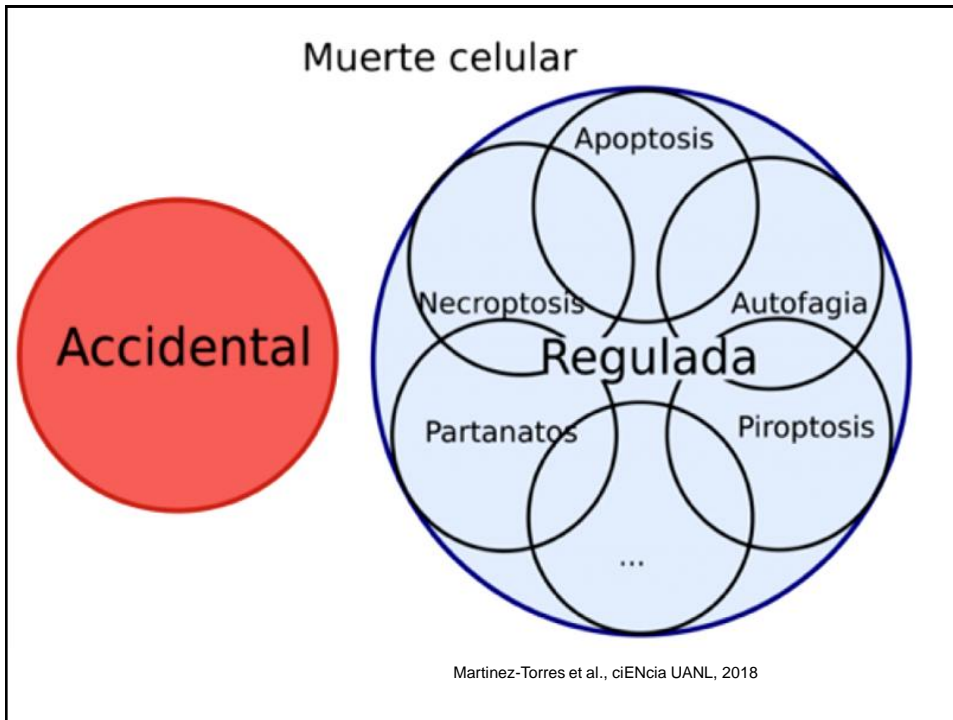


MUERTE CELULAR

Dr. Miguel Angel Sosa Escudero, FCEN

“Cada célula tiene un momento para vivir y un momento para morir”

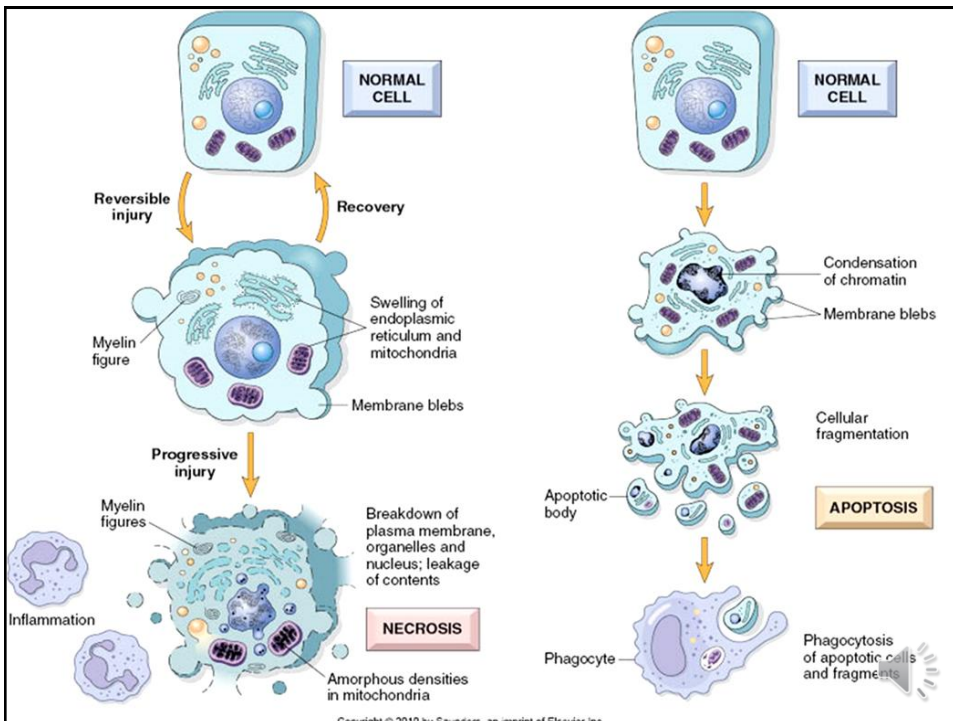
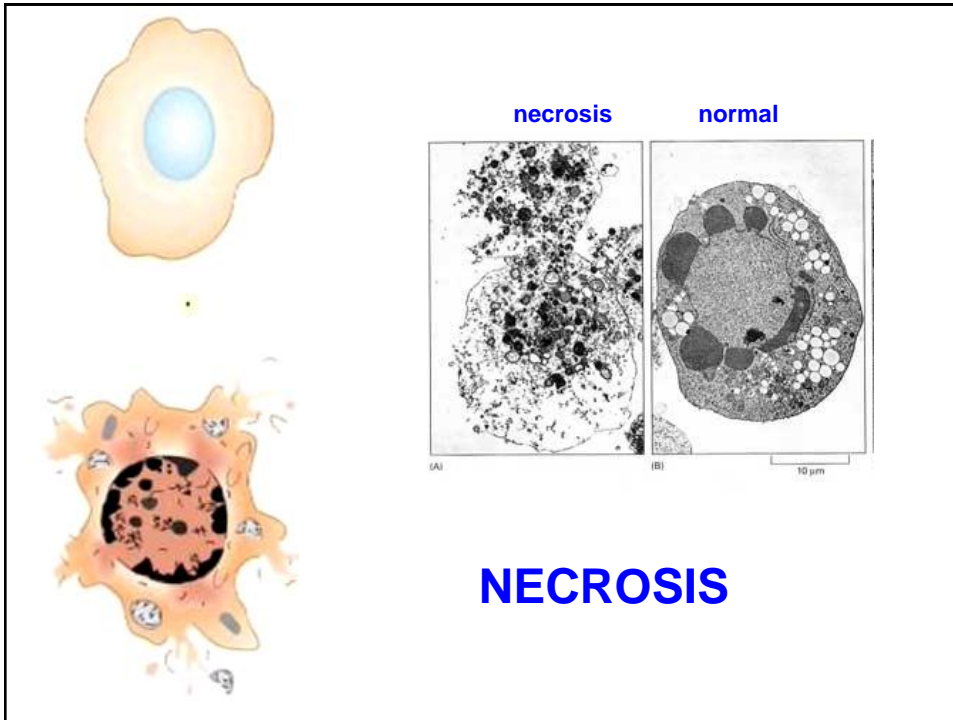
Aproximadamente unas 3.000.000 de células /s mueren en un organismo humano de manera natural.



TEMA 11: Muerte celular programada. Receptores de muerte, factores inductores de la apoptosis. Vías apoptóticas y moléculas que participan.

Distintos tipos de muerte celular

Término	Definición
Necrosis	Muerte celular patológica antemortem
Autolisis	Muerte celular post-mortem
Apoptosis	Muerte celular programada antemortem
Autofagia	Muerte celular programada antemortem



Diferencias entre apoptosis y necrosis.	Apoptosis	Necrosis (Oncosis)
Mecanismo	Programada genéticamente	Accidental.
Tamaño celular	Disminuye	aumenta
Membrana.	Se mantiene	Se rompe
Orgánulos.	Se preservan	Se desintegran
Fragmentación del DNA	Temprana fragmentos oligonucleosomales	tardía fragmentos grandes
Fragmentación celular	En cuerpos apoptóticos rodeados por membrana	Los contenidos de los orgánulos se liberan
Restos celulares	Son reconocidos y fagocitados	Inducen inflamación local.

“**Apoptosis** es un mecanismo físico empleado por la mayoría de los organismos para mantener la remodelación de tejido durante el desarrollo, la homeostasis de tejido, la remoción de células envejecidas y la eliminación de células con severos daños genéticos. “

¿Por qué las células pueden entrar en apoptosis?

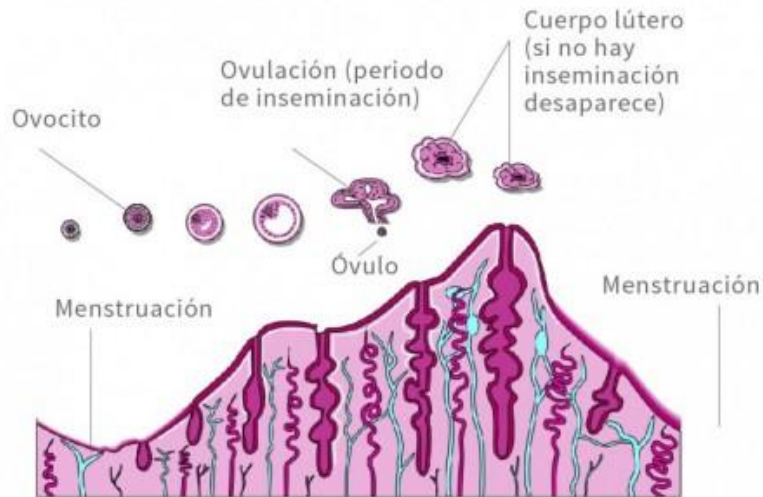
Para eliminar células en exceso

Para eliminar células que representan un peligro para la integridad del organismo

Apoptosis durante el desarrollo y homeóstasis de los tejidos



Hay apoptosis durante el ciclo endometrial



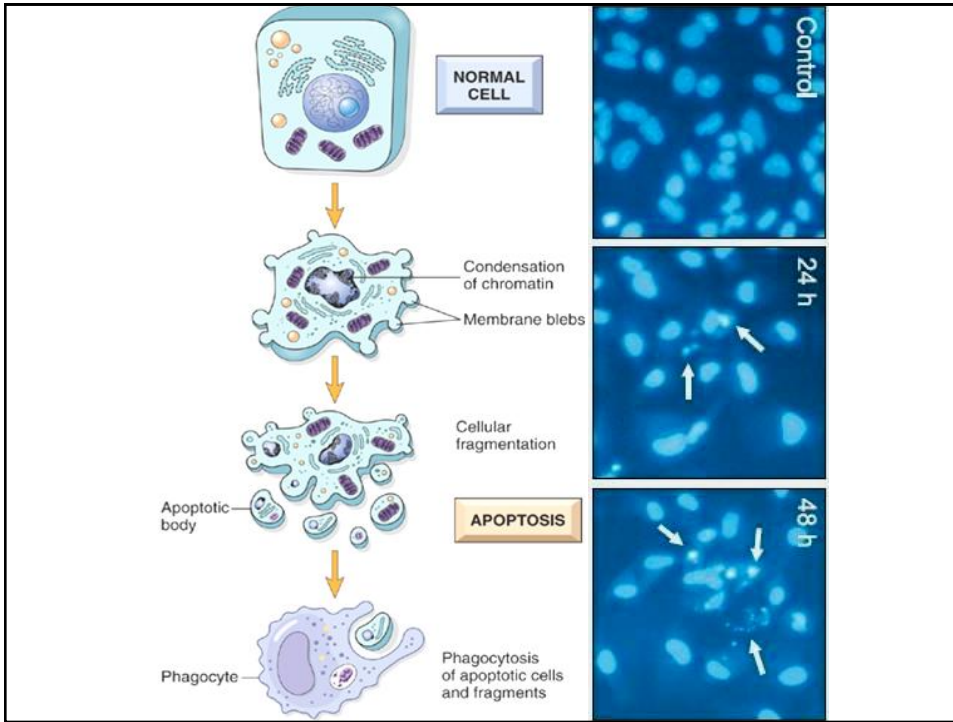
Para eliminar células que representan un peligro para la integridad del organismo

Células infectadas con virus, destruidas por los linfocitos T citotóxicos.

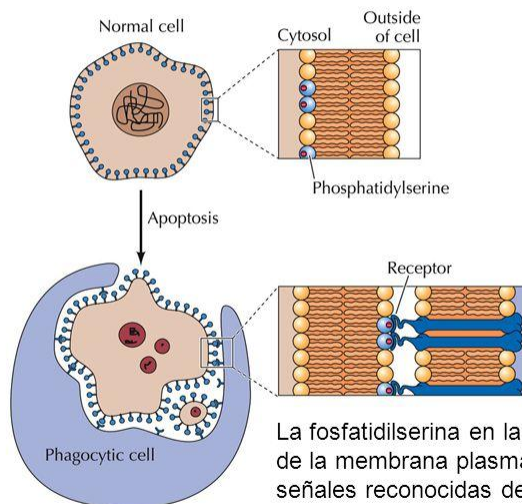
Células del sistema inmune, para prevenir que ataquen a los constituyentes propios del organismo. Los linfocitos T citotóxicos inducen la apoptosis en cada una de las distintas células del sistema inmune e incluso en ellas mismas. Enfermedad autoinmune: lupus eritematosus o la artritis reumatoide.

Células con DNA lesionado. A través de p53. .

Células cancerosas. La radioterapia y la quimioterapia inducen la apoptosis en algunos tipos de cáncer.



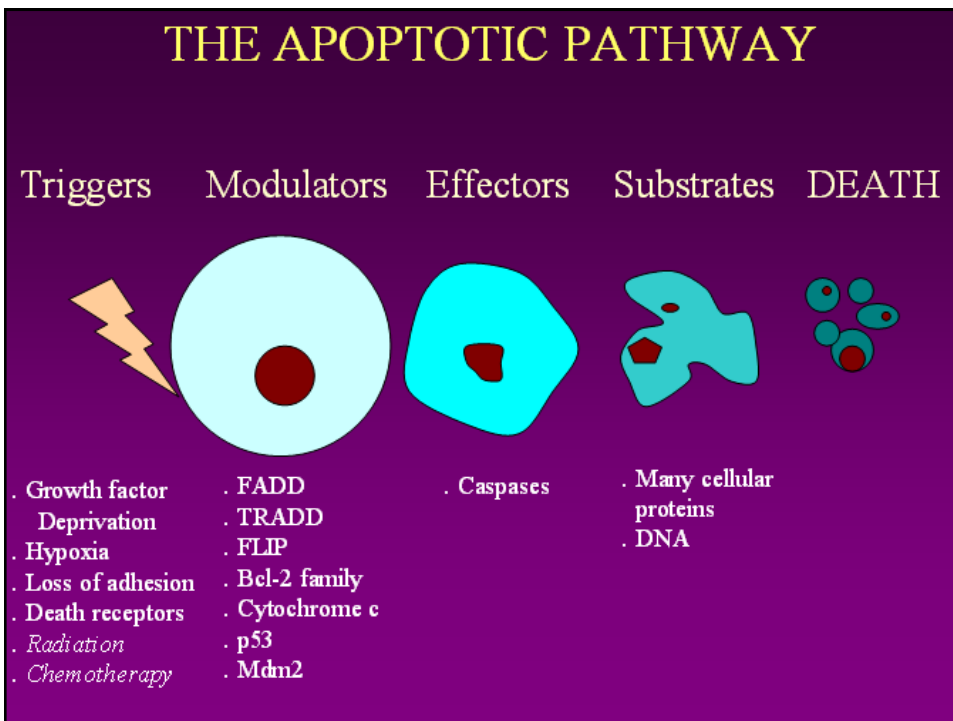
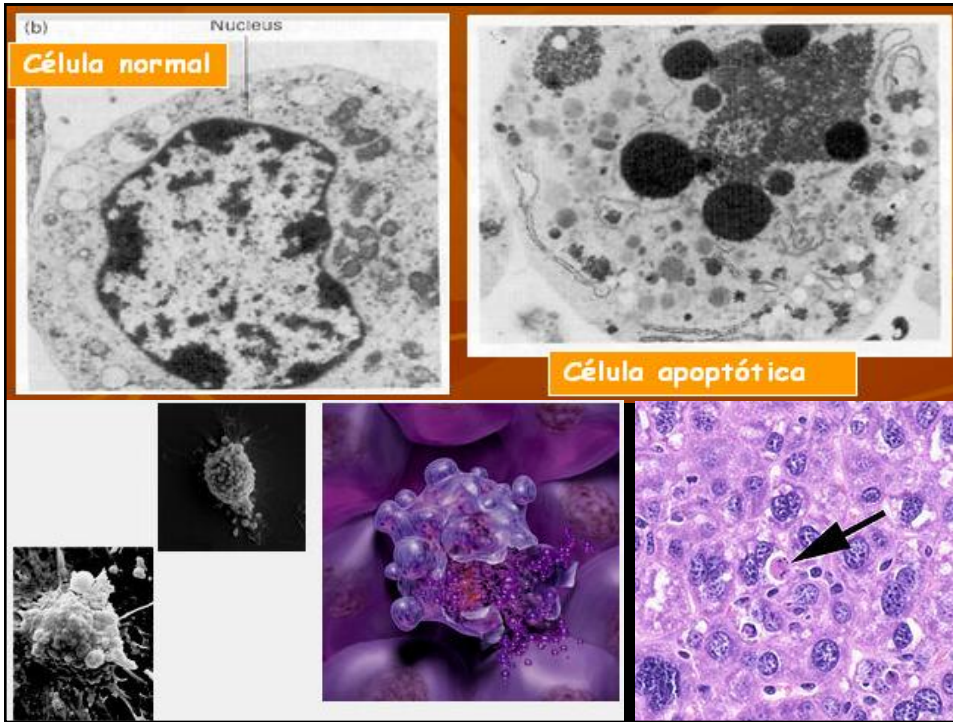
FAGOCITOSIS DE LAS CÉLULAS APOPTÓTICAS



La fosfatidilserina en la monocapa extracelular de la membrana plasmática es una de las señales reconocidas de las células apoptóticas.

THE CELL 5e, Figure 17.2

© 2009 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.

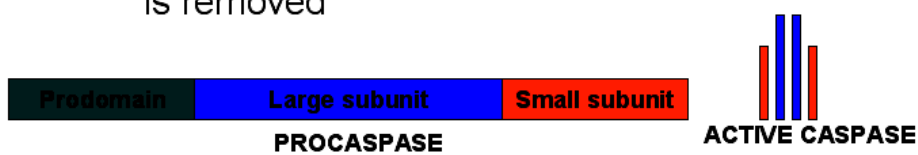


MAJOR PLAYERS IN APOPTOSIS

- Caspases
- Adaptor proteins
- TNF & TNFR family
- Bcl-2 family

The Caspase Family of Proteases

- Cysteine-**asp**artic acid-specific proteases: high degree of substrate specificity
- Synthesized as “inactive” caspase precursors (procaspases)
- Precursors cleaved into small and large fragments, then the N-terminal pro domain is removed

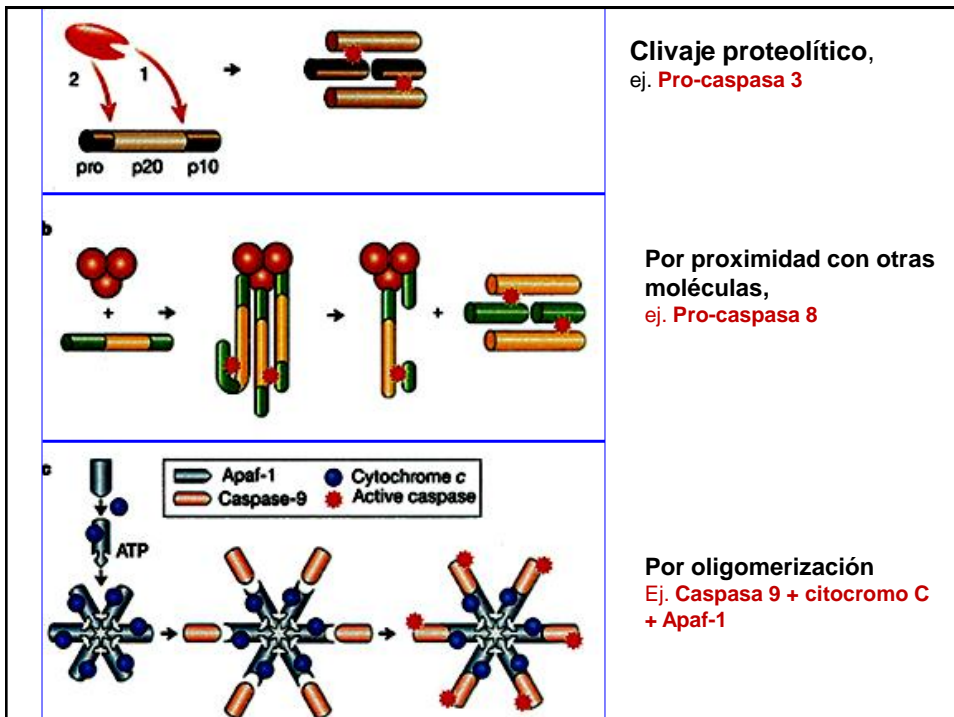
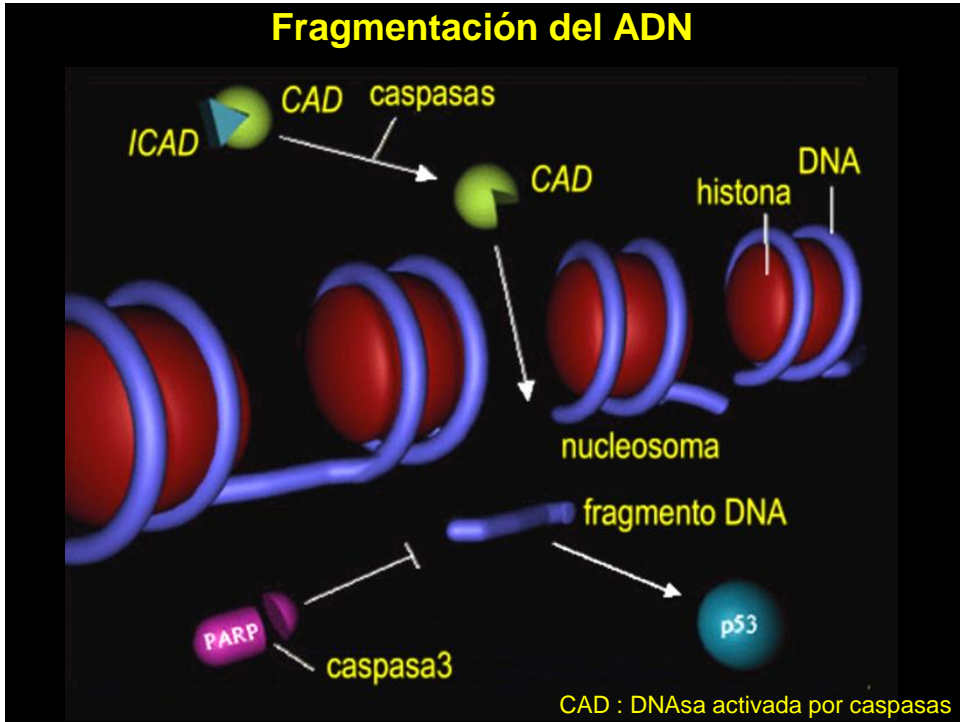


[The Caspase Cascade]

- Initiator caspases:
 - Caspase 8, 10 (mitochondria independent);
Caspase 9 (mitochondria dependent)
 - Substrates are other caspases
- Executioner caspases:
 - Caspase 3, 6, 7
 - Substrates are proteins whose degradation results in observed apoptotic changes

¿Cuáles son las actividades de las caspasas efectoras?

- cortar contactos con células vecinas,
- reorganizar el citoesqueleto,
- activar las endonucleasas (fragmentación del DNA),
- desensamblar las láminas nucleares (condensación),
- expresar señales de fagocitosis (fosfatidilserina)
- activar proteínas específicas para preparar a la célula para el cese de las funciones metabólicas.

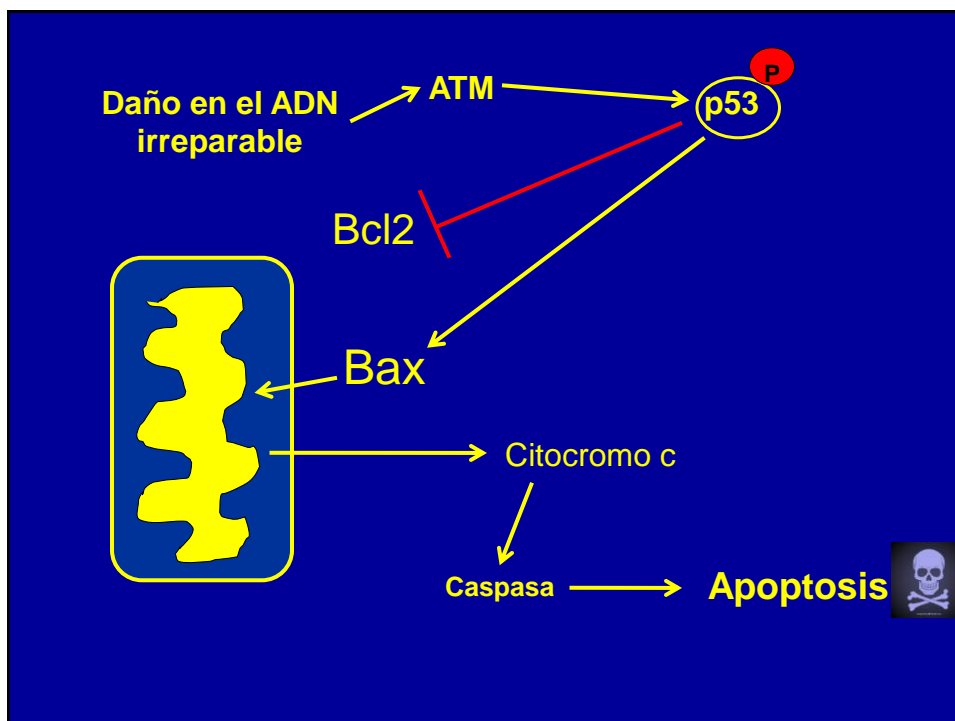


FACTORES QUE ACTIVAN LA VIA INTRÍNSECA

Daños en el ADN

Falta de factores de supervivencia celular

Otros tipos graves de estrés celular



VIA INTRINSECA

- No dependiente de receptores.

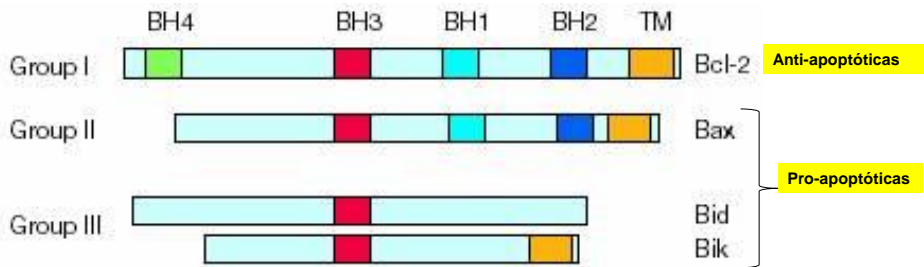
INTERVIENEN:

- Bax
 - Solo BH₃
 - Mitocondria
 - Apoptosoma
- Familia Bcl2
Pro-apoptóticos**

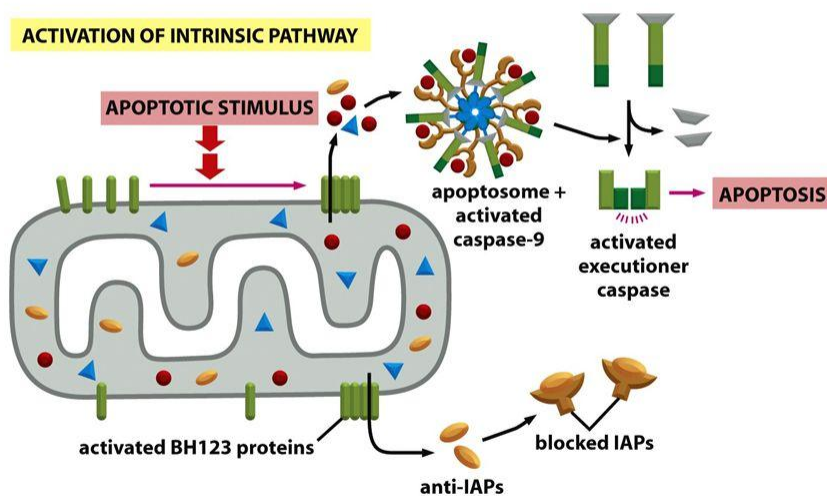
MAJOR PLAYERS IN APOPTOSIS

- Caspases
- Adaptor proteins
- TNF & TNFR family
- Bcl-2 family

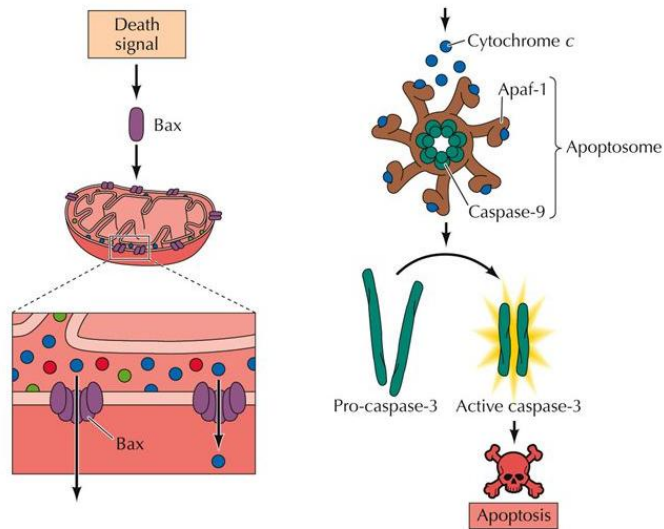
Familia de las Bcl-2 (B cells lymphoma)



Mitocondria y apoptosis



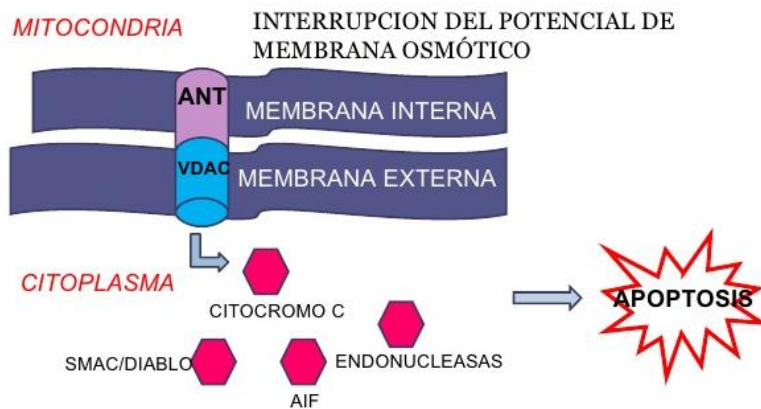
VIA INTRÍNSECA: VÍA MITOCONDRIAL

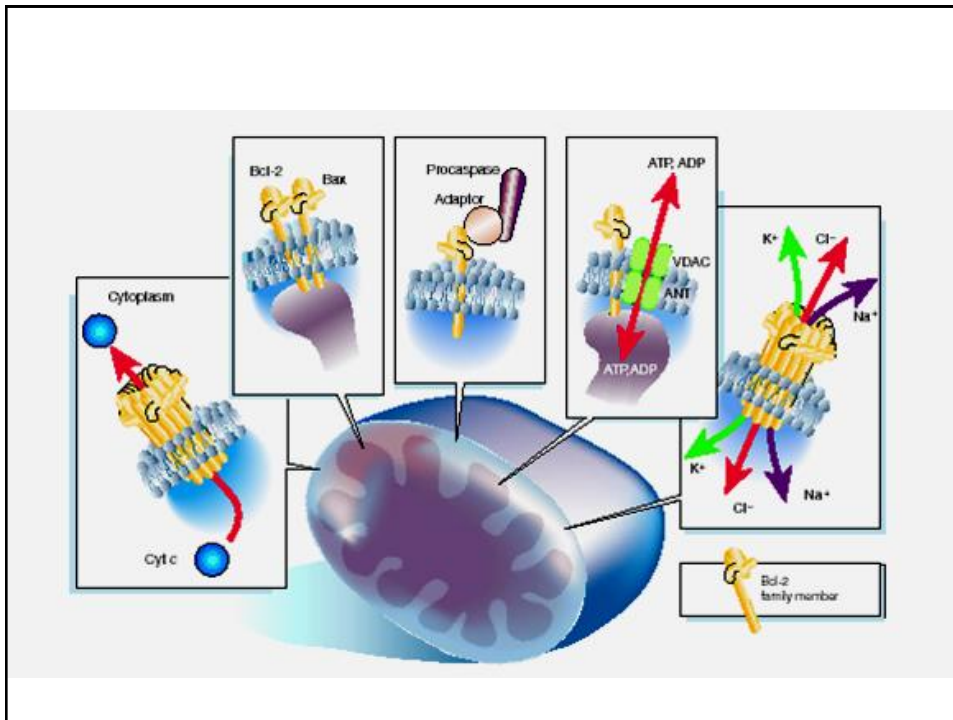


THE CELL 5e, Figure 17.8

© 2009 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.

CAMBIOS A NIVEL MITOCONDRIAL



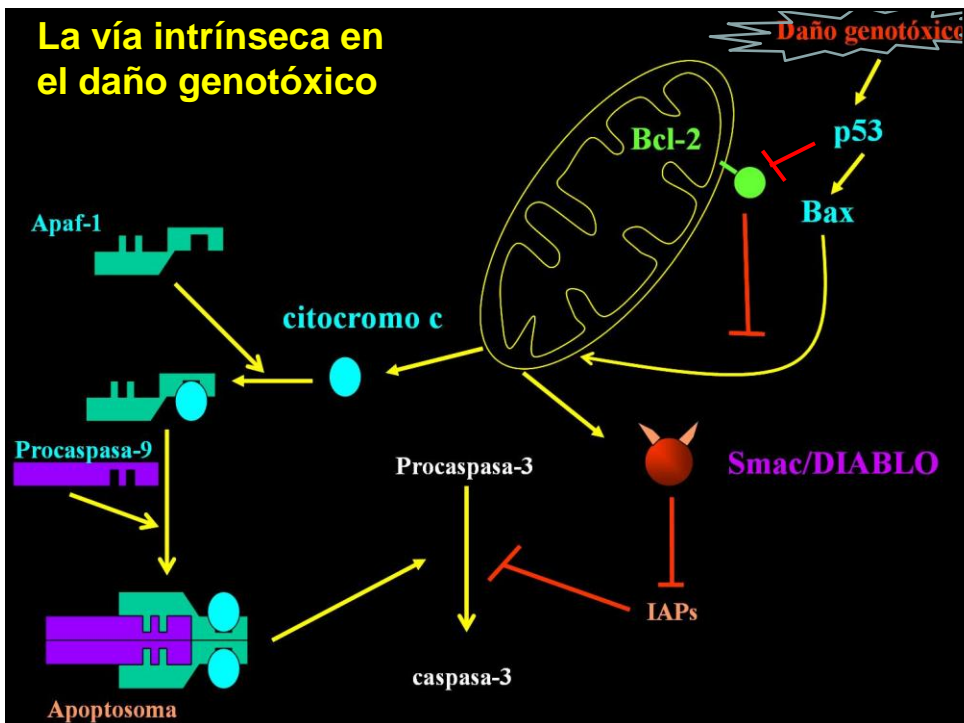
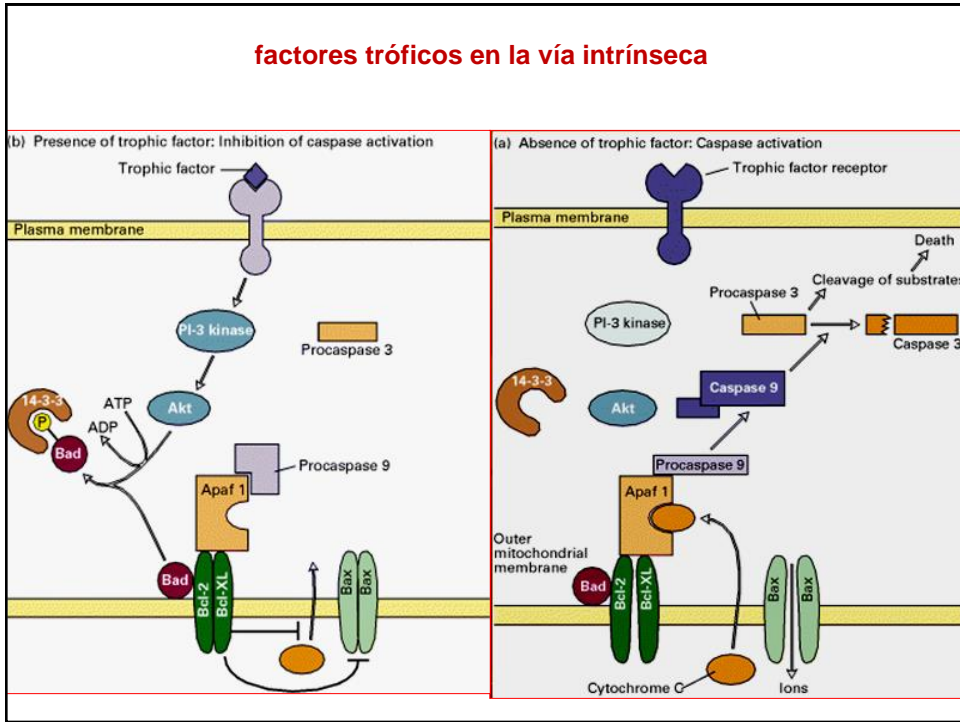


FACTORES QUE ACTIVAN LA VIA INTRÍNSECA

Daños en el ADN

Falta de factores de supervivencia celular

Otros tipos graves de estrés celular



¿Cuándo se induce la apoptosis?

- Deja de recibir señales de supervivencia (Factores de crecimiento, hormonas etc..)
- **Recibe señales de muerte** (elevados niveles de oxidantes en el interior de la célula; lesión del DNA por oxidantes, luz ultravioleta, radiaciones ionizantes, fármacos quimioterapéuticos)

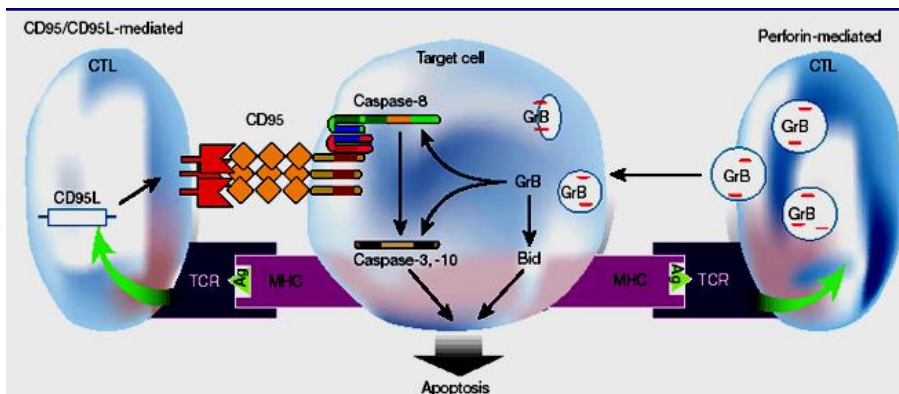
Las señales de muerte son recibidas por receptores específicos

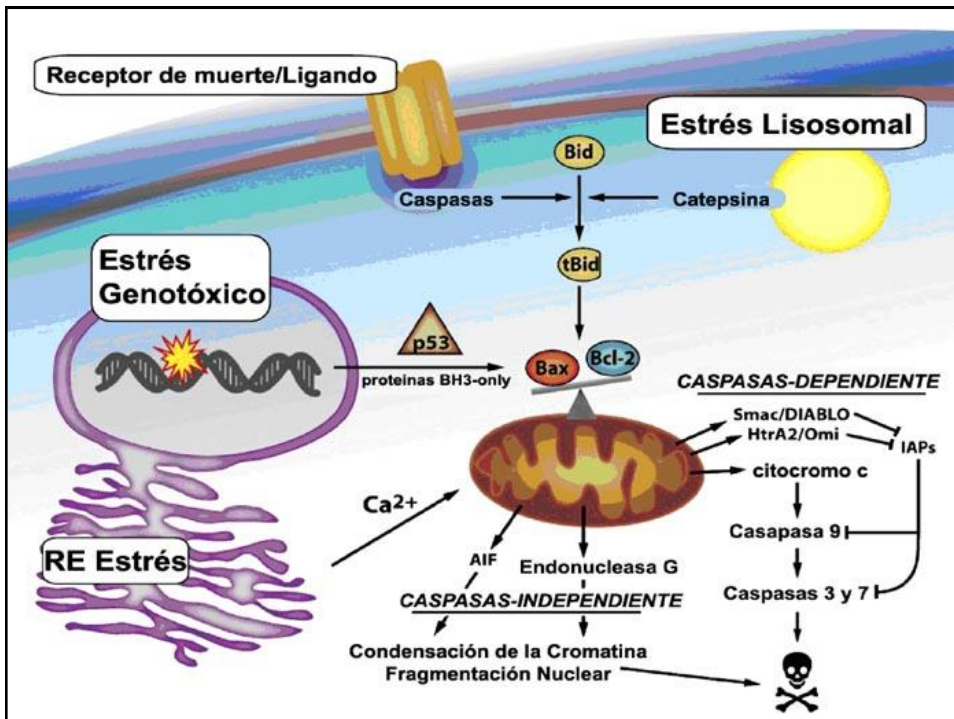
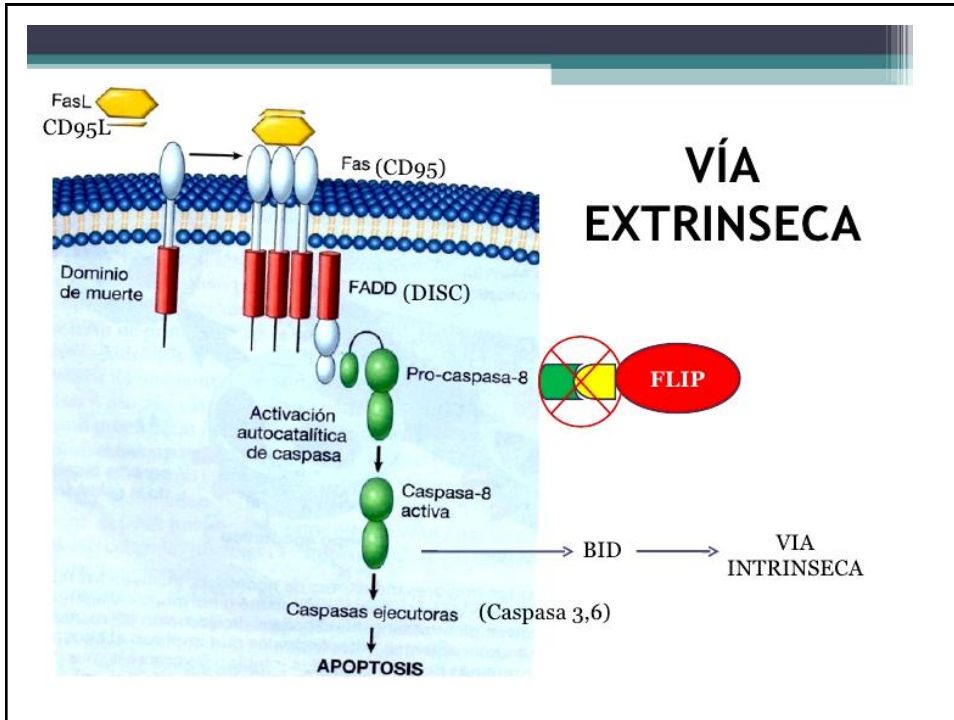
Ligando Fas -----FasR
TNF α -----TNFR

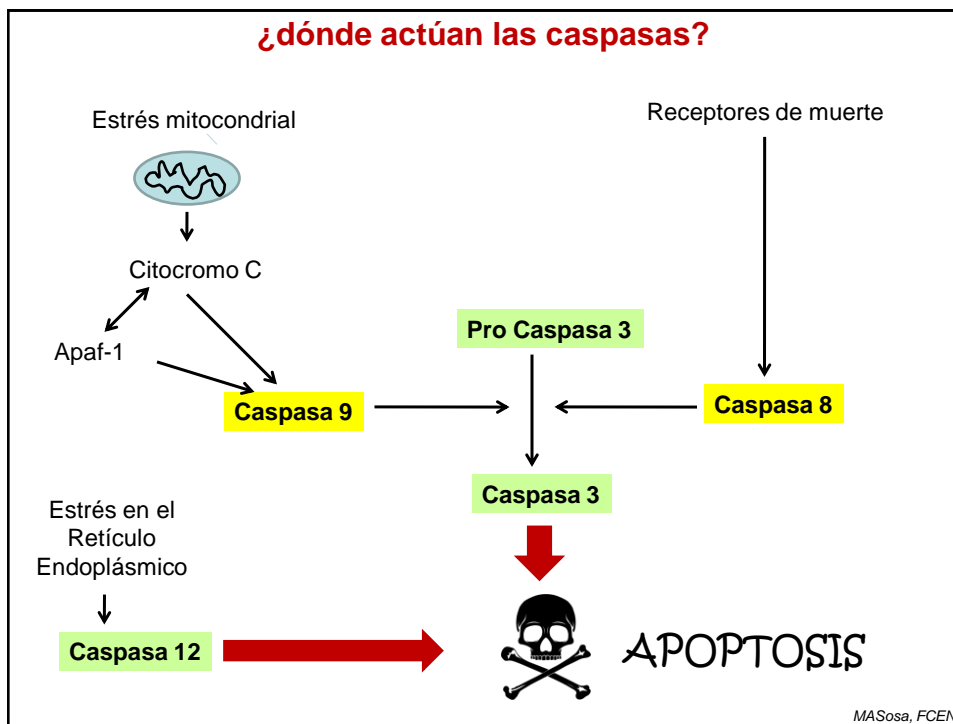
VIA EXTRINSECA

- *RECEPTORES DE LA MEMBRANA.*
- Fas.
- TNFR1.
- TRAIL (DR-4 / DR-5).

VÍA EXTRÍNSECA







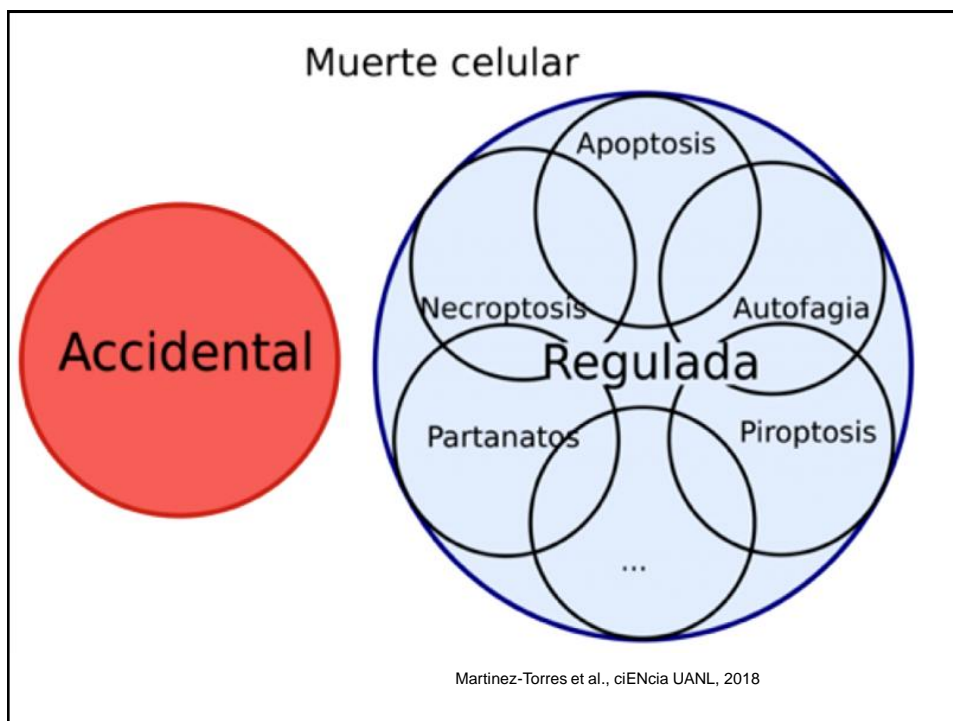
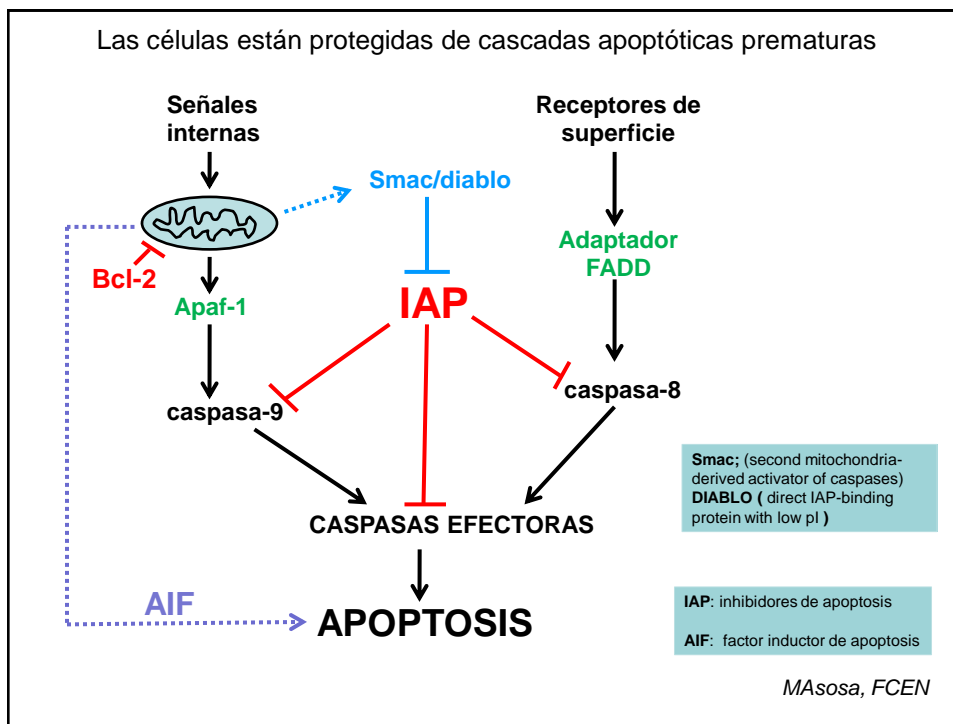
¿Que moléculas favorecen la apoptosis y cuáles actúan en contra de la apoptosis?

MOLECULAS ANTIAPOPTOTICAS

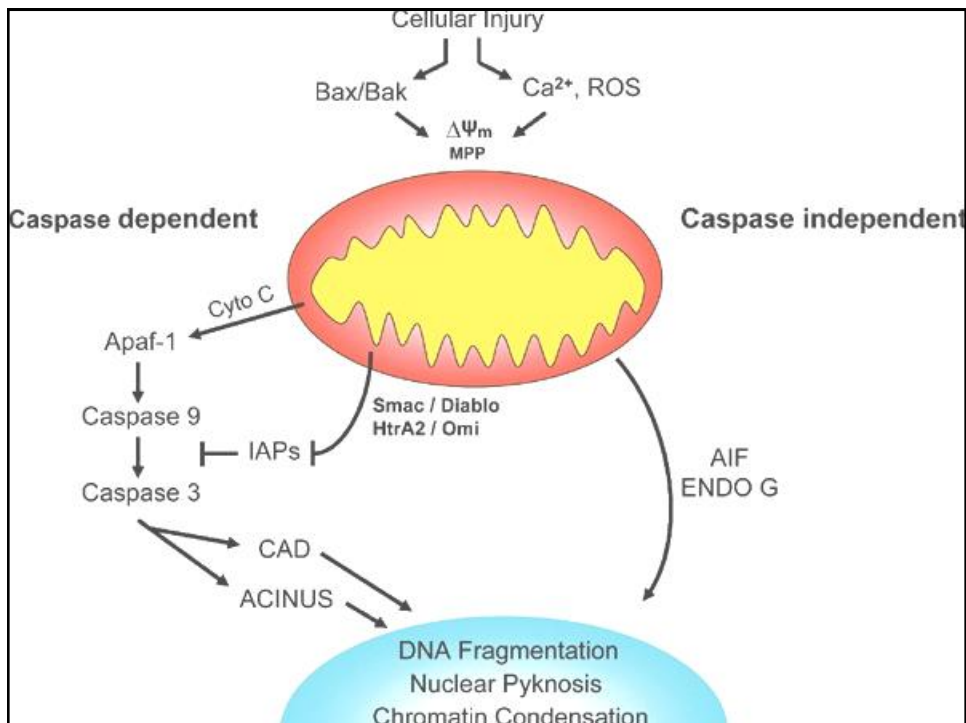
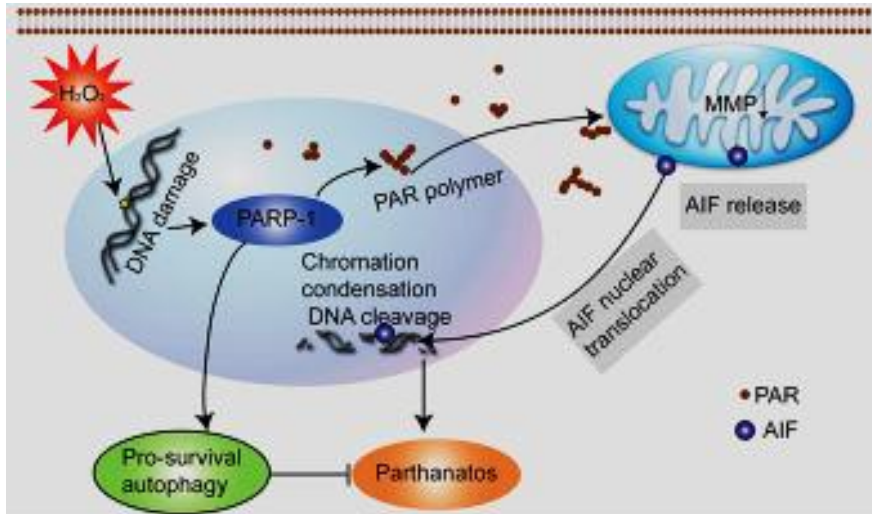
Bcl-2
Bcl-xL
IAP

MOLECULAS PROAPOPTOTICAS

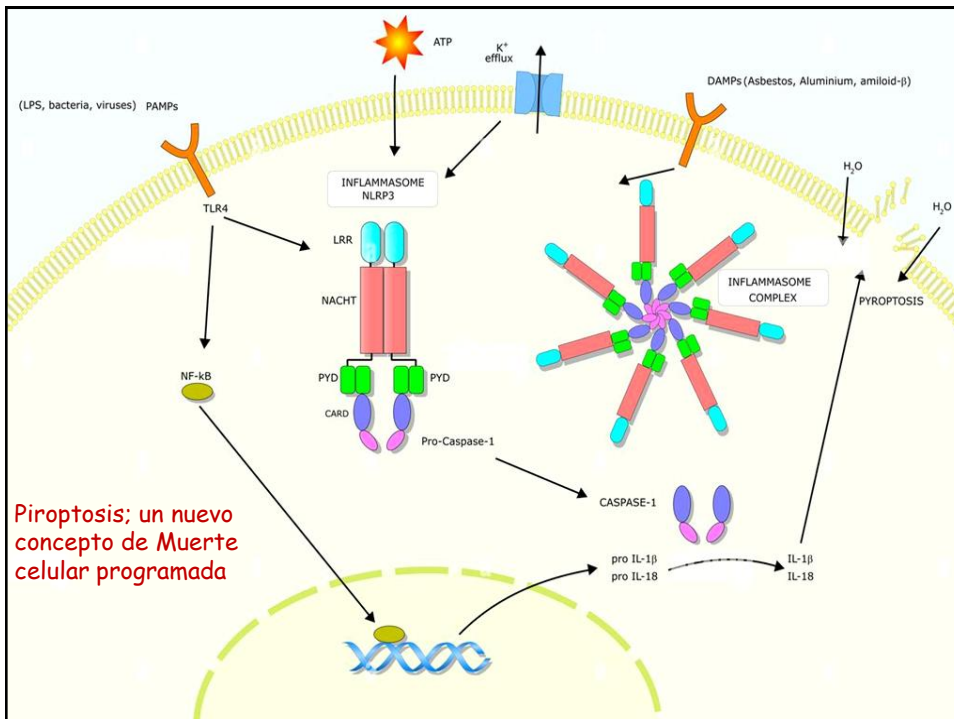
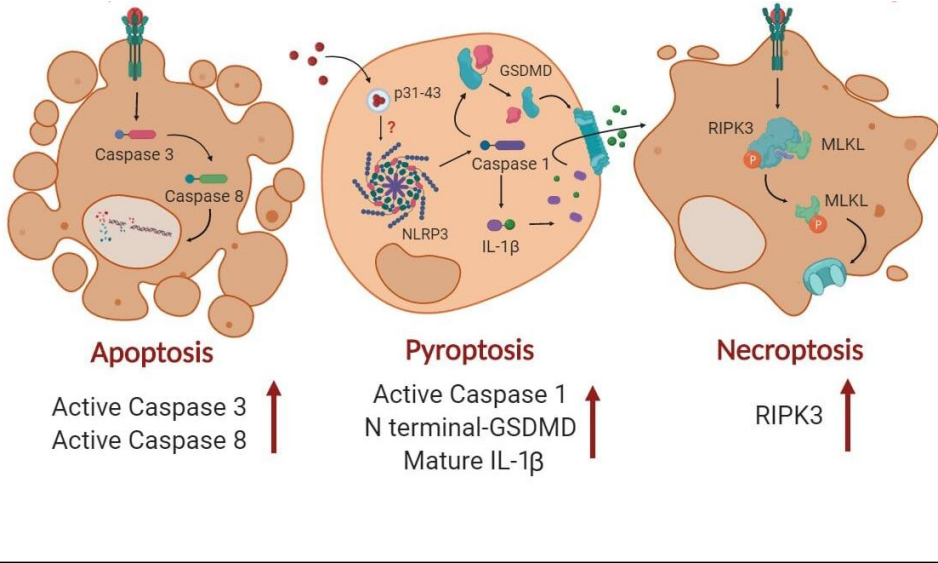
Caspasas.
Factor inductor de apoptosis
Endonucleasa G.
Bax
Bad Smac/diablo
Bcl-xS
Factor de necrosis tumoral
PAR



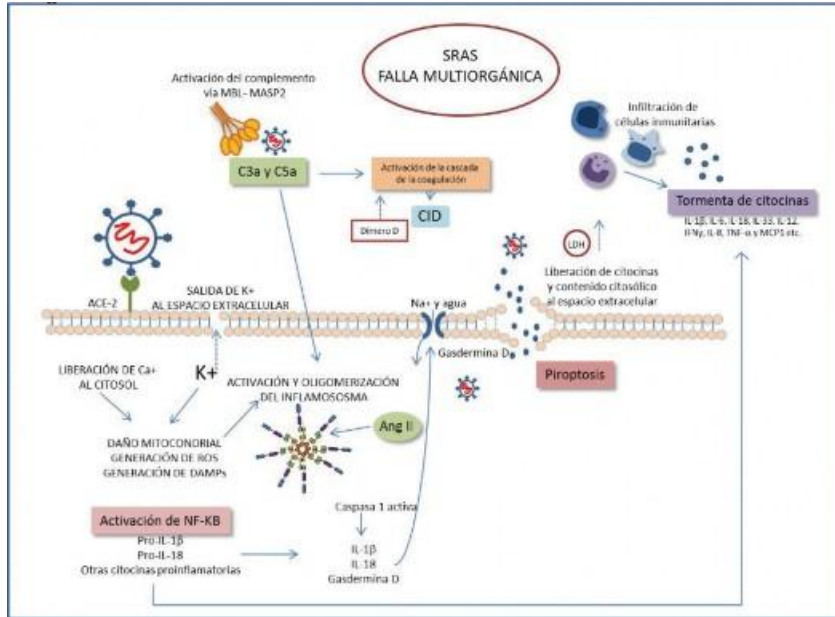
Parthanatos; una forma de muerte celular independiente de caspasas



Piroptosis, un nuevo concepto sobre muerte celular



Piroptosis y COVID19



piroptosis vs. apoptosis

