

## EDITORIAL

# Apoptosis en las enfermedades cardiovasculares

JAVIER DíEZ

*Unidad de Fisiopatología Vascular, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España*

### Aspectos básicos de la apoptosis

La apoptosis es un mecanismo fisiológico para eliminar células que regula la masa celular y la arquitectura de muchos tejidos. Se denomina también muerte celular programada porque es un proceso que requiere energía y que está regulado genéticamente. Por lo tanto, la apoptosis debe diferenciarse de la necrosis, que se considera una forma de muerte celular no regulada y no fisiológica. En contraste con la clásica hinchazón y ruptura de la membrana que se asocian con la necrosis, las células apoptóticas se encogen y mantienen la integridad de la membrana [1].

El proceso de apoptosis se puede subdividir en varias fases diferentes: inicio, regulación, ejecución y degradación [2]. Mientras que las fases de inicio y regulación dependen de los estímulos apoptóticos y son específicas de cada tipo de célula, las fases de ejecución y degradación son comunes a todos los procesos apoptóticos. Se han propuesto múltiples vías iniciadoras para desencadenar la apoptosis, como, p.e., daño del ADN, hipoxia, estrés oxidativo, la unión de factores apoptóticos a receptores específicos o la ausencia de factores de supervivencia. Los genes que participan en la regulación del proceso apoptótico incluyen los que, en principio, suprimen la apoptosis, los que actúan de facilitadores de la apoptosis y genes intermediarios [3]. Los dos signos más conocidos de la fase de ejecución son la fragmentación del ADN por endonucleasas específicas que reconocen los lugares internucleosomales y la activación de una familia de proteasas cisteina-aspartato específicas (CASPAs o caspasas), que desempeñan un importante papel en la ejecución de la apoptosis debido a su acción proteolítica sobre dianas específicas [4]. A la apoptosis sigue casi inevitablemente una rápida captación por las células fagocitarias adyacentes. Es interesante señalar que, recientemente, se ha puesto de manifiesto que los macrófagos que han ingerido células apoptóticas inhiben la producción de citocinas proinflamatorias y, por tanto, impiden la inflamación [5].

La detección de fragmentos internucleosomales de ADN se ha propuesto como un instrumento útil para identificar la apoptosis [6]. Sin embargo, la demostración de la apoptosis puede ser difícil debido a que se produce muy rápidamente, desapareciendo las células en el curso de algunas horas. Por otra parte, la distinción entre apoptosis y necrosis puede no ser clara [7]. Éste puede ser el caso para

un cierto número de afecciones cardíacas en las que ambos fenómenos pueden estar presentes al mismo tiempo [8]. Por lo tanto, la tendencia actual en la confirmación de la existencia de una apoptosis se basa en la combinación de diferentes análisis: detección histoquímica de segmentación internucleosomal, desarrollo escalonado del ADN (laddering) para confirmar bioquímicamente la fragmentación y definición estructural de alteraciones de la cromatina.

Cada vez se reconoce más que la apoptosis desempeña un papel esencial tanto en el desarrollo normal como en la patología de una serie de tejidos [2]. Por ejemplo, durante la involución del timo o la eliminación de linfocitos autorreactivos durante el desarrollo, se produce una apoptosis fisiológica normal; sin embargo, una apoptosis inapropiada puede contribuir a enfermedades neurodegenerativas o al síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

### Apoptosis y sistema cardiovascular

En los últimos años, el concepto de apoptosis se ha extendido en el área de la biología y la medicina y ha creado una cohorte de seguidores devotos en muchas disciplinas, incluyendo la medicina cardiovascular. En el sistema cardiovascular, se ha observado recientemente la presencia de apoptosis asociada con cardiopatías isquémicas y dilatadas, cardiopatía hipertensiva, muerte de células del miocardio después de un infarto, displasia ventricular derecha arritmogénica, síndrome de intervalo QT prolongado y otros trastornos del sistema de conducción [9,10]. La apoptosis se ha implicado también como un rasgo destacado en la arteriopatía coronaria aso-

---

**Dr. Javier Díez**  
**Unidad de Fisiopatología Vascular**  
**Facultad de Medicina**  
**Irunlarrea s/n**  
**31080 Pamplona**  
**E-mail: jadimar@unav.es**

ciada con aterosclerosis avanzada y con arteriopatía del trasplante [11] y en la cardiopatía hipertensiva. [12]. Hasta ahora se desconoce el papel exacto de la apoptosis en la fisiopatología de la enfermedad coronaria, pero la asociación de los factores de riesgo cardiovascular, hipertensión e hipercolesterolemia, con un incremento de la apoptosis, puede desempeñar un papel en la fisiopatología de la aterosclerosis. Además, una serie de mediadores vasoactivos que están alterados en la hipertensión arterial y la aterosclerosis, como son el óxido nítrico, el endotelio y la angiotensina II, regulan el músculo liso vascular y la apoptosis de las células endoteliales [13,14]. Asimismo,

se ha implicado la apoptosis en la fisiopatología de síndromes que progresan a insuficiencia cardíaca como mecanismo responsable de la pérdida de cardiomiocitos [15].

El conocimiento exacto del crecimiento celular y de la apoptosis en los trastornos cardiovasculares promoverá probablemente nuestra comprensión y nuestra capacidad de regular la progresión de estos trastornos. Es indudable que esto redundará en último término en nuevas ideas sobre los mecanismos participantes y formará la base que nos permitirá diseñar nuevas modalidades diagnósticas y nuevas terapias de las enfermedades cardiovasculares.

1. Vaux DL. Toward an understanding of the molecular mechanisms of physiological cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:786-789.
2. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267:1456-1462.
3. Yuan J. Molecular control of life and death. *Curr Opin Cell Biol* 1995; 7:211-214.
4. Schwartz SM. Cell death and the caspase cascade. *Circulation* 1998; 97:227-229.
5. Fadok VA, Bratton DL, Konowal A, Freed PW, Westcott JY, Henson PM. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit

proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF- $\beta$ , PGE<sub>2</sub>, and PAF. *J Clin Invest* 1998; 101:890-898.

6. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992; 119:493-501.
7. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis: an overview of cell death. *J Cell Biol* 1995; 267:1449-1455.
8. Bromme HJ, Holtz J. Apoptosis in the heart: when and why?

### Bibliografía

*Mol Cell Biochem* 1996; 163:261-275.

9. Yeh ETH. Life and death in the cardiovascular system. *Circulation* 1997; 95:782-786.
10. Maclellan WR, Schneider MD. Death by design. Programmed cell death cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 1997; 81:137-144.
11. Best PJM, Hasdai D, Sanguigni G, Schwartz RS, Holmes DR Jr, Simari RD, Lerman A. Apoptosis. Basic concepts and implications in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:14-22.

12. Díez J, Fortuño MA, Ravassa S. Apoptosis in hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13:317-325.
13. Pollman MJ, Yamada T, Horiuchi M, Gibbons GH. Vasoactive substances regulate vascular smooth muscle cell apoptosis. *Circ Res* 1996; 79:748-756.
14. Dimmeler S, Rippmann V, Weiland U, Haendeler J, Zeiher AM. Angiotensin II induces apoptosis of human endothelial cells: protective effect of nitric oxide. *Circ Res* 1997; 81:970-976.
15. Anversa P, Kajstura J, Olivetti P. Myocyte death in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11:245-251.