

NEFROLOGIA

APOPTOSIS RELACION CON EL RIÑON

Sergio A. Herra Sánchez, M.B.A.*

SUMMARY

We review the concepts of apoptosis and celular death, physiology of apoptosis, is regulation, the participation in physiologic and pathologic events, specially related with the kidney, the relation with medications and his possible regulation.

INTRODUCCION

El término apoptosis fue utilizado inicialmente en 1972 para describir el proceso de cambios morfológicos, incluyendo condensación y fragmentación del núcleo, sin disrupción de la membrana plasmática (5,13). La homeostasis de los tejidos es dependiente del mantenimiento de un balance entre la proliferación celular, el crecimiento y la muerte celular. De manera simple, la tasa de acumulación celular puede ser expresada

como la diferencia entre las tasas de proliferación y muerte celular (23), cuando una nueva célula reemplaza a una célula muerta, se mantiene la homeostasis (5-15-27). Este balance entre proliferación y muerte puede ser alterado por manipulación de las tasas en los componentes de la ecuación, cuando el número de células muertas es menor que el normal, se producen desórdenes de acumulación celular, y se puede observar la tumorigenesis. Inversamente al aumento de muerte celular puede ser responsable de pérdida celular y enfermedades relacionadas como el SIDA, la anemia y trastornos neurológicos (27,29), especialmente a través de cambios mutacionales en la memoria de las células B y sus implicaciones en la regulación de la respuesta inmune. (11) La muerte

celular ocurre esencialmente mediante dos vías: 1. Necrosis, que es un proceso pasivo asociado a la patogénesis (5,29). 2. Apoptosis (definida como muerte celular programada), que es un proceso activo, dependiente de energía, que ocurre como parte del tejido normal o del funcionamiento del órgano (5,27,29). Ambas vías varían tanto morfológicamente como molecularmente. Una diferencia fundamental estriba en que la integridad de la organela se mantiene durante la apoptosis, mientras que es rota en asociación a la necrosis que ha sido causado por la inflamación. Además en la regulación de la apoptosis participan macrófagos, linfocitos T, células endoteliales, matriz extracelular, IGF-1, angiotensina II, oncogenes. Se ha demostrado que en depósito anormal de endotelina en la

*Asistente Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios

liferación de células intersticiales y con fibrosis renal (7,23, 31,36), con la nefritis tubulointersticial aguda (18). También se ha visto que la infiltración del mesangio glomerular por monocitos y macrófagos es un hallazgo central en varios tipos de glomerulonefritis y dependiendo de la presencia y actividad de factores de supervivencia locales, los monocitos pueden inducir apoptosis. De ahí la relación de los monocitos macrófagos y granulocitos neutrofilicos al invadir los espacios mesangiales en diversas formas de glomerulonefritis aguda y crónica (9,36). Se ha atribuido la infiltración por leucocitos a la injuria glomerular y al remodelado esclerótico, en donde las células mononucleares y polimorfonucleares generan y liberan un amplio espectro de mediadores, capaces de promover inflamación, proliferación celular, acumulación en la matriz o degradación tisular (4, 9, 28,36). Los neutrófilos apoptóticos pueden ser removidos por macrófagos, previniendo la desintegración de los neutrófilos con la resultante prevención de la aceleración de tejido inflamado, a través de liberación de superóxido (15). En rechazo crónico de trasplante renal, caracterizado por un progresiva pero persistente injuria, se ha visto muerte celular apoptótica inducida por factores externos, proponiéndose a la apoptosis una vía potencial de rechazo renal crónico. Se ha encontrado fragmentación del DNA celular en pacientes con rechazo crónico, en células del túbulo proximal y distal. Los datos de los estudios revelan evidencia bioquímica de aumento de muerte celular del epitelio tubular en pacientes con rechazo crónico (21).

También se ha observado alteraciones de tipo semejante en glomerulonefritis y rechazo agudo (13, 24, 31, 38), así como también en las células tubulares que son letalmente injuriadas, pueden morir por apoptosis más que por necrosis en la insuficiencia renal aguda (18, 21, 36). En la diálisis peritoneal crónica domiciliaria (CAPD) se demuestra in vitro que el dializado peritoneal pero se estimula la apoptosis de las células mesoteliales y que el dializado con bajo contenido en calcio estimula la apoptosis en menor grado que el dializado convencional (5, 37). En la nefritis lúpica se ha visto disregulación en dos vías, primeros apoptosis parece ser un mecanismo para inducir tolerancia de las células T a través de auto-antígenos, segundo, los linfocitos autorreactivos, que han escapado a la apoptosis en respuesta al autoantígeno (16, 31), si se altera la apoptosis o la fagocitosis o si la apoptosis ocurre en la circulación, los nucleosomas puede ser liberados sistemáticamente, relacionándose con la nefritis lúpica (3), también la sobreexpresión de bcl-2, un inhibidor fisiológico de la apoptosis, puede llevar a los hallazgos autoinmunes (3). Se han descrito abundantes signos de apoptosis en la enfermedad poliquística renal, sugiriendo una alta tasa de intercambio de los quistes y el epitelio normal. En este sentido los quistes pueden ser vistos como sobrevivientes de la muerte celular programada, sin embargo el mecanismo exacto en el que se envuelve la apoptosis en la enfermedad renal poliquística, aún no está completamente comprendido (8), también el daño proliferativo tubular puede contribuir a la

formación de quistes renales causados por desórdenes genéticos o adquiridos (8,34). La ciclosporina A se ha relacionado con la apoptosis (38), igualmente la ciclofosfamida, pueden inducir apoptosis de las células mesangiales, por lo que la relación de los inmunosupresores con la apoptosis requiere de estudios ulteriores (6). Se han investigado los efectos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa en las células del túbulo proximal y se ha encontrado que inducen apoptosis a través de la inhibición de la producción de isoprenoide y disrupción de los filamentos de actina (20). La muerte celular por apoptosis es activada como respuesta a diversos estímulos tales como señales inapropiadas de crecimiento, estímulos externos como agentes que dañan DNA como agentes quimioterapéuticos e irradiación (16, 27, 29). El envenenamiento por topoisomerasas II inducen muerte celular por apoptosis, hallazgos como estos pueden ayudar a explicar la relevancia de la activación de la muerte celular en la patogenia y tratamiento de enfermedades (29). Se han descrito genes envueltos en el suicidio celular, pero el cuadro clínico completo a nivel molecular permanece sin resolver. De ahí que deban realizarse esfuerzos para terminar de encontrar las piezas de este rompecabezas (29). Se ha relacionado el fenómeno de la apoptosis con el hiperparatiroidismo de la insuficiencia renal crónica, aunque también se menciona la búsqueda de inducir este proceso en la hiperplasia de las células paratiroides (25). Los retinoides e interferones regulan las funciones básicas celulares incluyen-

do crecimiento, diferenciación y respuesta inmune. Exhiben un efecto antiproliferativo en muchas células normales y transformadas y tienen una actividad in vivo antitumoral (26). Los efectos del ácido retinoico sobre los diferentes tipos celulares son (16).

- Inhibición directa del desarrollo, sin diferenciación.

- Inducción directa de la diferenciación,

- Inducción de la apoptosis.

Los retinoides activan dos clases de receptores, de diversa manifestación en cantidad y calidad, de aquí que ofrezcan posibilidades sobre el control de la proliferación y la apoptosis, con importancia para la quimioprevención y la terapia anticancerosa (12).

Queda por establecerse las interacciones funcionales entre el p53, IRF-1, el gen familiar bcl-2, reguladores positivos y negativos de la muerte celular, y el no bcl-2 relacionado a regulador de apoptosis, así como la familia de los inhibidores de interleukina-1 β convertidores de enzima (ICE), así como hasta que punto el bloqueo de los diversos receptores de Angiotensina II y III y la interacción de éstas con Angiotensina IV, pueden jugar algún papel importante en la apoptosis (1, 26)

RESUMEN

Se revisa los conceptos de apoptosis y muerte celular, la fisiología de la apoptosis, su regulación, la participación en diferentes eventos fisiológicos y patológicos, especialmente renales, su relación con diferentes medicamentos y como su posible regulación.

BIBLIOGRAFIA

1. Ardalliou R, Chansei D: Synthesis and effects of active fragments of angiotensin II. *Kidney Int* 1997; 52: 1448-1468.
2. Bennet MR: The role of apoptosis in vascular disease. 2nd International Symposium on Etiology and Pathobiology of Transplant Vascular Sclerosis. Bermuda, 1997
3. Berden JHM: lupus nephritis. *Kidney Int* 1997; 52: 538-558.
4. Cattell V: Macrophages in acute glomerular inflammation. *Kidney Int.* 1994; 45: 945-952.
5. Cendorogio M, Sundaram S, Groves C, Ucci AA, Jaber BI, Pereira BJG: Necrosis and apoptosis of polymorphonuclear cells exposed to peritoneal dialysis fluids in vitro. *Kidney Int* 1997; 52: 1626-1634.
6. Cha DR, Kim YS, Cho WY, Kim HK: Mesangial cell apoptosis induced by ionizing radiation and cytotoxic drugs. *Kidney Int* 1997; 51: 968 (Abstract)
7. Gauer S, Yao J, Schoecklmann H.O., Sterzel RB: Adhesion molecules in the glomerular mesangium. *Kidney Int* 1997; 51: 1447-1453.
8. Grantham JJ: Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997; 52: S93-S97.
9. Heidenreich S, Sato T, Schmidt M, et al: Induction of mesangial interleukin-6 synthesis by apoptotic U937 cells and monocytes. *Kidney Int* 1997; 52: 318-328.
10. Hewitson TD, Smith KGC, Becker GJ: Apoptosis and resolution of experimental tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 1997; 51: 1312 (Abstract).
11. Hewitson T.D., Nossal GJV, Tarlinton DM: B cell selection and apoptosis in the germinal center. *Kidney Int* 1997; 51: 1321 (Abstract).
12. Isnardi L, Raffo P, Toma S: Effects of retinoids: Inhibition of growth and induction of apoptosis. *Retinoids today and tomorrow* 1996; 44: 26
13. Ito H, Kasagi N, Shomori K, Osaki M, Adachi H: Apoptosis in the human allografted kidney. Analysis by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated DUTP-biotin nick and labeling. *Transplantation* 1995; 60 (8): 794-798.
14. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissues kinetics. *Br J. Cancer* 1972; 26:239-257
15. Kettritz R, Falk R.J., Jeannette Jch, Gaido ML: Neutrophil superoxide release in required for spontaneous and FMLP-mediated but not for TNF α -mediated apoptosis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1091-1100.
16. Kadera S, Tashiro K, Omuro H, Shirato I, Tomino Y: A case of lupus nephritis showing good clinical course and apoptosis in glomerular cells detected by the nick end labeling method. *Am J. Nephrol* 1997; 17: 466-470.
17. Jo SK, Yoon JW, Kim YS, Cha DR, Kwon YJ, WY, Pyo HJ, Kim HK, Won NH: The role of apoptosis in acute tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 1997; 51: 965 (Abstract)
18. Laine J, Etelamaki P, Holmberg C, Dunkel L: Apoptotic cell death in human chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 1997; 63(1): 101-105.
19. Laping NJ, Olson BA, Shor B, Albrightson CR: Thrombin increases clusterin mRNA in glomerular epithelial mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 906-914.
20. Limura O, Vrtovsni F, Terzi F, Friedlander G: HMG-CoA reductase inhibitors induce apoptosis in mouse proximal tubular cells in primary culture. *Kidney Int* 1997; 52: 962-972.
21. Lieberthal W: Biology of acute renal failure: Therapeutic implications. *Kidney Int* 1997; 52: 1102-1115.
22. Marti HH, Gassmann M, Wenger RH, Kvietikova I, Morganti-Kossmann MC, Kossmann T, Trentz O, Bauer C: Detection of

- erythropoietin in human liquor: Intrinsic erythropoietin production in the brain. *Kidney Int* 1997; 51: 416-418.
23. Munger JS, Harpel JG, Glaizes P-E, Mazziere R, Nunes I, Rifkin DB: Latent transforming growth factor- β : Structural features and mechanisms of activation. *Kidney Int* 1997; 51: 1376-1382.
 24. Nakopoulou L, Stefananki K, Papadakis J, Boletis J, et al: Expression of bcl-2 oncoprotein in various types of glomerulonephritis and renal allografts. *Nephrol-Dial-Transplant* 1996; 11(6): 997-1002.
 25. Parfitt AM: The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 1997; 52: 3-9.
 26. Romeo G, Affabris E: Retinoic acid and Interferon Induced apoptosis. *Retinoids today and tomorrow* 1996; 45: 32-35.
 27. Sandau K, Pfellschifter J, Brüne B: Nitric oxide and superoxide induced p53 and Bax accumulation during mesangial cell apoptosis. *Kidney Int* 1997; 52: 378-386.
 28. Schena FP, Gesualdo L, Grandaliano G, Montinaro V: Progression of renal damage in human glomerulonephritides: Is there sleight of hand in winning the game? *Kidney Int* 1997; 52: 1439-1447.
 29. Scovassi AI, Bernardi R, Donzelli M, Negri C, Rossi L: Apoptosis: General Considerations. *Retinoids Today and Tomorrow* 1996; 43: 26-28.
 30. Shankland SJ: Celi-cicle control and renal disease. *Kidney Int* 1997; 52: 294-308.
 31. Sharma VK, Bologa RM, Li B. Et al: Molecular executor of cell death-differential intrarenal expression of Fas Ligand, Fas, granzyme B and perforin during acute and/or chronic rejection of human renal allografts. *Transplantation* 1996; 62 (12): 1860-1866.
 32. Tax, Will J.M., Kramers C, Van Bruggen MCJ, Berden JHM: Apoptosis, nucleosomes and nephritis in systemic lupus erithematosus. *Kidney Int* 1995; 48: 666-673.
 33. Terada Y, Yamada T, Nakashima O, Tamamori M, Ito H, Sasaki S, Marumo F: Overexpression of cell cycle inhibitors) p16 INK4 and p21 Cip1) and cyclin D1 using adenovirus vectors regulates proliferation of rat mesangial cells, *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 51-60.
 34. Vrtovnik F, Couette S, Piré D, Lallemand D, Friedlander G: Lovastatin-Induced Inhibition of renal epithelial tubular cell proliferation involves a p21 ras activated, AP-1-dependent pathway, *Kidney Int* 1997; 52: 1016-1027.
 35. Wanner C, Greiber S, Krämer-Guth A, Heinloth A, Galle J: Lipids and progression of renal disease: Role of modified low density lipoprotein and lipoprotein (a). *Kidney Int* 1997; 52: S 102-S106.
 36. Wijesekera DS, Zarama MJ, Paller MS: Effects of integrins on proliferation and apoptosis of renal epithelial cells after acute injury, *Kidney Int* 1997; 52: 1511-1520.
 37. Yang AH, Chen JY, Lin YP, Huang TP, Wu CW: Peritoneal dialysis solution induces apoptosis of mesothelial cells. *Kidney Int* 1997; 51: 1280-1288.
 38. Yoon JW, Jo SK, Kim YS, Cha DR, Kwong YJ, Cho WY, Pyo HJ, Kim HK, Wong NH: The role of apoptosis in acute kidney transplantation rejection (clinicopathologic study). *Kidney Int* 1997; 51: 862 (Abstract).
 39. Zager RA, Iwata M, Scott Conrad D, Burkhart KM, Igarashi Y: Altered ceramide and sphingosine expression during the induction phase of Ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1997; 52: 60-70.