

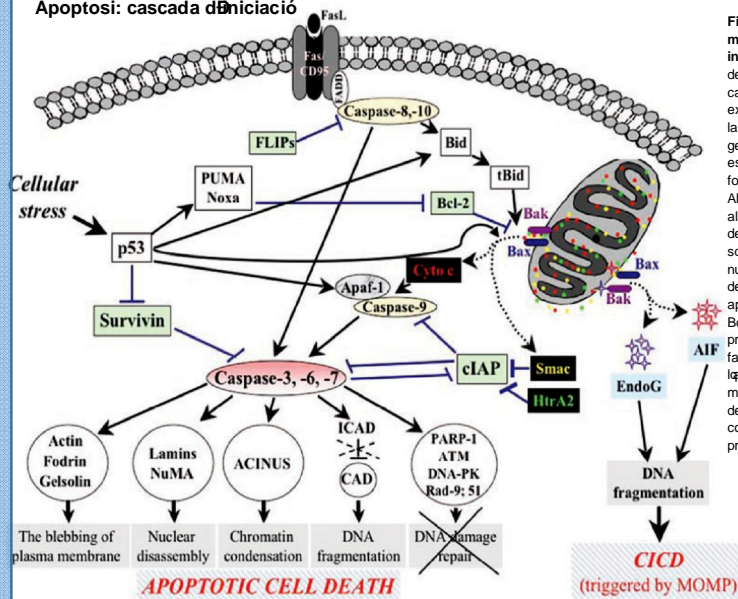
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

La mort cel·lular pot ser provocada per dos tipus de processos: la proliferació cel·lular i l'apoptosi. L'apoptosi o la mort cel·lular programada és una forma de suïcidi genèticament definida, que té lloc de manera fisiològica durant la morfogènesis, la renovació tissular i en la regulació del sistema immunitari. Els mecanismes que regulen la mort cel·lular són essencials per al normal desenvolupament i manteniment de l'homeòstasi. Les cèl·lules creixen controladament gràcies a l'expressió de nous gens que induïxen senyals de mort en estadis definits de diferenciació i en resposta a estímuls fisiològics determinats.

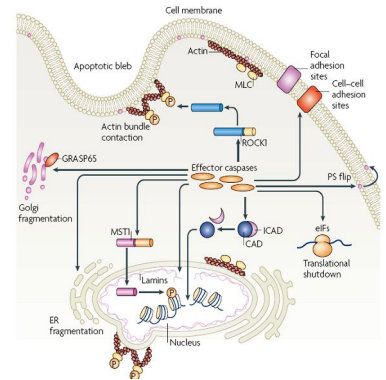
En els teixits adults, la mort cel·lular s'equilibra exactament amb la divisió cel·lular. Sinó, el teixit augmentaria o disminuiria de tamany. El control de la proliferació i la mort cel·lular, es extracel·lular, i contribueix a regular el nombre de cèl·lules dels organismes pluricel·lulars.

Aquest estudi descriu la morfologia i els processos bioquímics típics de l'apoptosi. A més inclou una classificació de les morts cel·lulars més comuns.

**Apoptosi: cascada d'initiació**



**Figura 1. Representació esquemàtica dels mecanismes de la via extrínseca i intrínseca de l'apoptosi.** En la primera etapa del mitocondri, s'activen una sèrie de cascades mitjançant les senyals extracel·lulars o intracel·lulars. L'augment de la concentració de proteïnes pro-apoptòtiques genera la dimerització de dos proteïnes específiques (Bak/Bax) que s'assemblen formant el porus de la membrana (PTP). El AIF és un factor apoptòtic, quan es transloca al interior del mitocondri, s'encarrega de la descondensació de la cromatina. A més, s'encarrega d'activar el domini nucleasa dels nucleosomes, que tallen els fragments llargs de DNA. L'Apaf-1, en condicions de no apoptosi, es troba unida a l'anti-apoptòtica Bcl-2; quan es produeix un increment de la proporció de factors pro-apoptòtics, aquest factor queda alliberat per la formació de l'apoptosoma. Aquest complex s'activa mitjançant la scissió, per part del citocrom C, de la pro-caspasa 9. La funció d'aquest complex és activar la caspasa 3, aquest procés té un cost per a la cèl·lula.



**Figura 2. Activació de les caspases efectores en el nucli.** L'activació d'endonucleases endògenes (CAD) que fan talls entre les histones dels nucleosomes, que genera uns fragments d'uns 200pb. En condicions normals, la CAD es troba unida a la ICAD, la translocació de la caspasa 3 al interior del nucli permet l'alliberació de la CAD i el trencament de la proteïna PARP. Aquests talls són previs a la mort, no redueixen la viabilitat. L'activació del domini nucleasa dels nucleosomes, per la translocació del factor AIF, produeix el tall dels fragments llargs (50-300kpb), corresponents als loops de scaffold nuclear.

**Altres tipus de mort cel·lular**

<p><b>Necrosi</b></p> <p>És un procés ràpid i inespecífic de mort patològica d'un conjunt de cèl·lules o teixit. La desnaturalització de les proteïnes per part dels lisosomes o enzims lítics veïns, atrau als components mediadors de la inflamació.</p> <p>Les causes poden ser per un traumatisme o adaptació cel·lular.</p>	<p><b>Autofàgia</b></p> <p>Es caracteritza per el segrest de material citoplasmàtic dins els auto-fagosomes per la posterior degradació. La fusió entre auto-fagosomes i el lisosomes, genera auto-lisosomes, que degraden el seu contingut amb hidrolases àcides lisosomals. No hi ha condensació de la cromatina.</p>	<p><b>Cornificació</b></p> <p>Es una forma molt específica de mort programada que es produeix a l'èpidermis. Conduïx a la formació de comeòcits (queratinocits morts) que contenen proteïnes específiques (queratina, loricrina, SPR i involucrina) i lípids (àcids grassos i ceramides), que són necessaris per la funció de la capa de la pell cornificada.</p> <p>Es produeix per l'activació de les caspases.</p>
<p><b>Necroptosi</b></p> <p>S'anomena així a la necrosi programada que es produeix durant el desenvolupament i en l'homeòstasi dels teixits adults.</p> <p>Les causes poden ser l'oxcitoxicitat, l'estrés oxidatiu i la disfunció mitocondrial, i malalties com l'Alzheimer, Huntington o el Parkinson poden afavorir les condicions.</p>	<p><b>Í Mitotícatrophi</b></p> <p>Té lloc per un error en el procés de divisió cel·lular. Pot conduïr tant a una morfologia típica d'apoptosi, com de necrosi.</p> <p>El CNDD recomana el ús d'expressions tals com la mort cel·lular precedida per multinucleació o la mort cel·lular que té lloc durant la metafase, que són més precisos i informatius.</p>	<p><b>Anoikis</b></p> <p>És una forma específica d'apoptosi, induïda per la falta de fixació del substrat en les cèl·lules.</p>

**Comparació morfològica dels tres tipus de mort cel·lular**

Apoptosi	Necrosi	Autofàgia
•Retracció dels pseudopodes	•Oncosis	•Falta de condensació de la cromatina
•Picnòsis	•Trencament de la membrana	•Vaquolització massiva del citoplasma
•Fragmentació nuclear	•Creixement dels òrgans	•Captació reduïda per cèl·lules fagocítiques.
•Petites evaginacions de la membrana (blebs)	•Condensació de la cromatina	
•Immersió per fagòcits residents		

**Conclusió**

“Existeix un gran nombre de morfologies de mort cel·lular descrites, segons el teixit on es produeix, el tipus de senyal...”

“Els tipus de mort més diferenciats morfològicament són l'apoptosi, l'autofàgia i la necrosi. Els altres processos descrits, majoritàriament, tenen una morfologia semblant, donat que només tenen petits canvis en la via.”

**Bibliografia**

“Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. G Kroemer, L Galluzzi, P Vandenabeele, J Abrams, ES Alnemri, EH Baehrecke, MV Blagosklonny, WS El-Deiry, P Golstein, DR Green, M Hengartner, RA Knight, S Kumar, SA Lipton, W Malorni, G Nuñez, ME Peter, J Tschopp, J Yuan, M Piacentini, B Zhivotovsky and G Melino. *Cell Death and Differentiation* (2009) 16, 3-11

“Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. Rebecca C. Taylor, Sean P. Cullen and Seamus J. Martin. *Nature reviews* (2008) 9, 231- 241

“Programs for Cell Death. Michael Blank and Yosefshiloh. *Cell Cycle* (2007) 6:6, 686-695