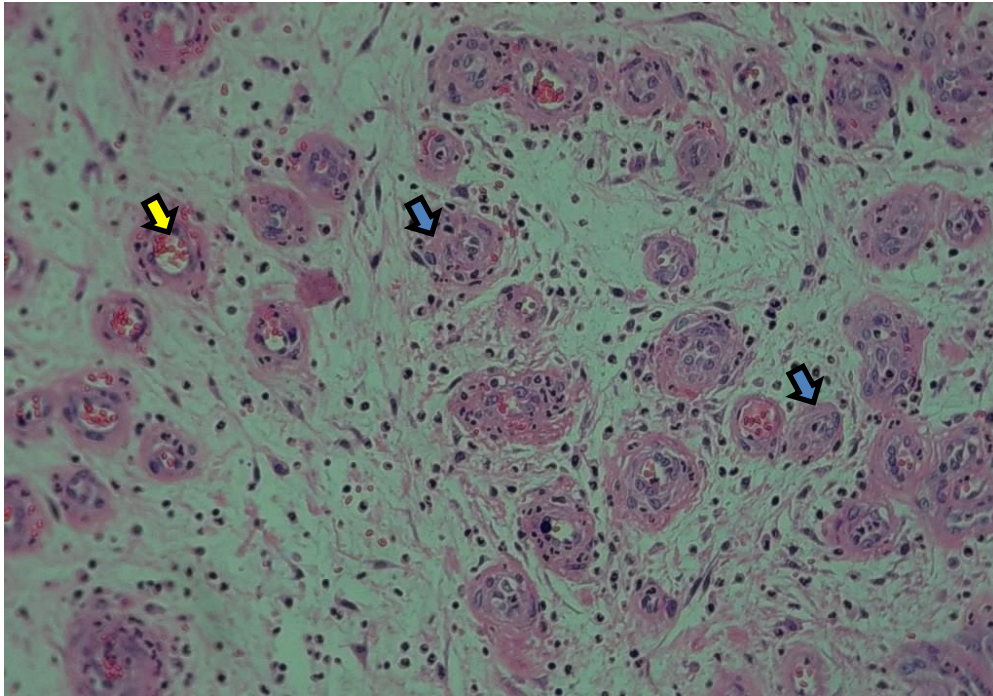
Durante la formación nuevos vasos sanguíneos se produce el crecimiento y la ramificación de los vasos sanguíneos ya existentes, especialmente capilares y venulares; para ello las células endoteliales se multiplican y se forman cordones sólidos de éstas sin luces. Por lo tanto las células del centro de estos cordones sólidos deben sufrir apoptosis para dar origen a las luces vasculares. (Ver Figs. No. 15 y 16)

### **APOPTOSIS POR FALTA DE ESTÍMULOS DE CRECIMIENTO**

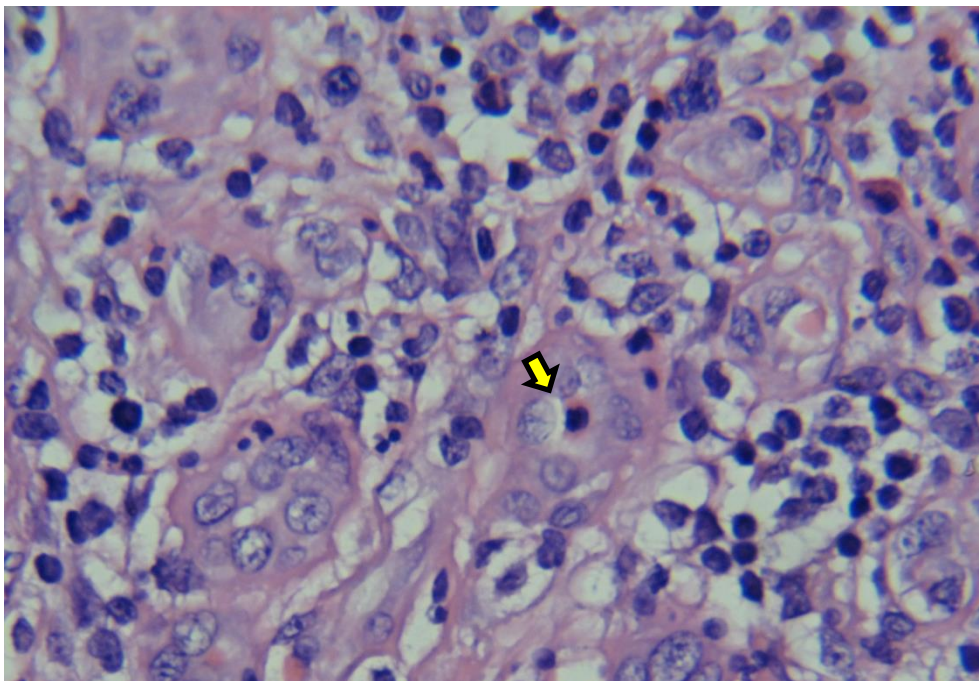
Un ejemplo muy evidente de este fenómeno es la menstruación, donde también ocurre necrosis.

El endometrio es la capa interna del cuerpo uterino. Esta capa tiene una gran cantidad de receptores para las hormonas estrógenos y progesterona.

Durante los 12 a 14 primeros días del ciclo menstrual (el primer día del ciclo menstrual es el primer día de la menstruación) los folículos de los ovarios producen estrógenos los cuales hacen crecer, mediante mitosis, el endometrio; a esta parte del ciclo menstrual se le llama *fase proliferativa o fase estrogénica*.



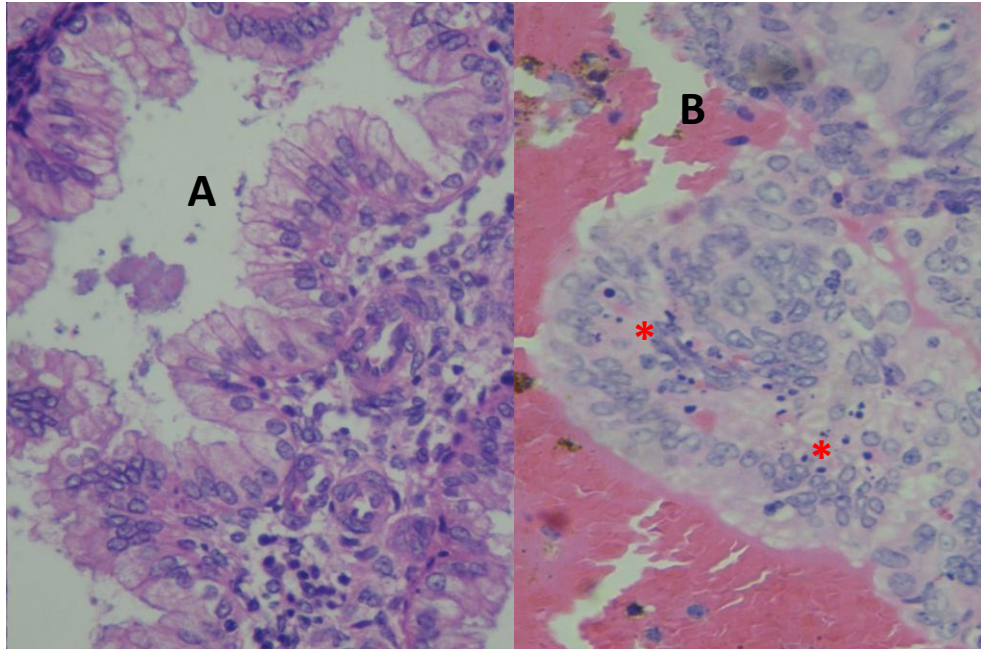
*Figura No. 15. Vasos sanguíneos neoformados sin luces (flechas azules). La apoptosis elimina las células del centro para la formación de las luces vasculares (flecha amarilla).*



*Figura No. 16. Vasos sanguíneos neoformados sin luces. La apoptosis elimina las células del centro para la formación de las luces vasculares (flecha amarilla).*



Cuando el óvulo sale del folículo que alcanzó a madurar, éste se transforma en una glándula transitoria llamada *cuerpo amarillo* o *cuerpo lúteo* (lúteo = amarillo) que produce poco estrógeno y abundante progesterona, ésta induce a las glándulas endometriales, ya crecidas por los estrógenos, a producir y a secretar sustancias nutritivas. A esta parte del ciclo menstrual (los 14 y 16 días siguientes a la fase proliferativa) se le denomina *fase progestacional* o *fase secretora*. Si no hay fecundación el cuerpo amarillo se atrofia y deja de producir progesterona, la falta por déficit de ésta induce a las células a la apoptosis.



**Figura No. 17.** A. Endometrio normal. B. Endometrio menstrual con células apoptóticas fragmentadas (asteriscos rojos).

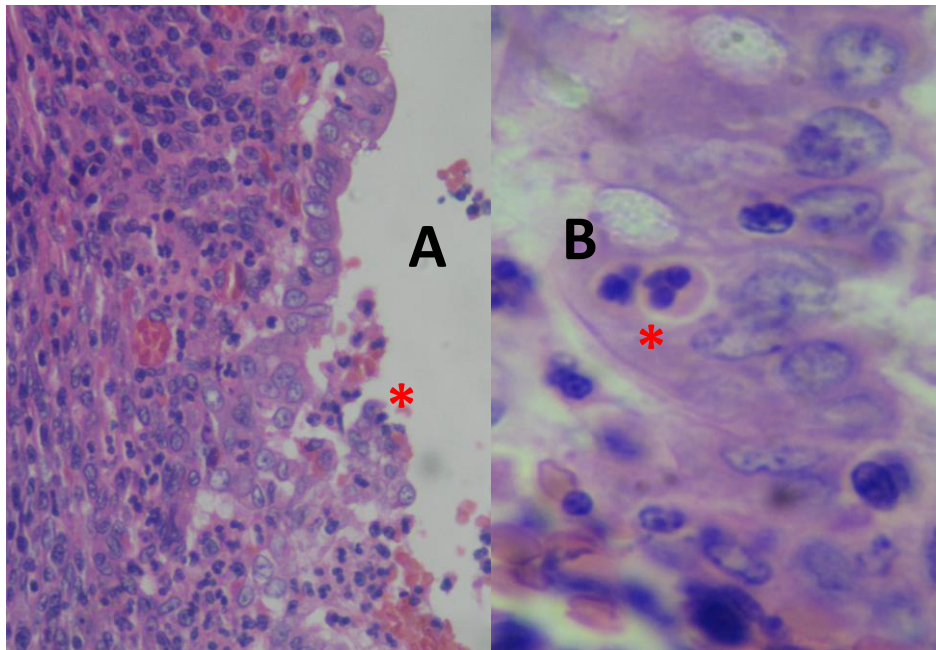
#### **APOPTOSIS EN ZONAS VECINAS A LAS ÁREAS DE NECROSIS.**

También se observa apoptosis en la periferia de las zonas necrosadas (necrosis) esto se ha documentado en la vecindad de los infartos del miocardio y cerebrales, y aledaña a las necrosis por infecciones, en parte debido a la producción de abundantes radicales como HClO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, súperóxido, etc., que disparan los mecanismos intracelulares originados en las mitocondrias. Tal como

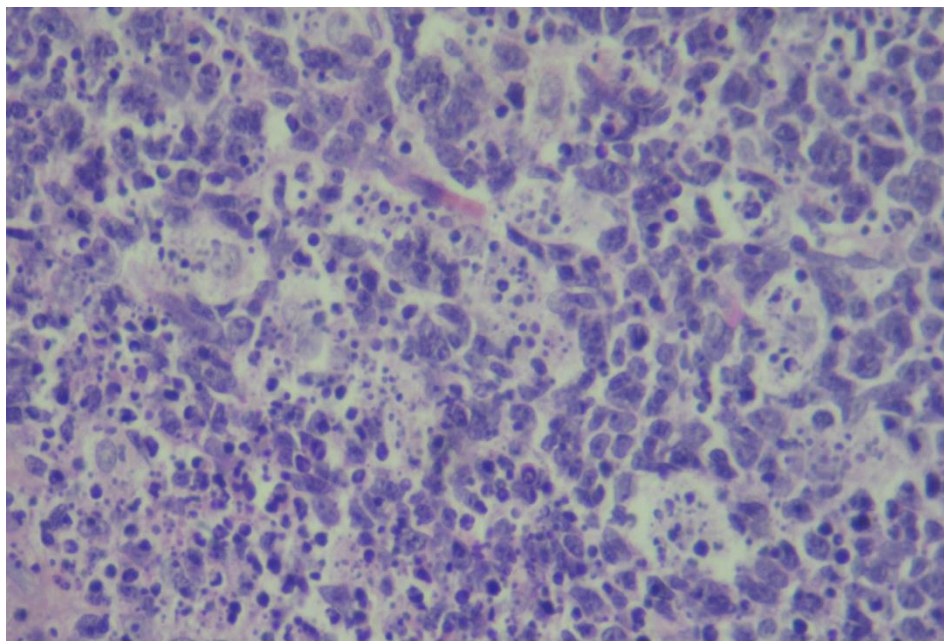
las imágenes que se muestran de apoptosis masivas de folículos linfoides en la zona vecina a necrosis en casos de apendicitis agudas. (Ver Figs. No 18 y 19)

En la Apoptosis no se produce quimiotaxis de neutrófilos, a diferencia de lo que ocurre en la necrosis, donde sí se encuentran abundantes cantidades de estas células. (Ver Fig. No. 20)

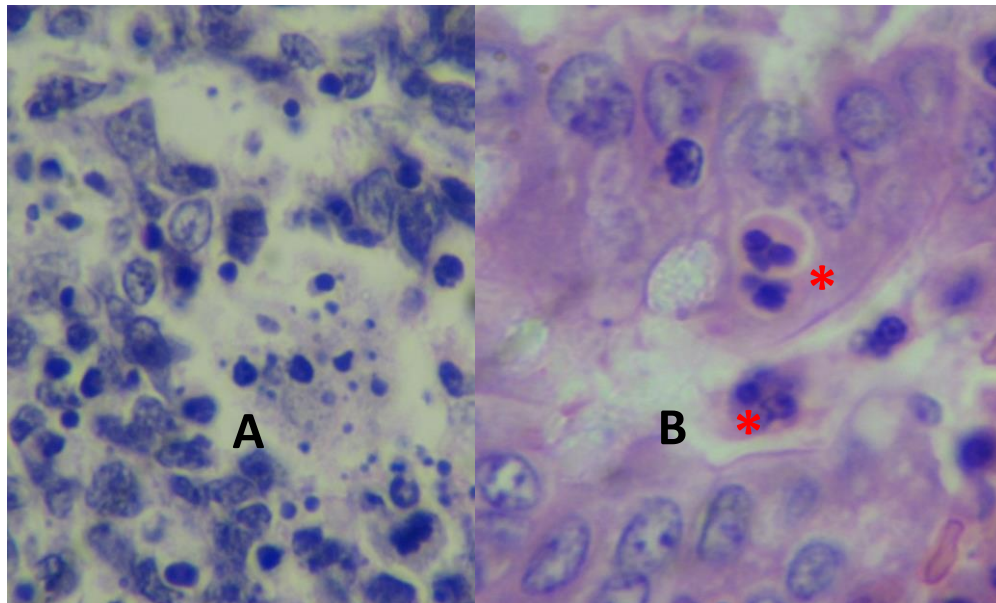




**Figura No. 18.** Necrosis en el apéndice cecal. A: menor aumento; B mayor aumento. Las células necróticas atraen a los neutrófilos como se ve en B. En la apoptosis no hay atracción de neutrófilos (asteriscos rojos).



**Figura No. 19.** Necrosis masiva en el apéndice cecal. En la apoptosis no hay atracción de neutrófilos.



**Figura No. 20.** *Apéndice cecal. A. Apoptosis. B. Necrosis en el mismo espécimen. Obsérvese que en la necrosis hay presencia de neutrófilos \* y en la apoptosis no.*

### **Referencias bibliográficas**

1. Mohan Harsh. Patología. 6° edición. Editorial Médica Panamericana. 2012.
2. Kumar et al. Patología Estructural y Funcional. Robbins y Cotran. 8° Edición. Editorial Elsevier 2010.
3. Rubin Strayer. Patología Rubin. 6° Edición. Pag 29- 30. Editorial Lippincott Williams &Wilkins. 2012.
4. Ross. Pawlina. Histología. 6 ° Edición. Pag 93- 97. Editorial Médica Panamericana. 2013.
5. Alberts, Bray, Hopkin. Johnson. Lewia. Raff, Roberts. Walter. Introducción a la Biología Celular. 3° Edición. Ed. Médica Panamericana 2006.