

DIECINUEVE FORMAS DE MORIR LAS CÉLULAS.



AUTORA: Rebeca Baeza Martín.

TUTOR ACADÉMICO: Manuel José Gayoso Rodríguez.

AÑO DE DEFENSA: 2014.

RESUMEN.

Este trabajo es una recopilación de artículos científicos en el que se ha tratado de agrupar las muertes celulares descubiertas hasta la fecha, explicando de forma sencilla los mecanismos moleculares que intervienen en cada una de ellas. La base sustentadora que ha servido de guía a este trabajo ha sido el artículo científico: “*Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012*”. (Galluzzi et al. 2012). En él artículo se describen trece muertes celulares. En el presente trabajo hemos revisado hasta diecinueve formas distintas de morir las células clasificadas en los tres grandes grupos propuestos por Galluzzi et al (2012): muertes programadas, muertes reguladas y muertes accidentales.

PALABRAS CLAVE:

Apoptosis. Autofagia. Necroptosis. Anoikis. Catastrofe mitótica. Degeneración Walleriana. Parthanatos. Ferroptosis. Paraptosis. Entosis. Emperitosis. Methuosis. Etosis. Cornificación. Oncosis. Necrosis. Pyroptosis.

SUMMARY.

This work is a collection of scientific papers in which we have tried to group the cell deaths discovered to date, easily explaining the molecular mechanisms involved in each.

The support base that has guided this work has been the scientific article: "*Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012*". (Galluzzi et al. 2012). In the article there are thirteen cell deaths.

In the present work shows up to nineteen different ways of dying cells classified into three large groups proposed by Galluzzi et al (2012) are described: Scheduled, regulated, and accidental.

KEYWORDS:

Apoptosis. Autophagy. Necroptosis. Anoikis. Mitotic catastrophe. Degeneración Walleriana. Parthanatos. Ferroptosis. Paraptosis. Entosis. Emperitosis. Methuosis. Etos. Cornificación. Oncosis. Necrosis. Pyroptosis.

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN	6
2. MUERTE CELULAR PROGRAMADA	8
2.1. Muerte Programada Dependiente de caspasas.	8
2.1.1. Apoptosis Extrínseca.	10
2.1.1. Apoptosis Intrínseca.	12
2.2. Muerte Programada Independiente de caspasas.	18
2.2.1. Necroptosis.	18
2.2.2. Autofagia.	21
3. MUERTE CELULAR REGULADA, INDUCIDA o INHIBIDA POR UN GEN o UN MECANISMO MOLECULAR ESPECÍFICO	27
3.1. Muerte Regulada Dependiente de caspasas.	27
3.1.1. Anoikis.....	27
3.1.2. Catastrofe Mitótica.	29
3.1.3. Pyroptosis.	33
3.1.4. Emperitosis.	36
3.1.5. Parthanatos.	38
3.1.1. Cornificación.	41
3.2. Muerte Regulada Independiente de caspasas.	45
3.2.1. Degeneración Walleriana.....	45
3.2.3. Ferroptosis.	50

3.2.4. Paraptosis.....	53
3.2.5. Entosis.	55
3.2.7. Methuosis.	59
3.2.8. ETosis.	61
3.2.8.1. NETosis.....	62
3.2.8.2. EETosis.....	68
4. MUERTE CELULAR ACCIDENTAL.....	69
4.1. Oncosis.....	69
4.2. Necrosis.....	70
5. CONCLUSIONES.....	73
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	75
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	93

1. INTRODUCCIÓN.

Cada hora mueren en nosotros miles de millones de células y nuestros tejidos no se reducen porque existe una regulación natural donde la muerte celular se equilibra con la división celular. El proceso en el que las células se autoeliminan de forma controlada, se denomina *muerte celular programada*.

La muerte celular programada desempeña un papel importante durante el desarrollo embrionario, en el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos del organismo, y en la eliminación de las células dañadas (Fuchs y Steller 2011). Por el contrario, la muerte celular excesiva o defectuosa contribuye a un amplio espectro de patologías humanas. La muerte de baja velocidad de las células puede resultar en la formación del cáncer y de enfermedades autoinmunes (Su et al. 2013), mientras que la muerte de alta velocidad de las células puede resultar en una enfermedad neurodegenerativa, inmunodeficiencia, o atrofia muscular (Marchal et al. 2014).

El conocimiento de los biomarcadores expresados en cada una de las muertes celulares, es importante para la detección precoz, el diagnóstico y el pronóstico de una enfermedad. También es importante este conocimiento para la utilización de tratamientos farmacológicos más precisos y personalizados (Neves y Brindle 2014); tomado de (Li et al. 2014).

El Comité de Nomenclatura sobre muerte celular (NCCD) publicó en el 2005 un consenso sobre su clasificación y decidió modificar el sistema de clasificación morfológica clásica a una bioquímica, este consenso se actualizó en 2009 y en 2012. En ésta última actualización se describen trece muertes celulares que sugieren se pueden dividir en tres grandes grupos: programadas, reguladas, y accidentales (Galluzzi et al, 2012).

La muerte celular "**Programada**" está presente en el desarrollo embrionario y en la homeostasis del tejido y son, por ejemplo, la apoptosis y necroptosis. La muerte celular "**Regulada**" es aquella que programada o no, puede ser inducida o inhibida por un mecanismo molecular específico a través de farmacología o intervenciones genéticas, por ejemplo, la NETosis. La muerte celular "**Accidental**" está desencadenada por condiciones físicas externas, como isquemia, ciclos de congelación-descongelación o altas concentraciones de pro-oxidantes, un ejemplo de este tipo de muerte son oncosis y necrosis.

El presente trabajo muestra hasta diecinueve formas distintas de morir las células siguiendo como criterio para su clasificación los tres grandes grupos mencionados (Galluzi et al. 2012).

2. MUERTE CELULAR PROGRAMADA.

En este apartado se distinguen dos mecanismos de muerte celular programada: la muerte celular apoptótica, dependiente de caspasas como son la apoptosis extrínseca e intrínseca y la muerte celular no apoptótica, independiente de caspasas, como son la autofagia y necroptosis.

La muerte celular apoptótica funciona de forma individual y selectiva, se ejecuta a través de una serie muy estereotipada de eventos bioquímicos que garantizan una rápida eliminación no inflamatoria de las células.

La muerte celular *no-apoptótica* normalmente se describe como un “Plan B” cuando las condiciones apoptóticas son deficientes pero también es posible que los mecanismos de muerte celular programada no-apoptótica puedan funcionar en líneas de primer orden, por ejemplo, la muerte celular autofágica llevada a cabo durante la metamorfosis en los insectos. Esta muerte celular autofágica elimina un tejido en su totalidad (Yuan y Kroemer, 2010).

2.1. Dependiente de caspasas: Apoptosis.

La mejor forma estudiada de muerte celular programada es la **apoptosis**, Kerr et al. (1972) acuñaron el término apoptosis para diferenciarla de la muerte de origen natural, la necrosis. La palabra procede del griego cuyo significado hace referencia a las hojas que caen de los árboles o los pétalos que caen de las flores. El prefijo *apo* significa “distancia, fuera o a parte” y *ptosis* “caída” que significa literalmente “caída a partir de”. La apoptosis se asocia a las caspasas, una familia de cisteín-proteasas que no sólo controlan la apoptosis, sino también la proliferación, la diferenciación, la forma celular y la migración celular.

Se considera muerte apoptótica, cuando una célula ha perdido su individualidad o cuando ha llegado a un "punto de no retorno" en el que la célula pierde su función de forma permanente. Produciéndose los siguientes cambios característicos:

1. El citoesqueleto se colapsa, la cromatina nuclear se condensa y se fragmenta y la envoltura nuclear se desensambla. Una endonucleasa escinde el DNA cromosómico en fragmentos de tamaños característicos, formando en la electroforesis un típico patrón escalera.
2. Se pierde la integridad de la membrana plasmática, su superficie emite protusiones y se desprenden trozos de citoplasma rodeados de membrana denominados **cuerpos apoptóticos**, de modo que una célula adyacente o un macrófago los fagocita con rapidez, sin provocar respuesta inflamatoria. Es probable que por este motivo la muerte celular haya pasado por alto a los biólogos durante muchos años.
3. Existe una activación masiva de caspasas. La maquinaria apoptótica en el citoesqueleto tiene precursores inactivos o *procaspasas iniciadoras*, las cuales son activadas por una escisión proteolítica y es catalizada por otras caspasas ya activas. Las *procaspasas iniciadoras*, cuando se activan, escinden y activan las *procaspasas ejecutoras*, así como proteínas diana específicas de la célula. (Tabla 1).

<i>Caspasas implicadas en la inflamación</i>	<i>Caspasas implicadas en la apoptosis</i>
<i>Caspasas 1, 4, 5, 11, 12, 13, 14.</i>	<i>Caspasas iniciadoras, 2, 8, 9, 10. (aquí el proceso es todavía reversible)</i>
	<i>Caspasas ejecutoras, 3, 6, 7. A partir de la caspasa 3 el proceso es irreversible.</i>

Tabla.1. Algunas caspasas humanas. (Alberts et al. 2010).

Las dos vías de señalización para activar una cascada de caspasas que desencadene la apoptosis son: la vía extrínseca y la vía intrínseca. Cada vía utiliza sus propias caspasas iniciadoras y complejo de activación.

2.1.1. Apoptosis Extínseca.

La apoptosis extrínseca está relacionada con **receptores de muerte en la membrana plasmática** tales como: fosfatidilserina (PS-R), TNFR1, FAS (APO-1/CD95) y DR4,5.

En las células normales la fosfatidilserina con carga negativa sólo se localiza en la cara citosólica de la bicapa lipídica de la membrana plasmática, pero cuando se transloca a la monocapa externa de la célula actúa como una señal que indica “comemé”, por lo que es considerado como un marcador de la apoptosis extrínseca. La fosfatidilserina, además de expresar señales en la superficie celular que estimulan la apoptosis también bloquea la inflamación en la célula fagocítica inhibiendo la producción de citoquinas, proteínas de señalización proinflamatoria.

Por otra parte, las células apoptóticas no sólo han de activar las señales que induzcan a la muerte celular sino que también han de inactivar o perder las señales que indican “no me comas”.

Los receptores de muerte son proteínas transmembrana que contienen un único dominio de unión al ligando extracelular y un dominio de muerte intracelular, son homotrímeros y pertenecen a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR). Los ligandos que activan los receptores de muerte también son homotrímeros.

Un ejemplo bien conocido es la activación de **Fas** en la superficie de la célula por la unión del **ligando Fas** de la superficie de un linfocito citotóxico, los dominios de muerte de las colas citosólicas de los receptores de muerte Fas reclutan proteínas

adaptadoras las cuales a su vez reclutan procaspasas iniciadoras como son la procaspasa 8, 10 o ambas, formando el **complejo de señalización inductor de muerte (DISC)**. **Las caspasas iniciadoras una vez activadas en el DISC**, activan las siguientes procaspasas ejecutoras de la cascada induciendo la apoptosis. (Figura.1). Algunas células producen receptores señuelo de superficie celular que tienen un dominio de unión ligando pero no un dominio de muerte; por lo que se pueden unir a un ligando de muerte pero no pueden activar la apoptosis. Las células también pueden producir proteínas bloqueantes intracelulares como FLIP que se parece a una procaspasa pero carece de dominio proteolítico; FLIP compite con las procaspasas 8 y 10 por los sitios de unión en el DISC y así inhibe la activación de estas procaspasas iniciadoras. (Alberts et al. 2010).

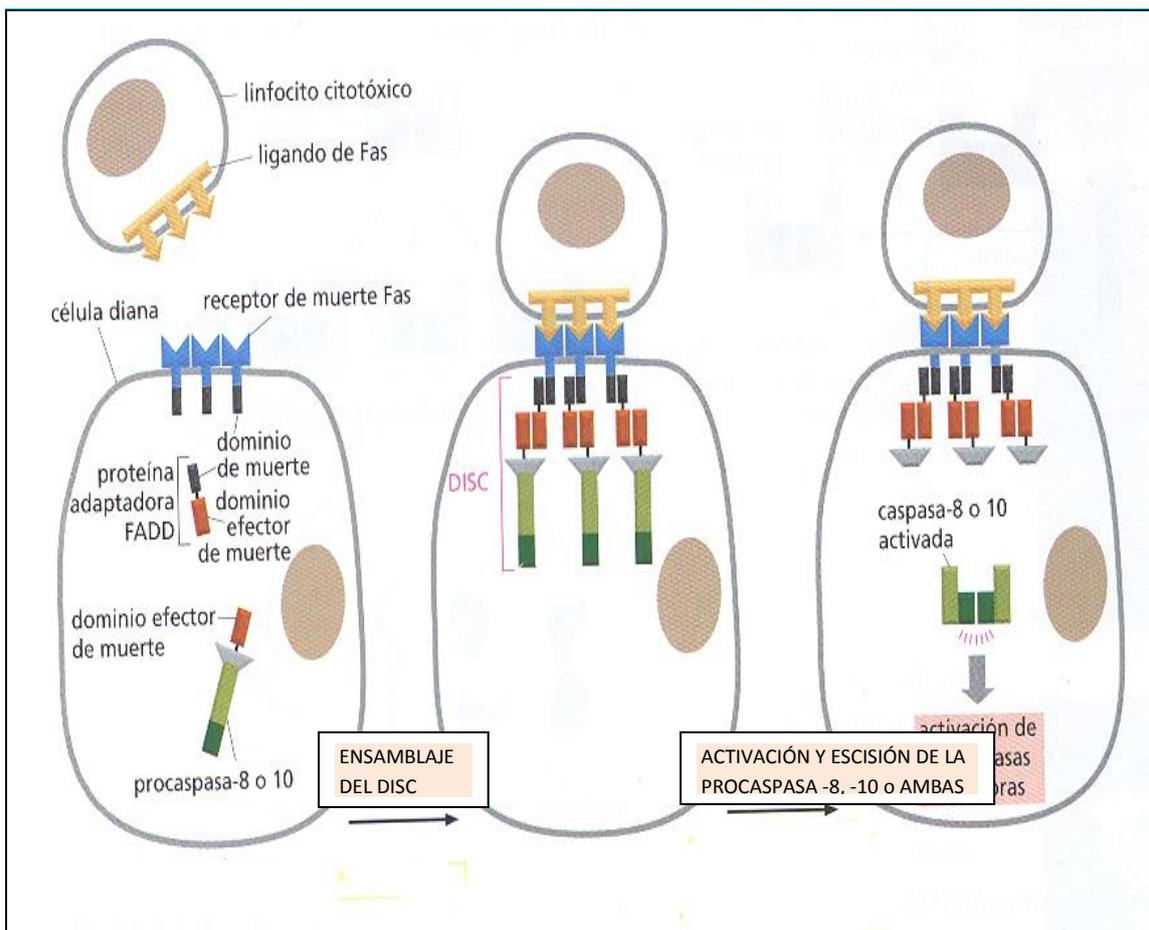


Figura.1. Apoptosis Extrínseca. (Alberts et al. 2010).

2.1.2. Apoptosis Intrínseca.

La apoptosis intrínseca se activa desde el interior de la célula en respuesta a una lesión u otras formas de estrés, como el daño en el DNA, la falta de oxígeno, de nutrientes o de señales de supervivencia.

Esta vía apoptótica depende de la liberación en el citosol de proteínas mitocondriales que por lo general residen en el espacio intermembrana. (Figura 2). Una proteína crucial que se libera de las mitocondrias es el citocromo c, un componente de la cadena de transporte de electrones mitocondrial y que puede utilizarse como otro marcador de apoptosis.

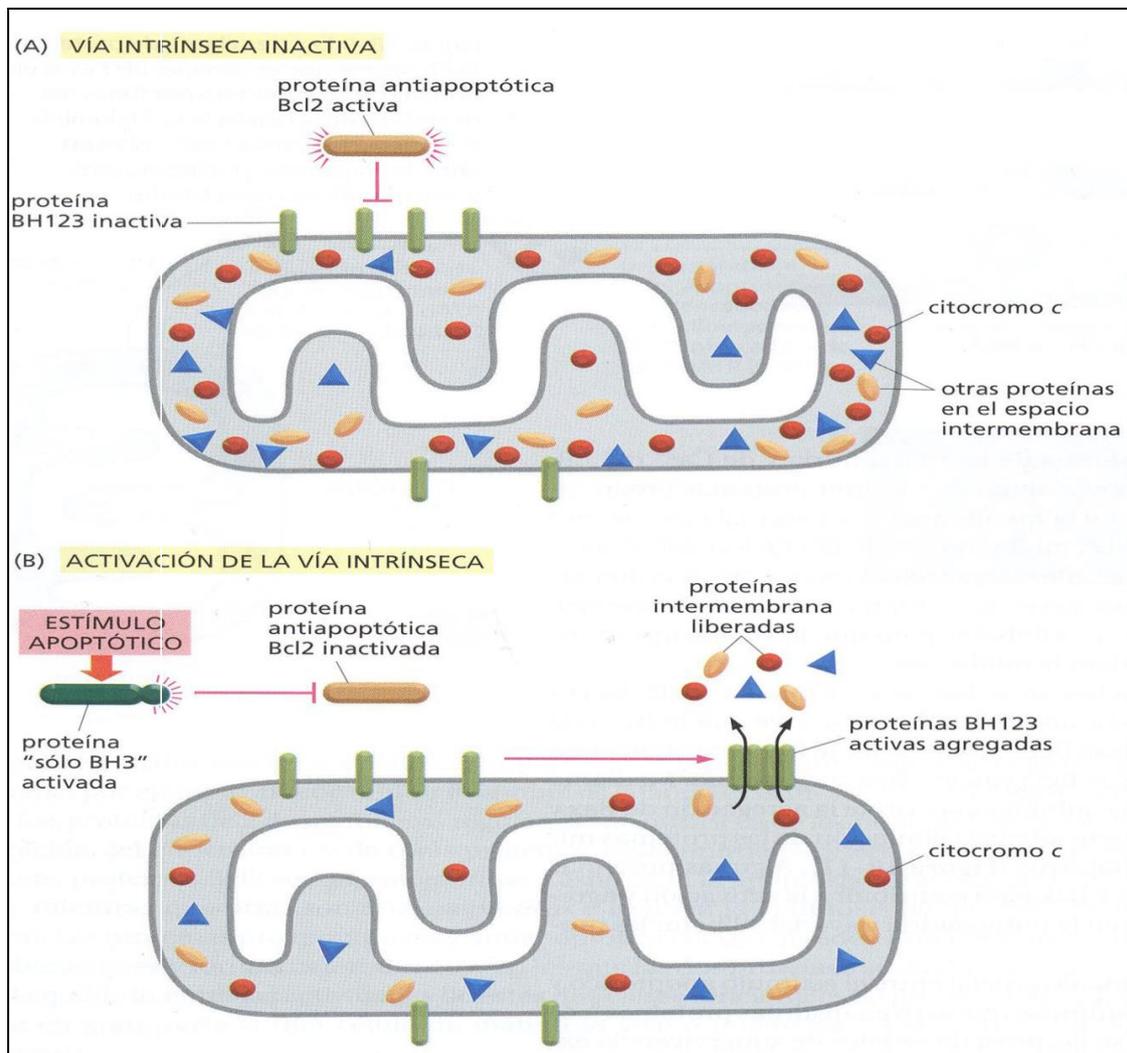


Figura 2. Permeabilidad de la membrana mitocondrial. (Alberts et al. 2010).

El *citocromo c* cuando es liberado al citosol, desempeña una función totalmente diferente, se une a una proteína activadora de procaspasas denominada Apaf1 (factor activador de proteasas apoptóticas-1), provocando la oligomerización de Apaf-1 en una estructura heptamérica semejante a una rueda denominada **apoptosoma**. (Figura 3).

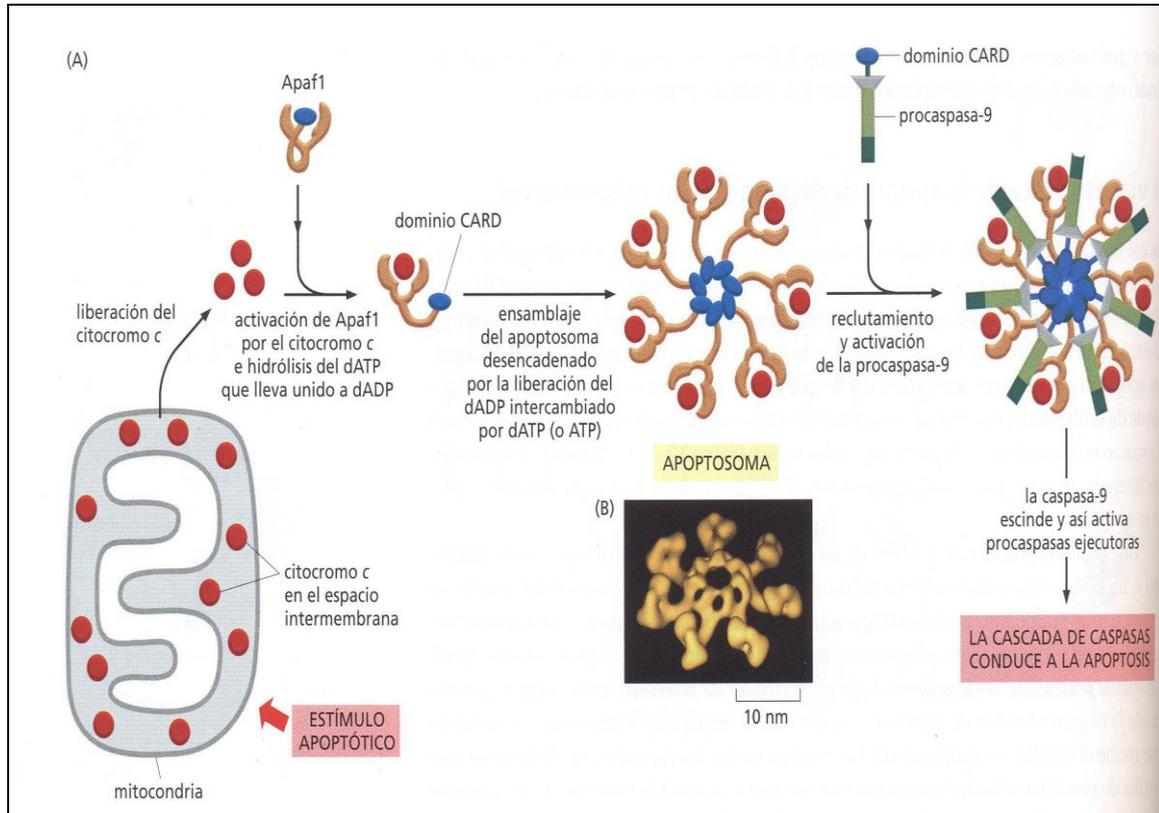


Figura 3. Formación del apoptosoma. (Alberts et al. 2010).

En el apoptosoma, las proteínas Apaf1 reclutan moléculas de procaspasa iniciadora (**procaspasa-9**), éstas se activan en caspasas-9 y proceden a activar a las siguientes procaspasas -3, -6, y -7 ejecutoras de la cadena induciendo a la apoptosis. (Figura 4).

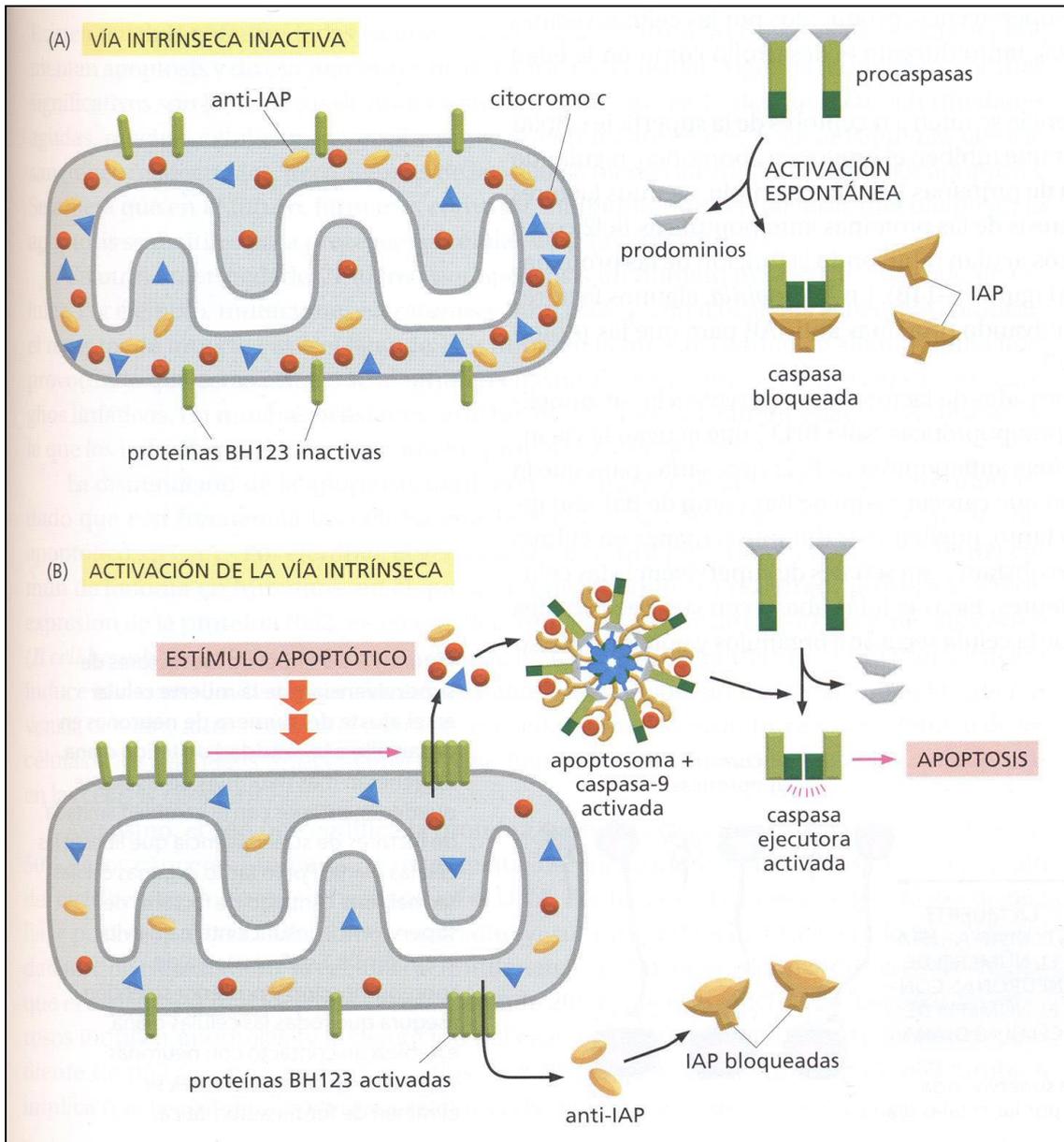


Figura 4. Apoptosis intrínseca. (Alberts et al. 2010).

La familia de proteínas Bcl2 controlan y regulan todo el proceso de apoptosis intrínseca por lo que es importante comprender su funcionamiento. Algunas proteínas Bcl2 son proapoptóticas y otras antiapoptóticas, se pueden unir entre sí en varias combinaciones y formar heterodímeros en los que las dos proteínas se inhiben mutuamente.

Como se ilustra en la figura.5. las proteínas proapoptóticas comprenden dos subfamilias: las proteínas BH1-4 que comparten cuatro dominios de homología diferentes y las proteínas “sólo BH3”. (Anvekar et al. 2011).

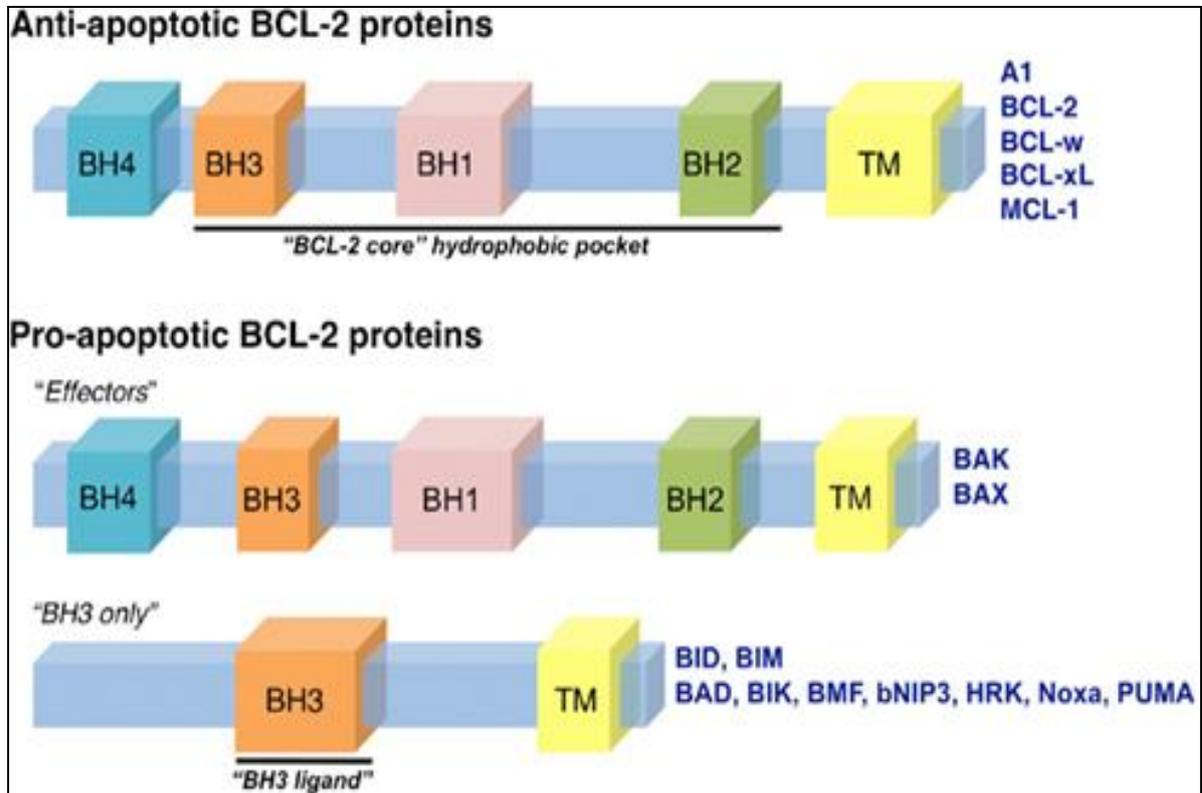


Figura 5. Familia de proteínas Bcl 2. (Anvekar et al. 2011).

La proteína Bak está fuertemente unida a la membrana externa de la mitocondria incluso en ausencia de señal apoptótica mientras que Bax se localiza sobre todo en el citosol y sólo se transloca a la mitocondria si una señal apoptótica se activa. La activación de Bax y de Bak depende de las proteínas proapoptóticas “sólo BH3” activadas. Bax y Bak también actúan en la superficie de las membranas del retículo endoplasmático (ER) y del núcleo; cuando se activan en respuesta al estrés del ER, liberan Ca^{2+} desde el ER al citosol.

Las proteínas antiapoptóticas Bcl2 como la propia Bcl2 y Bcl-XL también se localizan en la superficie citosólica de la membrana mitocondrial externa, del ER y de la envoltura nuclear, donde ayudan a conservar la integridad de la membrana.

Las proteínas “sólo BH3” proporcionan el vínculo crucial entre el estímulo apoptótico y la vía intrínseca de la apoptosis; su dominio BH3 se une a un largo surco hidrofóbico de las proteínas antiapoptóticas Bcl2 y neutralizan o inhiben su actividad.

En algunas células la vía apoptótica extrínseca recluta a la vía intrínseca amplificando la cascada de caspasas que mata a la célula. La proteína “sólo BH3” **Bid** es el vínculo entre las dos vías.

Las proteínas “sólo BH3” son la mayor subclase de la familia de proteínas Bcl2, pero sólo Bid, Bim y Puma pueden inhibir todas las proteínas antiapoptóticas Bcl2.

Las proteínas Bcl2 no son los únicos reguladores de la apoptosis intrínseca (Tabla 2), también las proteínas IAP (inhibidor de apoptosis) desempeñan una función importante en la inhibición de la apoptosis, especialmente en *Drosophila*.

Proteína	Función
Bcl-2 *	Bloquea la formación de anti-apoptótica Bax canal / Bak
Bcl-X _L	Bloquea la formación de anti-apoptótica Bax canal / Bak
Bax *	Pro-apoptóticos, formas poros para el citocromo <i>c</i> de liberación
Bak *	Pro-apoptóticos, formas poros para el citocromo <i>c</i> de liberación
Malo	Pro-apoptóticos, señuelo para Bcl-2/Bcl-X _L promover la formación de poros Bax / Bak
Oferta	Pro-apoptóticos, señuelo para Bcl-2/Bcl-X _L promover la formación de poros Bax / Bak
Noxa	Pro-apoptóticos, señuelo para Bcl-2/Bcl-X _L promover la formación de poros Bax / Bak
Puma	Pro-apoptóticos, señuelo para Bcl-2/Bcl-X _L promover la formación de poros

Proteína	Función
	Bax / Bak
p53 *	Antagoniza la actividad de Bcl-2/Bcl-X _L , promueve Bax / Bak oligomerización
Citocromo C	Activador de apoptosoma
Smac / DIABLO	IAP inhibidor
FIA	Flavoproteína Antioxidante / liberado de las mitocondrias para promover la fragmentación del ADN nuclear
Endonucleasa T	Liberado de las mitocondrias para promover la fragmentación del ADN nuclear
HtrA2/Omi	IAP inhibidor
VDAC	componente de mPTP en la membrana mitocondrial externa
ANT ⁺	componente de mPTP en la membrana mitocondrial interna
La ciclofilina D ⁺	componente de mPTP en la matriz mitocondrial
TSPO (receptor de benzodiazepina periférico)	Modulador de MPTP
Hexoquinasa	Modulador de VDAC

Tabla 2. Proteínas asociadas a la permeabilidad mitocondrial. (Martin 2010).

Klee et al. (2009) han investigado la permeabilización de la membrana mitocondrial no sólo depende de la ruta canónica de Bak y Bax mitocondrial para activar el programa de muerte; también han encontrado que las moléculas “sólo-BH3”: Bim y Puma son capaces de inducir la liberación del citocromo *c* y la apoptosis con la sólo presencia de Bak en el retículo endoplasmático. Esta vía para transmitir señales apoptóticas desde el ER a las mitocondrias implica una comunicación coordinada mediada por el calcio y la maquinaria de vigilancia ER-estrés IRE1 α / TRAF2.

2.2. Independiente de caspasas.

2.2.1. Necroptosis.

Necroptosis es una forma de muerte celular programada, ya que está regulada genéticamente, sus principales características son similares a la necrosis, se caracteriza por la inflamación de las células, la disfunción de las mitocondrias, la permeabilización de la membrana plasmática, y la liberación del contenido citoplasmático al espacio extracelular provocando reacciones inflamatorias en el tejido circundante. Esta forma de muerte celular también se asocia con especies mitocondriales reactivas de oxígeno (ROS) y a diferencia de la apoptosis no implica la fragmentación del ADN (Wu et al. 2011).

Investigaciones previas han mostrado que la necroptosis ocurre en una amplia gama de enfermedades humanas, incluyendo la lesión por isquemia-reperusión de la retina, la pancreatitis aguda, traumatismo cerebral, desprendimiento de retina, y la enfermedad de Huntington (Dunai et al. 2011; Galluzi et al. 2011). Es importante destacar que, algunos investigadores han relacionado la necroptosis con modelos de inflamación que incluyen la inflamación intestinal y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (Gunther et al. 2011; Welz et al. 2011; Duprez et al. 2011). El conocimiento detallado de esta vía de muerte celular puede servir para desarrollar medicamentos que prevengan o bloqueen temporalmente este proceso para retrasar la muerte de algunos tipos celulares (McNamara et al. 2013). Por el contrario también podría servir para eliminar selectivamente por ejemplo, células tumorales.

La necroptosis se desencadena como una forma de inmunidad contra los patógenos, en condiciones deficientes para desencadenarse la apoptosis surge esta vía de muerte en la que al igual que en la apoptosis TNF activa TNFR1 quien induce la activación de la

proteína de interacción (RIP1) que es una quinasa de serina / treonina que integra la respuesta inflamatoria y necroptótica (Schoworer et al. 2014). RIP3 se activa tras la fosforilación por la quinasa serina / treonina RIP1 (Cho et al. 2009). Se ha observado que la necroptosis es dependiente de RIP3 ya que la actividad de la proteína quinasa RIPK3 determina si las células mueren por apoptosis o necroptosis (Newton et al. 2014). Quizá la necroptosis se caracteriza fundamentalmente por la activación de RIP1 o RIPK3, mientras que la cascada de caspasas sufre una inhibición.

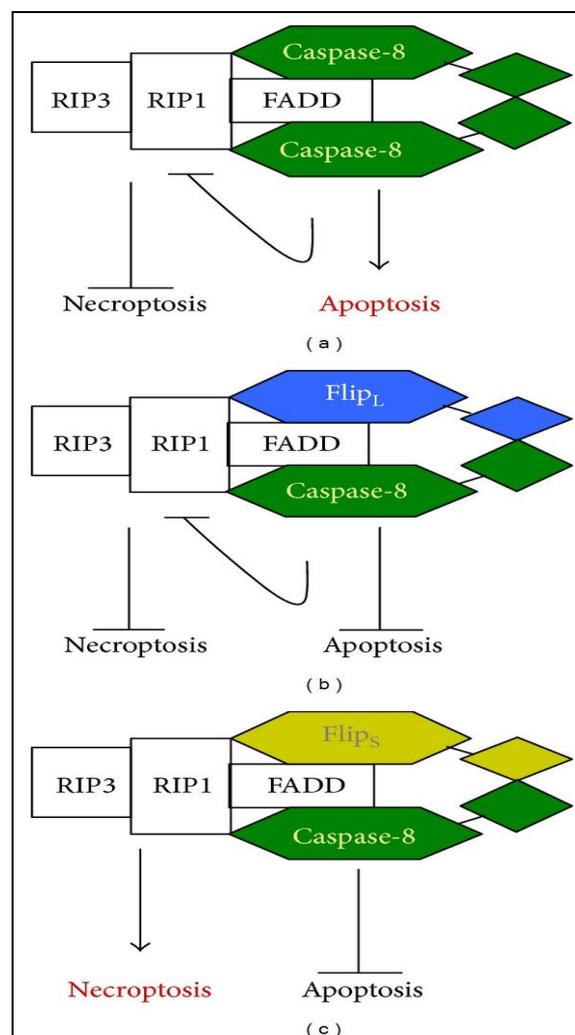


Figura 6. Posibles vías de activación específica de la apoptosis y la necroptosis.

Giampietri et al. (2014) han propuesto un modelo que diferencia la producción de muerte celular por apoptosis y por necroptosis (figura 6), la dimerización de la caspasa-8 produce apoptosis (figura 6a) mientras que no se produce necroptosis. La dimerización de C-Flip_s y caspasa-8 produce una reducción de la actividad de la caspasa-8, puede no producir ni apoptosis ni necroptosis (figura 6b), finalmente la heterodimerización de C-Flip_s y caspasa-8 produce la inhibición de la caspasa-8 y conduce a la producción de necroptosis señalado en rojo (figura 6c).

Por otra parte, Liu et al. (2014) han demostrado que la vía Akt y mTOR regulan necroptosis ya que inducen la activación de RIPK1 en la muerte celular neuronal. Así como también se ha comprobado que necrostatin -1 es un inhibidor de todos los eventos bioquímicos llevados a cabo en este tipo de muerte celular.

Dondelinger y Vandenabeele (2014) han descubierto que la necroptosis va emparejada con un gen de la proteína quinasa similar a la de dominio linaje mixto (MLKL) un importante sustrato de RIP3, los poros de la superficie plasmática están constituidos por dicha proteína. (Figura 7). Estos poros provocan la absorción de demasiada agua, por lo que las células en última instancia explotan. De hecho el bloqueo de la actividad de MLKL conduce a la inhibición de la necroptosis. (Dondelinger et al. 2014).

Estos mismos autores han propuesto que se requiere un dominio de 4 moléculas de MLKL activadas para inducir su oligomerización y activar la muerte celular. Por otra parte, se ha encontrado que el fosfatidilinositol (PIP) recluta la proteína MLKL hacia la membrana plasmática. Destacar, que MLKL recombinante carece de cargas positivas e induce la fuga de liposomas que contienen tanto PIP como BAX, el apoyo a un modelo en el que MLKL induce necroptosis por permeabilizar directamente la membrana plasmática. En consecuencia, la inhibición de la formación de PIP (5) y PIP₂(4,5) inhibe

específicamente el factor de necrosis tumoral (TNF) mediado por la necroptosis pero no por la apoptosis. (Dondelinger et al. 2014).

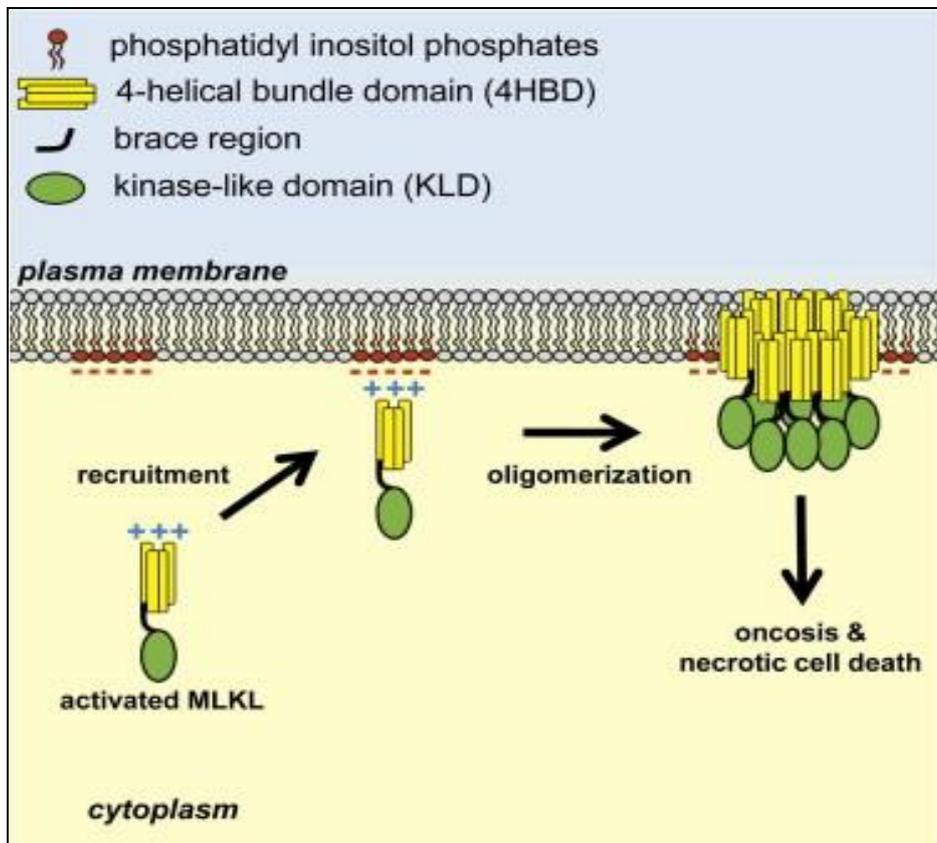


Figura 7. Fosfatidilinositol (PIP) recluta MLKL hacia la membrana plasmática.

2.2.2. Autofagia.

El término autofagia fué introducido por De Duve y Wattiaux (1966) quienes definieron el proceso de vacuolización para el transporte del material intracelular a los lisosomas para su degradación. La autofagia se deriva del griego "auto" y "fagos" literalmente significa "auto-alimentación"; su función es principalmente reguladora de la homeostasis intracelular, pues los materiales citoplásmicos (proteínas de larga duración y orgánulos dañados) son degradados en los lisosomas y se reciclan para producir

nuevos bloques de construcción y para mantener el metabolismo energético. (Mizushima y Komatso 2011).

Desde un punto de vista morfológico, la autofagia ha sido clasificada como una forma de muerte celular programada asociada con la acumulación masiva de autofagosomas en el citoplasma, la cual frecuentemente, pero no siempre parece ir acompañada de un aumento de flujo autofágico; la autofagia masiva desencadena una muerte parecida a la necrosis e independiente de caspasas (Shimizu et al. 2004; Galluzi et al. 2007).

Se ha demostrado que la autofagia participa en procesos naturales tales como el crecimiento, el desarrollo embrionario o el envejecimiento; media la muerte celular que ocurre en el desarrollo de la *Drosophila Melanogaster* (Nezis et al. 2010), también la muerte que ocurre en las células mamarias tras la lactancia y la muerte de algunas células cancerosas que carecen de moduladores apoptóticos tales como Bax y Bak o caspasas (Fazi et al. 2008).

La disfunción de este proceso se ha relacionado con enfermedades cardiovasculares, respiratorias, enfermedades neurodegenerativas, metabólicas y con el cáncer (Choi et al. 2013).

Aunque es un tipo de muerte celular programada, pues se han identificado más de 30 genes en levaduras que regulan la autofagia y es vista como un mecanismo de supervivencia para combatir los factores de estrés ambientales (Hale et al. 2013); la autofagia puede ser inducida en respuesta al estrés oxidativo o metabólico y también puede ser inducida a través del hambre muy comúnmente utilizado en la investigación (Czaja et al. 2013). Por otra parte, para demostrar que la muerte celular en un modelo *in vivo* o *in vitro* es causada por la autofagia hay que demostrar que dicha muerte es inhibida por agentes que interrumpen la vía autofágica. Estos agentes pueden ser

químicos (agentes dirigidos contra VPS34), genéticos (ARNsi 3-metil-adenina) o moduladores de la autofagia (AMBRA 1, ATG 5, beclín), (Galluzzi et al. 2012).

Hay tres tipos de autofagia identificados: macroautofagia, autofagia mediada por chaperonas (CMA) y microautofagia (Mizushima y Komatso 2011) de los cuales, macroautofagia se considera que desempeña el papel más importante. (Kawanten et al. 2014).

El proceso de *macroautofagia* tal y como lo describió Kwanten et al. (2014) se inicia con la formación de un fagóforo una estructura de doble membrana (también conocido como membrana de aislamiento) que secuestra material citoplasmático (proteínas de larga duración y orgánulos), y que posteriormente se alarga hasta crear un autofagosoma (figura. 8). El autofagosoma se fusiona con un lisosoma para formar un autolisosoma donde se degradará su contenido por las proteasas lisosómicas (por ejemplo, las catepsinas) y otras enzimas hidrolíticas (Ravikumar et al. 2010; Rytter et al. 2014).

Según Kwanten et al. (2014) la formación del fagóforo está regulada por el complejo ULK1 (iniciación), que está bajo el control del complejo receptos de la rampamicina de los mamífero (mTOR) y la beclin-1/VSP34 interacción compleja (nucleación). Dos grandes complejos conjugados ubiquitina-como se encargan de la elongación de la doble membrana: cadena ligera 3 (LC3)-II y ATG5-Atg12-ATG16L1. La ATG7 es una de las proteínas necesarias para la formación de ambos complejos de elongación.

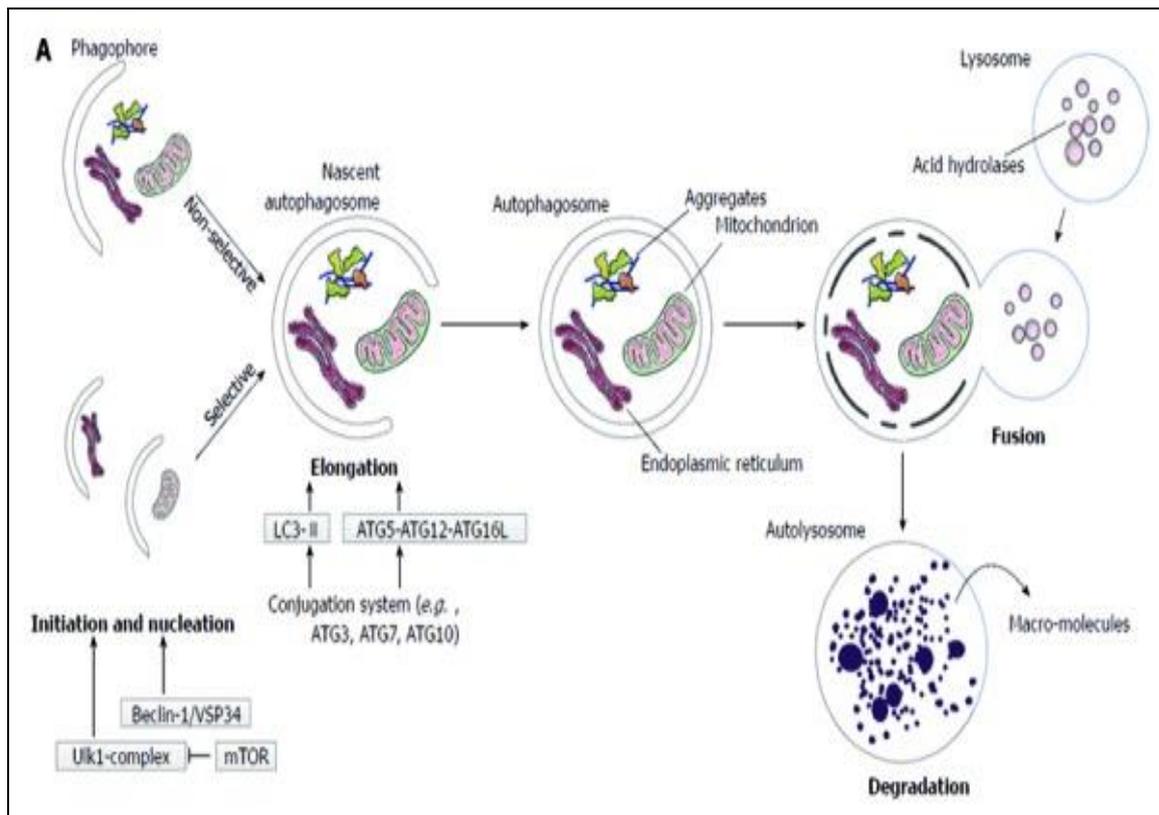


Figura 8. Proceso de autofagia o macroautofagia.

Los autofagosomas se generan sobre o en las proximidades del retículo endoplasmático (ER). Sin embargo, no queda claro si la membrana del ER se utiliza directamente para la formación del autofagosoma. Estudios recientes sugieren que las membranas adicionales derivadas del complejo de Golgi, las mitocondrias, y la membrana plasmática también contribuyen a la formación de autofagosomas (Ravikumar, Sarkar et al. 2010) por lo tanto, la formación del autofagosoma involucra múltiples y complejos procesos. (Mizushima y Komatso 2011).

El proceso de *microautofagia* es considerado cuando una pequeña porción del citoplasma es envuelta directamente por el lisosoma (figura 9); mientras que en la *autofagia mediada por chaperona (CMA)*, las proteínas a degradar se entregan de forma selectiva a los lisosomas, son reconocidas por las proteínas similares a las de choque

térmico 70 (HSC70) y por co-chaperonas; las proteínas en fase de degradación son internalizadas *a través de* la proteína 2A asociada a la membrana lisosomal (LAMP2A). (Kawanten et al. 2014).

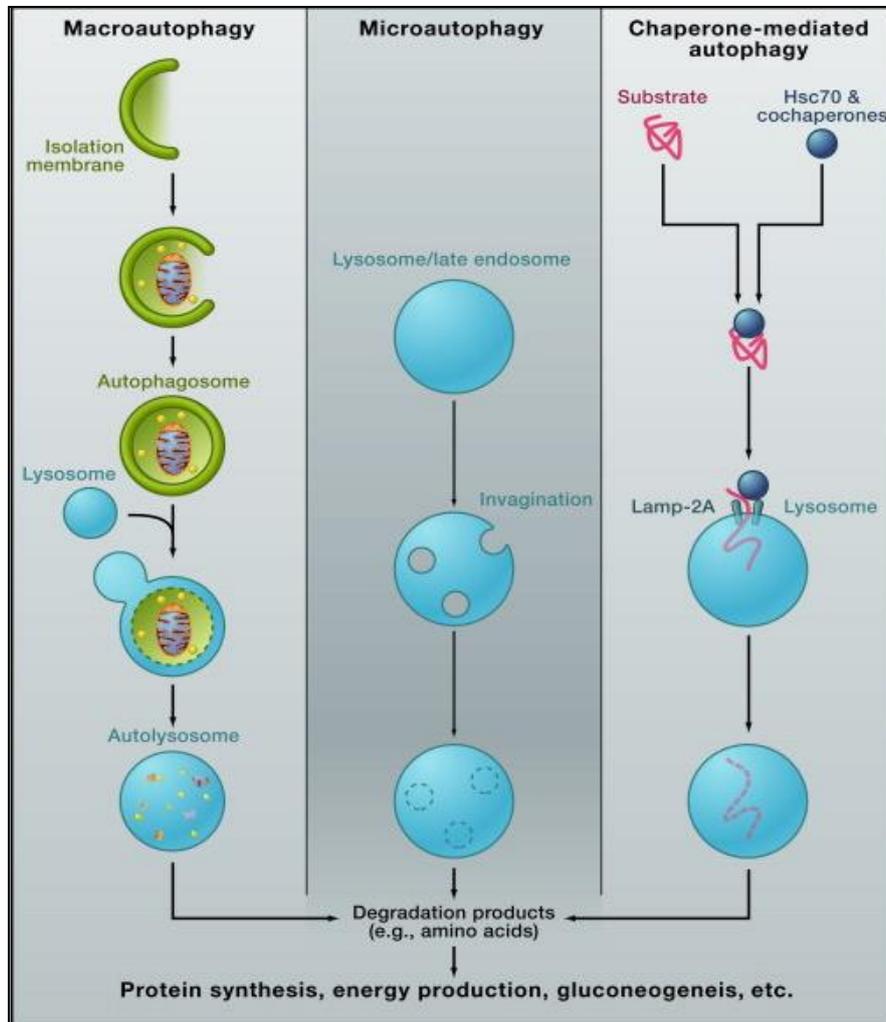


Figura 9. Macroautofagia, autofagia chaperona-mediada (CMA) y microautofagia.

Aunque se creía que la degradación en el proceso de autofagia no era selectiva, se ha visto que existen *vías selectivas* para digerir componentes específicos, tales como la "mitofagia" o autofagia selectiva de las mitocondrias (Ding y Yin 2012), la "peroxifagia" (peroxisomas), la "ribofagia" (ribosomas) o la "xenofagia" (microbios invasores), este fenómeno se llama **autofagia selectiva** y en el caso de las mitocondrias

sirve para mantener la homeostasis de las mismas (Kroemer et al. 2010, Mizushima y Komatso 2011; Boada-Romero et al. 2013). Así pues, macroautofagia puede ser no selectiva (captación aleatoria de material intracelular) y selectiva (captación de carga específica).

Las características morfológicas y bioquímicas de la autofagia y la apoptosis son distintas. Las células que sufren la autofagia muestran un aumento en las vesículas autofágicas (es decir, autofagosomas y autofagolisosomas). Mientras que la condensación de la cromatina es parcial en las células autofágicas, no se produce la fragmentación del ADN. Los dos procesos no siempre son mutuamente excluyentes y pueden darse simultáneamente en el mismo tipo de células. (Ryter et al. 2014).

3. MUERTE CELULAR REGULADA, INDUCIDA o INHIBIDA POR UN GEN o UN MECANISMO MOLECULAR ESPECÍFICO.

3.1. Dependiente de caspasas.

3.1.1. Anoikis.

El término Anoikis deriva del griego que significa “estar sin casa” lo denominaron así por primera vez Frisch y Francis en 1994 para describir la muerte celular inducida por la interrupción o la ausencia de interacciones entre las células epiteliales y la matriz extracelular (ECM). (Frisch y Francis 1994).

La Anoikis en última instancia conduce a una apoptosis intrínseca (Reginato et al. 2003; Woods et al. 2007). Es un mecanismo que previene la formación de células cancerosas, evitando que las células que se han desprendido de la matriz extracelular (ECM) colonicen en distintos órganos adyacentes (Reginato et al. 2003).

Las interacciones célula-matriz controlan el crecimiento celular, la regulación de los genes, así como la diferenciación y estructura del citoesqueleto (Frisch y Francis 1994).

Las integrinas son mediadores de la adhesión entre las células y las proteínas de la ECM y transducen señales regulando el metabolismo celular de los niveles portadores de energía, en concreto controlan la vía pentosa fosfato NADPH y ROS (Schafer et al. 2009). Los receptores de integrina están acoplados a los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (Reginato et al. 2003). Las integrinas también controlan la maquinaria apoptótica (Frisch y Screatton 2001). Cuando las células mantienen señales pro-supervivencia después de la separación de la matriz es porque han desarrollado algunos cambios en los receptores de las integrinas, que les permite crecer en diferentes nichos, y han regulado el incremento o la sobreexpresión de

enzimas clave implicadas en la señalización del receptor del factor de crecimiento. (Paoli et al. 2013).

Mailleux et al. (2007) demostraron que la proteína Bim es un regulador principal de la apoptosis *in vivo* en las células epiteliales y que actúa como un sensor a las señales de la integrina y del factor de crecimiento epidérmico en la vía ERK (Reginato et al. 2003), por lo tanto, la pérdida de dicha regulación puede dar lugar a la tumorigénesis.

Las características típicas que se pueden observar en anoikis son:

1. La falta de compromiso β 1-integrina.
2. Una baja regulación de la expresión de EGFR.
3. La inhibición de la señalización extracelular regulada por quinasa-1 (ERK1).
4. La sobreexpresión de BIM miembro de la familia BCL-2. (Reginato et al. 2003; mailleux et al. 2007; Galluzi et al. 2012).

En contraposición, las dos características asociadas con la “resistencia a la anoikis” son: el crecimiento independiente de anclaje y la transición epitelio- mesenquimal.

La transición del epitelio-mesenquimal oncogénica (EMT), es necesaria para la metástasis tumoral (Guadamillas et al. 2011; Tiwari et al. 2012). Se ha observado que un microambiente tumoral mejora el estrés oxidativo, la rigidez de la matriz y aumenta la capacidad de transición y de auto-renovación del epitelio-mesenquimal; eventos que ayudan a las células del cáncer a inhibir los mecanismos de apoptosis y a mantener las señales pro-supervivencia después de la separación de la matriz. (Paoli et al. 2013).

Las E-cadherinas son las principales moléculas de adhesión celular que se expresan en las células epiteliales, son glucoproteínas transmembranales responsables de las uniones célula-célula para mantener la integridad de los tejidos.

Frisch et al. (2013) han investigado sobre el papel de las E-cadherinas en la regulación de la transición oncogénica de epitelio-mesenquimal (EMT) tratando de desentrañar las vías de señalización que regulan y contribuyen a la progresión de tumores y descubrieron que había al menos tres vías:

1. Wnt - a través de β -catenina y factores de células-T específicas de transcripción (TCF).
2. La vía de señalización que se inicia en la ankyrina.
3. y la vía de Hipona, con los demás probablemente todavía en espera de descubrimiento.

Un mayor conocimiento de cómo se produce la transición epitelio-mesenquimal oncogénico (EMT) posibilitaría la creación de compuestos farmacológicos que supriman la EMT, y quizás también la sensibilidad a la anoikis, esto constituiría un avance terapéutico importante (Frich et al. 2013).

3.1.2. Catástrofe mitótica.

El término “catástrofe mitótica” es un evento de muerte celular que resulta de la entrada prematura o inapropiada de la célula en mitosis. De este modo la célula actúa como un mecanismo oncosupresivo que puede ocurrir durante o después de la mitosis; siendo un modo de muerte celular que precede a la apoptosis, a la necrosis, o a la senescencia. (Portugal et al. 2010; Li et al. 2010).

Durante la mitosis, las células se someten a cambios estructurales y moleculares como condensación de la cromatina, formación del huso, fragmentación de la envoltura nuclear y reorganización del citoesqueleto (Murray 1993). La segregación cromosómica se lleva a cabo gracias al huso mitótico constituido por microtúbulos, éstos son polímeros que crecen y decrecen de forma continua. El proceso de despolimerización o de desintegración de los microtúbulos se describió en 1984 como "catástrofe de microtúbulos". (McIntosh 1984). Sin embargo, hasta 1986 no se utilizó la expresión de "catástrofe mitótica" (MC). (Vakifahmetoglu et al. 2008).

La catástrofe mitótica puede ser inducida por estímulos muy heterogéneos; cuando las células detectan daños en el ADN, en los cromosomas o detectan alguna perturbación en el aparato mitótico, detienen el ciclo celular y pueden someterse a la apoptosis o la senescencia. Sin embargo, cuando las células no pueden mantener la detención del ciclo celular en la fase G2, y entran en mitosis antes de que el proceso de reparación del ADN pueda ser terminado, este inicio prematuro de la mitosis conduce a la catástrofe mitótica y apoptosis (Brucher y Britten 2008; Kimura et al. 2013).

La organización de microtúbulos es esencial para muchos procesos celulares, incluyendo el transporte intracelular, la modulación de la morfología celular, la locomoción, y la formación del huso acromático. El centrosoma, que contiene más de 100 proteínas, es responsable de la nucleación y la organización de los microtúbulos. Kimura et al. (2013) han investigado la inducción de la catástrofe mitótica a través de la interrupción de la organización del huso acromático (Jordan y Wilson 2004), es decir, a través del agotamiento mediado por ARNsi de seis proteínas centrosomales (Aurora A, ninein, GOT, TACC3, γ tubulin, PCM1) y observaron que este proceso requiere proteínas SAC y Chk2. También descubrieron que mientras p73 tiene un papel importante en la catástrofe mitótica, p53 no lo hace es independiente. Se piensa que la

transcripción en la fase M es en gran parte inactiva porque p53 no regula la activación transcripcional. En contraste, la muerte celular después de la mitosis puede ser regulada por la activación transcripcional de p53 o inducible por la proteína p21-p53. (Kimura et al. 2013).

La catástrofe mitótica inducida por el daño en el ADN presenta características apoptóticas como son permeabilización de la membrana mitocondrial, Anexina V vinculante, condensación nuclear y activación de las caspasas-2, -3, y -9, pero no de la caspasa 8, esta muerte celular también puede causar la apoptosis independiente de caspasas por la activación del husillo de control en las células-Bub1 deficiente (Niikura et al. 2007). Además, múltiples miembros de la familia BCL-2 pro-apoptóticos están involucrados en la ejecución de la catástrofe mitótica y posterior apoptosis mediante la inhibición de la Aurora A o Chk1. (Huang et al. 2008; Kimura et al. 2013).

Vakifahmetoglu et al. (2008) observaron que en la catástrofe mitótica inducida por radiación ionizante en células HeLa en lugar de darse la fragmentación nuclear, las células se caracterizaban por un gran aumento del tamaño debido a la acumulación de múltiples micronúcleos que, posteriormente, presentan características similares a la muerte celular necrótica. (Figura 10).

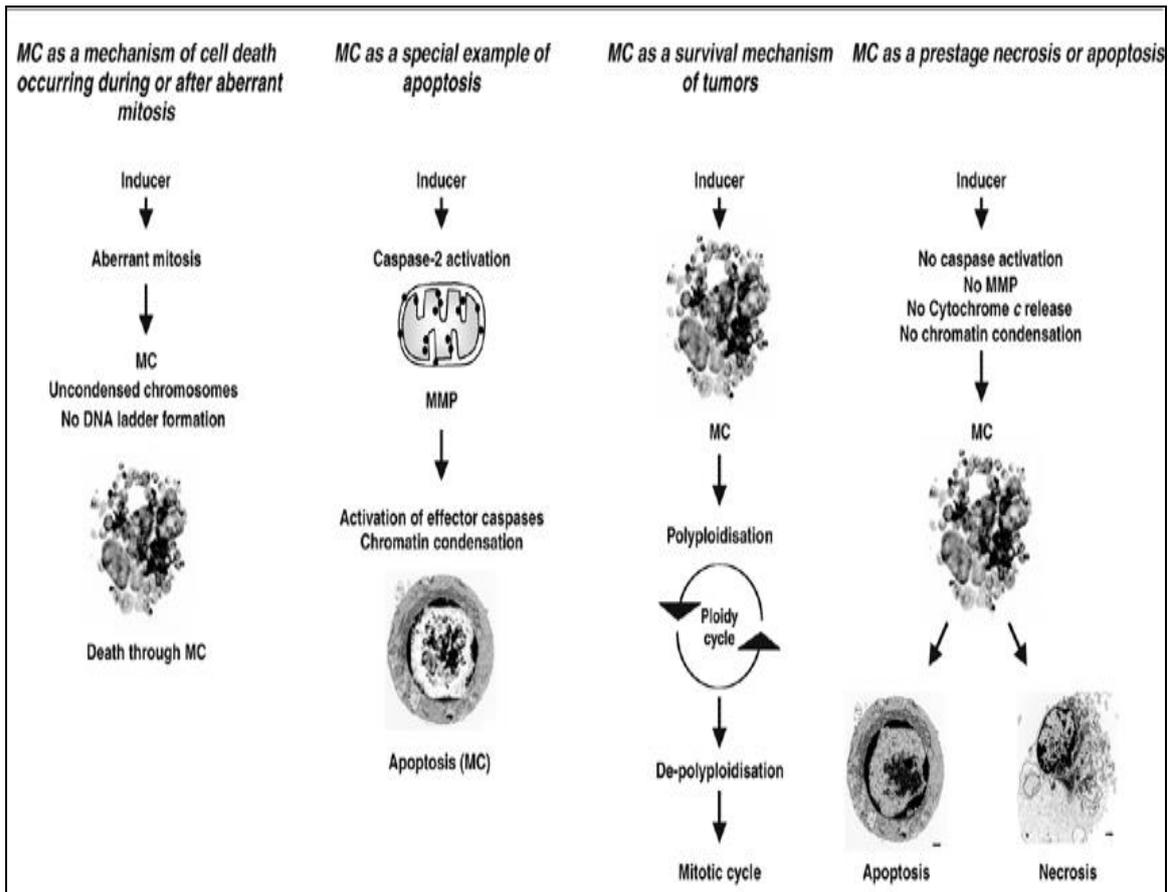


Figura 10. Catastrofe Mitotica puede desencadenar necrosis o apoptosis.

Por otra parte, Mu et al. (2014) tras analizar la expresión de genes de todo el genoma descubren que el ciclo de división celular 5 (CDC5L) modula la expresión de empalme pre-mRNA de un conjunto de genes implicados en la mitosis y en la respuesta al daño del ADN. Y que el derribo o el agotamiento de (CDC5L) inhibe la progresión mitótica. Estos resultados sugieren que CDC5L es un regulador clave de la progresión mitótica y ponen de relieve el potencial de CDC5L como un objetivo para la terapia del cáncer; ya que se ha observado que CDC5L es altamente expresado en tumores de cuello uterino y el osteosarcoma.

3.1.3. Pyroptosis.

Pyroptosis fue descrita por primera vez en los macrófagos infectados con *Shigella flexneri* por Zychlinsky et al. (1992), y poco después un fenotipo similar se observó en de la infección con *S. typhimurium* (Monack et al. 1996). La pyroptosis posteriormente se demostró que era distinta de la apoptosis y el nombre fue propuesto por Cookson y Brennan (2001). *Pyro* proviene de la palabra griega “fuego” y *Ptoxis* que significa “caer”; el aparente significado de la palabra combinada es "la caída de fuego", que en este caso se refiere al proceso de señales químicas pro-inflamatorias, como un mecanismo de respuesta inmune, que conlleva la fiebre e inflamación y que en última instancia conduce a la lisis celular y liberación del contenido citosólico al espacio extracelular. Tanto pyroptosis como apoptosis son muertes celulares programadas que dependen de diferentes caspasas. Las caspasas-1 y -11 son inflamatorias e intervienen sólo en Pyroptosis y no en apoptosis. (Miao et al. 2011).

Otras características que diferencian pyroptosis de apoptosis son las siguientes:

- El núcleo de las células pyroptóticas revela condensación de la cromatina y fragmentación del ADN aunque no se ve en escalera, pero el núcleo permanece intacto y no se somete a cariólisis ni se produce cariorrexis (Watson et al. 2000). Mientras que en la apoptosis, la cromatina se somete a picnosis, a la condensación irreversible de la cromatina que se localiza en la membrana nuclear (marginación).
- En la pyroptosis la tinción con anexina V, que se une a fosfatidilserina, se encuentra en la cara interna de la membrana celular (Fink y Cookson 2006; Broz et al. 2010). En la apoptosis, la fosfatidilserina se transloca a la cara externa (Koopman et al. 1994). Por lo que la tinción con anexina V se halla en la cara externa de la membrana plasmática.

- Una consecuencia de la formación de los poros en pyroptosis es la hinchazón celular (Fink y Cookson 2006), que puede ser bloqueada por osmoprotectores extracelulares, o por glicina extracelular. Por el contrario, las células apoptóticas se encogen.

- En pyroptosis, el aumento de la presión osmótica forma grandes protuberancias esféricas en la membrana que se unen y causan la ruptura de la membrana y la inflamación ya que el contenido citosólico es expulsado al espacio extracelular. (Miao et al. 2011). A diferencia de la apoptosis, donde se forman estructuras conocidas como cuerpos apoptóticos, rodeados de membrana, que son fagocitados por macrófagos por lo que no hay inflamación (Majno y Joris 1995).

- Por esto último, la pyroptosis se asemeja a la necroptosis en la fase terminal de la célula de ahí que a veces se le haya atribuido el nombre de necropyroptosis.

A pesar de las características expuestas, el Comité de Nomenclatura de Muerte Celular Galluzi et al. (2012) aclara que pyroptosis queda todavía por dilucidar si es una muerte con características propias o sí es un caso particular de apoptosis intrínseca.

La pyroptosis se produce principalmente en las células inflamatorias tales como macrófagos y puede ser desencadenada por infecciones bacterianas o de patógenos. (Miao et al. 2010) demostraron *in vivo* que pyroptosis es un mecanismo inmunológico innato que protege al animal completamente de la infección con una potente limpieza que de otro modo sería letal. Observaron que *los* macrófagos infectados por *Salmonella typhimurium* activan rápidamente la caspasa-1 y se someten a pyroptosis. La lisis de los macrófagos infectados intracelularmente por *Salmonella* son posteriormente fagocitados y destruidos por los neutrófilos. Muchos patógenos pueden sobrevivir y replicarse dentro de los macrófagos, sin embargo muy pocos patógenos son capaces de hacerlo en los neutrófilos. Esto es debido a las diferencias intrínsecas entre estos dos tipos de

células. Los macrófagos son más duraderos, y han reducido la actividad microbicida por lo que son más susceptibles a la infección. En cambio, los neutrófilos tienen una alta capacidad microbicida y son de corta duración.

Miao et al. (2010) investigaron que los neutrófilos sí expresan caspasa-1 pero a diferencia de los macrófagos no expresan el inflamosoma NLRC4 en respuesta a la flagelina o varilla T3SS una proteína que contamina su citosol (figura 11), lo que sugiere que no se someten a pyroptosis. (Miao et al. 2011).

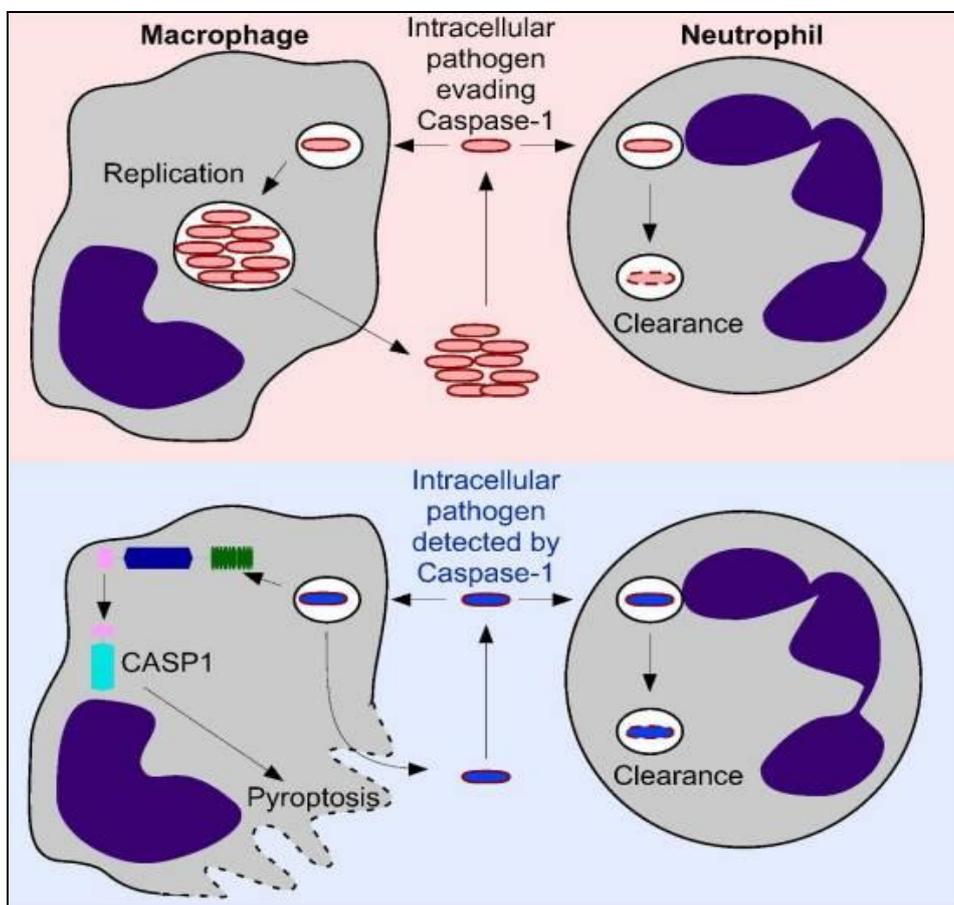


Figura 11. Activación de la caspasa 1 en macrófagos pero no en neutrófilos.

Los mecanismos moleculares que intervienen en pyroptosis dependen de dos tipos de receptores de patógenos que pertenecen a familias distintas: los receptor de nucleótidos

(NLRs) y los receptores tipo Toll (TLR) éstos últimos no son suficientes para desencadenar por sí mismos la pyroptosis. (Bortoluci y Medzhitov 2010).

Los inflamosomas como NLRP3, NLRC4, y AIM2, son sensores citosólicos que detectan a los patógenos o las señales de peligro y activan la caspasa-1, la cual es imprescindible en el proceso de pyroptosis ya que es responsable de la maduración y de la secreción de las citocinas proinflamatorias como son la interleucina (IL)-1 β e IL-18, que conducen a pyroptosis (Miao et al. 2011). Las células que sufren pyroptosis aumentan la liberación de IL-1 β e IL-18.

Pyroptosis también puede requerir la caspasa-7 pero no la caspasa-3. (LaRock y Cookson 2013).

3.1.4. Emperitosis.

El término *emperitosis* proviene de la contracción de las palabras “emperipolosis” y “apoptosis”, derivadas del griego, donde *em* significa “dentro”, *peri* es “alrededor” y *ptosis* “caída”. Wang et al. (2013) propusieron este nombre para definir el proceso de muerte celular “célula en célula” llevado a cabo exclusivamente por las células inmunes asesinas, con actividad citotóxica que expresan granzima B (GzmB), adentrándose en las células tumorales para acabar con ellas.

Este proceso se produce *in vitro* e *in vivo*; y sucede tanto entre células homotípicas como entre células heterotípicas. En general, las estructuras homotípicas suelen ocurrir entre células hermanas tumorales dándose lo que se denominó “emperipolosis” (Humble et al. 1956). Las estructuras heterotípicas como la penetración de los linfocitos a través de las células tumorales representa una forma especial de ataque inmune, llamado efecto “caballo de Troya”. (Radosevic et al. 1995; Takeuchi et al. 2010).

Pero Wang et al. (2013) observaron cómo la emperitosis es un proceso “célula en célula” distinto a los que ya se conocían, siendo la molécula GzmB indispensable en este tipo de muerte celular.

Analizaron la cantidad de GzmB que había en las células inmunes y detectaron que las células que expresaban abundante GzmB eran las células citotóxicas a diferencia de las células inmunes no citotóxicas que mostraban muy poca GzmB. Por lo que emperitosis no incluye a todas las células del sistema inmune, sino sólo aquellas con actividad citotóxica, tales como células T CD8⁺, células natural killer NK, células CIK y células LAK.

El sello distintivo común durante la etapa temprana de todos los procesos “célula-en-célula” conllevan a que la célula que se internaliza se envuelve en una vacuola dentro de la célula diana. Wang et al. (2013) describieron que las células citotóxicas asesinas cuando se internalizan no se encapsulan intactamente por la estructura vacuolar de la célula diana y atacan a ésta a través de la secreción de granzimas, especialmente GzmB por la desgranulación citoplasmática; la GzmB lanzada entra directamente en el citoplasma de la célula diana, y se unirá a caspasas que inducen la fragmentación del DNA y la apoptosis de la célula diana. (Darmon et al. 1995; Martin et al. 1996).

Pero a su vez, la célula diana se defiende con la formación constante de un burbujeo de vacuolas en el intento de capturar el GzmB liberado en el citoplasma y a la célula asesina internalizada. Si la célula diana no consigue vacuolizar por completo a la célula asesina, la célula diana muere; por el contrario si la célula diana vacuoliza abundante GzmB, indica el fracaso de la célula asesina iniciando ésta un proceso de “auto-suicidio” o “auto-apoptosis”.

Se examinó que en la membrana de las células NK92 estaba presente un marcador de vacuolización endocítica como es el antígeno endosoma temprano 1 (EEA1); por lo que las células asesinas realizan una re-endocitosis o re-captación de GzmB; con esta actuación se suprime la entosis, es decir se impide que la célula asesina muera por entosis lisosomal independiente de caspasa, pues GzmB activa la caspasa-3 que desencadena la muerte celular “auto-apoptótica” en la célula asesina natural.

Wang et al. (2013), probaron en qué medida Z-AAD-CMK, un inhibidor irreversible específico de GzmB interfería en su actividad; y observaron que no afectó a la formación de estructuras “célula en célula” ni a liberación de GzmB pero inhibió significativamente la activación de la caspasa-3 y por tanto de la muerte apoptótica “celula en celula” de las células asesinas.

3.1.5. Parthanatos.

El nombre de parthanatos proviene de la poli (ADP-ribosa) “PAR”. Esta molécula se produce principalmente en el núcleo y es señal de pro-muerte. En este tipo de muerte celular, PAR se asociada al término “thanatos” que en la mitología griega significa la personificación de la muerte, dando a entender que esta muerte celular está causada por dicha molécula (Harranz et al. 2008).

Parthanatos es independiente de caspasas y es bioquímicamente y morfológicamente distinta de las características de necrosis y apoptosis (David et al. 2009; Wang et al. 2009). PARP-1 es una enzima de reparación de ADN que normalmente se activa por el estrés genotóxico y daño en el ADN, junto con p53. El término "parthanatos" fue utilizado por primera vez por el grupo de Valina Lynn Dawson (Andrabi et al. 2008).

La enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) tiene diversas funciones, está implicada en procesos de reparación del ADN mediante la adición de múltiples polímeros de ADP-ribosa (Zhang et al. 1995), está implicada en la transcripción del ADN, en la mitosis, y en la muerte celular (Wang et al. 2009), regulando así una gran variedad de procesos fisiológicos (Jeggo 1998). Pero la excesiva activación de PARP-1 conduce a un programa de muerte celular intrínseca, PARP-1 se transloca desde el núcleo al citosol e interactúa con la superficie externa mitocondrial donde se induce la liberación del Factor Inductor de Apoptosis mitocondrial (AIF) (Andrabi et al. 2006; Yu et al. 2006). Este factor inductor de apoptosis (AIF) es una flavoproteína mitocondrial que contribuye tanto a la vida como a la muerte celular. Es como el citocromo C, por una parte está implicado en la supervivencia celular ya que juega un papel esencial en la fosforilación oxidativa del complejo respiratorio I (Cheung et al. 2006) y por otra, actúa como un promotor de la muerte celular después de unirse a PARP-1 (Kang et al. 2004; David et al. 2009). Aproximadamente el 80% de AIF se localiza en la membrana interna de la mitocondria donde sería protegido de acciones directas del PAR. Sin embargo, el 20-30% de AIF se localiza en el lado citosólico de la membrana externa mitocondrial donde está disponible para unirse a PAR (Yu et al. 2009). AIF tiene una alta afinidad para unirse con poli (ADP-ribosa), esta unión es crítica y clave en el proceso de parthanatos tanto *in vitro* como *in vivo* ya que se produce la liberación de AIF de las mitocondrias y se transloca al núcleo donde actúa para desencadenar picnosis y la fragmentación del ADN (Wang et al. 2009, Wang et al. 2011).

El ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) induce parthanatos en las neuronas (Andrabi et al. 2006) contribuyendo al estrés celular y al daño en el ADN. NMDA (figura 12), es una excitotoxina que mimetiza la acción del glutamato (Oka et al. 2012).

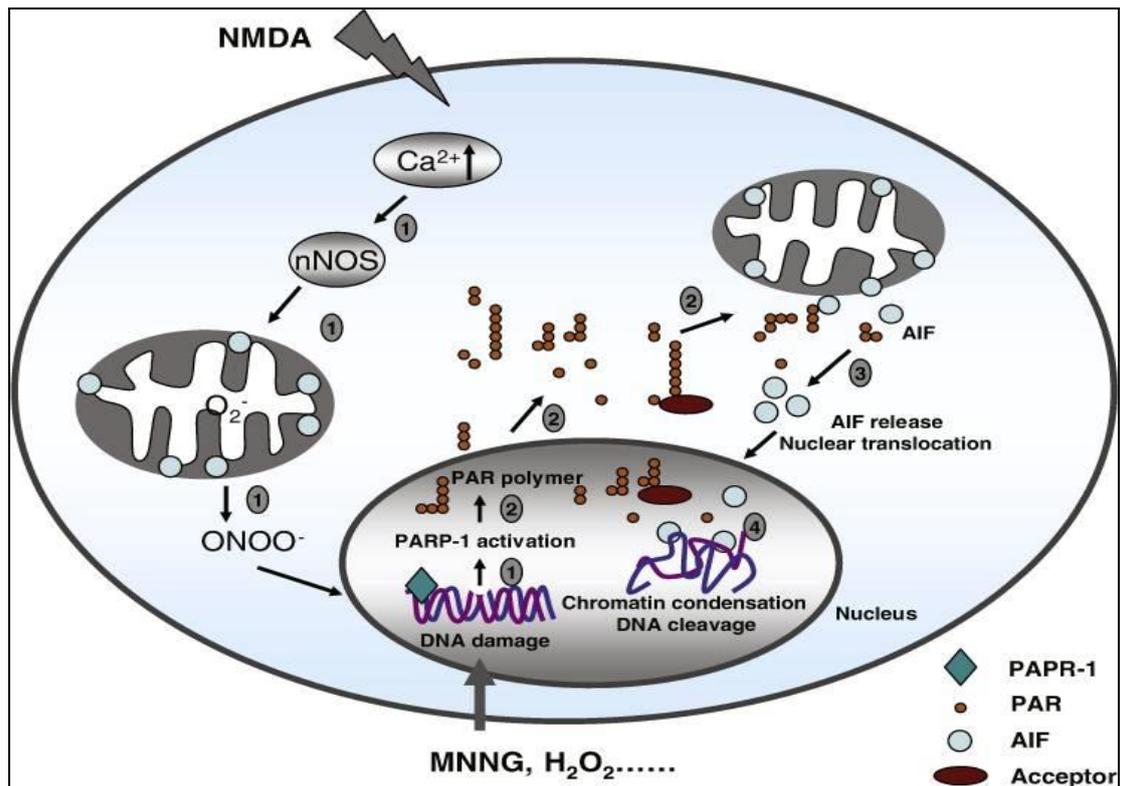


Figura 12. El ácido N-metil-D-aspartático (NMDA) contribuye al estrés celular e induce el daño en el ADN (1). PARP-1 se transloca desde el núcleo al citosol (2). Liberación de AIF de las mitocondrias para unirse con poli (ADP-ribosa) y se transloca al núcleo donde actúa para desencadenar pincosis y la fragmentación del ADN (3).

Lee et al. (2013) han descubierto un nuevo camino de sobre activación de PARP-1 distinto del daño en el ADN; pues han observado tanto *in vitro* como *in vivo* que la acumulación de aminoacil-ARNt sintetasa causa una compleja interacción proteína multifuncional-2 (AIMP2), una proteína que expresa Parkin para su destrucción, estimula o induce la sobre activación de PARP-1. La inhibición de la PARP1 protege contra la muerte de las neuronas lo que podrían retrasar efectivamente o prevenir la progresión de la enfermedad en la enfermedad de Parkinson.

Es evidente que una mayor comprensión de parthanatos abre nuevas vías para la terapia en la mejora de las enfermedades relacionadas con la sobreactivación PARP-1 como son

el accidente cerebrovascular, la diabetes, la inflamación y la neurodegeneración. (David et al. 2009; Wang et al. 2009).

3.1.6. Cornificación.

El término cornificación o queratinización deriva del Griego *Keratos* que significa "cuerno". Los primeros en describir filamentos de queratina fueron Fuchs et al. (1985). El proceso de queratinización es aquel en el que las células epidérmicas se someten a la diferenciación terminal en la que los queratinocitos basales se transforman en *corneocitos altamente especializados* para la formación de la capa córnea que es la barrera cutánea más externa encargada de mantener el cuerpo hidratado y de proteger al organismo frente a las agresiones ambientales excluyendo a los patógenos y toxinas (Candi et al. 2005; Elias 2005). La cornificación es una forma especial de muerte celular programada en la piel. Los desajustes en este proceso conducen a una variedad de enfermedades, incluyendo cánceres de la piel, ictiosis y la psoriasis (Candi et al. 2005; Descargues et al. 2008; Wu et al. 2011).

La epidermis, es un órgano en continua auto-renovación y diferenciación; este proceso conlleva la expresión de diferentes genes que regulan la queratinización; así pues, la cornificación es una muerte bien organizada y planificada que se caracteriza por:

- La expresión de la transglutaminasa (TGAsas), loricrina, involucrina y queratinas (Kroemer et al. 2009).
- La diferenciación terminal. El desapego de los queratinocitos de la membrana basal es uno de los estímulos que inician la diferenciación terminal, las células muertas no son eliminadas sino que permanecen para formar la barrera córnea.

- La pérdida del núcleo y orgánulos citoplasmáticos en las etapas finales de la cornificación.

El metabolismo cesa, los filamentos de queratina forman un andamio complejo que se acumula en el citoplasma y después de la retirada de los orgánulos celulares, se llena de queratina todo el interior de la célula principalmente para proporcionar resistencia mecánica. (Eckhart et al. 2013).

Durante la transición de los queratinocitos de la capa basal epidérmica a la capa granular, el núcleo se somete a una transformación programada genéticamente para la formación de la barrera epidérmica, degradando su ADN y convirtiéndose en una parte de las células queratinizadas, pasando así de un estado altamente activo, a un estado totalmente inactivo. (Botchkarev et al. 2012).

Es importante destacar que, los queratinocitos activan las vías anti-apoptótica y anti-necroptótica para prevenir la muerte prematura de las células durante la diferenciación terminal. Esta visión muestra la cornificación como un modo de muerte celular que regula los mecanismos homeostáticos en las células de la epidermis. (Eckhart et al. 2013).

Las vías de transducción de señales moleculares y mecanismos reguladores de la apoptosis y la cornificación de los queratinocitos son claramente diferentes: p63 es crucial en la diferenciación de los queratinocitos, mientras que p53 no tiene un papel obvio; las transglucinasas TGasa 1, 3, y 5 participan en la formación de sobres cornificados, pero no la TGasa 2 que puede contribuir a la apoptosis; y la caspasa 14 juega un papel importante en la queratinización, pero las caspasas apoptóticas, no están involucradas en este proceso (Lippens et al. 2005), por el contrario, Wu et al. (2011) han demostrado que el ligando relacionado con el factor de necrosis tumoral inductor de

apoptosis (TRAIL) induce la expresión de marcadores para la diferenciación de los queratinocitos. TRAIL promueve especialmente la expresión de TGasa 1 e involucrina, en cultivos primarios de queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEKs) y también induce la activación de las caspasas 3 y 8 las cuales no sólo están implicadas en la apoptosis sino también en la degradación de p63. De hecho, se ha demostrado que p63 es degradado por la activación de caspasas en virtud de la sobreexpresión de p53 (Ratovitsky et al. 2001) y la estimulación con TNF- α (Lee et al. 2007).

La inhibición de estas caspasas apoptóticas atenúa la apoptosis y la diferenciación de los queratinocitos, pero apenas afecta a la diferenciación de los queratinocitos causada por el calcio y por el forbol 12-miristato 13-acetato. (Wu et al. 2011).

Lippens et al. (2005) observaron algunos de los mecanismos moleculares señalizados en queratinocitos basales (figura 13). Algunos de ellos son los siguientes:

- NF- κ B es necesaria para permitir que los queratinocitos se sometan a cornificación y prevenir la apoptosis prematura. RIP4, es también esencial para la diferenciación de los queratinocitos normales.

- Miembros de la familia ROCA estimulan el ordenamiento de la actina en el citoesqueleto. Proteínas de la familia Bcl-2 no están relacionadas con la diferenciación como tal, sino que participan en el control de la integridad celular tras la exposición de la piel a agentes dañinos (por ejemplo, UVB).

- La caspasa-14, es la única caspasa que está asociada con la cornificación epidérmica.

- TG1 es importante para el correcto montaje de la envoltura córnea. Desquamin está implicado en la degradación de la matriz nuclear.

- Catepsina L2 se secreta en el espacio intercelular y, probablemente, participa en el evento descamación. La catepsina L y C están implicados en el desarrollo del folículo piloso y la diferenciación epidérmica. (Lippens, Denecker et al. 2005).

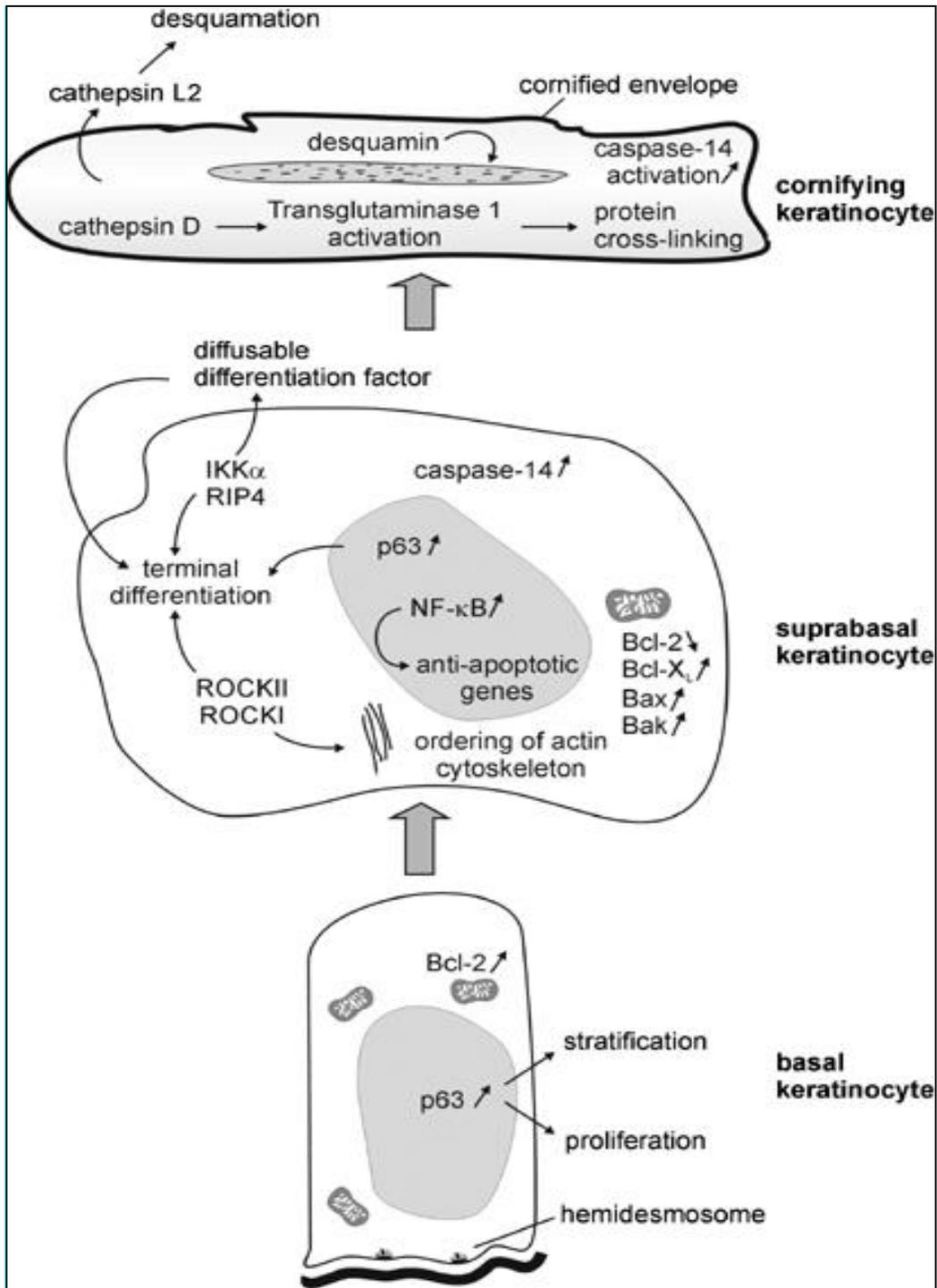


Figura 13. Mecanismos moleculares señalizados en la diferenciación de los queratinocitos basales.

3.2. Independiente de caspasas.

3.2.1. Degeneración Walleriana o degeneración axonal.

Degeneración walleriana (WD) es el conjunto de eventos moleculares y celulares de un programa de auto-destrucción mediante el cual los axones degeneran y la mielina desaparece después de una lesión del nervio; por lo que es un proceso activo, programado y regulado, en lugar de un evento de degeneración pasiva de los axones separados de sus cuerpos celulares, según lo revelado por Coleman (2005).

Augustus Waller en 1850, es quien describe por primera vez éste proceso en el cual, después de la transección de los axones, la porción distal sufre una degeneración progresiva. Los mecanismos moleculares después de la transección del nervio pueden ser compartidos por muchas enfermedades humanas, tales como la lesión traumática cerebral, isquemia cerebral, demencia por VIH, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, y neuropatías periféricas. (Ma et al. 2013).

La degeneración walleriana puede ser debida a una amplia variedad de trastornos metabólicos, tóxicos, hereditarios e inflamatorios. (Finn et al. 2000).

Los axones al ser largos, son los componentes más vulnerables de los circuitos neuronales. Los axones que han perdido la conexión con sus cuerpos celulares no degeneren inmediatamente. Más bien, hay una fase de latencia, que va desde horas a días en los vertebrados y hasta meses en algunos invertebrados, dependiendo del tipo de célula y también de la temperatura (Xiong y Collins 2012). Durante esta fase de retardo, la membrana axonal permanece completamente intacta y continúa con la transmisión sináptica pero con el tiempo las propiedades excitables y conductoras de los axones distales parecen cambiar después de la lesión, (Mishra et al. 2013).

Wang et al. (2012) describen los siguientes eventos moleculares que ocurren en el axón después de la lesión y explican cómo estos eventos orquestan el programa de auto-destrucción axonal:

Fase I: La degeneración axonal aguda.

Degeneración axonal aguda (AAD), se ha observado en los nervios sensoriales *en vivo* (Knöferle et al. 2010). El mecanismo por el cual el Ca^{2+} extracelular conduce a la descomposición del citoesqueleto en AAD es a través del Ca^{2+} dependiente de la activación de la calpaína proteasa de serina-treonina, que es capaz de escindir neurofilamentos axonales y componentes asociados a los microtúbulos tales como la espectrina y la tubulina (Johnson et al. 1991). Sin embargo, la inhibición química de la calpaína retrasa la degeneración (Kerschensteiner et al. 2005), lo que indica que la actividad de la calpaína es el efector principal de AAD.

El propósito de la AAD es que los axones lesionados proximales se pierdan para permitir el nuevo crecimiento de neuritas. Sin embargo, la expresión del transgén *Wlds*, que retrasa la degeneración walleriana, también evita la aparición de AAD, (Kerschensteiner et al. 2005) lo que sugiere que los dos eventos pueden compartir un mecanismo común.

Fase II: Latencia en el axón distal.

Los axones cortados de las neuronas motoras conservan su capacidad para llevar a cabo los potenciales de acción hasta 24 h. después de la lesión *in vivo*, a pesar de esto, la velocidad de conducción va progresivamente en decaimiento (Moldovan et al. 2009).

Wang et al. (2012) mostraron los eventos moleculares como posibles desencadenantes de la degradación axonal.

a. El aumento de calcio intra-axonal.

La lesión del axón perturba el equilibrio homeostático mediante el aumento de Ca^{2+} extracelular y provoca la liberación intracelular de Ca^{2+} mitocondrial y del retículo endoplasmático, lo que supera la capacidad de amortiguación endógena y resulta en el axón un aumento catastrófico de los niveles de Ca^{2+} que contribuyen a la ruptura del citoesqueleto y progresión de la degeneración walleriana.

Para la afluencia de Ca^{2+} extracelular se requiere la **disminución de la actividad de los canales $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPasa}$** , lo cual contribuye a que la degeneración se acelere (Stirling y Stys 2010). Y para la afluencia de calcio intracelular, las mitocondrias liberan Ca^{2+} mediante la apertura del poro de transición de permeabilidad (PTP) cuando los niveles mitocondriales de Ca^{2+} aumentan vertiginosamente (Rasola y Bernardi 2007). Por otra parte, el Ca^{2+} se libera desde el RE a través de rianodina y receptores IP (3) (Nikolaeva et al. 2005), lo que sugiere que el Ca^{2+} pueden ser almacenado y liberado de estos orgánulos endomembranosos en el axón específicamente.

b. Señalización intra-axonal de las señales de muerte/supervivencia de los axones.

Dos mecanismos potenciales pueden ser utilizados paralelamente por la célula para “señalar” la lesión del nervio e iniciar la degeneración axonal.

Por un lado una red de quinasas pueden funcionar como primeros sensores de la lesión axonal (Miller et al. 2009) aunque no está claro cómo la lesión conduce a la activación de estas quinasas, y si el aumento de actividad de la quinasa es suficiente para inducir la degeneración axonal espontánea o abolir la protección del axón mediado por *Wlds*.

Por otra parte, Gilley y Coleman (2010) observaron que la inhibición focal de la traducción de proteínas en el cuerpo celular, pero no en el axón, daba como resultado la degeneración espontánea del axón no lesionado. Esto sugiere que la síntesis de un factor de proteína en el soma y su entrega al axón, en lugar de traducción local axonal, mantiene la viabilidad del axón.

Gilley y Coleman (2010) identifican que *Nmnat2*, una proteína neuronal altamente específica del SNC (Cahoy, Emery et al. 2008), se expresa en los axones y su expresión disminuye rápidamente dentro de las 4 h después de la axotomía o después del bloqueo del transporte axonal. Este tiempo de renovación para la proteína se correlaciona con el período de latencia entre la lesión axonal y la aparición inicial de burbujeo axonal (Beirowski et al. 2004).

Por otra parte, el agotamiento de *Nmnat2*, pero no otras isoformas de la enzima *Nmnat* utilizando RNAsi induce específicamente la degeneración de los axones no lesionados, mientras que la sobreexpresión de *Nmnat2* retrasa la degeneración de los axones de tipo salvaje tras axotomía hasta 48 h (Gilley y Coleman, 2010).

c. Sistema ubiquitina-proteasoma.

Estudios demuestran que el bloqueo de la actividad del sistema ubiquitina-proteasoma (UPS) impide la poda del axón durante el proceso de degeneración (Watts et al. 2003) pues el proteasoma regula el recambio de proteínas y su inhibición explica que se sigan manteniendo los niveles intracelulares de moléculas que promueven la supervivencia axonal. La inhibición de la actividad del proteasoma también interfiere directamente con la degradación de un factor de supervivencia axonal tal como *Nmnat2*. De hecho, se ha demostrado de que *Nmnat2* es dependiente de la actividad del proteasoma pues sus niveles en el axón seccionado siguen siendo altos, cuando la actividad del proteasoma se

bloquea (Gilley y Coleman, 2010). Por lo tanto, la inhibición del proteasoma ayuda a mantener niveles suficientes del factor Somal en el axón para retrasar la aparición de la degeneración del axón.

Fase III: La fragmentación o desintegración granular del citoesqueleto axonal.

Después tiene lugar en el axolema la disintegración granular del citoesqueleto y organulos en el interior. Se degrada el retículo endoplasmático y las mitocondrias se hinchan y eventualmente se desintegran este proceso es dependiente de ubiquitina y proteasas calpaína, y es causado por una afluencia de calcio.

Curiosamente, en las lesiones graves tales como una axotomía la degradación axonal progresa en una dirección próximo-distal, mientras que en las lesiones crónicas los extremos de los axones degeneran desde los extremos sinápticos hacia el cuerpo celular en un patrón retrógrado (Beirowski et al. 2005).

El sistema inmune está implicado en la WD. los anticuerpos tienen funciones específicas en este proceso, entre otras, marcan la mielina para la fagocitosis de los macrófagos y posteriormente pueda haber una regeneración de los axones (Vargas et al. 2010).

Cheng et al. (2011) sugieren que el aumento de la actividad de los macrófagos es dependiente de la señalización de AKT / mTOR media por la degeneración axonal retrógrado en las neuronas dopaminérgicas después de la lesión aguda quimiotóxicas. (Wang et al. 2012).

Estos autores sugieren que la proteína Wld^S, mediado por la actividad de Nmnat aumenta los niveles de NAD⁺ y disminuye la liberación de Ca intra-axonal, preservando así las funciones fisiológicas de la mitocondria a pesar de la lesión axonal por lo que confiere esta proteína Wdl capacidad de amortiguación ofreciendo protección axonal.

También recientemente se ha observado otro mecanismo importante durante WD que es la implicación de un programa de señalización pro-degenerativo axonal, que comprende. dSarm/Sarm1 (Osterloh et al. 2012).

Summers et al. (2014) demuestran que la despolarización mitocondrial desencadena la degeneración axonal y que este proceso no está bloqueado por inhibidores que intervienen en la apoptosis, necroptosis y parthanatos. En lugar de ello, han demostrado que Sarm1 es el factor destructivo axonal y que en ausencia de Sarm1 la muerte celular y la degeneración axonal se bloquean.; lo que pone de relieve el papel central de Sarm1 en una nueva forma de destrucción celular programada denominada sarmoptosis.

3.2.2. Ferroptosis.

Las pequeñas GTPasas de la familia RAS (HRAS, ANR y KRAS) están mutadas en el 30% de todos los cánceres (Vigil et al. 2010). Por lo que es prioritaria la búsqueda de compuestos que sean selectivamente letales para las células tumorales de RAS-mutantes. Yang y Stockwell (2008) identificaron una muerte celular que se producía por una **acumulación dependiente de hierro de las especies reactivas de oxígeno de lípidos (ROS)** y propusieron que esta muerte era inducida por dos pequeñas moléculas estructuralmente no relacionadas, denominadas erastin y RSL3. Estas pequeñas moléculas fueron letales selectivamente para líneas celulares de mutante oncogénico RAS, y se han denominado RAS selectivos letales (RSL).

Dixon et al. (2012) han denominado a esta muerte celular oxidativa de hierro-dependiente como *ferroptosis* y han demostrado que este proceso puede ser iniciado por la inhibición de la absorción de cisteína en las células de RAS mutante oncogénico; han observado que tanto el glutamato como la molécula de erastín utilizada potencialmente

como terapia contra el cáncer para bloquear la muerte excitotóxica de las neuronas patológicas, inhiben la absorción de cisteína por el sistema antiportador cistina/glutamato (sistema de x_c^-), de esta forma las enzimas dependientes de hierro pueden funcionar como parte del mecanismo oxidativo, dándose un vacío en las defensas antioxidantes con un aumento de la producción de ROS de lípidos letales y así la muerte celular oxidativa. Las células cancerosas con niveles aberrantes de hierro pueden sufrir muerte celular ferroptótica cuando la cisteína es limitada. Los altos niveles de hierro han sido reportados en los casos de Alzheimer y Parkinson, por lo tanto la inhibición de esta muerte celular ferroptótica tiene el potencial de proteger al organismo de la neurodegeneración. Dixon et al. (2012) identificaron ferrostatin-1 como un potente inhibidor de ferroptosis el cual se caracteriza por evitar la acumulación de lípidos ROS en el citosol de células cancerosas inducidas por erastín. (Figura 14).

La muerte celular activada por el RSL no tiene las características clásicas de la apoptosis, como son la liberación del citocromo c mitocondrial, la activación de caspasas y la fragmentación de la cromatina (Yang y Stockwell 2008). Tampoco se han encontrado para ferroptosis inducida por erastin genes mitocondriales implicados en la muerte apoptótica y no apoptótica como son BID, BAK1, AIFM1, PPIF, HtrA2, EndoG, PGAM5. Y sí se han identificado genes que codifican proteínas mitocondriales con roles específicos como son RPL8, IREB2, ATP5G3, TTC3, CS y ACSF2. (Pagliarini et al. 2008).

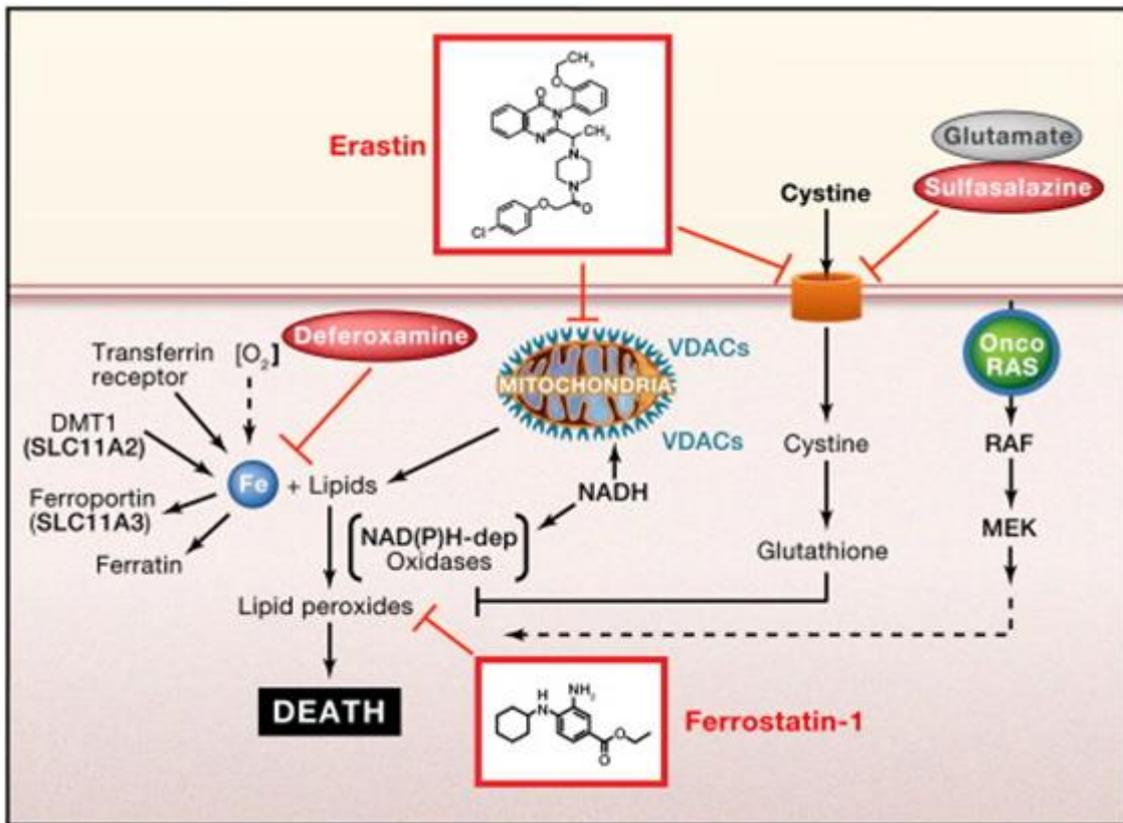


Figura 14. Glutamato y erastin inhiben la absorción de cisteína dando un aumento de la producción de ROS de lípidos letales y por tanto la muerte oxidativa. Ferrostatin-1 inhibe el funcionamiento del mecanismo oxidativo.

Es importante aclarar que en condiciones anóxicas ferroptosis será inactiva. Aun así, erastín o glutamato que impiden la absorción de los aminoácidos esenciales por el sistema L es probable que sean tóxicos para las células. En algunas poblaciones celulares del cerebro, la inhibición de sistema de x_c^- por el glutamato no sólo desencadena la muerte celular oxidativa dependiente de hierro y de ROS de lípidos, sino que también desencadena el aumento de Ca^{2+} , el daño mitocondrial, la producción de ROS mitocondrial y la fragmentación de la cromatina (Yonezawa et al. 1996; Tan et al. 1998). En cambio la ferroptosis inducida en las células cancerosas RSL, tal vez debido a la actividad aumentada de NOX u otras enzimas pro-oxidantes, o de la composición

lipídica de la membrana basal alterada, es suficiente para promover la muerte en ausencia de estas características adicionales. (Dixon et al. 2012).

3.2.3. Paraptosis.

La paraptosis deriva de la preposición griega “*párrafo*”, es decir, al “lado de” o en “relación con” apoptosis Sperandio et al. (2000) describieron por primera vez el término “paraptosis” siendo éste un proceso de muerte celular caracterizado por la inflamación citoplasmática y vacuolización que comienza en el retículo endoplásmico (RE) y las mitocondrias. Las células se hinchan de agua debido a la perturbación de la homeostasis de iones intracelular y en última instancia se produce la lisis osmótica, liberando sustancias etiquetadas como “señales de peligro” (figura 15). Estas señales, como son las proteínas del grupo B-1 (HMGB1), también conocido como amphoretin (Yang et al. 2005), las proteínas de choque térmico (HSP), y diversas proteasas, promueven la inflamación masiva y la estimulación de la inmunidad mediada por células (Hoa et al. 2009). Paraptosis no presenta las características típicas de la apoptosis como son los cuerpos apoptóticos, condensación de la cromatina, fragmentación del ADN, ni rotura del núcleo; tampoco intervienen inhibidores de caspasas z-VAD.fmk, BAF, p53, XIAP, Bcl-XL ni implica la activación de las caspasas, (Wyllie y Golstein 2001).

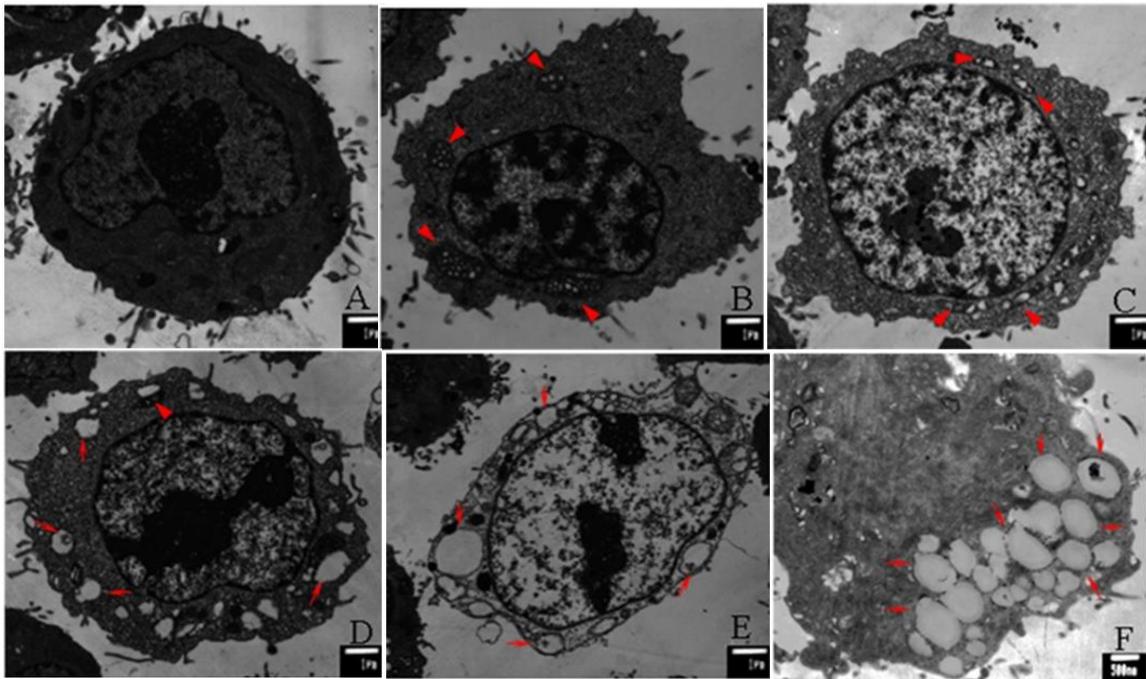


Figura 15. Proceso de paraptosis. Hinchazón de las mitocondrias o ER (puntas de flecha de color rojo) y extensa vacuolización citosólica (flechas rojas). (Zhang JS, 2013).

La vía de ERK no sólo está implicada en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular, se ha descrito que la paraptosis está mediada por las proteínas de la superfamilia de MAPK que son serina / treonina quinasas activadas por mitógenos (Sperandio, Poksay et al. 2004) y puede ser inducida por el miembro de la familia del receptor de TNF TAJ / TROY (Wang et al. 2004), También la paraptosis puede ser inducida por la hiperactivación del receptor del factor-tirosina quinasa de crecimiento tipo I insulina I (IGF-IR) (Seperandio et al. 2000); mientras que Zhang et al. (2010) observaron que paraptosis puede ser inducida a través de la activación de ERK1 / 2 y p38 proteína quinasas en semillas de la uva y en células U87 del glioblastoma humano. Korsnes et al. (2011) han mostrado que la fosforilación de JNK en yesotoxina induce paraptosis en células BC3H1. Y Yumnam et al. (2014) también han comprobado que la

hesperidina induce paraptosis en las células HepG2 a través de la fosforilación de ERK1 / 2 de la proteína quinasa.

Paraptosis puede ser inhibida por AIP1/Alix, una proteína de interacción relacionada con la muerte por unión al calcio de células ALG-2 (Sperandio et al. 2004); en el primer análisis proteómico de paraptosis realizado por Sperandio et al. (2010), se identificó la proteína de unión a fosfatidiletanolamina (PEBP1) como un inhibidor de paraptosis y prohibitina como un inductor de paraptosis. Además observaron alteraciones en la expresión génica principalmente en las proteínas que se producen en el citoesqueleto, proteínas de señal de transducción, proteínas mitocondriales, y algunas proteínas metabólicas. Por lo que este tipo de muerte celular es diferente de la apoptosis (Broker et al. 2005) y demuestra ser un proceso programado ya que requiere la transcripción y la traducción del ARN y la síntesis de proteínas, (Bredensen et al. 2006).

3.2.4. Entosis.

En 2007, se descubrió un nuevo tipo de muerte celular denominado “entosis” del griego *entos* ("dentro" o “en”) en las células epiteliales mamarias que se han desprendido de la matriz extracelular (ECM) (Overholtzer et al. 2007; Yang y Li 2012).

Este fenómeno celular es del tipo de los denominados por los patólogos “célula- célula”, hace referencia a una célula viva, célula efectora, que entra en otra célula, célula diana, (Lewis 1925). Estas imágenes fueron descritas clásicamente de preparaciones de tejidos alterados por diferentes enfermedades, siendo distinguidas fácilmente de la fagocitosis ya que la célula que se internaliza en otra célula, no exhibía los marcadores característicos de la apoptosis tanto a nivel morfológico, no hay cuerpos

apoptóticos; como a nivel bioquímico, no exponen restos de fosfatidilserina en la cara externa de su membrana plasmática, señal de “comemé”.

Las células que se internalizan (figura 16), parasitan e invaden a la célula huésped llegando incluso a dividirse (Mailleux et al. 2008), durante un período de 20 horas. Algunas células internalizadas son capaces de escapar (~ 20%), pero la mayoría de las células mueren (~ 50%). ¿Cómo mueren?, LAMP1, una proteína de la membrana lisosomal, se localiza alrededor de la célula que muere degradándola, lo que sugiere la participación lisosomal sin implicación de caspasas. (Florey et al. 2009).

El proceso de adhesión requiere cadherina para establecer el contacto celular, es un proceso interactivo que requiere la señalización de Rho-ROCK funcional por parte de la célula invasora y está basado en la fuerza contráctil de miosina por parte de la célula receptora (Overholtzer et al. 2007; Yang y Li 2012).

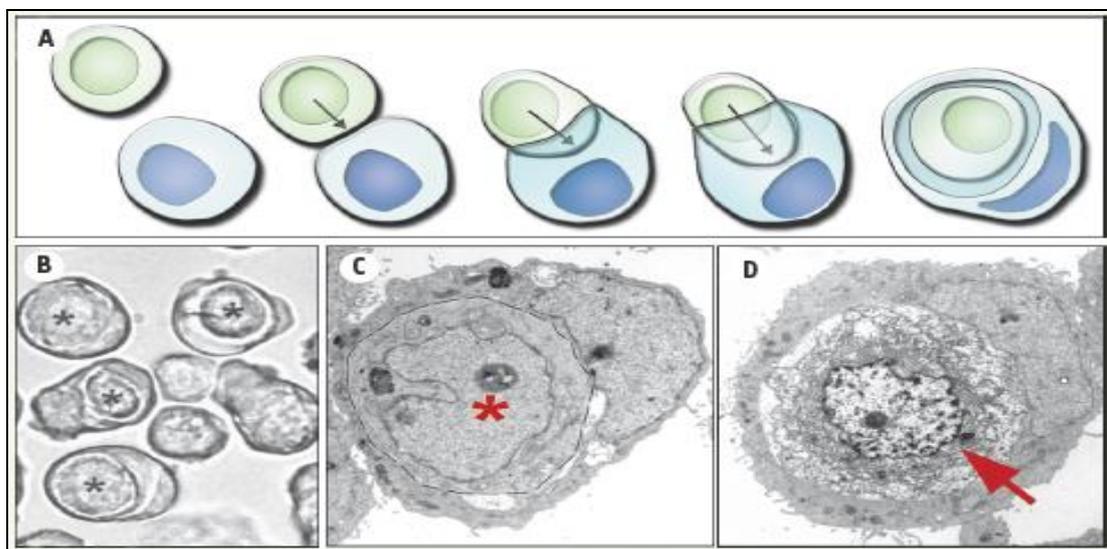


Figura 16. Proceso de entosis. (A) Una célula (en verde) invade activamente (flechas) a otra celda (azul) y queda encapsulada en la misma. (B y C) Las células señalizadas con asterisco están vivas. (D) La célula internalizada será degradada (flecha roja) por la célula huésped, o se dividirá o bien se escapará. (Mailleux, Krajcovic et al. 2008).

Recientemente se ha descubierto que la quinasa Aurora A regula la dinámica de los microtúbulos en entosis y resulta ser esencial en este proceso, ya que modula dinámicamente la interacción de TIP150 y MCAK a través de la fosforilación / desfosforilación de la despolimerasa microtúbulos MCAK. Si interactúa y fosforila la MCAK N-terminal se suprime la interacción MCAK-TIP150 y TIP150 ejerce su actividad hiperestabilizando la rigidez de las células. MCAK no fosforilable exhibe mayor actividad despolimerasa de microtúbulos que se traduce en la desestabilización de la rigidez de las células. La perturbación de la rigidez de células por hiperestabilización de microtúbulos o desestabilización de microtúbulos es aprovechado para la progresión de entosis. Figura 17. (Xia et al. 2014).

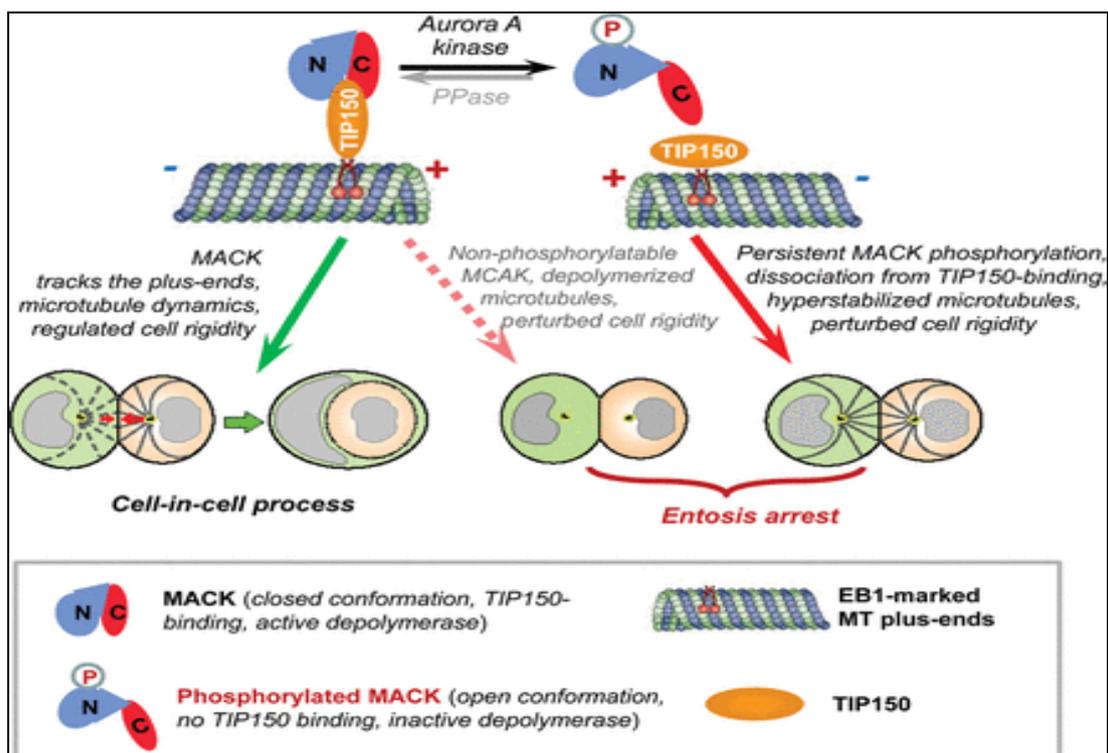


Figura 17. Aurora A regula la dinámica de los microtúbulos en entosis a través de la fosforilación y desfosforilación de MCAK.

La entosis favorece la anuploidía tumoral ya que las células internalizadas interrumpen la citocinesis de sus huéspedes, interfieren en la división celular dando lugar a células binucleadas, con más de dos copias de cada cromosoma, (Krajcovic et al. 2011), se pueden dividir de nuevo y dar lugar a células hijas poliploides (figura 18), un factor común en la progresión de tumores (Krajcovic et al. 2012).

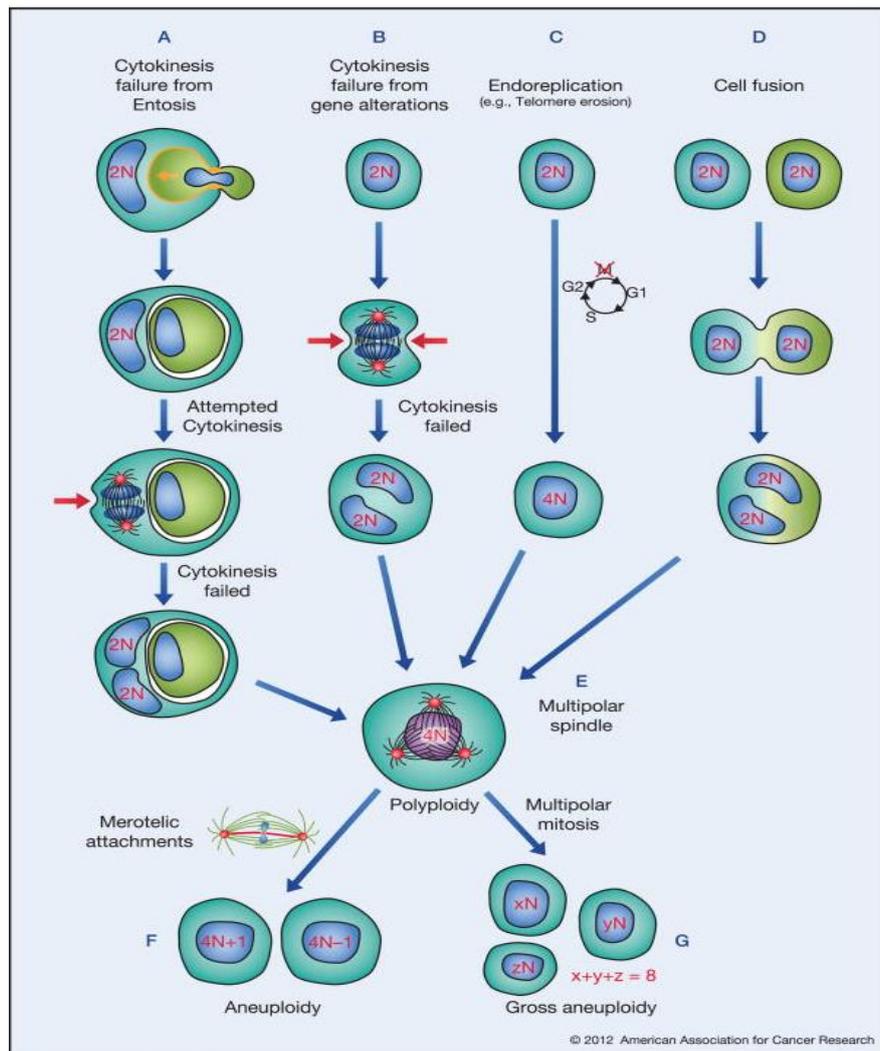


Figura 18. La citocinesis fracasa debido a la desregulación de genes (B), endoreplicación (C) y la fusión de células (D). En (A), entosis requiere uniones mediadas por E-cadherina, la captación celular está regulada por la actividad de Rho y Rho-cinasa (flecha naranja). Las flechas rojas indican que el surco de división es asimétrico en presencia de una célula internalizada (A). En las células binucleadas o tetraploides el huso mitótico es multipolar debido al aumento del número del centrosoma (E). Divisiones posteriores dan lugar a aneuploidías (F) y (G). (Krajcovic et al. 2012).

3.2.5. Methuosis.

Esta muerte celular fue descrita por Overmeyer et al. (2008). Methuosis viene del griego *methuo* “beber hasta la intoxicación”. Es una forma de muerte celular provocada por alteraciones en el tráfico de endosomas independiente de clatrina. Los estímulos excesivos pueden inducir a la absorción y a la acumulación citoplasmática de pequeñas burbujas que se funden gradualmente en vacuolas gigantes llenas de líquido derivadas de macropinosomas, interfiriendo en la actividad metabólica (disminución en el potencial de la membrana mitocondrial y los niveles de ATP), provocando la ruptura de la membrana y la muerte de la célula. (Cai et al. 2013; Maltese y Overmeyer 2014).

Las características morfológicas y mecanismos que definen methuosis en los estudios realizados por Maltese y Overmeyer (2014) con células del glioblastoma (GBM) inducidas con Ras activado o tratadas con *chalconas* a base de indol (Overmeyer et al. 2011), son los siguientes:

- La principal característica es la macropinocitosis, un proceso de endocitosis clathrin independiente por el cual las células de mamíferos internalizan líquido extracelular, nutrientes y proteínas en vesículas (macropinosomas) generado a partir de las protuberancias de la membrana plasmática denominada lamelipodios o volantes (figura 19). (Swanson y Watts 1995; Maltese y Overmeyer 2014).
- La vacuolización extrema acumulada en el citoplasma es causada por el tráfico disfuncional de los macropinosomas y/o los endosomas no revestidos de clatrina, que carecen de las moléculas clave requeridas para fusionarse con los lisosomas.

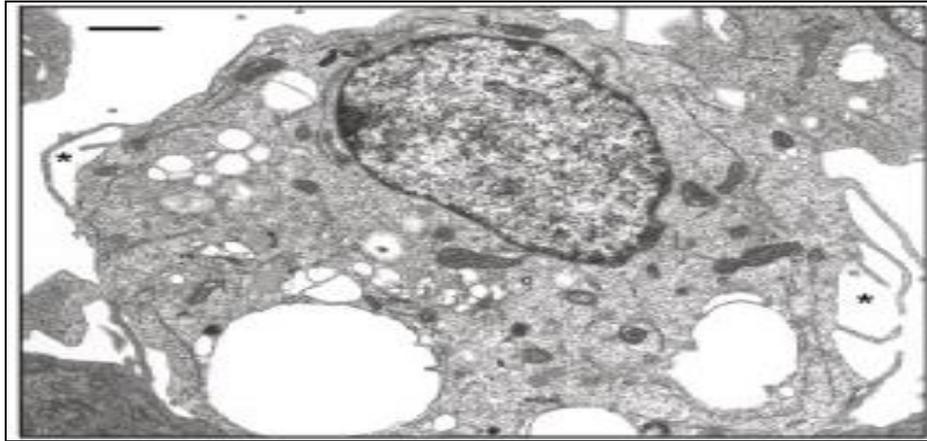


Figura 19. Los asteriscos muestran los macropinosomas generados a partir de las proyecciones de la membrana lamelipodial. Forman grandes vacuolas llenas de líquido.

- Los macropinosomas anormales sufren fusión homotípica (figura 20) y adquieren rápidamente marcadores finales característicos de endosomas tardíos (por ejemplo, LAMPARA1 y Rab7), pero en contraste con los endosomas tardíos funcionales, las vacuolas no secuestran marcadores acidotrópicos tales como la acridina naranja y LysoTracker. Esto ayuda a distinguir la methuosis de la hinchazón lisosomal o endosomal inducida por bases débiles o toxinas bacterianas.

- La methuosis se asemeja a la necrosis y no a la apoptosis, en la medida en que hay una pérdida de la capacidad metabólica, las células se hinchan y no se encogen, la formación de ampollas en la membrana plasmática está ausente, y la condensación de la cromatina y la fragmentación nuclear no se producen antes de la lisis celular.

- La diferencia con la muerte celular por autofagia, es que en la autofagia se dan los autofagosomas caracterizados por ser de una doble membrana mientras que en methuosis las vacuolas inducidas por Ras no están limitadas por una doble membrana y no secuestran orgánulos o citoplasma. Por otra parte, no son ácidas y no contienen la proteína de membrana autofagosomal LC3-II. (Overmeyer et al. 2008).

- Las caspasas que inhiben apoptosis, necrostatin que inhibe necroptosis o la supresión de los genes que inhiben la autofagia, no son inhibidores válidos para methuosis ya que no protegen a la célula de este tipo de la muerte celular (Maltese y Overmeyer 2014).

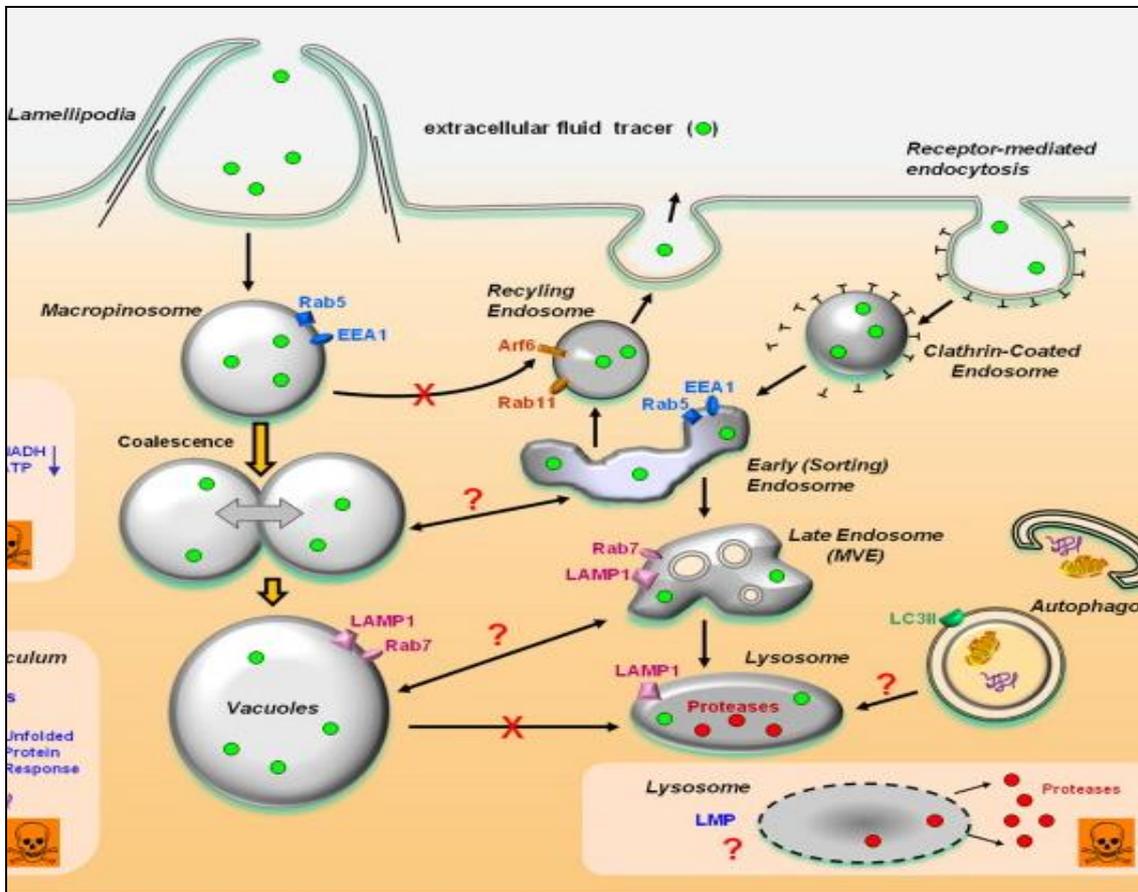


Figura 20. Vacuolización causada por el tráfico disfuncional de los macropinosomas y los endosomas no revestidos de clatrina. (Maltese y Overmeyer 2014).

3.2.6. ETosis.

El término ETosis se describe para el proceso de muerte celular que conlleva la formación de trampas extracelulares (ETs) compuestas de un esqueleto de ADN asociado con histonas y proteínas citoplasmáticas granulares antimicrobianas que juntos forman una malla extracelular que atrapa y mata a los microorganismos (Radic y Kaplan 2013). Aunque las trampas extracelulares fueron descubiertas originalmente en

neutrófilos por Brinkmann et al. (2004), también se ha visto este mecanismo de muerte celular en otras células granulocíticas, tales como eosinófilos, mastocitos y macrófagos, por lo que esta forma de muerte celular fue rebautizada como ETosis, utilizando NETosis específicamente cuando estas ETs son producidas por los neutrófilos y denominado EETosis si las trampas extracelulares son producidas por eosinófilos. (Guiamaraes- Costa et al. 2012).

3.2.6.1. *NETosis.*

Los neutrófilos fagocitan a los microbios en los fagosomas que se fusionan rápidamente con los gránulos creando un ambiente inhóspito, pero también pueden matar a los patógenos extracelularmente por la liberación de trampas extracelulares (figura 21). (Brinkmann et al 2004; Brinkmann y Zychlinsky 2012).

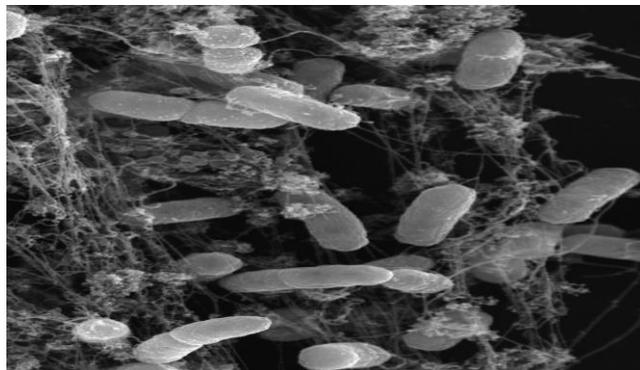


Figura 21. Bacterias atrapadas en las redes (Brinkmann y Zychlinsky 2012).

Las proteínas granulares bactericidas son altamente eficientes con un daño mínimo al tejido circundante (Brinkmann, Reichard et al. 2004). La capacidad de captura de la trampa extracelular de neutrófilos (NET) es muy amplia, se extiende desde el atrapamiento de protozoos, bacterias, virus, hasta parásitos eucariotas multicelulares;

también se ha comprobado que los microbios pueden emplear estrategias para evitar la “trampa”. (Hahn et al. 2013).

Los neutrófilos tienen dos características morfológicas distintivas: la forma de su núcleo y sus gránulos (figura 22). El núcleo de los neutrófilos es polimorfo, consta de 2 a 5 lóbulos conectados por delgados puentes. Los gránulos son vesículas especializadas que contienen una carga específica, incluyendo muchas moléculas tóxicas. Dependiendo de su contenido, los gránulos se clasifican canónicamente en cuatro grupos: primarios o azurófilos, secundarias o específicas, y terciarias o gelatinosa, así como vesículas secretoras. Los eosinófilos, basófilos y mastocitos también tienen gránulos, y junto con los neutrófilos forman la familia de "granulocitos". (Brinkmann y Zychlinsky 2012).

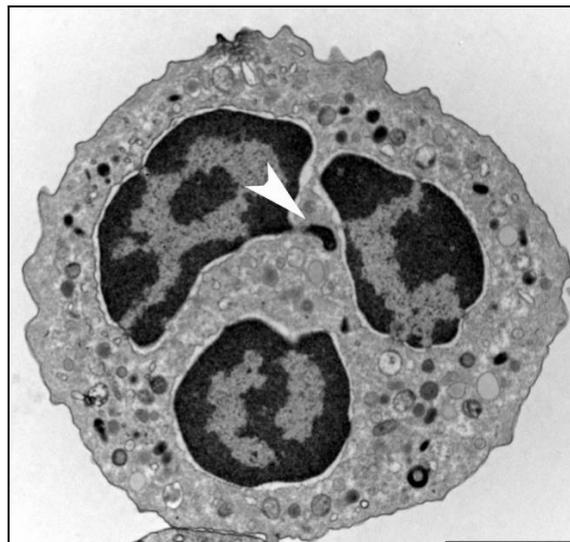


Figura 22. Morfología de los neutrófilos. La heterocromatina muy condensada (oscuro) está claramente marginada hasta el borde del núcleo, sólo interrumpido por áreas eucromáticas cerca de los poros nucleares. (Brinkmann y Zychlinsky 2012).

Esta muerte celular se puede describir en base a las siguientes observaciones realizadas por Brinkmann y Zychlinsky (2013).

- En primer lugar, después de la activación, los neutrófilos se aplanan y se adhieren al sustrato (figura 23) y se visualizan múltiples vacuolas citoplasmáticas.
- En segundo lugar, la distinción entre eucromatina y heterocromatina se pierde, así como sus lobulaciones nucleares características y se forma un espacio entre la membrana nuclear interna y externa. Al mismo tiempo los gránulos se desintegran.
- En tercer lugar, los núcleos aumentan su tamaño y pasan a ocupar la mayor parte del citoplasma, la envoltura nuclear se desagrega en vesículas y el nucleoplasma y el citoplasma se mezclan formando una masa homogénea.
- Todo este proceso se lleva a cabo mientras que la membrana citoplasmática permanece ilesa.
- En la última etapa, los neutrófilos mueren cuando se extruye o se libera el material nuclear formando trampas extracelulares (ETs) y expresan indicadores de muerte celular, tales como la fosfatidilserina.

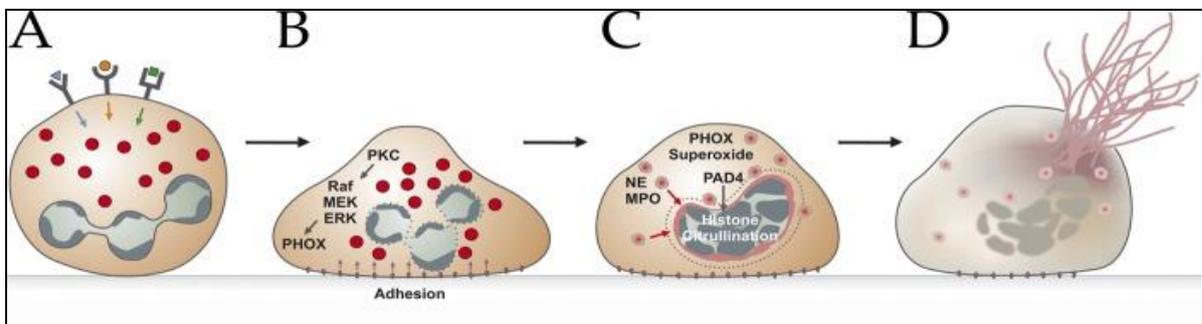


Figura 23. Representación esquemática de la vía NETosis. (Brinkmann y Zychlinsky 2012; 2013)

NETosis parece ser un proceso totalmente independiente de las caspasas y ciertas quinasas tales como RIP-1 y no se ve afectada por el inhibidor de caspasa zVAD-FMK (Remijsen et al. 2011). No se asocia con la fragmentación del ADN o con la exposición de la fosfatidilserina (PS) en el exterior de la membrana celular. La falta de PS impide

la eliminación de éstas células por las células fagocíticas, como los macrófagos. Otra característica que distingue netosis de otras muertes celulares es el hecho de que existe fragmentación tanto de la membrana nuclear como de las membranas granulares.

La formación NET requiere dos eventos bioquímicos:

- En primer lugar la producción de ROS.

En los neutrófilos, ROS producido por NADPH oxidasa ha sido considerado capaz de inactivar la función de las caspasas lo que conduce a la obstrucción de la vía de la muerte celular apoptótica (Hampton et al. 2002) sin embargo, la actividad de la NADPH oxidasa es necesaria pero no es suficiente para desencadenar este proceso. Así, el aumento intracelular de los niveles de Ca^{2+} induce la actividad PAD4 que lleva a su vez a la activación de la citrulinación de la histona H3 (figura 24) siendo, este acontecimiento molecular, clave en la formación de ET. (Goldmann y Medina 2013).

- El segundo proceso es la descondensación de la cromatina:

La elastasa de neutrófilos almacenada en los gránulos azurófilos se transloca al núcleo después de la activación de neutrófilos y degrada en especial las histonas H4, los cambios nucleares y la descondensación de la cromatina son directamente proporcionales al nivel de la degradación H4. Otro paso importante en este proceso de descondensación es la citrullinación de histonas a través de la arginina deiminasa peptidil 4 (PAD4). El proceso puede ser desencadenado por una serie de estímulos incluyendo, PMA, LPS, C5a + GM-CSF, IFN α / γ . LPS, bacterias, y virus. IL-8 también es capaz de desencadenar la liberación de NET por la interacción con el receptor de CXCL2 / 8 y la inducción de H3 citrullinación a través de la activación PAD4 a través de las quinasas Src. La mayoría de las vías convergen en la activación de la enzima NADPH oxidasa. Esta enzima está altamente activada por PMA y péptidos

formilados. La inducción del receptor de fMLP conduce a una activación masiva de la proteína quinasa C (PKC) y a la activación de NADPH oxidasa. Por otro lado, fMLP no induce NETosis, el fMLP induce la señalización en cascada de PI3K, Akt y la activación de mTOR, que es capaz de inhibir la autofagia y de este modo prevenir NETosis. La actividad de la NADPH oxidasa en la producción de ROS y citrullination H3 son insuficientes para mediar el colapso de la membrana nuclear. Sin embargo ROS (que son suficientes para inducir la consiguiente citrullination la histona H3) en combinación con la autofagia inducida conduce a la descondensación de la cromatina y a el colapso nuclear y evita que se lleve a cabo la actividad de las caspasas ejecutoras (figura 24). La desintegración de la membrana nuclear y la adsorción de proteínas granulares antimicrobianas en la red de la cromatina descondensada es el paso final de NETosis que precede a la liberación de la ET en el medio circundante después de la rotura de la membrana plasmática (Goldmann y Medina 2013).

Experimentalmente, a través del mimetismo molecular se puede inducir o detener la NETosis con el fin de controlar las infecciones extracelulares y limitar el daño colateral del tejido. En circunstancias especiales, tales como sepsis y algunas enfermedades autoinmunes, la formación excesiva o degradación deficiente de esta vía de muerte celular puede conducir a daños en los órganos y a la perpetuación de la respuesta autoinmune. (Darrah y Andrade 2013; Radic y Kaplan 2013).

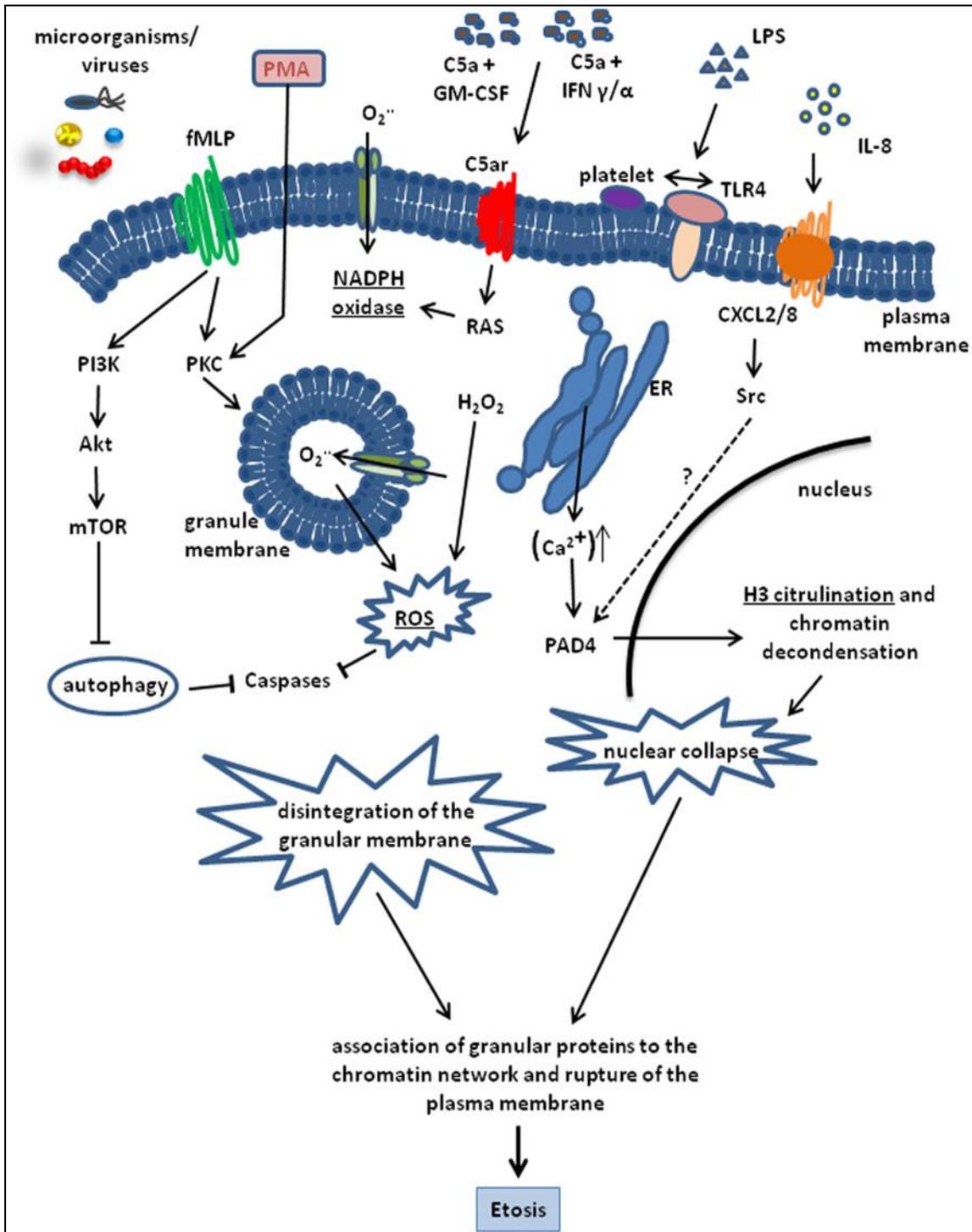


Figura 24. La formación NET requiere dos eventos bioquímicos: la producción de ROS y la descondensación de la cromatina.

3.2.6.2. *EETosis*.

El proceso de Eetosis en eosinófilos es similar a la de los neutrófilos (Brinkmann 2012), pero difiere notablemente en que los gránulos de los neutrófilos se asocian intracelularmente con el ADN nuclear antes de la ruptura de la membrana citoplasmática y posteriormente siguen unidos al ADN extracelular; en cambio, los gránulos de los eosinófilos se liberan al medio extracelular a través de exocitosis, degranulación poco a poco, o desgranulación citolítica (figura 25), por lo que en la citolisis las estructuras de los gránulos no sufren degradación y conservan la mayor parte de sus proteínas o sus propiedades citotóxicas las cuales pueden secretar en respuesta de defensa. Así pues, el ADN nuclear de redes extracelulares de histonas y gránulos libres, ambos pueden ejercer actividades biológicas de eosinófilos post mortem. (Ueki et al. 2013).

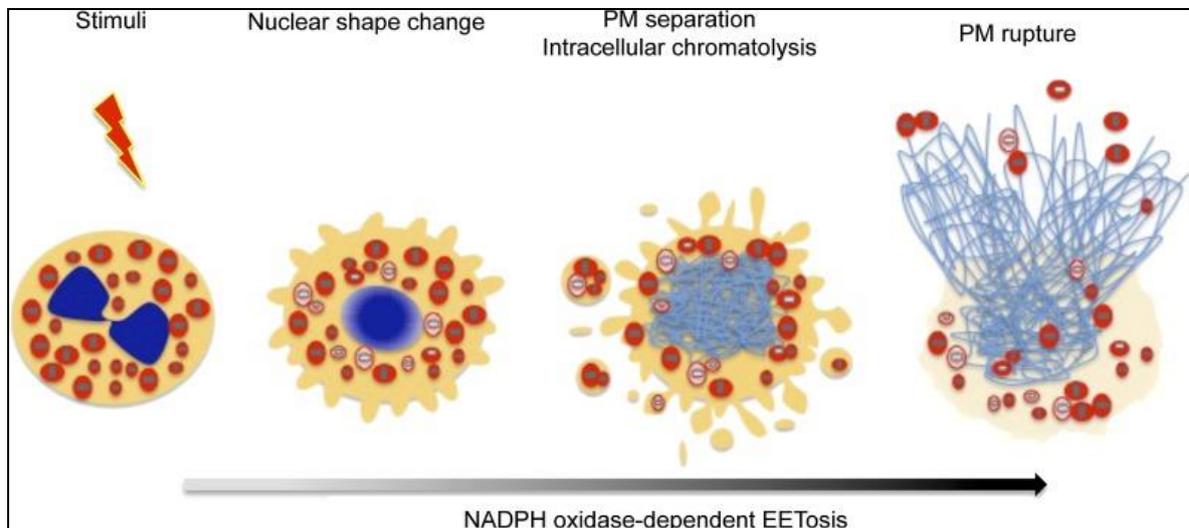


Figura 25. EETosis induce la liberación de gránulos intactos a través de gemación y la lisis celular. La activación de NADPH oxidasa conduce a la citolisis, seguido por la pérdida de los núcleos bilobulados en un sólo núcleo; después se desintegran y forman redes de ADN. Por último, la membrana plasmática “rompe” liberando tanto la cromatina como los gránulos libres con capacidad secretora. (Ueki et al. 2013).

4. MUERTE CELULAR ACCIDENTAL.

4.1. Oncosis.

El término oncosis derivado de la palabra griega *onkos* que significa “hinchazón”, fue propuesto en 1910 por von Reckling-hausen para describir la muerte celular con hinchazón. Las células pueden morir de forma accidental por causas externas produciéndose la muerte por la isquemia aguda, es decir, oncosis. (Majno y Joris 1995). Según el Comité de Nomenclatura de la muerte celular, (Kroemer et al. 2009) el término de oncosis es utilizado exclusivamente para referirse al proceso fisiológico de aumento del volumen celular, por lo que la muerte necrótica es el resultado de oncosis. (Kroemer et al. 2009). Así pues, tanto “Necrosis accidental” como “Necroptosis” tienen en común el proceso de "oncosis" caracterizado por la afluencia de Na^+ que es el responsable del aumento del volumen celular; este proceso fisiológico da lugar a las características de la necrosis que son la formación de ampollas en la membrana y su ruptura. (Simard et al. 2012).

Se ha demostrado tanto *in vivo* como *in vitro* que la entrada de sodio puede ser aumentada mediante la apertura del canal de catión monovalente no selectivo, como es el receptor de potencial transitorio melastatina 4 (TRPM4). En condiciones fisiológicas normales la activación de (TRPM4) promueve la afluencia de Na^+ y la despolarización celular pero en condiciones patológicas, los dos principales reguladores de TRPM4: ATP intracelular y Ca^{2+} (Liman 2007; Guinamard et al. 2011), son alterados a la vez en la dirección que provoca la apertura del canal TRPM4. Además, un aumento de Ca^{2+} intracelular lleva a una mayor despolarización de la membrana mitocondrial interna y a una disminución de la producción de ATP intracelular (Liu y Schnellmann 2003; Liu et al. 2004).

Por lo tanto, la activación incontrolada de TRPM4 juega un papel crucial como verdugo en el proceso de oncosis, conduce a una sobrecarga de Na^+ , al aumento del volumen celular, a la formación de ampollas y a la ruptura de la membrana celular, constituyendo este último el final irreversible de la necrosis. (Simard et al. 2012).

4.2. Necrosis.

La palabra necrosis proviene del griego *Nekrós* que significa “cadáver”, es la muerte celular causada por importantes perturbaciones en el entorno tal como anoxia (Herman et al. 1998) o condiciones físicas muy duras como congelación / descongelación, etc. Los cambios morfológicos que conlleva una muerte necrótica son: la inflamación celular y de orgánulos (oncosis), picnosis, pérdida de gradientes iónicos, aumento de la permeabilidad con la pérdida de integridad de la membrana celular, y liberación de los contenidos intracelulares (Kerr et al. 1972; Tait y Green 2008; Galluzi et al. 2011). *In vivo*, las células necróticas no se fragmentan en cuerpos apoptóticos, ni sus núcleos pueden acumularse en los tejidos necróticos; la muerte celular necrótica normalmente induce la inflamación, mientras que la muerte celular apoptótica no. (Proskuryako y Gabi 2010).

La "Necrosis accidental" se distingue de necrosis regulada o “Necroptosis” por la ausencia de señalización de los receptores de muerte TNFR-1 o FAS (Simard et al. 2012); pero una característica típica de la necrosis tanto accidental como regulada es la depleción de ATP (Pivovarova y Andrews 2010; Kinnally et al. 2011; Rasola y Bernardi 2011). La inhibición de la producción de ATP se produce por el aumento de los niveles de Ca^{2+} intracelular que causan una sobrecarga de Ca^{2+} mitocondrial que conduce a la despolarización irreversible de la membrana mitocondrial interna, a la

hinchazón que rompe la membrana mitocondrial externa, y a la liberación de las proteínas intermembrana (figura 26). Dando lugar a la muerte celular independiente de caspasas (CICD).

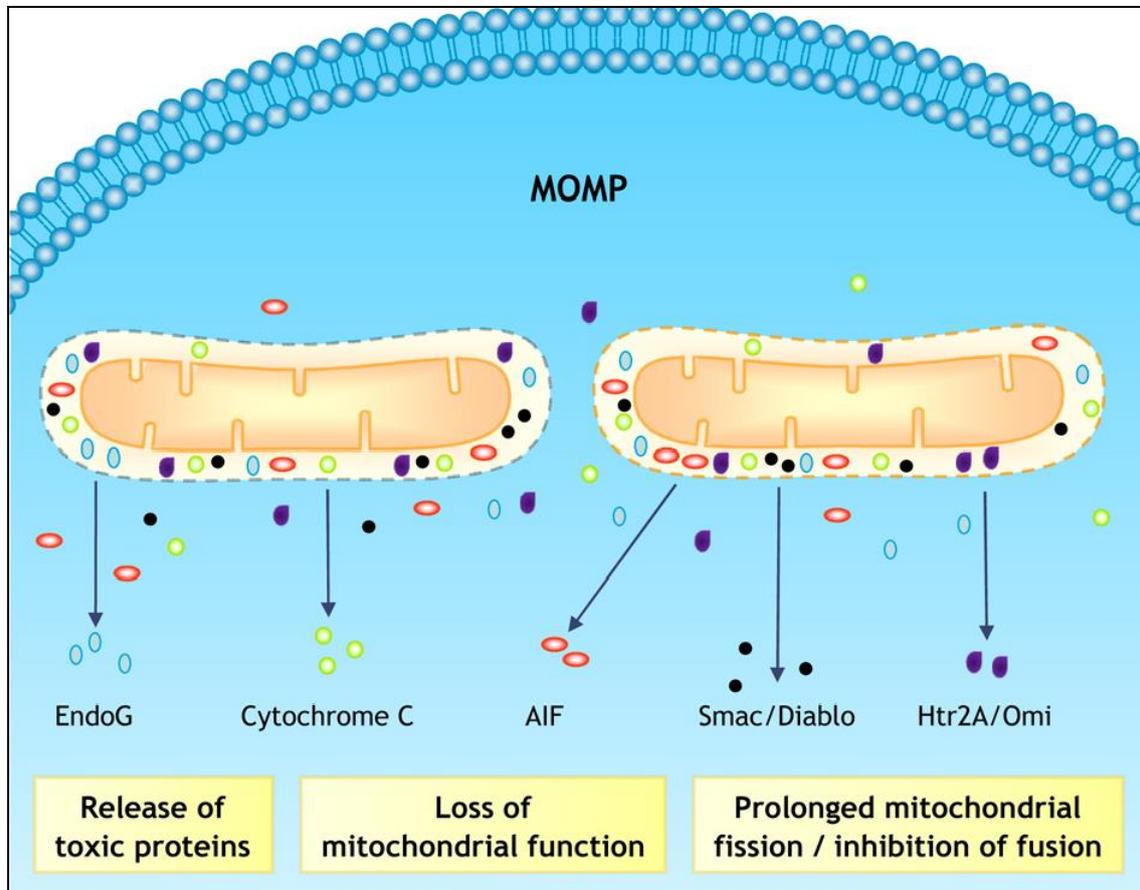


Figura 26. Liberación de las proteínas mitocondriales intermembrana debido a la depleción del ATP. Provocando la muerte celular independiente de caspasas (CICD).

El agotamiento de ATP tiene dos efectos:

1. Sobre la estructura y la función del citoesqueleto. Se debilitan las interacciones entre membrana y citoesqueleto (Molitoris et al. 1996; Chen et al. 2001; Chen y Wagner 2001) debido principalmente a la fragmentación de la actina (F-actina) (White, Gu et al. 2002) y a las alteraciones de las proteínas de membrana-citoesqueleto como son

espectrina, anquirina, ezrina, miosina-1 β y otros (Wagner y Molitoris 1997; Rubtsov y Lopina 2000; Neisch y Fehon 2011).

2. Sobre la presión intracelular, durante el agotamiento de ATP se expande el volumen celular (oncosis) y se inicia la formación de ampollas en la membrana culminando con la ruptura de la membrana celular. (Doctor et al. 1997; Simard et al. 2012).

5. CONCLUSIONES.

1. Clasificar los procesos de muerte celular es algo complejo ya que según qué aspectos se analicen varía mucho su agrupación. En este trabajo se ha visto que todas las muertes están programadas genéticamente y a su vez reguladas pues se conocen qué mecanismos moleculares las inducen e inhiben, a excepción de *Oncosis* y *Necrosis* que son muertes accidentales producidas por causas externas.

Aunque se han clasificado *Apoptosis*, *Necroptosis*, *Autofagia* y *Cornificación* como muertes celulares programadas genéticamente, también se las puede incluir dentro de las muertes celulares reguladas ya que inhiben su muerte citados en el orden correspondiente: Z-VAD-fmk, necrostatín-1, ARNsi 3-metiladenina vs ATG5, beclin-1 y TRAIL.

2. La muerte celular se produce por numerosas causas, tales como una respuesta de inmunidad contra patógenos, como son: *Necroptosis*, *Pyroptosis*, *Emperitosis* y las variantes de *Etosis* (*Netosis* y *Eetosis*). Otras muertes celulares se producen por irregularidades, como por ejemplo: *Anoikis*, causada por la separación de la matriz extracelular (EMC). *Catástrofe Mitótica*, producida por la entrada prematura en mitosis cuando existe daño en el ADN sin dar tiempo a su reparación. *Parthanatos* se da cuando hay una sobreexpresión de poli (ADP-ribosa) polimerasa 1, (PARP1). *Ferroptosis* se produce por una acumulación excesiva de hierro dependiente en las especies reactivas de oxígeno (ROS). *Methuosis* es causada por una disfunción en el tráfico de macropinosomas y *Paraptosis* producida por la hinchazón de las mitocondrias y una extensa vacuolización en el citoplasma. En cambio, hay muertes celulares como son la *Apoptosis extrínseca* e *intrínseca*, la *Cornificación* y la *Degeneración Walleriana* que parecen formar parte del proceso final y natural de la vida de una célula. Algunas

muerres se producen como una forma de supervivencia celular como son: la *Autofagia* en respuesta al estrés oxidativo y/o del hambre y *Entosis* que es un caso de parasitismo. Por último, como ya se ha dicho anteriormente, *Oncosis* y *Necrosis* son muertes celulares pasivas causadas por accidentes externos.

3. Hay muertes celulares que requieren las mismas caspasas verdugo como son la caspasa-2, -3, -6 y -7; éstas muertes son: *Apoptosis*, *Catástrofe Mitótica*, *Emperitosis*, *Methuosis*, *Parthanatos* y en el caso de *Necroptosis* varia. Otras muertes celulares requieren sólo de caspasas inflamatorias como son la caspasa-1, -11 y -14, estas son: *Pyroptosis* y *Cornificación*. Y por último, hay muertes celulares que no requieren de caspasas, como son: *Autofagia*, *Degeneración Walleriana*, *Paraptosis*, *Entosis*, *Etosis*, *Ferroptosis*, *Oncosis* y *Necrosis*.

4. Las muertes celulares que desencadenan una muerte parecida a la *Necrosis* provocando inflamación en el tejido circundante por verter su contenido citoplasmático al medio extracelular son: *Necroptosis*, *Autofagia*, *Paraptosis*, *Methuosis*, *Pyroptosis* y probablemente también *Etosis*.

El conocimiento de los factores que desencadenan la muerte celular, ofrece las bases para el diseño de nuevos tratamientos farmacológicos que sirvan para curar o al menos mejorar el curso de algunas enfermedades.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Andrabi, S.A., Dawson, T.M., and Dawson, V.L. 2008. Mitochondrial and nuclear cross talk in cell death: parthanatos. *Ann N Y Acad Sci* **1147:233-41.**: 10.1196/annals.1427.1014.
- Andrabi, S.A., Kim, N.S., Yu, S.W., Wang, H., Koh, D.W., Sasaki, M., Klaus, J.A., Otsuka, T., Zhang, Z., Koehler, R.C., et al. 2006. Poly(ADP-ribose) (PAR) polymer is a death signal. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**: 18308-18313.
- Anvekar, R.A., Ascioffa, J.J., Missert, D.J., and Chipuk, J.E. 2011. Born to be alive: a role for the BCL-2 family in melanoma tumor cell survival, apoptosis, and treatment. *Front* **1(34)**. fonc.2011.00034.
- Beirowski, B., Berek, L., Adalbert, R., Wagner, D., Grumme, D.S., Addicks, K., Ribchester, R.R., and Coleman, M.P. 2004. Quantitative and qualitative analysis of Wallerian degeneration using restricted axonal labelling in YFP-H mice. *J Neurosci Methods* **134**: 23-35.
- Beirowski, B., Adalbert, R., Wagner, D., Grumme, D.S., Addicks, K., Ribchester, R.R., and Coleman, M.P. 2005. The progressive nature of Wallerian degeneration in wild-type and slow Wallerian degeneration (Wlds) nerves. *BMC Neurosci* **6**: 6.
- Boada-Romero, E., Letek, M., Fleischer, A., Pallauf, K., Ramon-Barros, C., and Pimentel-Muinos, F.X. 2013. TMEM59 defines a novel ATG16L1-binding motif that promotes local activation of LC3. *EMBO J* **32**: 566-582.
- Bortoluci, K.R., and Medzhitov, R. 2010. Control of infection by pyroptosis and autophagy: role of TLR and NLR. *Cell Mol Life Sci* **67**: 1643-1651.
- Botchkarev, V.A., Gdula, M.R., Mardaryev, A.N., Sharov, A.A., and Fessing, M.Y. 2012. Epigenetic regulation of gene expression in keratinocytes. *J Invest Dermatol* **132**: 2505-2521.
- Bredesen, D.E., Rao, R.V., and Mehlen, P. 2006. Cell death in the nervous system. *Nature* **443**: 796-802.

- Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D.S., Weinrauch, Y., and Zychlinsky, A. 2004. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* **303**: 1532-1535.
- Brinkmann, V., and Zychlinsky, A. 2012. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J Cell Biol* **198**: 773-783.
- Brinkmann, V., and Zychlinsky, A. 2013. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J Cell Biol* **198**: 773-783.
- Broker, L.E., Kruyt, F.A., and Giaccone, G. 2005. Cell death independent of caspases: a review. *Clin Cancer Res* **11**: 3155-3162.
- Broz, P., Newton, K., Lamkanfi, M., Mariathasan, S., Dixit, V.M., and Monack, D.M. 2010. Redundant roles for inflammasome receptors NLRP3 and NLRC4 in host defense against Salmonella. *J Exp Med* **207**: 1745-1755.
- Bruce, A., Johnson A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., y Walter, P. 2010. Biología Molecular de la célula. Capítulo 18: Apoptosis. Ediciones Omega. Barcelona.
- Bucher, N., and Britten, C.D. 2008. G2 checkpoint abrogation and checkpoint kinase-1 targeting in the treatment of cancer. *Br J Cancer* **98**: 523-528.
- Cahoy, J.D., Emery, B., Kaushal, A., Foo, L.C., Zamanian, J.L., Christopherson, K.S., Xing, Y., Lubischer, J.L., Krieg, P.A., Krupenko, S.A., et al. 2008. A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function. *J Neurosci* **28**: 264-278.
- Cai, H., Liu, J., Fan, Q., and Li, X. 2013. [Methuosis: a novel type of cell death]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* **33**: 1844-1847.
- Candi, E., Schmidt, R., and Melino, G. 2005. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol* **6**: 328-340.
- Coleman, M. 2005. Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity. *Nat Rev Neurosci* **6**: 889-898.
- Cookson, B.T., and Brennan, M.A. 2001. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends Microbiol* **9**: 113-114.

- Czaja, M.J., Ding, W.X., Donohue, T.M., Jr., Friedman, S.L., Kim, J.S., Komatsu, M., Lemasters, J.J., Lemoine, A., Lin, J.D., Ou, J.H., et al. 2013. Functions of autophagy in normal and diseased liver. *Autophagy* **9**: 1131-1158.
- Chen, J., Liu, X., Mandel, L.J., and Schnellmann, R.G. 2001. Progressive disruption of the plasma membrane during renal proximal tubule cellular injury. *Toxicol Appl Pharmacol* **171**: 1-11.
- Chen, J., and Wagner, M.C. 2001. Altered membrane-cytoskeleton linkage and membrane blebbing in energy-depleted renal proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* **280**: F619-627.
- Cheng, H.C., Kim, S.R., Oo, T.F., Kareva, T., Yarygina, O., Rzhetskaya, M., Wang, C., Doring, M., Talloczy, Z., Tanaka, K., et al. 2011. Akt suppresses retrograde degeneration of dopaminergic axons by inhibition of macroautophagy. *J Neurosci* **31**: 2125-2135.
- Cheung, E.C., Joza, N., Steenaart, N.A., McClellan, K.A., Neuspiel, M., McNamara, S., MacLaurin, J.G., Rippstein, P., Park, D.S., Shore, G.C., et al. 2006. Dissociating the dual roles of apoptosis-inducing factor in maintaining mitochondrial structure and apoptosis. *EMBO J* **25**: 4061-4073.
- Cho, Y.S., Challa, S., Moquin, D., Genga, R., Ray, T.D., Guildford, M., and Chan, F.K. 2009. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell* **137**: 1112-1123.
- Choi, A.M., Ryter, S.W., and Levine, B. 2013. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med* **368**: 651-662.
- Darmon, A.J., Nicholson, D.W., and Bleackley, R.C. 1995. Activation of the apoptotic protease CPP32 by cytotoxic T-cell-derived granzyme B. *Nature* **377**: 446-448.
- Darrah, E., and Andrade, F. 2013. NETs: the missing link between cell death and systemic autoimmune diseases? *Front* **3:428**: 10.3389/fimmu.2012.00428. eCollection 02012.
- David, K.K., Andrabi, S.A., Dawson, T.M., and Dawson, V.L. 2009. Parthanatos, a messenger of death. *Front Biosci (Landmark Ed)* **14**: 1116-1128.

- De Duve, C., and Wattiaux, R. 1966. Functions of lysosomes. *Annu Rev Physiol* **28**: 435-492.
- Descargues, P., Sil, A.K., and Karin, M. 2008. IKKalpha, a critical regulator of epidermal differentiation and a suppressor of skin cancer. *EMBO J* **27**: 2639-2647.
- Ding, W.X., and Yin, X.M. 2012. Mitophagy: mechanisms, pathophysiological roles, and analysis. *Biol Chem* **393**: 547-564.
- Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., Patel, D.N., Bauer, A.J., Cantley, A.M., Yang, W.S., et al. 2012. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* **149**: 1060-1072.
- Doctor, R.B., Zhelev, D.V., and Mandel, L.J. 1997. Loss of plasma membrane structural support in ATP-depleted renal epithelia. *Am J Physiol* **272**: C439-449.
- Dondelinger, Y., Declercq, W., Montessuit, S., Roelandt, R., Goncalves, A., Bruggeman, I., Hulpiaw, P., Weber, K., Schon, C.A., Marquis, R.W., et al. 2014. MLKL compromises plasma membrane integrity by binding to phosphatidylinositol phosphates. *Cell Rep* **7**: 971-981.
- Dunai, Z., Bauer, P.I., and Mihalik, R. 2011. Necroptosis: biochemical, physiological and pathological aspects. *Pathol Oncol Res* **17**: 791-800.
- Duprez, L., Takahashi, N., Van Hauwermeiren, F., Vandendriessche, B., Goossens, V., Vanden Berghe, T., Declercq, W., Libert, C., Cauwels, A., and Vandenabeele, P. 2011. RIP kinase-dependent necrosis drives lethal systemic inflammatory response syndrome. *Immunity* **35**: 908-918.
- Eckhart, L., Lippens, S., Tschachler, E., and Declercq, W. 2013. Cell death by cornification. *Biochim Biophys Acta* **1833**: 3471-3480.
- Elias, P.M. 2005. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* **125**: 183-200.
- Fazi, B., Bursch, W., Fimia, G.M., Nardacci, R., Piacentini, M., Di Sano, F., and Piredda, L. 2008. Fenretinide induces autophagic cell death in caspase-defective breast cancer cells. *Autophagy* **4**: 435-441.

- Fink, S.L., and Cookson, B.T. 2006. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol* **8**: 1812-1825.
- Finn, J.T., Weil, M., Archer, F., Siman, R., Srinivasan, A., and Raff, M.C. 2000. Evidence that Wallerian degeneration and localized axon degeneration induced by local neurotrophin deprivation do not involve caspases. *J Neurosci* **20**: 1333-1341.
- Florey, O., Kim, S.E., Sandoval, C.P., Haynes, C.M., Overholtzer, M., Florey, O., Krajcovic, M., Sun, Q., and Overholtzer, M. 2009. Autophagy machinery mediates macroendocytic processing and entotic cell death by targeting single membranes Entosis. *Nat Cell Biol* **13**: 1335-1343.
- Frisch, S.M., and Francis, H. 1994. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J Cell Biol* **124**: 619-626.
- Frisch, S.M., and Screaton, R.A. 2001. Anoikis mechanisms. *Curr Opin Cell Biol* **13**: 555-562.
- Frisch, S.M., Schaller, M., and Cieply, B. 2013. Mechanisms that link the oncogenic epithelial-mesenchymal transition to suppression of anoikis. *J Cell Sci* **126**: 21-29.
- Fuchs, E., Hanukoglu, I., Marchuk, D., Grace, M.P., and Kim, K.H. 1985. The nature and significance of differential keratin gene expression. *Ann N Y Acad Sci* **455**: 436-450.
- Fuchs, Y., and Steller, H. 2011. Programmed cell death in animal development and disease. *Cell* **147**: 742-758.
- Galluzzi, L., Maiuri, M.C., Vitale, I., Zischka, H., Castedo, M., Zitvogel, L., and Kroemer, G. 2007. Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. *Cell Death Differ* **14**: 1237-1243.
- Galluzzi, L., Vanden Berghe, T., Vanlangenakker, N., Buettner, S., Eisenberg, T., Vandenabeele, P., Madeo, F., and Kroemer, G. 2011. Programmed necrosis from molecules to health and disease. *Int Rev Cell Mol Biol* **289**:1-35.
- Galluzzi, L., Vitale, I., Abrams, J.M., Alnemri, E.S., Baehrecke, E.H., Blagosklonny, M.V., Dawson, T.M., Dawson, V.L., El-Deiry, W.S., Fulda, S., et al. 2012.

- Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ* **19**: 107-120.
- Giampietri, C., Starace, D., Petrunaro, S., Filippini, A., and Ziparo, E. 2014. Necroptosis: molecular signalling and translational implications. *Int J Cell Biol* **2014:490275**: 10.1155/2014/490275.
- Gilley, J., and Coleman, M.P. 2010. Endogenous Nmnat2 is an essential survival factor for maintenance of healthy axons. *PLoS Biol* **8**: e1000300.
- Goldmann, O., and Medina, E. 2013. The expanding world of extracellular traps: not only neutrophils but much more. *Front* **3:420**: 10.3389/fimmu.2012.00420.
- Guadamillas, M.C., Cerezo, A., and Del Pozo, M.A. 2011. Overcoming anoikis--pathways to anchorage-independent growth in cancer. *J Cell Sci* **124**: 3189-3197.
- Guimaraes-Costa, A.B., Nascimento, M.T., Wardini, A.B., Pinto-da-Silva, L.H., and Saraiva, E.M. 2012. ETosis: A Microbicidal Mechanism beyond Cell Death. *J Parasitol Res* **2012:929743**: 10.1155/2012/929743.
- Guinamard, R., Salle, L., and Simard, C. 2011. The non-selective monovalent cationic channels TRPM4 and TRPM5. *Adv Exp Med Biol* **704:147-71**: 10.1007/1978-1094-1007-0265-1003_1008.
- Gunther, C., Martini, E., Wittkopf, N., Amann, K., Weigmann, B., Neumann, H., Waldner, M.J., Hedrick, S.M., Tenzer, S., Neurath, M.F., et al. 2011. Caspase-8 regulates TNF-alpha-induced epithelial necroptosis and terminal ileitis. *Nature* **477**: 335-339.
- Hahn, S., Giaglis, S., Chowdury, C.S., Hosli, I., and Hasler, P. 2013. Modulation of neutrophil NETosis: interplay between infectious agents and underlying host physiology. *Semin Immunopathol* **35**: 439-453.
- Hale, A.N., Ledbetter, D.J., Gawriluk, T.R., and Rucker, E.B., 3rd. 2013. Autophagy: regulation and role in development. *Autophagy* **9**: 951-972.
- Hampton, M.B., Morgan, P.E., and Davies, M.J. 2002. Inactivation of cellular caspases by peptide-derived tryptophan and tyrosine peroxides. *FEBS Lett* **527**: 289-292.

- Harraz, M.M., Dawson, T.M., and Dawson, V.L. 2008. Advances in neuronal cell death 2007. *Stroke* **39**: 286-288.
- Herman, B., Nieminen, A.L., Gores, G.J., and Lemasters, J.J. 1988. Irreversible injury in anoxic hepatocytes precipitated by an abrupt increase in plasma membrane permeability. *FASEB J* **2**: 146-151.
- Ho, N., Myers, M.P., Douglass, T.G., Zhang, J.G., Delgado, C., Driggers, L., Callahan, L.L., VanDeusen, G., Pham, J.T., Bhakta, N., et al. 2009. Molecular mechanisms of paraptosis induction: implications for a non-genetically modified tumor vaccine. *PLoS One* **4**: e4631.
- Huang, X.F., Luo, S.K., Xu, J., Li, J., Xu, D.R., Wang, L.H., Yan, M., Wang, X.R., Wan, X.B., Zheng, F.M., et al. 2008. Aurora kinase inhibitory VX-680 increases Bax/Bcl-2 ratio and induces apoptosis in Aurora-A-high acute myeloid leukemia. *Blood* **111**: 2854-2865.
- Humble, J.G., Jayne, W.H., and Pulvertaft, R.J. 1956. Biological interaction between lymphocytes and other cells. *Br J Haematol* **2**: 283-294.
- Jeggo, P.A. 1998. DNA repair: PARP - another guardian angel? *Curr Biol* **8**: R49-51.
- Johnson, G.V., Litersky, J.M., and Jope, R.S. 1991. Degradation of microtubule-associated protein 2 and brain spectrin by calpain: a comparative study. *J Neurochem* **56**: 1630-1638.
- Jordan, M.A., and Wilson, L. 2004. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* **4**: 253-265.
- Kang, Y.H., Yi, M.J., Kim, M.J., Park, M.T., Bae, S., Kang, C.M., Cho, C.K., Park, I.C., Park, M.J., Rhee, C.H., et al. 2004. Caspase-independent cell death by arsenic trioxide in human cervical cancer cells: reactive oxygen species-mediated poly (ADP-ribose) polymerase-1 activation signals apoptosis-inducing factor release from mitochondria. *Cancer Res* **64**: 8960-8967.
- Kerr, J.F., Wyllie, A.H., and Currie, A.R. 1972. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* **26**: 239-257.
- Kerr, J.F. 2002. History of the events leading to the formulation of the apoptosis concept. *Toxicology* **181-182**: 471-474.

- Kerschensteiner, M., Schwab, M.E., Lichtman, J.W., and Misgeld, T. 2005. In vivo imaging of axonal degeneration and regeneration in the injured spinal cord. *Nat Med* **11**: 572-577.
- Kimura, M., Yoshioka, T., Saio, M., Banno, Y., Nagaoka, H., and Okano, Y. 2013. Mitotic catastrophe and cell death induced by depletion of centrosomal proteins. *Cell Death Dis* 4:e603.: 10.1038/cddis.2013.1108.
- Kinnally, K.W., Peixoto, P.M., Ryu, S.Y., and Dejean, L.M. 2011. Is mPTP the gatekeeper for necrosis, apoptosis, or both? *Biochim Biophys Acta* **1813**: 616-622.
- Klee, M., Pallauf, K., Alcalá, S., Fleischer, A., and Pimentel-Muinos, F.X. 2009. Mitochondrial apoptosis induced by BH3-only molecules in the exclusive presence of endoplasmic reticular Bak. *EMBO J* **28**: 1757-1768.
- Knoferle, J., Koch, J.C., Ostendorf, T., Michel, U., Planchamp, V., Vutova, P., Tonges, L., Stadelmann, C., Bruck, W., Bahr, M., et al. 2010. Mechanisms of acute axonal degeneration in the optic nerve in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**: 6064-6069.
- Koopman, G., Reutelingsperger, C.P., Kuijten, G.A., Keehnen, R.M., Pals, S.T., and van Oers, M.H. 1994. Annexin V for flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on B cells undergoing apoptosis. *Blood* **84**: 1415-1420.
- Korsnes, M.S., Espenes, A., Hetland, D.L., and Hermansen, L.C. 2011. Paraptosis-like cell death induced by yessotoxin. *Toxicol In Vitro* **25**: 1764-1770.
- Krajcovic, M., Johnson, N.B., Sun, Q., Normand, G., Hoover, N., Yao, E., Richardson, A.L., King, R.W., Cibas, E.S., Schnitt, S.J., et al. 2011. A non-genetic route to aneuploidy in human cancers. *Nat Cell Biol* **13**: 324-330.
- Krajcovic, M., Overholtzer, M., Mailleux, A.A., Krajcovic, M., and Overholtzer, M. 2012. Mechanisms of ploidy increase in human cancers: a new role for cell cannibalism [Cell cannibalism by entosis: a new pathway leading to aneuploidy in cancer]. *Cancer Res* **72**: 1596-1601.
- Kroemer, G., Galluzzi, L., Vandenabeele, P., Abrams, J., Alnemri, E.S., Baehrecke, E.H., Blagosklonny, M.V., El-Deiry, W.S., Golstein, P., Green, D.R., et al.

2009. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ* **16**: 3-11.
- Kroemer, G., Marino, G., and Levine, B. 2010. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell* **40**: 280-293.
- Kwanten, W.J., Martinet, W., Michielsen, P.P., and Francque, S.M. 2014. Role of autophagy in the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease: A controversial issue. *World* **20**: 7325-7338.
- LaRock, C.N., and Cookson, B.T. 2013. Burning down the house: cellular actions during pyroptosis. *PLoS Pathog* **9**: e1003793.
- Lee, H.O., Lee, J.H., Kim, T.Y., and Lee, H. 2007. Regulation of DeltaNp63alpha by tumor necrosis factor-alpha in epithelial homeostasis. *FEBS J* **274**: 6511-6522.
- Lee, Y., Karuppagounder, S.S., Shin, J.H., Lee, Y.I., Ko, H.S., Swing, D., Jiang, H., Kang, S.U., Lee, B.D., Kang, H.C., et al. 2013. Parthanatos mediates AIMP2-activated age-dependent dopaminergic neuronal loss. *Nat Neurosci* **16**: 1392-1400.
- Lewis, W. 1925. The engulfment of living blood cells by others of the same type.: 31:43-49.
- Li, K., Wu, D., Chen, X., Zhang, T., Zhang, L., Yi, Y., Miao, Z., Jin, N., Bi, X., Wang, H., et al. 2014. Current and emerging biomarkers of cell death in human disease. *Biomed Res Int* 2014:690103.: 10.1155/2014/690103.
- Liman, E.R. 2007. The Ca²⁺-Activated TRP Channels: TRPM4 and TRPM5.
- Lippens, S., Denecker, G., Ovaere, P., Vandenabeele, P., and Declercq, W. 2005. Death penalty for keratinocytes: apoptosis versus cornification. *Cell Death Differ* **12**: 1497-1508.
- Liu, Q., Qiu, J., Liang, M., Golinski, J., van Leyen, K., Jung, J.E., You, Z., Lo, E.H., Degtarev, A., and Whalen, M.J. 2014. Akt and mTOR mediate programmed necrosis in neurons. *Cell Death Dis* **5**:e1084.: 10.1038/cddis.2014.1069.
- Liu, X., and Schnellmann, R.G. 2003. Calpain mediates progressive plasma membrane permeability and proteolysis of cytoskeleton-associated paxillin, talin, and vinculin during renal cell death. *J Pharmacol Exp Ther* **304**: 63-70.

- Liu, X., Van Vleet, T., and Schnellmann, R.G. 2004. The role of calpain in oncotic cell death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **44**: 349-370.
- Ma, M., Ferguson, T.A., Schoch, K.M., Li, J., Qian, Y., Shofer, F.S., Saatman, K.E., and Neumar, R.W. 2013. Calpains mediate axonal cytoskeleton disintegration during Wallerian degeneration. *Neurobiol Dis* **56:34-46.:** 10.1016/j.nbd.2013.1003.1009.
- Mailleux, A.A., Overholtzer, M., Schmelzle, T., Bouillet, P., Strasser, A., and Brugge, J.S. 2007. BIM regulates apoptosis during mammary ductal morphogenesis, and its absence reveals alternative cell death mechanisms. *Dev Cell* **12**: 221-234.
- Mailleux, A.A., Krajcovic, M., and Overholtzer, M. 2011. [Cell cannibalism by entosis: a new pathway leading to aneuploidy in cancer]. *Med Sci (Paris)* **27**: 689-691.
- Mailleux, A.A., Krajcovic, M., Overholtzer, M., Mailleux, A.A., Overholtzer, M., Brugge, J.S., Overholtzer, M., Mailleux, A.A., Mouneimne, G., Normand, G., et al. 2008. [Cell cannibalism by entosis: a new pathway leading to aneuploidy in cancer] [Entosis, a cell death process related to cell cannibalism between tumor cells] A nonapoptotic cell death process, entosis, that occurs by cell-in-cell invasion. *Med Sci (Paris)* **27**: 689-691.
- Majno, G., and Joris, I. 1995. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol* **146**: 3-15.
- Maltese, W.A., and Overmeyer, J.H. 2014. Methuosis: nonapoptotic cell death associated with vacuolization of macropinosome and endosome compartments. *Am J Pathol* **184**: 1630-1642.
- Marchal, J.A., Lopez, G.J., Peran, M., Comino, A., Delgado, J.R., Garcia-Garcia, J.A., Conde, V., Aranda, F.M., Rivas, C., Esteban, M., et al. 2014. The impact of PKR activation: from neurodegeneration to cancer. *FASEB J* **28**: 1965-1974.
- Martin, L.J. 2010. Mitochondrial and Cell Death Mechanisms in Neurodegenerative Diseases. *Pharmaceuticals* **3**: 839-915.
- Martin, S.J., Amarante-Mendes, G.P., Shi, L., Chuang, T.H., Casiano, C.A., O'Brien, G.A., Fitzgerald, P., Tan, E.M., Bokoch, G.M., Greenberg, A.H., et al. 1996. The cytotoxic cell protease granzyme B initiates apoptosis in a cell-free system

by proteolytic processing and activation of the ICE/CED-3 family protease, CPP32, via a novel two-step mechanism. *EMBO J* **15**: 2407-2416.

- McIntosh, J.R. 1984. Cell biology. Microtubule catastrophe. *Nature* 312: 196-197.
- McNamara, C.R., Ahuja, R., Osafo-Addo, A.D., Barrows, D., Kettenbach, A., Skidan, I., Teng, X., Cuny, G.D., Gerber, S., and Degterev, A. 2013. Akt Regulates TNF α Synthesis Downstream of RIP1 Kinase Activation during Necroptosis. *PLoS One* **8**.
- Miao, E.A., Leaf, I.A., Treuting, P.M., Mao, D.P., Dors, M., Sarkar, A., Warren, S.E., Wewers, M.D., and Aderem, A. 2010. Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria. *Nat Immunol* **11**: 1136-1142.
- Miao, E.A., Rajan, J.V., and Aderem, A. 2011. Caspase-1-induced pyroptotic cell death. *Immunol Rev* **243**: 206-214.
- Miller, B.R., Press, C., Daniels, R.W., Sasaki, Y., Milbrandt, J., and DiAntonio, A. 2009. A dual leucine kinase-dependent axon self-destruction program promotes Wallerian degeneration. *Nat Neurosci* **12**: 387-389.
- Mishra, B., Carson, R., Hume, R.I., and Collins, C.A. 2013. Sodium and potassium currents influence Wallerian degeneration of injured *Drosophila* axons. *J Neurosci* **33**: 18728-18739.
- Mizushima, N., and Komatsu, M. 2011. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell* **147**: 728-741.
- Moldovan, M., Alvarez, S., and Krarup, C. 2009. Motor axon excitability during Wallerian degeneration. *Brain* **132**: 511-523.
- Molitoris, B.A., Dahl, R., and Hosford, M. 1996. Cellular ATP depletion induces disruption of the spectrin cytoskeletal network. *Am J Physiol* **271**: F790-798.
- Monack, D.M., Raupach, B., Hromockyj, A.E., and Falkow, S. 1996. Salmonella typhimurium invasion induces apoptosis in infected macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**: 9833-9838.
- Mu, R., Wang, Y.B., Wu, M., Yang, Y., Song, W., Li, T., Zhang, W.N., Tan, B., Li, A.L., Wang, N., et al. 2014. Depletion of pre-mRNA splicing factor Cdc5L

- inhibits mitotic progression and triggers mitotic catastrophe. *Cell Death Dis* 5:e1151.: 10.1038/cddis.2014.1117.
- Murray, A.W. 1993. Cell-cycle control: turning on mitosis. *Curr Biol* 3: 291-293.
- Neisch, A.L., and Fehon, R.G. 2011. Ezrin, Radixin and Moesin: key regulators of membrane-cortex interactions and signaling. *Curr Opin Cell Biol* 23: 377-382.
- Neves A.A. and K.M.Brindle 2014. "Imaging cell death". *J55*(1): 1-4.
- Newton, K., Dugger, D.L., Wickliffe, K.E., Kapoor, N., de Almagro, M.C., Vucic, D., Komuves, L., Ferrando, R.E., French, D.M., Webster, J., et al. 2014. Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis. *Science* 343: 1357-1360.
- Nezis, I.P., Shrivage, B.V., Sagona, A.P., Lamark, T., Bjorkoy, G., Johansen, T., Rusten, T.E., Brech, A., Baehrecke, E.H., and Stenmark, H. 2010. Autophagic degradation of dBruce controls DNA fragmentation in nurse cells during late *Drosophila melanogaster* oogenesis. *J Cell Biol* 190: 523-531.
- Niikura, Y., Dixit, A., Scott, R., Perkins, G., and Kitagawa, K. 2007. BUB1 mediation of caspase-independent mitotic death determines cell fate. *J Cell Biol* 178: 283-296.
- Nikolaeva, M.A., Mukherjee, B., and Stys, P.K. 2005. Na⁺-dependent sources of intraxonal Ca²⁺ release in rat optic nerve during in vitro chemical ischemia. *J Neurosci* 25: 9960-9967.
- Oka, S., Hsu, C.P., and Sadoshima, J. 2012. Regulation of cell survival and death by pyridine nucleotides. *Circ Res* 111: 611-627.
- Osterloh, J.M., Yang, J., Rooney, T.M., Fox, A.N., Adalbert, R., Powell, E.H., Sheehan, A.E., Avery, M.A., Hackett, R., Logan, M.A., et al. 2012. dSarm/Sarm1 is required for activation of an injury-induced axon death pathway. *Science* 337: 481-484.
- Overholtzer, M., Mailleux, A.A., Mouneimne, G., Normand, G., Schnitt, S.J., King, R.W., Cibas, E.S., and Brugge, J.S. 2007. A nonapoptotic cell death process, entosis, that occurs by cell-in-cell invasion. *Cell* 131: 966-979.

- Overmeyer, J.H., Kaul, A., Johnson, E.E., and Maltese, W.A. 2008. Active ras triggers death in glioblastoma cells through hyperstimulation of macropinocytosis. *Mol Cancer Res* **6**: 965-977.
- Overmeyer, J.H., Young, A.M., Bhanot, H., and Maltese, W.A. 2011. A chalcone-related small molecule that induces methuosis, a novel form of non-apoptotic cell death, in glioblastoma cells. *Mol Cancer* **10:69**: 10.1186/1476-4598-1110-1169.
- Pagliarini, D.J., Calvo, S.E., Chang, B., Sheth, S.A., Vafai, S.B., Ong, S.E., Walford, G.A., Sugiana, C., Boneh, A., Chen, W.K., et al. 2008. A mitochondrial protein compendium elucidates complex I disease biology. *Cell* **134**: 112-123.
- Paoli, P., Giannoni, E., and Chiarugi, P. 2013. Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim Biophys Acta* **1833**: 3481-3498.
- Pivovarova, N.B., and Andrews, S.B. 2010. Calcium-dependent mitochondrial function and dysfunction in neurons. *FEBS J* **277**: 3622-3636. doi: 3610.1111/j.1742-4658.2010.07754.x.
- Portugal, J., Mansilla, S., and Bataller, M. 2010. Mechanisms of drug-induced mitotic catastrophe in cancer cells. *Curr* **16**: 69-78.
- Proskuryakov, S.Y., and Gabai, V.L. 2010. Mechanisms of tumor cell necrosis. *Curr* **16**: 56-68.
- Radic, M., and Kaplan, M.J. 2013. Extracellular Chromatin Traps Interconnect Cell Biology, Microbiology, and Immunology. *Front* **4**: 10.3389/fimmu.2013.00160.
- Radosevic, K., van Leeuwen, A.M., Segers-Nolten, I.M., Figdor, C.G., de Grooth, B.G., and Greve, J. 1995. Occurrence and a possible mechanism of penetration of natural killer cells into K562 target cells during the cytotoxic interaction. *Cytometry* **20**: 273-280.
- Rasola, A., and Bernardi, P. 2007. The mitochondrial permeability transition pore and its involvement in cell death and in disease pathogenesis. *Apoptosis* **12**: 815-833.

- Rasola, A., and Bernardi, P. 2011. Mitochondrial permeability transition in Ca(2+)-dependent apoptosis and necrosis. *Cell Calcium* **50**: 222-233. doi: 210.1016/j.ceca.2011.1004.1007. Epub 2011 May 1023.
- Ratovitski, E.A., Patturajan, M., Hibi, K., Trink, B., Yamaguchi, K., and Sidransky, D. 2001. p53 associates with and targets Delta Np63 into a protein degradation pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**: 1817-1822.
- Ravikumar, B., Sarkar, S., Davies, J.E., Futter, M., Garcia-Arencibia, M., Green-Thompson, Z.W., Jimenez-Sanchez, M., Korolchuk, V.I., Lichtenberg, M., Luo, S., et al. 2010. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* **90**: 1383-1435.
- Reginato, M.J., Mills, K.R., Paulus, J.K., Lynch, D.K., Sgroi, D.C., Debnath, J., Muthuswamy, S.K., and Brugge, J.S. 2003. Integrins and EGFR coordinately regulate the pro-apoptotic protein Bim to prevent anoikis. *Nat Cell Biol* **5**: 733-740.
- Remijnsen, Q., Kuijpers, T. W., Wirawan, E., Lippens, S., Vandenabeele, P., Vanden Berghe, T. 2011. Dying for a cause: NETosis, mechanisms behind an antimicrobial cell death modality. *Cell Death Difer* **18**: 581-588.
- Rubtsov, A.M., and Lopina, O.D. 2000. Ankyrins. *FEBS Lett* **482**: 1-5.
- Ryter, S.W., Mizumura, K., and Choi, A.M. 2014. The impact of autophagy on cell death modalities. *Int J Cell Biol* **2014**:502676.
- Shimizu, S., Kanaseki, T., Mizushima, N., Mizuta, T., Arakawa-Kobayashi, S., Thompson, C.B., and Tsujimoto, Y. 2004. Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes. *Nat Cell Biol* **6**: 1221-1228.
- Schafer, Z.T., Grassian, A.R., Song, L., Jiang, Z., Gerhart-Hines, Z., Irie, H.Y., Gao, S., Puigserver, P., and Brugge, J.S. 2009. Antioxidant and oncogene rescue of metabolic defects caused by loss of matrix attachment. *Nature* **461**: 109-113.
- Schworer, S.A., Smirnova, II, Kurbatova, I., Bagina, U., Churova, M., Fowler, T., Roy, A.L., Degterev, A., and Poltorak, A. 2014. Toll-like Receptor-Mediated Downregulation of the Deubiquitinase CYLD Protects Macrophages from Necroptosis in Wild-Derived Mice.

- Shimizu, S., Kanaseki, T., Mizushima, N., Mizuta, T., Arakawa-Kobayashi, S., Thompson, C.B., and Tsujimoto, Y. 2004. Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes. *Nat Cell Biol* **6**: 1221-1228.
- Simard, J.M., Woo, S.K., and Gerzanich, V. 2012. Transient receptor potential melastatin 4 and cell death. *Pflugers Arch* **464**: 573-582.
- Sperandio, S., de Belle, I., and Bredesen, D.E. 2000. An alternative, nonapoptotic form of programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**: 14376-14381.
- Sperandio, S., Poksay, K., de Belle, I., Lafuente, M.J., Liu, B., Nasir, J., and Bredesen, D.E. 2004. Paraptosis: mediation by MAP kinases and inhibition by AIP-1/Alix. *Cell Death Differ* **11**: 1066-1075.
- Tait, S.W., and Green, D.R. 2008. Caspase-independent cell death: leaving the set without the final cut. *Oncogene* **27**: 6452-6461.
- Takeuchi, M., Inoue, T., Otani, T., Yamasaki, F., Nakamura, S., and Kibata, M. 2010. Cell-in-cell structures formed between human cancer cell lines and the cytotoxic regulatory T-cell line HOZOT. *J Mol Cell Biol* **2**: 139-151.
- Tan, S., Sagara, Y., Liu, Y., Maher, P., and Schubert, D. 1998. The Regulation of Reactive Oxygen Species Production during Programmed Cell Death. *J Cell Biol* **141**: 1423-1432.
- Tiwari, N., Gheldof, A., Tatari, M., and Christofori, G. 2012. EMT as the ultimate survival mechanism of cancer cells. *Semin Cancer Biol* **22**: 194-207.
- Ueki, S., Melo, R.C., Ghiran, I., Spencer, L.A., Dvorak, A.M., and Weller, P.F. 2013. Eosinophil extracellular DNA trap cell death mediates lytic release of free secretion-competent eosinophil granules in humans. *Blood* **121**: 2074-2083.
- Vakifahmetoglu, H., Olsson, M., and Zhivotovsky, B. 2008. Death through a tragedy: mitotic catastrophe. *Cell Death Differ* **15**: 1153-1162.110.1038/cdd.2008.1147.
- Vargas, M.E., Watanabe, J., Singh, S.J., Robinson, W.H., and Barres, B.A. 2010. Endogenous antibodies promote rapid myelin clearance and effective axon regeneration after nerve injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**: 11993-11998.
- Wagner, M.C., and Molitoris, B.A. 1997. ATP depletion alters myosin I beta cellular location in LLC-PK1 cells. *Am J Physiol* **272**: C1680-1690.

- Wang, J.T., Medress, Z.A., and Barres, B.A. 2012. Axon degeneration: molecular mechanisms of a self-destruction pathway. *J Cell Biol* **196**: 7-18.
- Wang, S., He, M.F., Chen, Y.H., Wang, M.Y., Yu, X.M., Bai, J., Zhu, H.Y., Wang, Y.Y., Zhao, H., Mei, Q., et al. 2013. Rapid reuptake of granzyme B leads to emperitosis: an apoptotic cell-in-cell death of immune killer cells inside tumor cells. *Cell Death Dis* **4**:e856.: 10.1038/cddis.2013.1352.
- Wang, Y., Li, X., Wang, L., Ding, P., Zhang, Y., Han, W., and Ma, D. 2004. An alternative form of paraptosis-like cell death, triggered by TAJ/TROY and enhanced by PDCD5 overexpression. *J Cell Sci* **117**: 1525-1532.
- Wang, Y., Dawson, V.L., and Dawson, T.M. 2009a. Poly (ADP-ribose) signals to mitochondrial AIF: a key event in parthanatos. *Exp Neurol* **218**: 193-202.
- Wang, Y., Kim, N.S., Haince, J.F., Kang, H.C., David, K.K., Andrabi, S.A., Poirier, G.G., Dawson, V.L., and Dawson, T.M. 2011. Poly (ADP-ribose) (PAR) binding to apoptosis-inducing factor is critical for PAR polymerase-1-dependent cell death (parthanatos). *Sci Signal* **4**: ra20.
- Wang, Y., Kim, N.S., Li, X., Greer, P.A., Koehler, R.C., Dawson, V.L., and Dawson, T.M. 2009b. Calpain activation is not required for AIF translocation in PARP-1-dependent cell death (parthanatos). *J Neurochem* **110**: 687-696.
- Watson, P.R., Gautier, A.V., Paulin, S.M., Bland, A.P., Jones, P.W., and Wallis, T.S. 2000. Salmonella enterica serovars Typhimurium and Dublin can lyse macrophages by a mechanism distinct from apoptosis. *Infect Immun* **68**: 3744-3747.
- Watts, R.J., Hoopfer, E.D., and Luo, L. 2003. Axon pruning during Drosophila metamorphosis: evidence for local degeneration and requirement of the ubiquitin-proteasome system. *Neuron* **38**: 871-885.
- Welz, P.S., Wullaert, A., Vlantis, K., Kondylis, V., Fernandez-Majada, V., Ermolaeva, M., Kirsch, P., Sterner-Kock, A., van Loo, G., and Pasparakis, M. 2011. *cn*. *Nature* **477**: 330-334.
- White, P., Gu, L., and Chen, J. 2002. Decreased actin solubility observed during ATP-depletion is mimicked by severing agents but not depolymerizing agents in

- isolated and cultured proximal tubular cells. *Clin Physiol Funct Imaging* **22**: 312-319.
- Woods, N.T., Yamaguchi, H., Lee, F.Y., Bhalla, K.N., and Wang, H.G. 2007. Anoikis, initiated by Mcl-1 degradation and Bim induction, is deregulated during oncogenesis. *Cancer Res* **67**: 10744-10752.
- Wu, N.L., Lee, T.A., Tsai, T.L., and Lin, W.W. 2011. TRAIL-induced keratinocyte differentiation requires caspase activation and p63 expression. *J Invest Dermatol* **131**: 874-883.
- Wu, W., Liu, P., and Li, J. 2011. Necroptosis: an emerging form of programmed cell death. *Crit Rev Oncol Hematol* **82**: 249-258.
- Wyllie, A.H., and Golstein, P. 2001. More than one way to go. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**: 11-13.
- Xia, P., Zhou, J., Song, X., Wu, B., Liu, X., Li, D., Zhang, S., Wang, Z., Yu, H., Ward, T., et al. 2014. Aurora A orchestrates entosis by regulating a dynamic MCAK-TIP150 interaction. *J Mol Cell Biol* **6**: 240-254.
- Xiong, X., and Collins, C.A. 2012. A conditioning lesion protects axons from degeneration via the Wallenda/DLK MAP kinase signaling cascade. *J Neurosci* **32**: 610-615.
- Yang, H., Wang, H., Czura, C.J., and Tracey, K.J. 2005. The cytokine activity of HMGB1. *J Leukoc Biol* **78**: 1-8.
- Yang, W.S., and Stockwell, B.R. 2008. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol* **15**: 234-245.
- Yang, Y.Q., and Li, J.C. 2012. Progress of research in cell-in-cell phenomena. *Anat Rec (Hoboken)* **295**: 372-377.
- Yonezawa, M., Back, S.A., Gan, X., Rosenberg, P.A., and Volpe, J.J. 1996. Cystine deprivation induces oligodendroglial death: rescue by free radical scavengers and by a diffusible glial factor. *J Neurochem* **67**: 566-573.
- Yu, S.W., Andrabi, S.A., Wang, H., Kim, N.S., Poirier, G.G., Dawson, T.M., and Dawson, V.L. 2006. Apoptosis-inducing factor mediates poly (ADP-ribose)

- (PAR) polymer-induced cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**: 18314-18319.
- Yu, S.W., Wang, Y., Frydenlund, D.S., Ottersen, O.P., Dawson, V.L., and Dawson, T.M. 2009. Outer mitochondrial membrane localization of apoptosis-inducing factor: mechanistic implications for release. *ASN Neuro* **1(5)**. e00021.
- Yuan, J., and Kroemer, G. 2010. Alternative cell death mechanisms in development and beyond. *Genes Dev* **24**: 2592-2602.
- Yumnam, S., Park, H.S., Kim, M.K., Nagappan, A., Hong, G.E., Lee, H.J., Lee, W.S., Kim, E.H., Cho, J.H., Shin, S.C., et al. 2014. Hesperidin Induces Paraptosis Like Cell Death in Hepatoblastoma, HepG2 Cells: Involvement of ERK1/2 MAPK. *PLoS One* **9**: e101321.
- Zhang, F.J., Yang, J.Y., Mou, Y.H., Sun, B.S., Wang, J.M., and Wu, C.F. 2010. Oligomer procyanidins from grape seeds induce a paraptosis-like programmed cell death in human glioblastoma U-87 cells. *Pharm* **48**: 883-890.
- Zhang, J., Pieper, A., and Snyder, S.H. 1995 Poly (ADP-ribose) synthetase activation: an early indicator of neurotoxic DNS damage. *J Neurochem* **65**: 1411-1414.
- Zychlinsky, A., Prevost, M.C., and Sansonetti, P.J. 1992. Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages. *Nature* **358**: 167-169.

LISTADO DE ABREVIATURAS.

AAD_ acute axonal degeneration / degeneración axonal aguda.

ACSF2_ acyl-CoA synthetase family member 2 / acil-CoA sintetasa miembro de la familia 2.

ADN_ deoxyribonucleic acid / ácido desoxirribonucleico.

AIF_ apoptosis-inducing factor / **FIA**_ factor inductor de apoptosis.

Akt_ protein kinase B (PKB) / proteína quinasa B (PKB).

ALG2_ Alpha-1,3-mannosyltransferase / Alfa-1,3-manosiltransferasa.

Alix (AIP1)_ gen/ protein.

APO-1_ apoptosis antigen-1 / apoptosis antígeno-1.

Apaf-1_ Apoptosis protease-activating factor-1 / Apoptosis proteasa factor activador-1.

ATP_ adenosine triphosphate / adenosín trifosfato.

ATP5G3_ ATP synthase lipid-binding protein, mitochondrial / Proteína ATP sintasa lípidos vinculante, mitocondrial.

ATG_ autophagy related / autofagia relacionados

Bcl-XL_ B-cell lymphoma-extra large / Linfoma células B extra-grandes.

BH3_ interacting domain death agonist / interactuando inhibidor agonista.

Bub1_ budding uninhibited by benzimidazoles 1 / ciernes desinhibido por benzimidazoles 1.

C5a_ complement protector / protector del complemento.

Cyt C_ cytochrome c / citocromo c.

CD95_ cluster of differentiation 95 / grupo de diferenciación 95.

CDC5L_ cell division cycle like 5 / ciclo de división celular like 5.

CICD_ caspase-independent cell death / muerte celular independiente de caspasas.

CIK_ cytokine-induced killer / asesina inducida por citoquinas.

CMA_ chaperone-mediated autophagy / autofagia chaperona mediada.

CXCL2_ Chemokine (C-X-C motif) ligand 2 / Quimiocina (C-X C-motivo) ligando 2.

ChK2_ serina/treonina protein kinasa CHK2 / serina / treonina proteína quinasa CHK2.

DD_ death domain / dominio de muerte.

DIABLO_ direct IAP-binding protein with low pI / directa de proteínas IAP vinculante
con bajo pI.

DISC_ death-inducing signaling complex / complejo de señalización que induce a la
muerte.

DR_ death receptor / receptor de muerte.

DW_ Wallerian Degeneration / Degeneración Walleriana.

ECM_ extracellular matrix / matriz extracelular.

EEA1_ Early endosome antigen 1 / antígeno endosoma temprano1.

EGFR_ epidermal growth factor receptor / receptores del factor de crecimiento
epidérmico.

ER_ endoplasmic reticulum /retículo endoplasmático.

ERK_ extracellular-signal-regulated kinase / quinasa extracelulare regulada por señales.

ET_ extracellular trap / trampa extracelular.

FAD_ Flavin adenine dinucleotide / Flavin adenina dinucleótido.

FAS_ Fas cell surface death receptor / La muerte del receptor de superficie celular Fas.

FADD_ FAS-associated protein with a death domain / Proteína FAS-asociado con un dominio de muerte.

FLIP_ protein/ proteína

fMLP_ N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-phenylalanine / N-formil-L-metionil-leucil-L-fenilalanina.

GM-CSF_ Granulocyte macrophage colony-stimulation factor / factor estimulador de colonias de macrófagos y de granulocitos.

GTPasa_ guanosine thiotriphosphate / guanosina trifosfatasa.

GzmB_ granzima B.

H3_ histone 3 / histona 3.

HMGB1_ group proteins B1 / proteínas del grupo B1.

HSP_ heat shock protein / proteína de choque térmico.

HSC70_ proteínas similares a las de choque térmico.

IAP_ inhibitor of apoptosis protein / AIP proteína inhibidor de apoptosis.

IGF-IR_ factor receptor tyrosine kinase Insulin-like1 growth 1 / receptor del factor tirosina quinasa de crecimiento tipo 1 insulina 1.

IL_ interleukin / interleucina.

INF α / γ _ interferon α / γ / interferón α / γ .

IRE1 α _ Serine/threonine-protein kinase/endoribonuclease / Serina / treonina-proteína quinasa / endoribonucleasa.

IREB2_ v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2 / v-erb-b2 de leucemia eritroblástica aviar viral oncogén homólogo 2.

JNK_ c-Jun N-terminal kinase / quinasa c-Jun N-terminal.

LAK_ lymphokine-activated killer / killer activadas por linfocinas.

LAMP1_ lysosomal associated membrane protein 1/ proteína de la membrana lisosomal Asociada 1.

LAMP2A_ lysosomal associated membrane protein 2A /proteína 2A asociada a la membrana lisosomal.

LC3_ Microtubule-associated protein chain 1A / 1B-Light 3 / Asociada a microtúbulos Cadena de protein 1A / 1B-luz 3.

LPS_ lipopolysaccharide / lipopolisacarido.

MAPK_ Mitogen-activated protein kinase / Activada por mitógenos proteína quinasa.

MC_ mitotic catastrophe / catástrofe mitótica.

MCAK_ mitotic centromere-associated kinesin / quinesina mitótica asociada al centrómero.

MLKL_ protein kinase-like domain of mixed lineage / proteína quinasa como dominio de linaje mixto.

MPTP_ Mitochondrial permeability transition pore / Permeabilidad mitocondrial poro de transición.

MOMP_ mitochondrial outer membrane permeabilization / permeabilización de la membrana mitocondrial externa.

mTOR_ mammalian target of rapamycin / mamíferos objetivo de la rapamicina

NAD⁺/H_ Nicotinamide adenine dinucleotide, and oxidized / reduced / Dinucleótido de adenina y nicotinamida oxidado/reducido.

NCCD_ Nomenclature Committee on Cell Death / Comité de Nomenclatura de muerte celular.

NETs_ neutrophil extracellular traps / trampas extracelulares de neutrófilos.

NFκB_ Nuclear factor-κB / factor nuclear- κB.

NHEK_ Human normal primary epidermal keratinocytes / queratinocitos epidérmicos primarios humanos normales.

NK_ natural killer/ asesino natural.

NLR_ nucleotide receptor / receptor de nucleótidos.

NLRC4 _ (NLR family, CARD domain containing 4 / familia NLR, dominio CARD que contiene 4.

NMDA_ N-methyl-D-aspartate / N- metil-D-aspartato.

NMNAT_ nicotinamide nucleotide adenyl transferase / Adeniltransferasa mononucleótido de nicotinamida.

Nox_ NADPH oxidase / NADPH oxidasa.

PAD_ peptidyl arginine deiminase / arginina deiminasa peptidil.

PAR_ poly (ADP-ribose) / Poli ADP ribosa.

PARP_ PAR polymerase / Poli (ADP-ribose) polimerasa.

PEB_ phosphatidylethanolamine / fosfatidiletanolamina.

PI3K_ Phosphatidylinositol 3-kinase / Fosfatidilinositol 3-quinasa.

PIP_ Phosphatidylinositol / fosfatidilinositol.

PKC_ protein kinase C / proteína quinasa C.

PMA_ Phorbol 12-myristate 13-acetate / Forbol 12-miristato 13-acetato.

PS_ phosphatidylserine / fosfatidilserina.

PTP_ permeability transition pore / permeabilidad poro de transición.

Rab7_ Ras (Rat sarcoma)-related in brain / Ras (sarcoma de rata) -relacionados en el cerebro.

RAS_ gen/protein.

Rho_ rhodopsin / rodopsina.

RIPK_ receptor-interacting protein kinase / receptor de la proteína de interacción quinasa.

RNA_ ribonucleic acid / ácido ribonucleico.

RNAi_ RNA interference / ARN de interferencia.

ROCA_ gen/protein

ROCK_ RHO-associated, coiled-coil containing protein kinase / RHO-asociado, en espiral-bobina que contiene la proteína quinasa.

ROS_ reactive oxygen species / especies reactivas de oxígeno.

RPL8_ 60S ribosomal protein L8/ Proteína ribosómica 60S L8.

RSL_ Lethal selective Ras / Ras selectivos letales.

SAC_ Spindle Assembly Checkpoint / husillo asamblea checkpoint.

SARM1_ sterile alpha and TIR motif containing 1 / alfa estéril y TIR motivo que contiene 1.

SNC_ CNS / sistema nervioso central.

SRIS_ systemic inflammatory response syndrome / síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

TACC_ protein mitotic / proteína del huso mitótico.

TCF_ specific T cell factor / factor de células T específicas.

TG_ transglutaminase / transgluminasa.

TGF_ transforming growth factor / transgluminasa factor de crecimiento.

TIP150_ Tracking protein of 150 kDa / proteína de seguimiento de 150kDa.

TLR_ toll-like receptors / receptores tipo toll.

TNF α _ tumor necrosis factor α / factor de necrosis tumoral.

TNFR_ TNF α receptor / receptor TNF α .

TRADD_ TNFR-associated DD / TNFR asociado a un dominio de muerte.

TRAF_ TNFR-associated factor / Factor de TNFR-asociado.

TRAIL_ TNF α -related apoptosis-inducing ligand / factor de necrosis tumoral inductor de apoptosis.

TRAILR_ TRAIL receptor / receptor TRAIL

TRPM_ transient receptor potential melastanina / receptor de potencial transitorio melastanina.

T3SS_ Type three secretion system / tipo tres sistema de secreción.

TTC3_ tetratricopeptide repeat domain 3 / tetratricopeptide repetición de dominio 3.

ULK_ UNC-51-like kinases / Quinasas como UNC-51.

UPS_ ubiquitin proteasome system / sistema ubiquitina proteasoma.

VPS_ Vacuolar protein sorting-associated protein / Proteína asociada a la proteína vacuolar.

Wlds_ Wallerian degeneration slow (gen/protein) / degeneración walleriana lenta (gen/proteína).

Wnt_ wingless-type MMTV integration site family / -tipo alas MMTV familia del sitio de integración.

XIAP_ X-linked inhibitor of apoptosis protein / Ligada al X inhibidor de la apoptosis de proteínas.

Z- AAD-CMK_ Granzyme B inhibitor / inhibidor de granzima B.

Z-VAD-fmk_ *N*-benzyloxycarbonyl-Val-Ala-Asp-fluoromethylketone.