

# Apoptosis neuronal: ¿Una muerte necesaria?

PAOLA BELEM PENSADO GUEVARA Y DANIEL HERNÁNDEZ BALTAZAR

**L**as células poseen mecanismos de destrucción o muerte para mantener el equilibrio fisiológico en el cuerpo, mejor conocido como homeostasis. Sin embargo, dependiendo del factor que causa el estrés (estresor), se activan otros tipos de muerte celular entre ellos, la necrosis, la necroptosis, la piroptosis, la autofagia y la apoptosis, para los cuales los principales estresores son el trauma o golpe accidental, la presencia de células cancerígenas, la aparición de fiebre por infección, la desnutrición y la necesidad de remodelar tejidos, respectivamente.

En el caso particular de la muerte celular por apoptosis, se trata de un proceso que evita dañar a las células vecinas, se ha descrito que desde la concepción y la formación embrionaria es clave para el desarrollo de órganos (organogénesis), como el hígado, el intestino, el riñón, el páncreas, el cerebro, entre otros; o bien es parte de la remodelación tisular en la etapa adulta. La participación de la apoptosis en la remodelación de tejidos puede confirmarse con un sencillo experimento; invitamos al lector a imaginar que está en un quirófano y extrae un fragmento del hígado de un individuo que presenta daño hepático, luego deja transcurrir dos semanas para descubrir que el hígado se regenera y recupera su forma y casi el 100% de su funcionalidad ¿Por qué retoma su forma y función?, ¿Por qué no crece más? Al analizar cortes histológicos en modelos animales que simulan ese procedimiento, se ha descubierto que, si bien las células hepáticas proliferan rápidamen-

te, éstas van muriendo gradualmente mediante apoptosis, lo cual evita el crecimiento anormal del hígado. Durante este proceso, existen dos proteínas claves: el factor de crecimiento de hepatocitos, que favorece la supervivencia celular, y la forma activa de la enzima caspasa-3, la cual indica que la apoptosis está presente.

Notamos con este ejemplo que la muerte celular posee beneficios y perjuicios que se cruzan en una delgada línea dependiendo en gran medida del tipo de estresor, de la frecuencia y la temporalidad en la que ocurre; no obstante, las células hepáticas pueden proliferar, pero ¿qué sucede con las que no? Partiendo de esta inquietud, en este escrito nos enfocaremos en la apoptosis neuronal, desglosando: 1) las etapas que permiten su activación (atrofia, pérdida de fenotipo y neurodegeneración), seguido de 2) la instauración del proceso apoptótico tomando como referente a la caspasa-3, para finalmente 3) nombrar las principales enfermedades neurológicas vinculadas a la exacerbada apoptosis neuronal.

## 1. ¿Cuáles son las etapas del daño neuronal?

La apoptosis puede ser activada por eventos de hipoxia-isquemia (ausencia de oxígeno), trauma (golpe), infección (invasión por microorganismos) o intoxicación (envenenamiento celular), o bien, como hemos revisado anteriormente, como “regulador” de la remodelación del tejido. Por ejemplo, a nivel cerebral, la alteración del entorno neuronal debido a toxicidad celular (ocasionada por iones metálicos



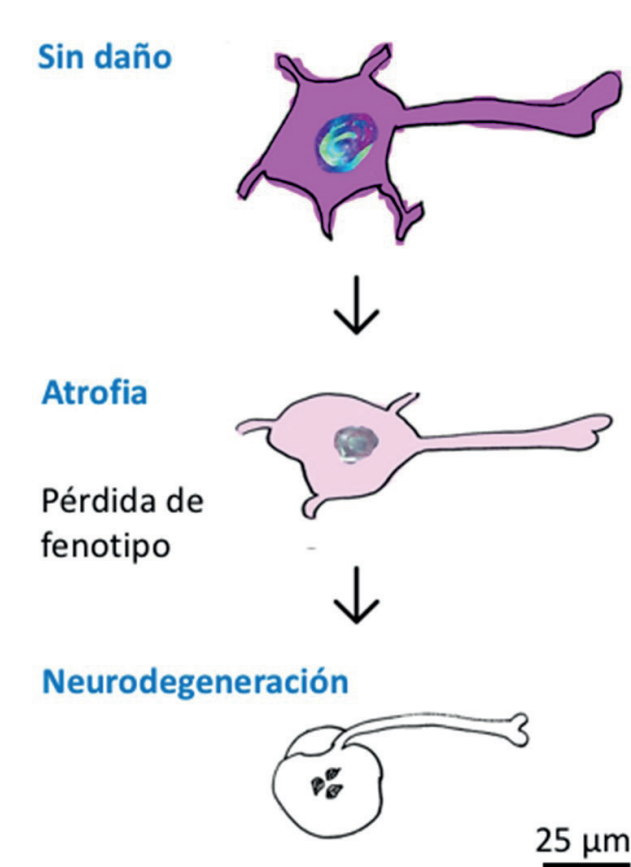
o toxinas) genera que las mitocondrias, organelos celulares importantes para la respiración celular, fallen, propiciando estrés. A nivel celular, estas alteraciones pueden ser distinguidas mediante cambios en el tamaño y la forma (alteración morfométrica) y son normalmente descritos como atrofia (cambios anormales en la forma celular), pérdida de fenotipo (pérdida de la función celular) y neurodegeneración, entendido como la suma de un cambio atípico en la forma y la función celular, que limita la supervivencia de ésta.

Revisemos algunos detalles de estos procesos. La atrofia se caracteriza por el cambio progresivo en la forma y volumen neuronal, lo que puede dar lugar a la pérdida de fenotipo, proceso que implica la pérdida de la capacidad de expresar genes y proteínas determinantes de la función celular. Cuando la atrofia y la pérdida de fenotipo ocurren es indicativo de que la neurodegeneración y la muerte celular son inminentes (Figura 1).

En el cerebro, un ejemplo de esta dinámica es la degeneración de las neuronas dopaminérgicas residentes de un núcleo cerebral conocido como *substantia nigra pars compacta*. Esta estructura es clave en la producción del neurotransmisor dopamina. Las neuronas dopaminérgicas nigrales son altamente susceptibles al estrés porque contienen en su citoplasma altos niveles de hierro y bajos niveles de enzimas anti-oxidantes como la glutatión-peroxidasa. Por esta razón, las neuronas productoras de los neurotransmisores dopamina, serotonina y noradrenalina son vulnerables a enfrentar constantemente estrés celular, que puede derivar en apoptosis.

## 2. ¿Cómo identificar el establecimiento de la apoptosis a través de marcadores celulares?

Al ser la apoptosis un proceso regulador de la remodelación del tejido requiere proteínas espe-



**Figura 1.** Apoptosis neuronal. Las neuronas son células constituidas de un soma y un axón, estructuras que junto a la flexibilidad del citoesqueleto facilitan el cambio de forma y volumen ante el estrés.

cíficas, es el caso de la caspasa-3. Siguiendo el ejemplo de daño por intoxicación, la activación de la caspasa-3 tendrá dos “momentos protagónicos”: promover la muerte celular cuando es producida en las neuronas dopaminérgicas, e inducir la proliferación celular, para contener el daño, cuando es producida por las células gliales, células que rodean a las neuronas.

De modo tal, que cuando nos interesa estudiar el curso temporal de la aparición y duración de procesos celulares como la atrofia, pérdida de fenotipo, neurodegeneración, la caspasa-3 es el marcador biológico de primera elección.

La muerte celular por apoptosis se refiere a un proceso que evita dañar a las células vecinas; se ha descrito que desde la concepción y la formación embrionaria es clave para el desarrollo de órganos

### 3. ¿Cuáles son las consecuencias clínicas de la exacerbada apoptosis neuronal?

Siguiendo con nuestro ejemplo, el daño de las neuronas dopaminérgicas favorece la activación de la microglía y los astrocitos, células implicadas en la neuroinflamación. A nivel cerebral, la degeneración neuronal progresiva es causante del desarrollo de distintas patologías, como la enfermedad de Parkinson y el Alzheimer.

Existen tratamientos que pueden retardar la progresión del daño neuronal, los cuales utilizan fármacos, productos naturales y terapias basadas en la modificación de genes y proteínas (terapia génica) para prevenir o detener la muerte celular inadecuada.

### Conclusión

Las neuronas tienen una vida prolongada, pero no viven para siempre. La destrucción masiva de neuronas a causa de una mala señalización o presencia de agentes estresores favorece el establecimiento y progresión de enfermedades que afectan gradualmente la memoria y las capacidades motoras.

[3] Hernandez-Baltazar, D., Nadella, R., Zavala-Flores L.M., Rosas-Jarquín, C.J., Rovirosa-Hernandez, M.J., Villanueva-Olivo, A. (2019). Four main therapeutic keys for Parkinson's disease: A mini review. *Iran J Basic Med Sci*, 22(7), 716-721. <http://doi.org/10.22038/ijbms.2019.33659.8025>

[4] Barrientos Bonilla, A.A., Montejó López, W., Pensado Guevara, P.B., Varela Castillo, G.Y., Hernández Baltazar, D. Estrategias para el estudio del cerebro. (2023). *La Ciencia Aplicada en Chiapas*. 10, 56-59. <https://icti.chiapas.gob.mx/programas/revista/LaCienciaAplicada10.pdf>

[5] Barrientos-Bonilla, A. A., Nadella, R., Pensado-Guevara, P. B., Sánchez-García, A. D. C., Zavala-Flores, L. M., Puga-Olgún, A., Villanueva-Olivo, A., & Hernandez-Baltazar, D. (2021). Caspase-3-related apoptosis prevents pathological regeneration in a living liver donor rat model. *Advances in medical sciences*, 66(1), 176-184. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.02.003>.

### G L O S A R I O

**Neuronas dopaminérgicas.** Producen el neurotransmisor dopamina.

**Células gliales.** Dan soporte, proveen nutrientes o funcionan como parte del sistema inmunológico cerebral.

**Neurotransmisor.** Molécula producida a nivel cerebral la cual permite la comunicación entre neuronas y otras células.

### P A R A C O N O C E R M Á S

[1] Bonda, D. J., Bajić V. P., Spremo-Potparevic, B., Casadesu, G., Zhu, X., Smith, M. A., & Lee, H. G. (2010). Cell cycle aberrations and neurodegeneration. *Neuropathology and applied neurobiology*, 36(2), 157-163. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2010.01064.x>

[2] Moujalled, D., Strasser, A., & Liddell, J. R. (2021). Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases. *Cell death and differentiation*, 28(7), 2029-2044. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00814-y>

### D E L O S A U T O R E S

M. en C. Paola Belem Pensado Guevara<sup>1</sup>. [paoly\\_R21@hotmail.com](mailto:paoly_R21@hotmail.com)

Dr. Daniel Hernández Baltazar<sup>2</sup>. [danielhernandez@uv.mx](mailto:danielhernandez@uv.mx)

<sup>1</sup> Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana.

<sup>2</sup> IxM CONAHCyT-Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana.