

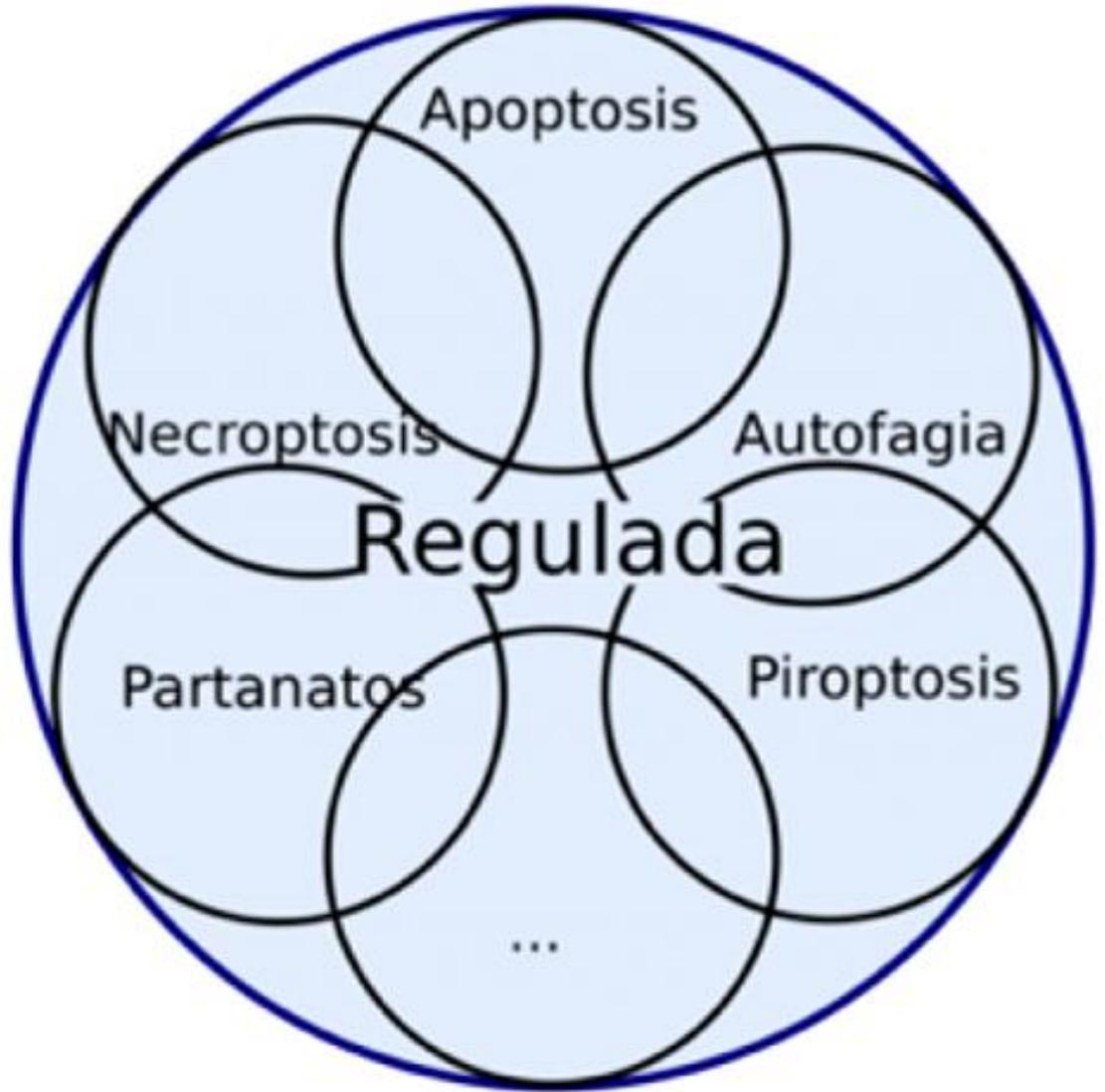
# MUERTE CELULAR

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

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

# Muerte celular

Accidental



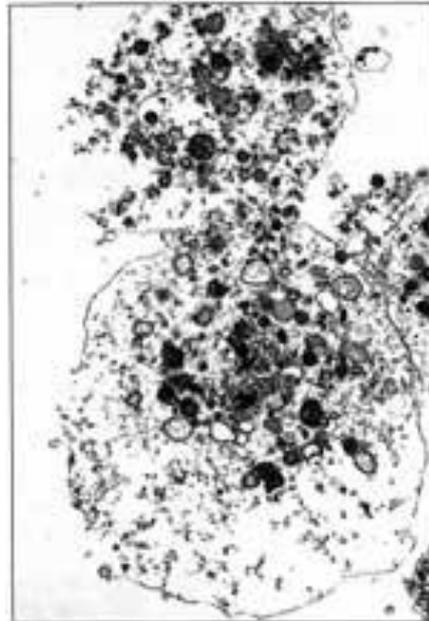
# Distintos tipos de muerte celular

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



necrosis

normal



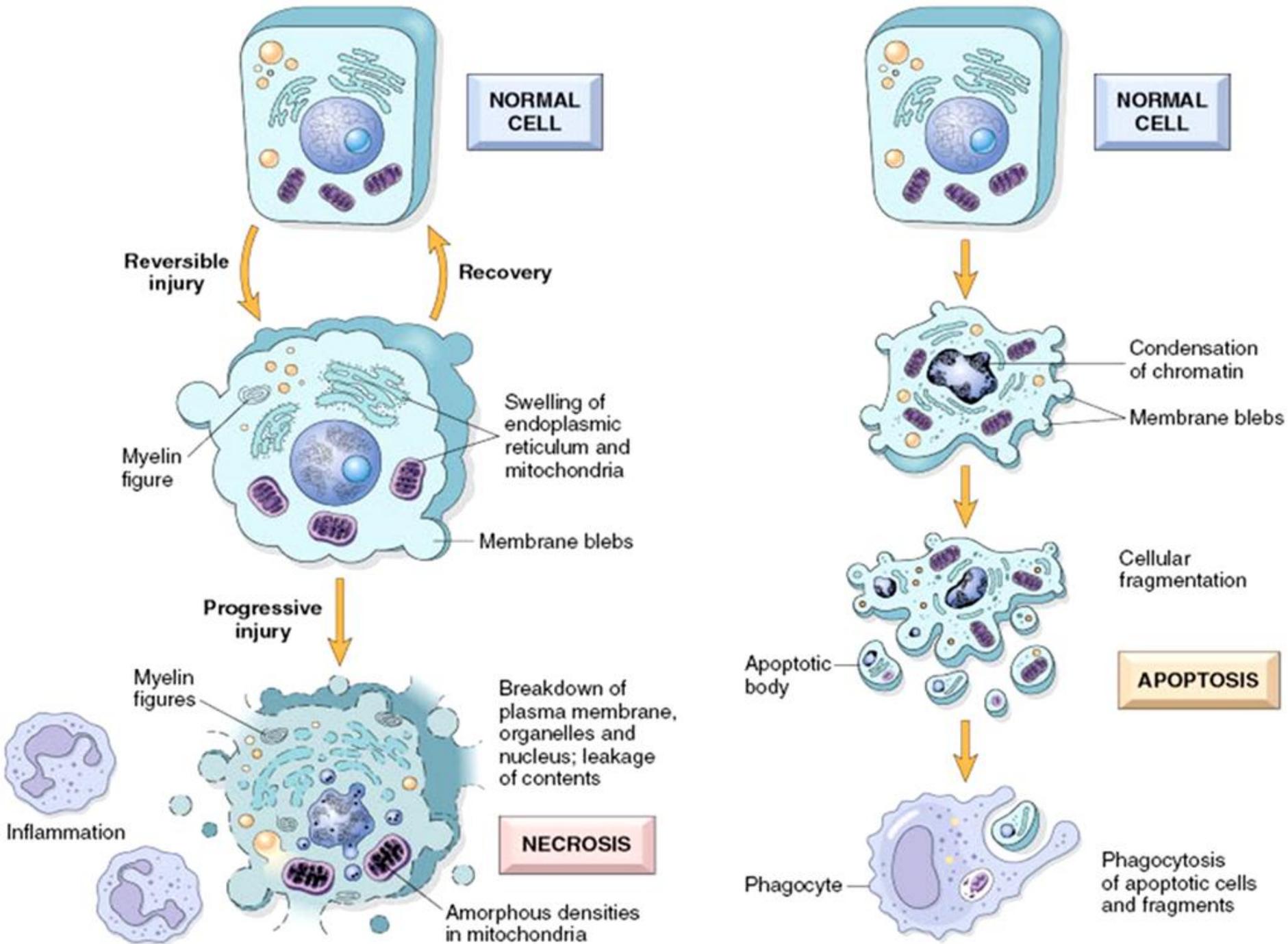
(A)



(B)

10  $\mu$ m

**NECROSIS**



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

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

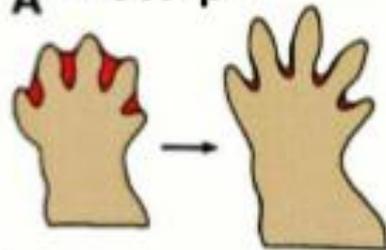
¿Por qué las células pueden entrar en apoptosis?

Para eliminar células en exceso

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

# Apoptosis durante el desarrollo y homeóstasis de los tejidos

A Esculpir



Eliminación de las células de las regiones interdigitales

Fallo en la apoptosis

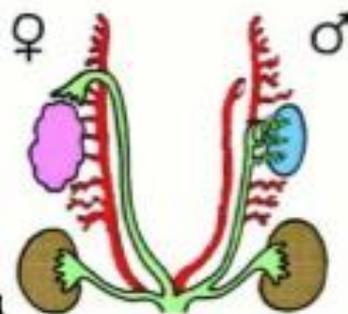


C



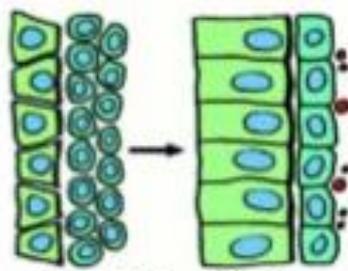
Eliminación de la cola de los anfibios durante la metamorfosis

D



Eliminación del útero en los hombres  
Eliminación del ducto de Wolffian en las mujeres

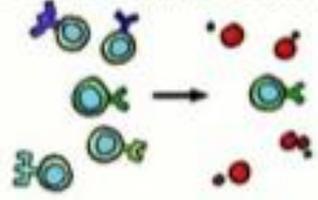
E



Ajuste del nº de células

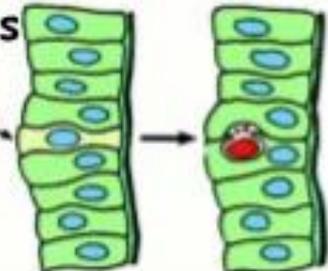
F

Células autoreactivas

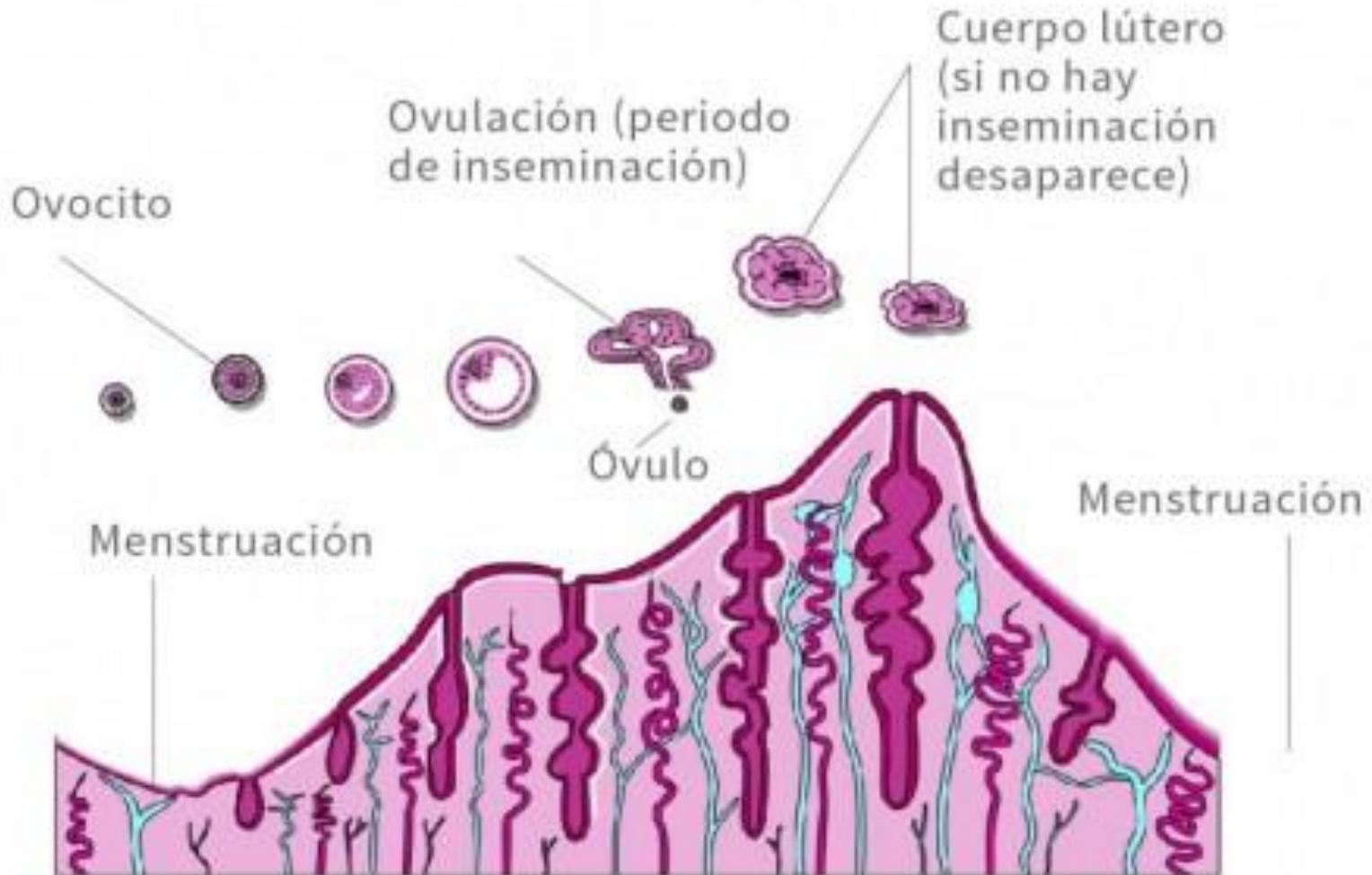


G

Células con daño en DNA



# Hay apoptosis durante el ciclo endometrial



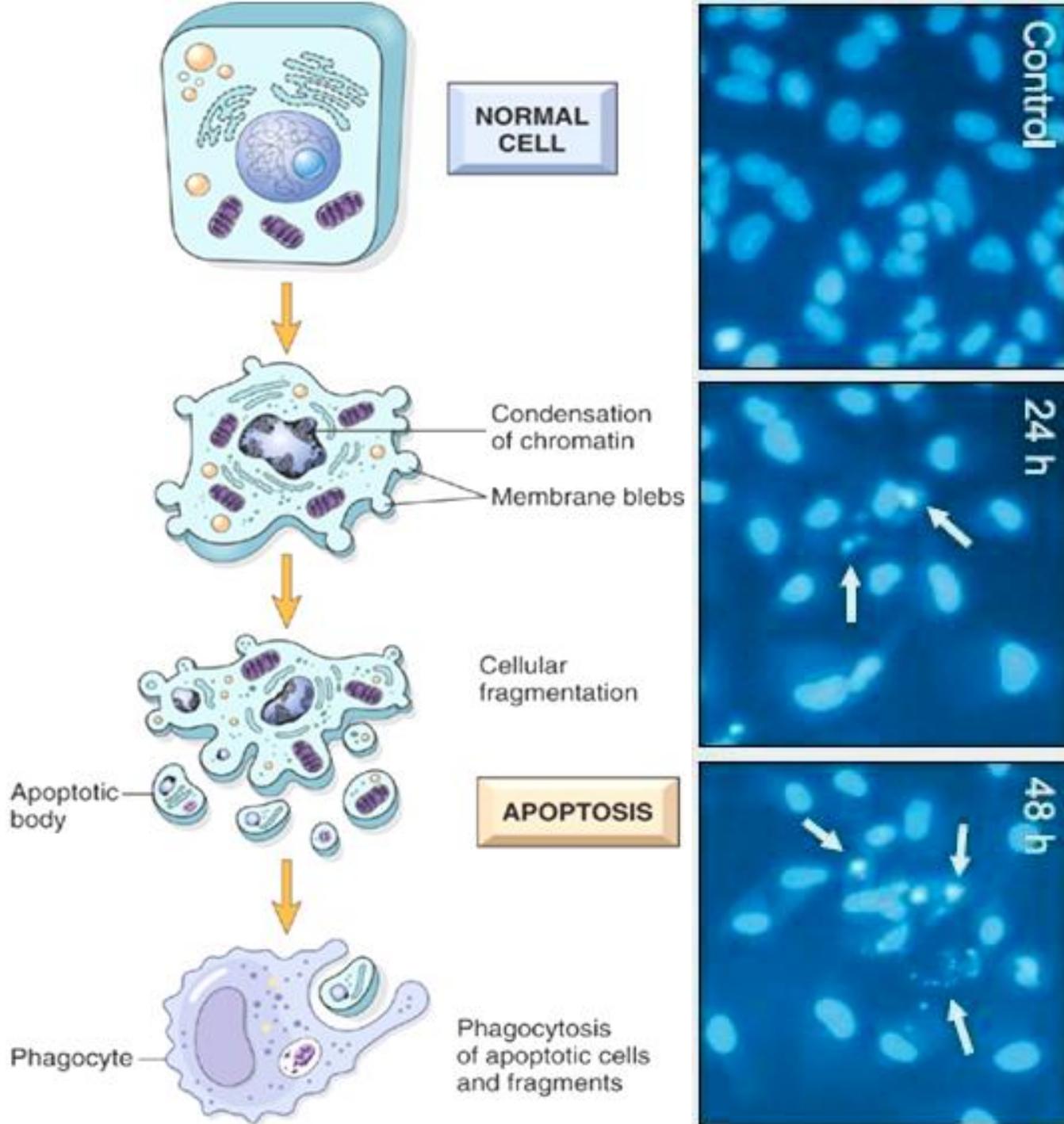
# Para eliminar células que representan un peligro para la integridad del organismo

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

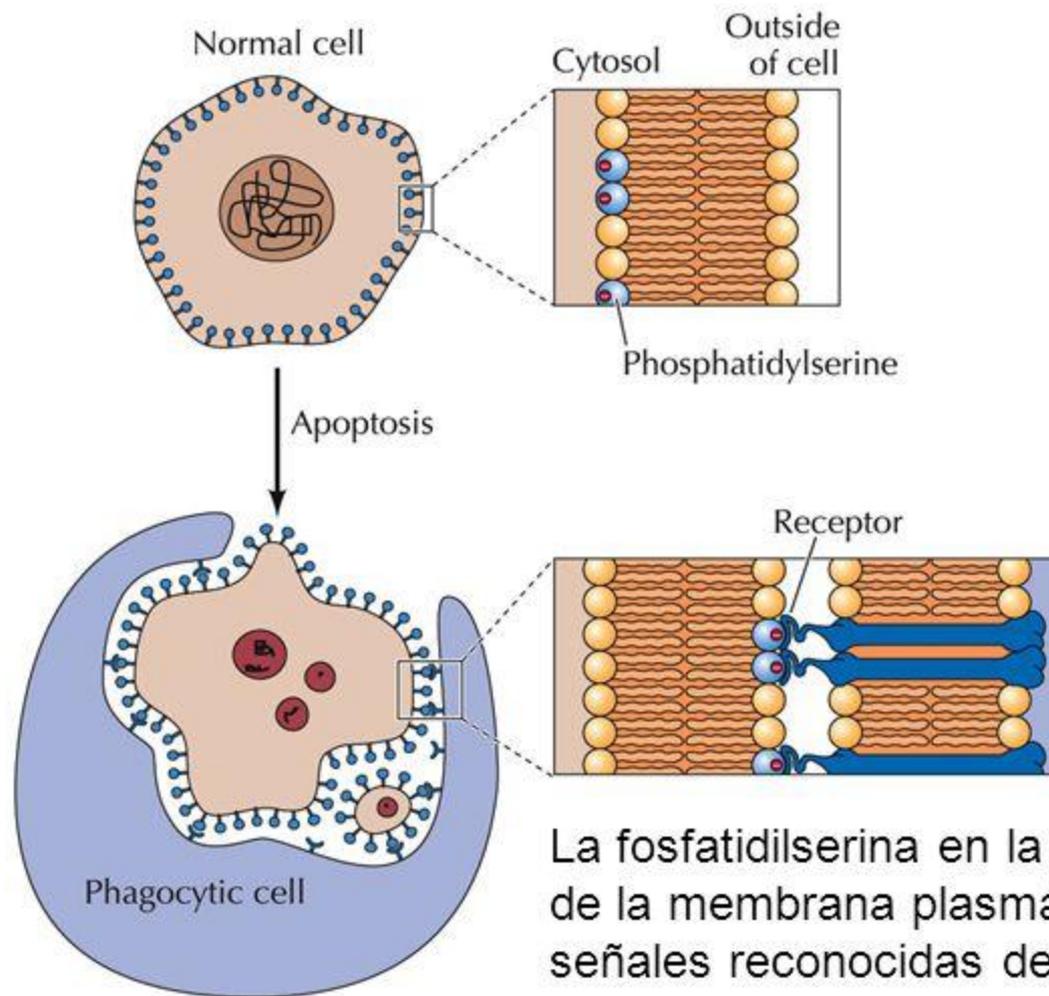
**Células del sistema inmune**, para prevenir que ataquen a los constituyentes propios del organismo. Los linfocitos T citotóxicos inducen la apoptosis en cada una de las distintas células del sistema inmune e incluso en ellas mismas. Enfermedad autoinmune: lupus eritematosus o la artritis reumatoide.

**Células con DNA lesionado**. A través de p53. .

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



# FAGOCITOSIS DE LAS CÉLULAS APOPTÓTICAS

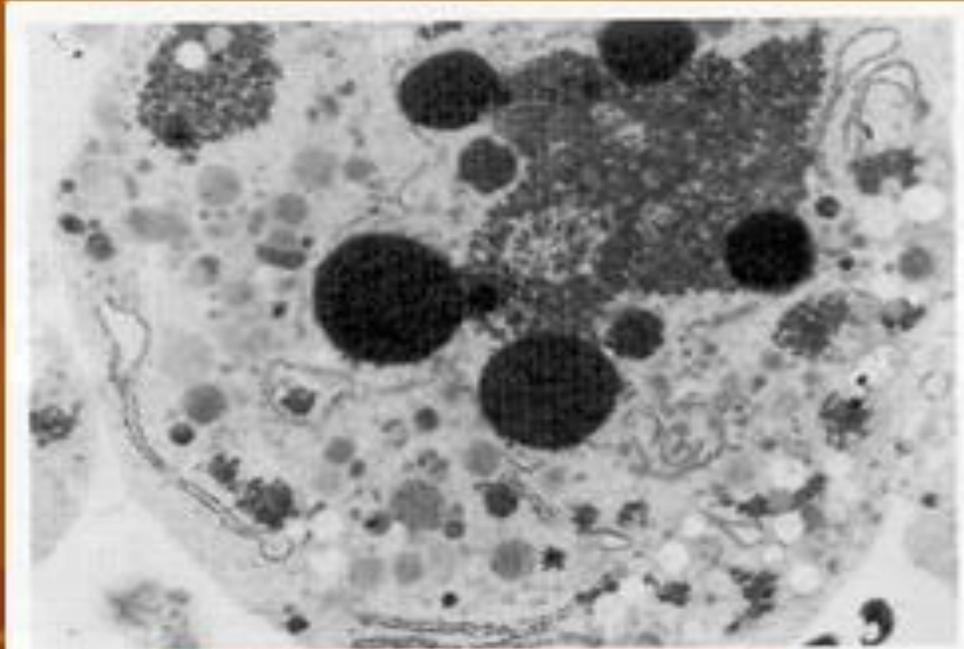
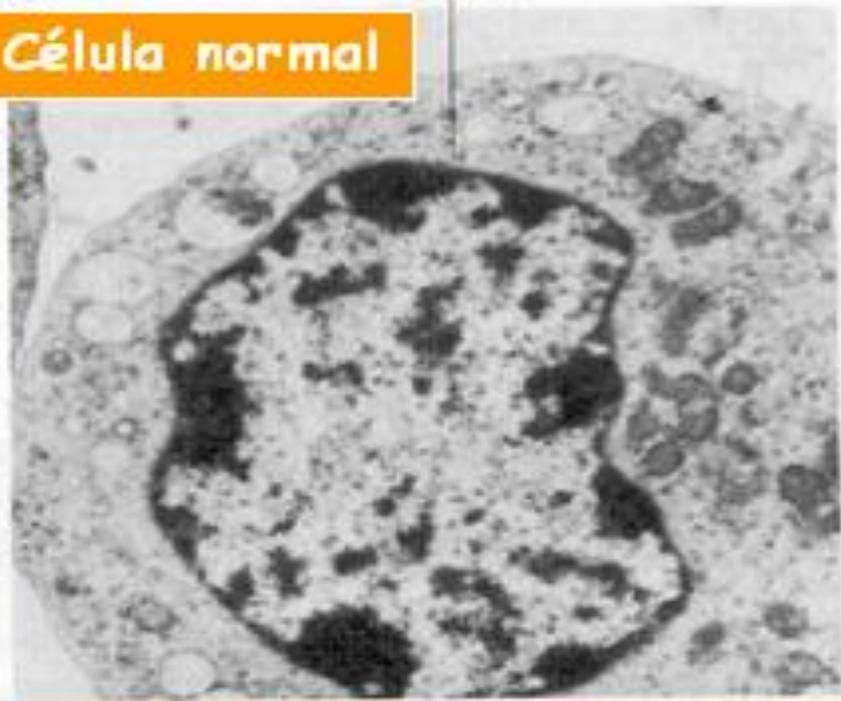


La fosfatidilserina en la monocapa extracelular de la membrana plasmática es una de las señales reconocidas de las células apoptóticas.

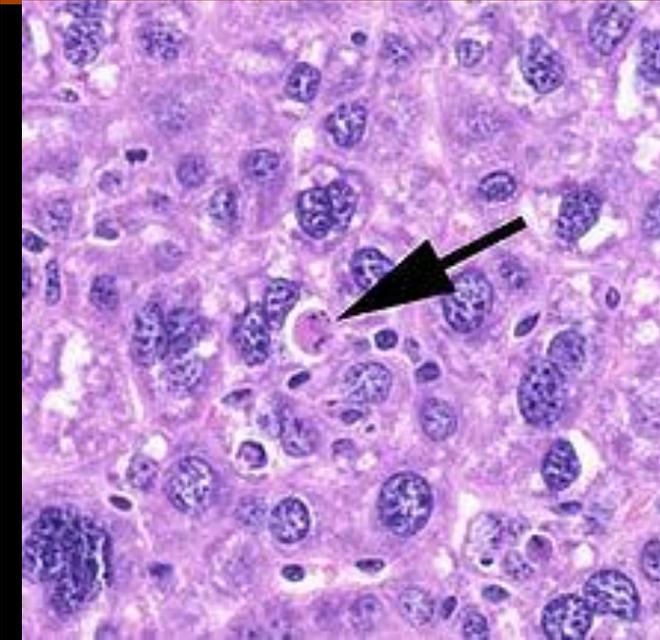
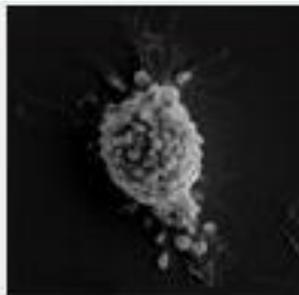
(b)

Nucleus

Célula normal



Célula apoptótica



# THE APOPTOTIC PATHWAY

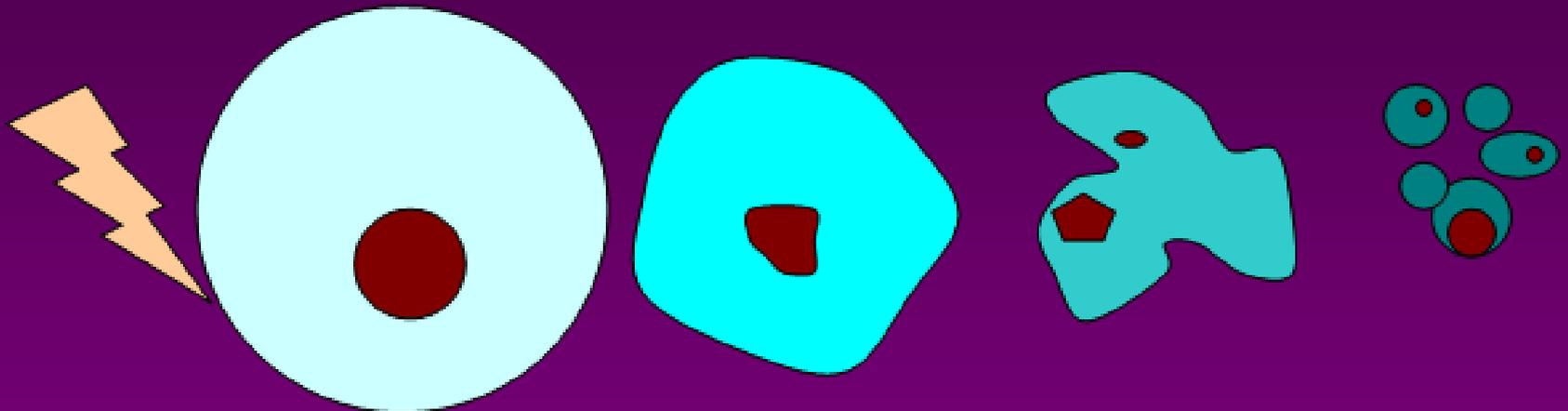
Triggers

Modulators

Effectors

Substrates

DEATH



- . Growth factor Deprivation

- . Hypoxia

- . Loss of adhesion

- . Death receptors

- . *Radiation*

- . *Chemotherapy*

- . FADD

- . TRADD

- . FLIP

- . Bcl-2 family

- . Cytochrome c

- . p53

- . Mdm2

- . Caspases

- . Many cellular proteins

- . DNA

# MAJOR PLAYERS IN APOPTOSIS

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

# The Caspase Family of Proteases

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



**PROCASPASE**



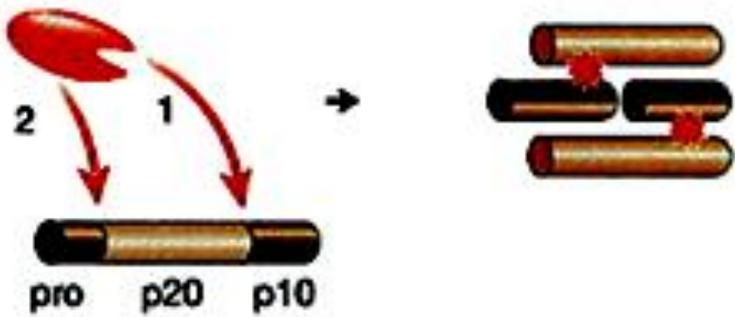
**ACTIVE CASPASE**

# [ The Caspase Cascade

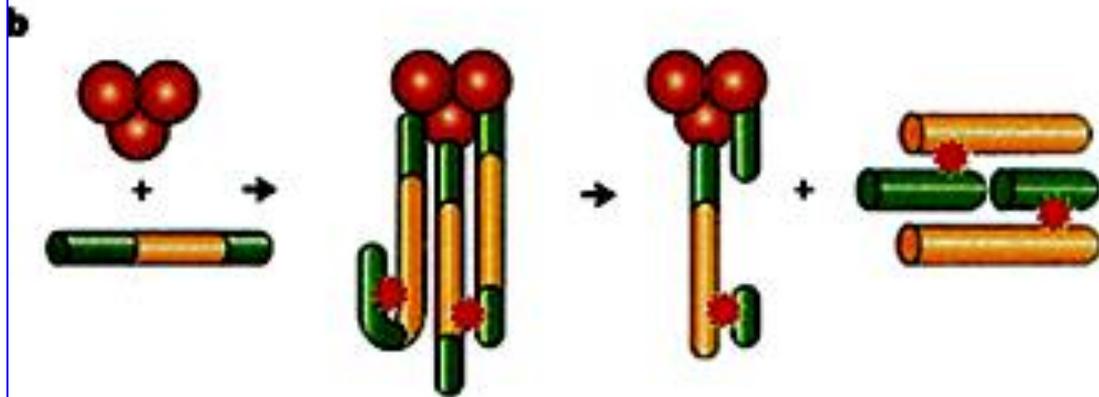
- Initiator caspases:
  - Caspase 8, 10 (mitochondria independent);  
Caspase 9 (mitochondria dependent)
  - Substrates are other caspases
- Executioner caspases:
  - Caspase 3, 6, 7
  - Substrates are proteins whose degradation results in observed apoptotic changes

## ¿Cuáles son las actividades de las caspasas efectoras?

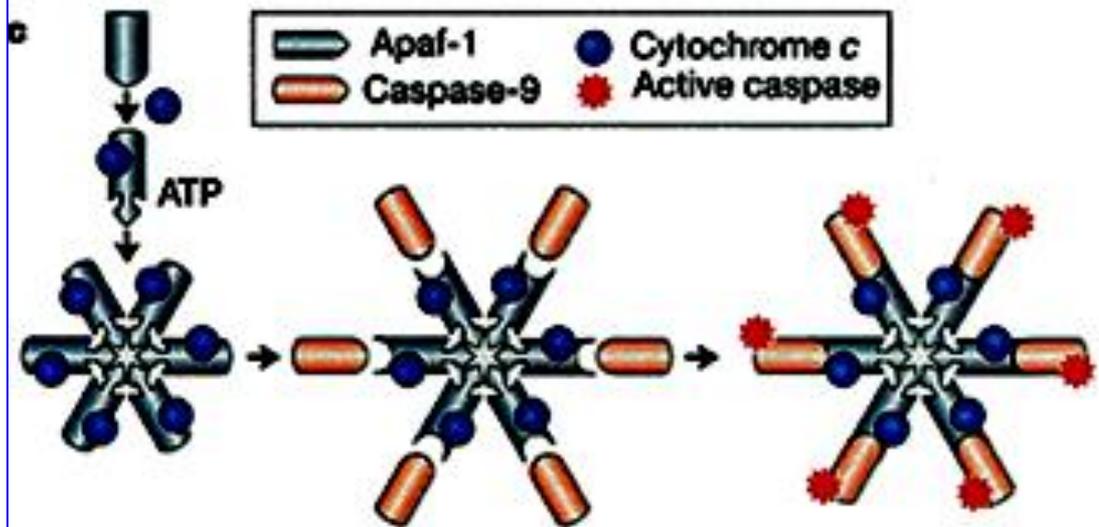
- cortar contactos con células vecinas,
- reorganizar el citoesqueleto,
- activar las endonucleasas (fragmentación del DNA),
- desensamblar las láminas nucleares (condensación),
- expresar señales de fagocitosis (fosfatidilserina)
- activar proteínas específicas para preparar a la célula para el cese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



**Clivaje proteolítico,**  
ej. Pro-caspasa 3



**Por proximidad con otras moléculas,**  
ej. Pro-catepsina 8



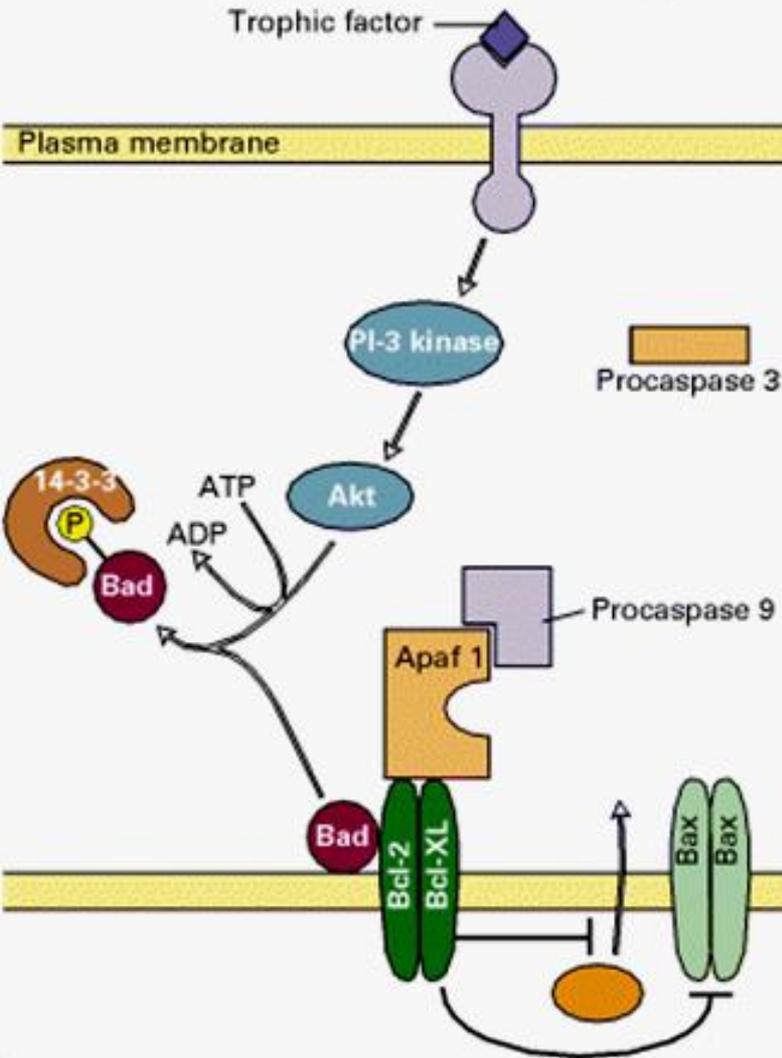
**Por oligomerización**  
Ej. Caspasa 9 + citocromo C + Apaf-1

# ¿Cuándo se induce la apoptosis?

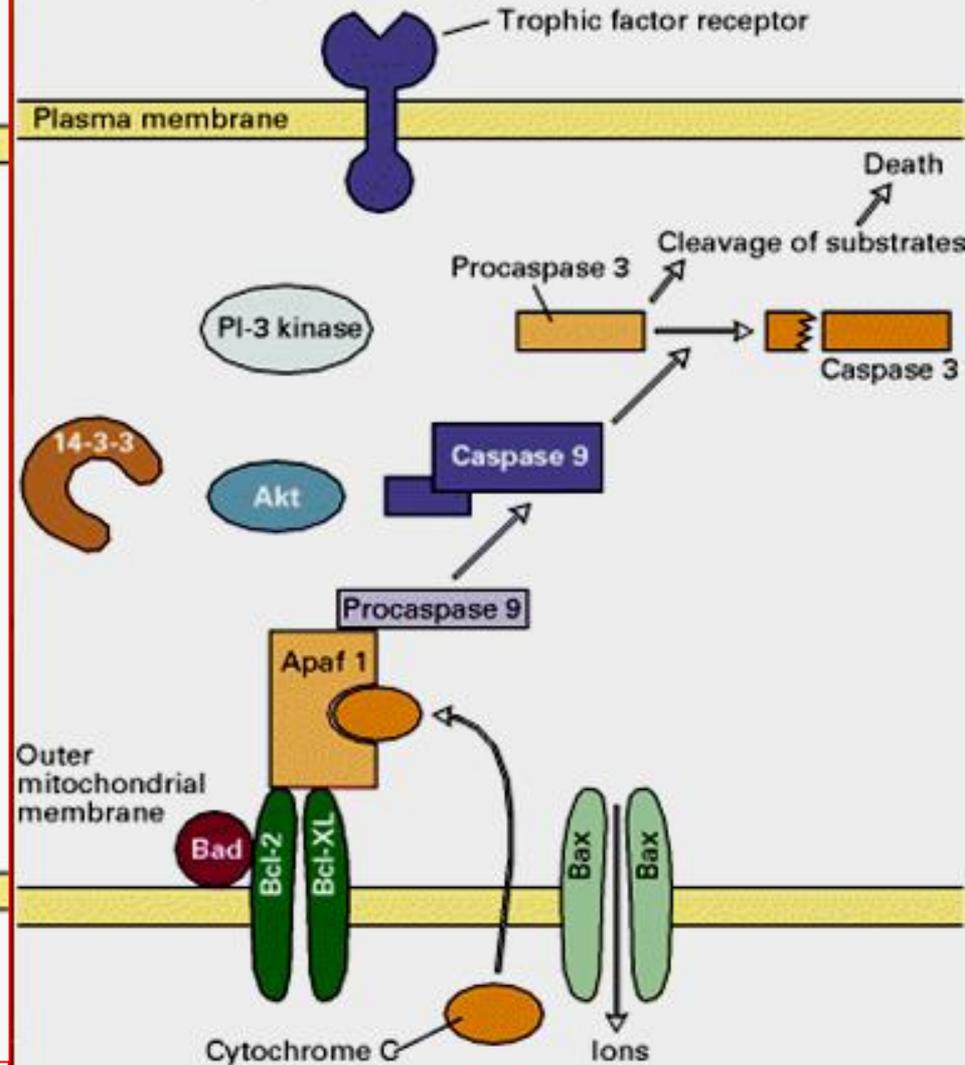
- Deja de recibir señales de supervivencia (Factores de crecimiento, hormonas etc..)
- Recibe señales de muerte (elevados niveles de oxidantes en el interior de la célula; lesión del DNA por oxidantes, luz ultravioleta, radiaciones ionizantes, fármacos quimioterapéuticos)

# factores tróficos en la vía intrínseca

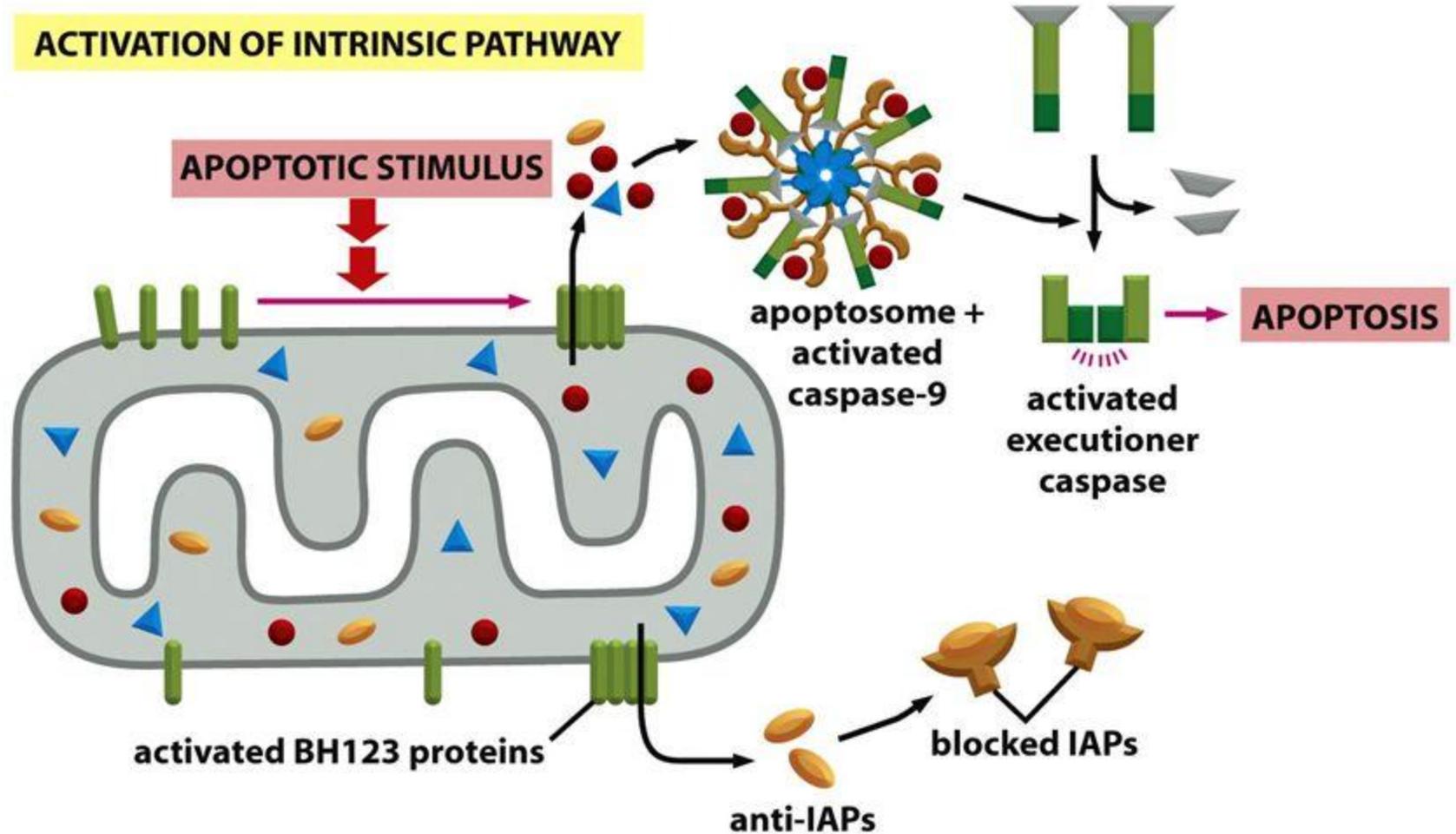
(b) Presence of trophic factor: Inhibition of caspase activation

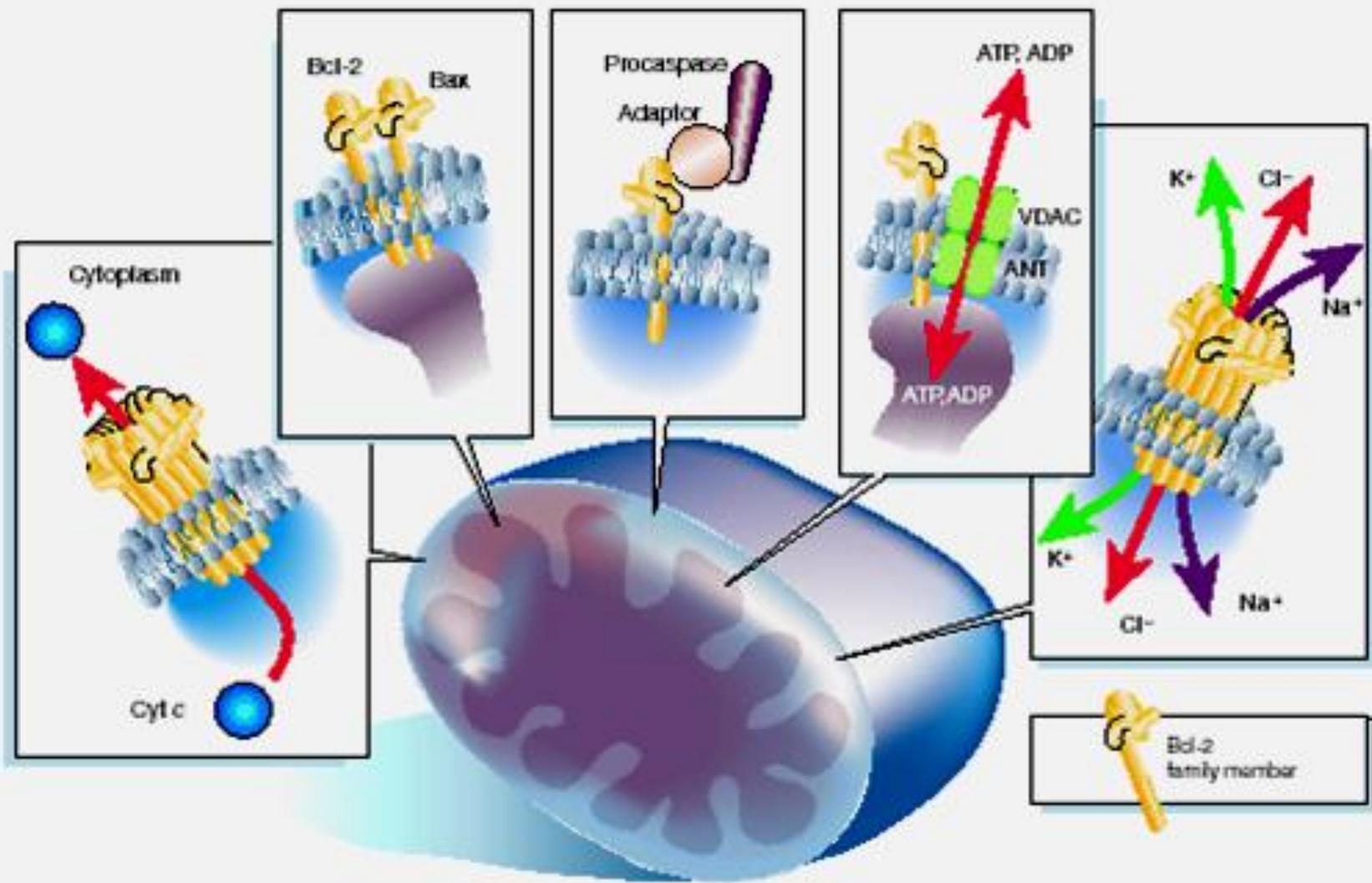


(a) Absence of trophic factor: Caspase activation



# Mitochondria y apoptosis





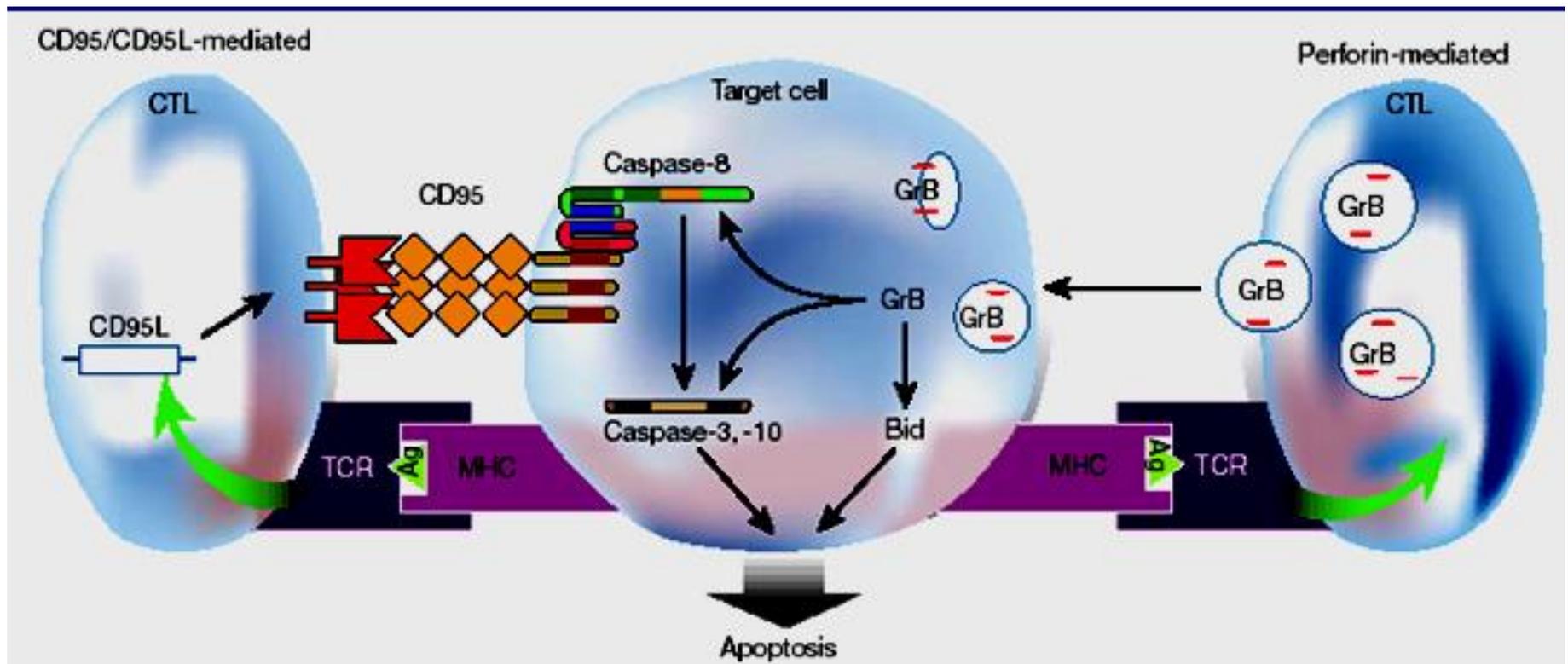
# ¿Cuándo se induce la apoptosis?

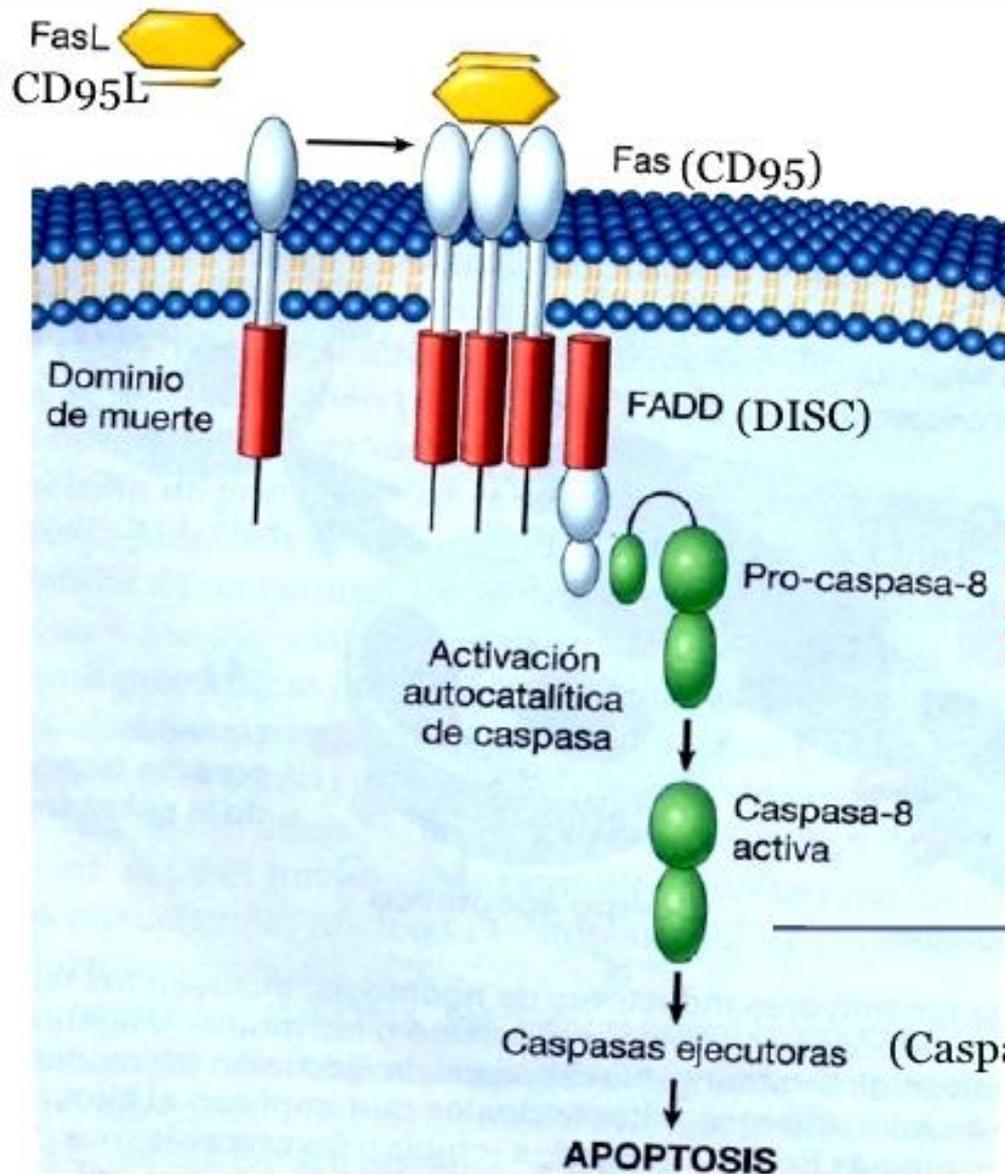
- Deja de recibir señales de supervivencia (Factores de crecimiento, hormonas etc..)
- Recibe señales de muerte (elevados niveles de oxidantes en el interior de la célula; lesión del DNA por oxidantes, luz ultravioleta, radiaciones ionizantes, fármacos quimioterapéuticos)

Las señales de muerte son  
recibidas por receptores  
específicos

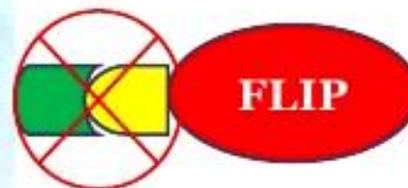
Ligando Fas -----FasR  
TNF $\alpha$ -----TNFR

# VÍA EXTRÍNSECA





# VÍA EXTRINSECA



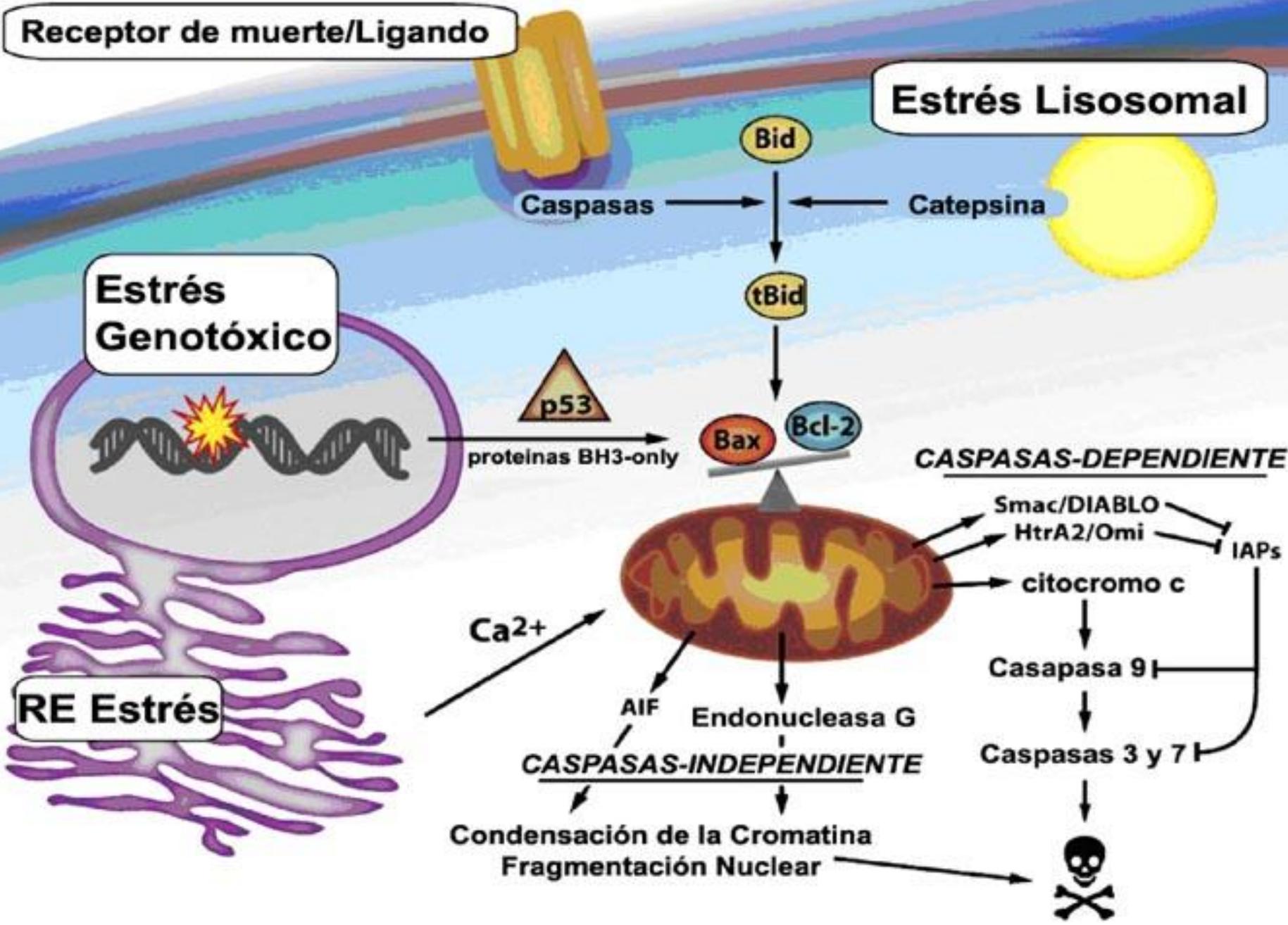
BID → VIA INTRINSECA

Receptor de muerte/Ligando

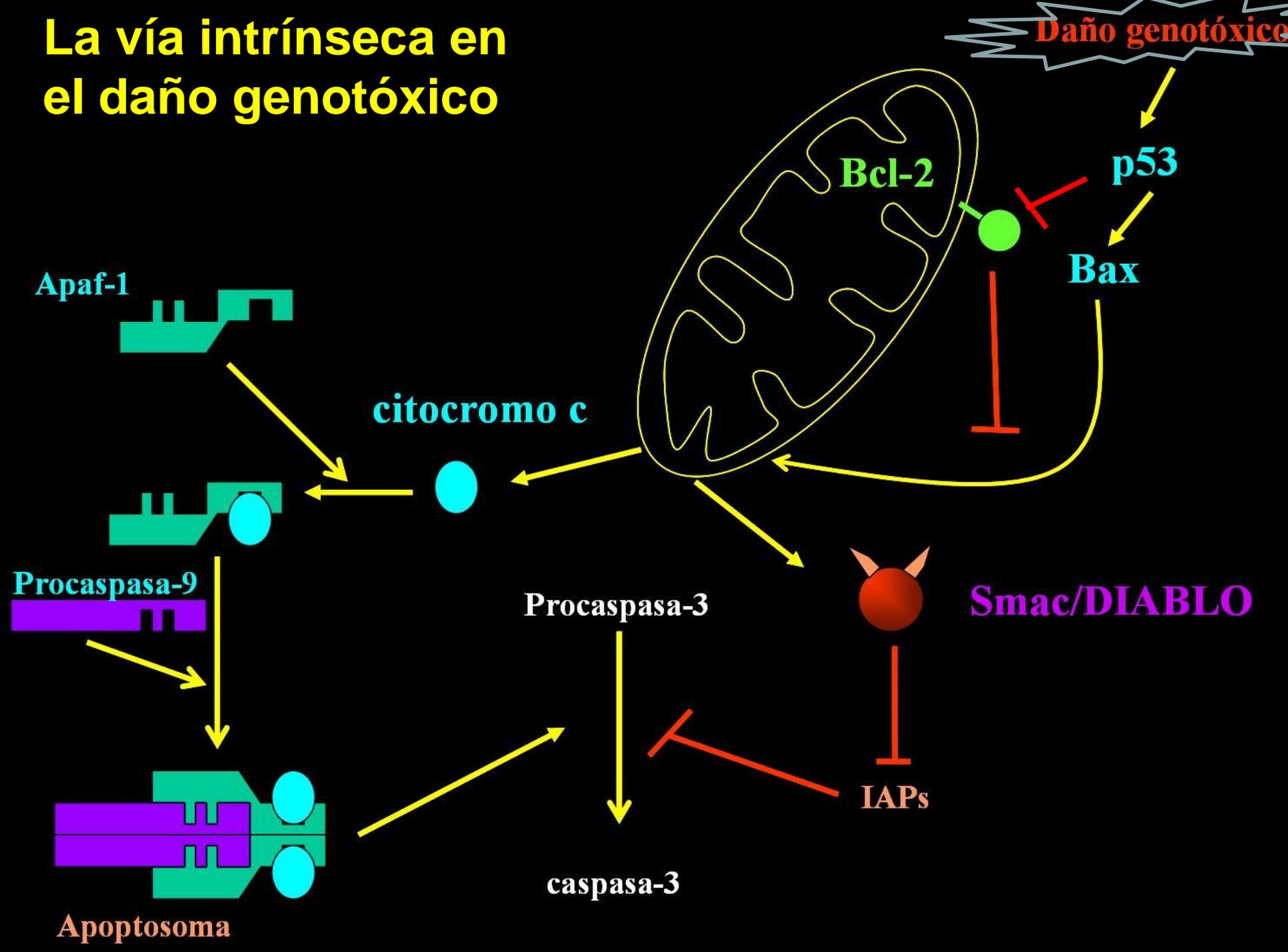
Estrés Lisosomal

Estrés Genotóxico

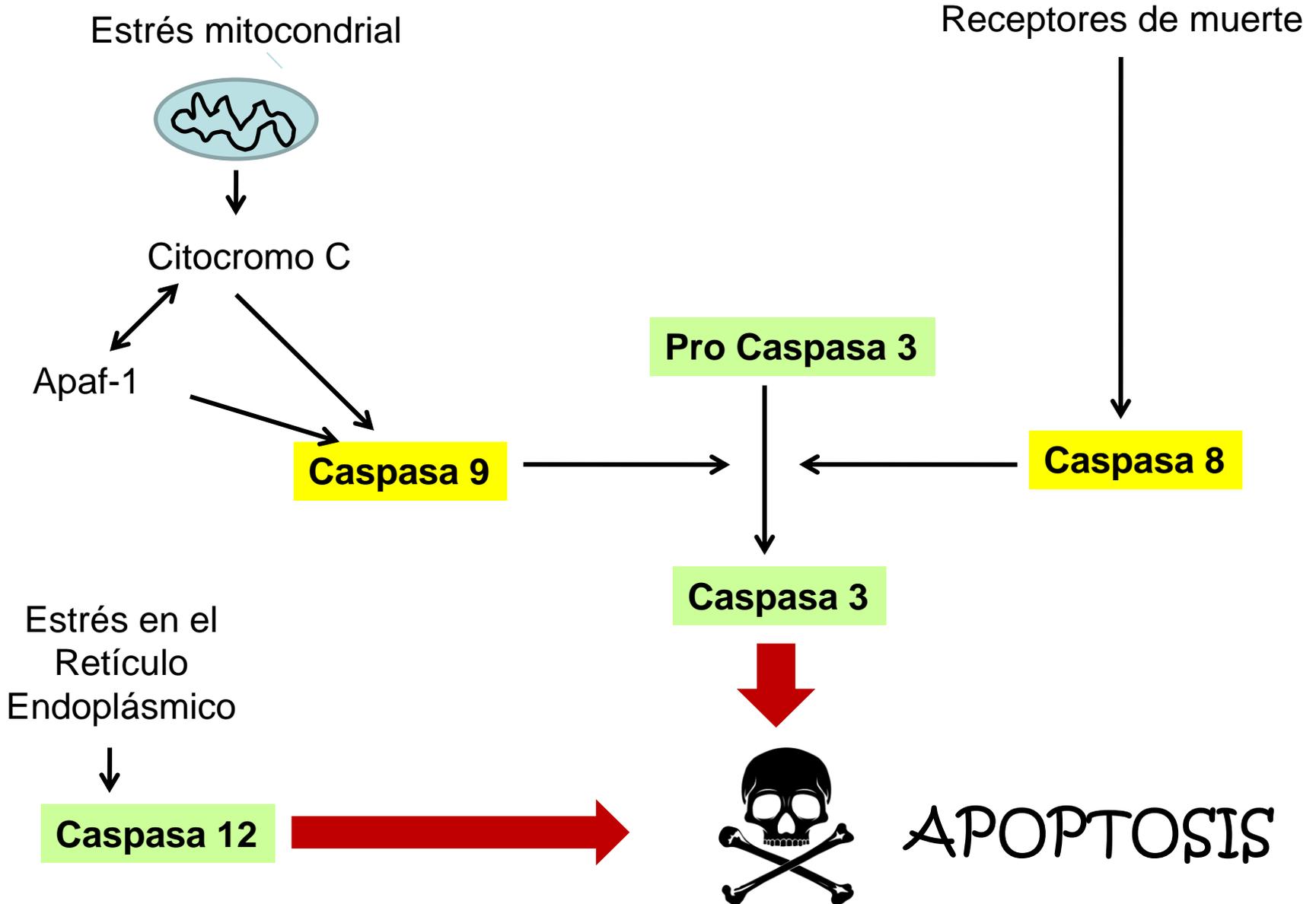
RE Estrés



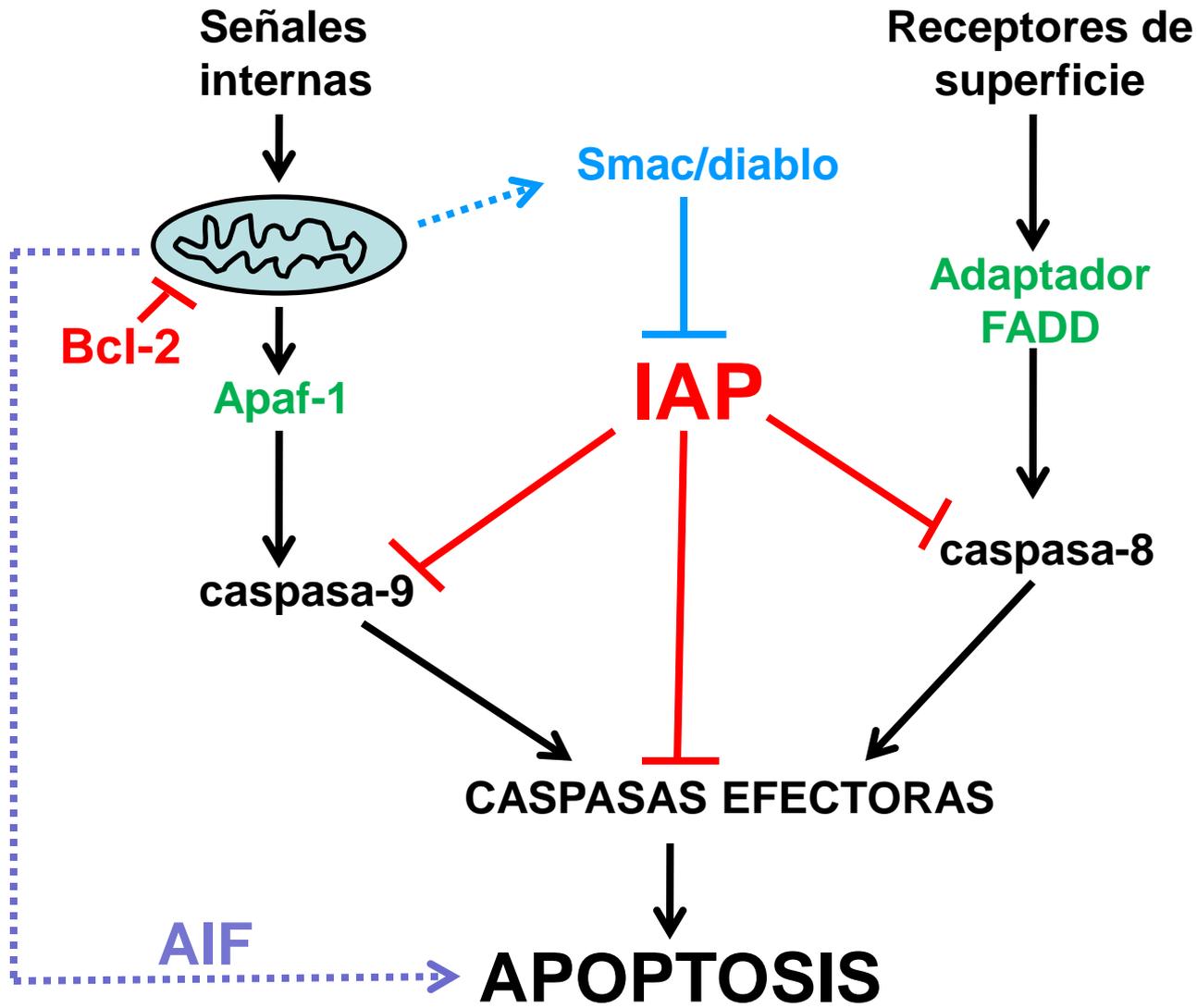
# La vía intrínseca en el daño genotóxico



# ¿dónde actúan las caspasas?



# Las células están protegidas de cascadas apoptóticas prematuras



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

## MOLECULAS ANTI APOPTOTICAS

Bcl-2

Bcl-xL

IAP

## MOLECULAS PRO APOPTOTICAS

Caspasas.

Factor inductor de apoptosis

Endonucleasa G.

Bax

Bad

Bcl-xS

Factor de necrosis tumoral

Smac/diablo