

Muerte celular y necrosis

Esté advertido el lector, esta nota no mencionará ni a los griegos, ni a Virchow, y no pretenderá ser completa o exhaustiva. Si intentáramos esta empresa quedaríamos exhaustos y nos alcanzaría la muerte general sin terminarla.

Empecemos con lo que los libros decían a propósito de la muerte celular en la segunda mitad del siglo pasado. Un tratado de anatomía patológica, el estándar, dirigido por Ludwig Aschoff, respetado y de mucha influencia, no trataba la muerte celular, sino de la muerte general (la de todo el cuerpo) y de la muerte local o necrosis. Y daba “el nombre de necrosis a la muerte localizada de complejos celulares y tisulares, reservando el nombre de **necrobiosis** [negrita en el original] a la desaparición lenta de la vida de los tejidos bajo las manifestaciones de los diversos grados de degeneración”. Describía luego las modificaciones microscópicas de las células en los focos de necrosis, modificaciones nucleares (cariolisis, cariorrexis, picnosis, imbibición y vacuolización), del protoplasma, o citoplasma (coagulación de las proteínas, disolución por acción de los “fermentos”, aumento o disminución del líquido, modificaciones de las granulaciones), y modificaciones de las sustancias intercelulares. Diferenciaba, por el aspecto, la necrosis por coagulación, que incluía la necrosis caseosa, y la necrosis colicuativa (por licuefacción). En síntesis, como reza la definición, no se refería a la muerte particular de las células sino a la de “complejos celulares y tisulares”¹.

No hay muchas diferencias en las definiciones, descripciones y nombres de este proceso en libros de otro origen, muy difundidos años después; se agregaron la necrosis grasa, la fibrinoide, etc. Por ejemplo, los tan útiles textos de Anderson y Robbins. Eso sí, los adelantos de la biología celular se advirtieron en los tratados aparecidos alrededor de 30 años después del de Aschoff. Se mantienen los términos de necrosis coagulativa y colicuativa (por licuefacción o lítica), pero en las lesiones se consideran los cambios de la estructura fina, bioquímicos o biofísicos. Son ejemplos la séptima edición del libro de Anderson, de 1977²; o la cuarta edición de la versión básica del libro de Robbins, de 1987³.

La cuarta edición del texto de Robbins, de 1989, describe un nuevo patrón de muerte celular: la apoptosis⁴. El neologismo (“creado a partir del griego antiguo”) fue acuñado por Kerr, Wyllie y Currie en el artículo que difundió el nombre y el concepto⁵. Aunque uno de los autores del artículo lo observó años antes y le dio el nombre de “*shrinkage necrosis*” (necrosis por “encogimiento”)⁶. La destrucción de partes de las células por sus propias organelas, la autofagia, término acuñado por De Duve en 1963, no se trata en el Robbins como una forma de muerte celular sino como una alteración subcelular. No nos detendremos en la apoptosis; está bien tratada en la Wikipedia (En) y en PubMed; hoy, 1ro. de enero del 2009, cuando se busca apoptosis se encuentran 158 084 referencias; 24 749 son revisiones que hacen la vida más fácil.

En 1995, Majno y Joris publican una indispensable revisión histórica y crítica sobre la muerte celular⁷. Majno y Joris diferencian la muerte celular de los caminos y cambios morfológicos por los cuales las células llegan a la necrosis. Una cosa es la muerte celular, funcional, el invisible punto sin retorno, sea ésta causada por medios de las propias células: “suicidio celular”, como en la autofagia sin límites, por radicales libres generados en ellas, y, la más importante, los “suicidios intencionales”, con un propósito, por medio de programas genéticos, como en la apoptosis, y otra la muerte causada por la intervención de agentes externos, el “asesinato celular”, o mejor, como propone Bessis, la muerte accidental. Son

dos los caminos y cambios morfológicos por los que llegan las células a la necrosis, muerte visible con el microscopio: 1) Apoptosis, en el “suicidio intencional”, muertes singulares, con células encogidas (*shrinkage necrosis*), picnosis, cariorrhexis, fragmentación regular del ADN, “brotes”, desintegración, restos fagocitados por células vecinas, “no profesionales”, sin respuesta inflamatoria. 2) Oncosis, en las células que mueren por accidentes, muertes plurales, por isquemia u otro mecanismo, con células hinchadas, tumefactas (*swelling*) por alteración de la permeabilidad, ampollas en la membrana celular, desnaturalización (coagulación) o lisis (colicuación) de las proteínas del citoplasma, cariólisis, fagocitosis por macrófagos “profesionales”; con respuesta inflamatoria. Para este último proceso Majno y Joris resucitan el nombre acuñado por von Recklinghausen en 1910: oncosis (del griego *ónkos*, hinchazón).

Desde 1995 a la fecha han pasado muchos años, los especialistas fundaron sociedades, como *The International Cell Death Society (Promoting research into all forms of cell death)*, revistas como *Apoptosis*, *Autophagy*, *Cell Death and Differentiation*.

Los conocimientos avanzan y complican el uso de los términos. Los redactores de *Cell Death and Differentiation* crearon en el 2005 un Comité de Nomenclatura Sobre Muerte Celular (*The Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD*) que se propuso forjar recomendaciones para unificar criterios para definir la muerte celular, sus diversas manifestaciones morfológicas, y advertir sobre el mal uso de palabras y conceptos⁸.

Ese año el Comité, decía a propósito del término oncosis: “El Comité recomienda limitar el uso de la expresión ‘oncosis’, ya que se superpone con necrosis, y con una apoptosis parcial evolucionando a necrosis. Aunque el nombre ‘oncosis’ corresponde bien con la apariencia morfológica de este tipo de muerte celular, ‘necrosis’ debería mantenerse por razones históricas”⁸. En esa clasificación aparecen términos para otras formas de muerte celular: catástrofe mitótica, anoikis (del griego, sin casa, sin residencia permanente) excito-toxicidad, nuestra conocida degeneración walleriana, la cornificación como forma de muerte celular. No resumiremos el excelente trabajo del Comité, muy útil entonces, pero perecedero. La noticia y comentario tenía 13 autores, cuatro páginas, una figura y 24 referencias bibliográficas.

Tres años después el Comité debe volver a reunirse. En esta revisión los miembros (y autores), son 22, las recomendaciones se acompañan de tres tablas (una ocupa toda una página), tiene nueve páginas, y 91 referencias bibliográficas. Claro, la investigación no descansa, y desde el 2005, se han descrito nuevas formas y mecanismos de muerte celular; una nueva nomenclatura es imprescindible para entenderse⁹.

Tras recomendaciones para autores, revisores y redactores, el Comité considera cuándo y cómo detectar la muerte de una célula; la Tabla 1 compendia los métodos para ese diagnóstico. Le siguen definiciones de apoptosis, consideraciones acerca de autofagia y muerte celular autofágica. Luego las definiciones de cornificación y necrosis. La Tabla 2 describe las distintas formas de la muerte celular (apoptosis, autofagia, cornificación y necrosis). Intentan luego definir formas atípicas de muerte celular, algunas figuraban ya en la nota del 2005: catástrofe mitótica, anoikis, excitotoxicidad, degeneración walleriana. Otras no: paraptosis, piroptosis, pironecrosis y entosis¹⁰. Sobre esta última dicen: “es difícil saber si la morfología ‘célula-en-célula’ (entosis) representa en verdad una nueva modalidad de muerte celular”⁹.

Finalmente, en un epílogo, considera el Comité que el *desideratum* sería reemplazar los aspectos morfológicos con criterios bioquímicos / funcionales para clasificar las formas de muerte celular. Incluso, como no hay equivalencias entre los términos morfológicos y los bioquímicos, sugieren que los morfológicos están condenados a desaparecer, reemplazados por definiciones bioquímicas. Dan sus razones. La extensa Tabla 3 resume los aspectos bioquímicos de las modalidades de muerte celular. Bienvenida resulta esta detallada revisión.

¿Se cumplirá el augurio epilógico del Comité? Presajiamos que no del todo. Los nombres seguirán usándose, pero en cada una de las formas es posible que se descubra el preciso mecanismo bioquímico involucrado para actuar sobre él. Después de todo, se comienza viendo las cosas causadas y luego se averiguan las causas de las cosas (variación de un aforismo de Virchow).

Cuando creíamos terminada esta nota damos con otra forma de muerte celular: la ETosis, así la llaman¹¹. Los interesados, y los que quieran presumir ante una audiencia cualquiera, pueden estar al tanto sobre *Extracellular Traps* (de ahí ETosis; no viene del griego) o NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*) leyendo algunos artículos cuyas referencias se encuentran en PubMed, empezando, si quieren, por los aquí mencionados¹².

Juan Antonio Barcat

e-mail: jabarcat@yahoo.com.ar

1. von Gierke E. Trastornos de metabolismo (distrofias). Capítulo IV, p 354-8. Tomo I, Etiología general. Anatomía patológica general. En: L. Aschoff (director), Tratado de anatomía patológica. Traducción castellana de la 8^{va} edición alemana de Julio G. Sánchez- Lucas. Barcelona: Labor, 1950.
2. Scarpelli DG, Chiga M. Cell injury and errors of metabolism. Chapter 3, p. 90-147. In: Anderson WAD, Kissane JM. Pathology. 7th Edition. Saint Louis: Mosby, 1977.
3. Cotran RS. Cell injury and adaptation. Chapter I, p. 3-27. In: Robbins SL, Kumar V. Basic Pathology. 4th Edition. Philadelphia: Saunders, 1987.
4. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Pathologic Basis of Disease. 4th Edition. Philadelphia: Saunders, 1989. Traducción castellana: Patología estructural y funcional. 4^{ta} Edición. Madrid: Interamericana McGraw Hill, 1990. Volumen I. Capítulo I: Lesión y adaptación. p 1-38.
5. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-57.
6. O'Rourke MGE, Ellen KO. John Kerr and apoptosis. *Med J Aust* 2000; 173: 616-7
7. Majno G, Joris I. Apoptosis, Oncosis, and Necrosis. An Overview of Cell Death. *Am J Path* 1995; 146; 3- 15.
8. Kroemer G, El-Deiry WS, Golstein P, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death and Differentiation* 2005; 12: 1463-7.
9. Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death and Differentiation* 2009; 16:3-11.
10. Barcat JA. Canibalismo celular (¿entosis?). *Medicina (Buenos Aires)* 2008; 68: 315-7.
11. Wartha F, Henriques-Normark B. ETosis: a novel cell death pathway *Sci Signal* 2008; 1(21): pe25. (Abstract)
12. Fuchs, TA, Abed U, Goosmann C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 2007; 176: 231-41.

[...] *Case histories usually cover one of three phenomena: a unique, previously undescribed syndrome or disease; an unsuspected causal relationship; or an unexpected possible therapeutic effect or adverse drug effect. [...]*

[...] Los casos clínicos [casuística] usualmente cubren uno de tres fenómenos: un singular síndrome o enfermedad aún no descrita; una inesperada relación causal; o un inesperado y posible efecto terapéutico; o un efecto adverso de una droga. [...]

Janice R. Mathews, John M. Bowen, Robert W. Mathews

Successful scientific writing. A step-by-step guide for biomedical scientists. Cambridge: Cambridge UP, 1996, p 5