

formándose células con múltiples micronúcleos y cromatina no condensada (51), considerándola como distinta de la apoptosis, en base a que el uso de algunos inhibidores de caspasas, fallaban en evitar la aparición y existía muerte de células gigantes multinucleadas (52). Sin embargo, hay reportes que frecuentemente muestran células con algunas características fenotípicas de apoptosis (como agregados de cromatina hipercondensada) (53) y como discutimos previamente la apoptosis puede ocurrir de manera independiente de caspasas (54).

Es posible distinguir dos subtipos: Primero, la catástrofe mitótica puede llevar a la muerte celular durante o muy cercano a la metafase, de manera independiente de p53, y el Segundo ocurre cuando la mitosis ha fallado y se activa el checkpoint de poliploidia.

MITOPTOSIS

Este término fue acuñado por Skulachev (55) para describir el suicidio de las mitocondrias debido a sobreproducción de ROS. El postula que sería la manera que tienen las células, para deshacerse de las mitocondrias cuando existe un gran daño. El mecanismo sería el siguiente: Sobreproducción de ROS, que son los más potentes inductores de apertura de los PPTM, lo que lleva a la disipación de la diferencia de voltaje, fin del transporte proteico mitocondrial dependiente de voltaje y destrucción de la mitocondria (56). Además se produce degradación del ADN mitocondrial inducido por ROS.

Este esquema no requiere de ningún componente extra-mitocondrial y es iniciado por la producción de ROS de la mitocondria, si supera los niveles que esta puede neutralizar.

Una masiva mitoptosis desencadena una muerte celular programada por liberación masiva de proteínas mitocondriales y el bloqueo de la vía apoptótica ha demostrado que las células siguen produciendo energía a través de la Autofagia de sus propias mitocondrias (57). Es por esto que la mitoptosis más parece una subrutina dentro la apoptosis.

Conclusión

La muerte celular ha aumentado su complejidad de la mano con los avances en biología molecular. Lo que antes parecía azaroso, ahora comienza a descubrirse como reglado, poniendo nuevamente a la luz, lo incompleto de nuestro conocimiento o la imprecisión de las técnicas de estudio. Quizás la manera en que actualmente es enseñada la muerte celular en los cursos de patología general, deba ser revisada y actualizada, dejando en claro que las fronteras aun no están bien definidas. (Figura 4)

Este nuevo conocimiento, abre la posibilidad de nuevas intervenciones terapéuticas, estando ya en fases preliminares por ejemplo Necrostatin-1 o algunos inhibidores de PARP (58), transformando de esta manera la investigación básica en aplicada, con directo beneficio para los pacientes, tanto en enfermedades inflamatorias, infecciosas o neoplásicas. De esta manera, conociendo a fondo la muerte, podremos prolongar la vida.

REFERENCIAS

1. Kroemer G, El-Deiry WS, Golstein P, Peter ME, Vaux D, Vandenabeele P, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ.* 2005 Nov;12 Suppl 2:1463-7.
2. Saunders JW Jr, Gasseling MT. Cellular death in morphogenesis of the avian wing. *Dev Biol.* 1962 Aug;5:147-78.
3. Lockshin RA, Williams CM. Programmed cell death—I. cytology of degeneration in the intersegmental muscles of the pernyi silkworm. *J Insect Physiol.* 1965 Feb;11:123-33.
4. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br.J.Cancer* 1972;26: 239-257.
5. Schweichel JU, Merker HJ. The morphology of various types of cell death in prenatal tissues. *Teratology.* 1973 Jun;7(3):253-66.
6. Clarke PG. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms. *Anat Embryol (Berl).* 1990;181(3):195-213.
7. Leist M, Jaattela M. Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001 Aug;2(8):589-98.
8. Hara MR, Snyder SH. Cell Signaling and Neuronal Death. Fecha de publicación en *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* Volume 47 para Enero 6, 2007. ver <http://www.annualreviews.org>
9. Honda HM, Korge P, Weiss JN. Mitochondria and ischemia/reperfusion injury. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1047:248-58.
10. Nakagawa T, Shimizu S, Watanabe T, Yamaguchi O, Otsu K, Yamagata H, et al. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic cell death. *Nature* 2005 Mar 31;434(7033):652-8.

11. Baines CP, Kaiser RA, Purcell NH, Blair NS, Osinska H, Hambleton MA, et al. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. *Nature*. 2005 Mar 31;434(7033):658-62.
12. Brdiczka DG, Zorov DB, Sheu SS. Mitochondrial contact sites: their role in energy metabolism and apoptosis. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Feb;1762(2):148-63.
13. Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Multiple pathways of cytochrome c release from mitochondria in apoptosis. *Biochim Biophys Acta*. 2006 May-Jun;1757(5-6):639-47.
14. Armstrong JS. The role of the mitochondrial permeability transition in cell death. *Mitochondrion*. 2006 Aug 1.
15. Bursch W. The autophagosomal-lysosomal compartment in programmed cell death. *Cell Death Differ*. 2001 Jun;8(6):569-81.
16. Johansson AC, Steen H, Ollinger K, Roberg K. Cathepsin D mediates cytochrome c release and caspase activation in human fibroblast apoptosis induced by staurosporine. *Cell Death Differ*. 2003 Nov;10(11):1253-9.
17. Bidere N, Lorenzo HK, Carmona S, Laforge M, Harper F, Dumont C, Senik A. Cathepsin D triggers Bax activation, resulting in selective apoptosis-inducing factor (AIF) relocation in T lymphocytes entering the early commitment phase to apoptosis. *J Biol Chem*. 2003 Aug 15;278(33):31401-11.
18. Kagedal K, Johansson AC, Johansson U, Heimlich G, Roberg K, Wang NS, et al. Lysosomal membrane permeabilization during apoptosis—involvement of Bax?. *Int J Exp Pathol*. 2005 Oct;86(5):309-21.
19. Travers KJ, Patil CK, Wodicka L, Lockhart DJ, Weissman JS, Walter P. Functional and genomic analyses reveal an essential coordination between the unfolded protein response and ER-associated degradation. *Cell*. 2000 Apr 28;101(3):249-58.
20. Hetz C, Bernasconi P, Fisher J, Lee AH, Bassik MC, Antonsson B, et al. Proapoptotic BAX and BAK modulate the unfolded protein response by a direct interaction with IRE1alpha. *Science*. 2006 Apr 28;312(5773):572-6.
21. Boya P, Cohen I, Zamzami N, Vieira HL, Kroemer G. Endoplasmic reticulum stress-induced cell death requires mitochondrial membrane permeabilization. *Cell Death Differ*. 2002 Apr;9(4):465-7.
22. Annis MG, Yethon JA, Leber B, Andrews DW. There is more to life and death than mitochondria: Bcl-2 proteins at the endoplasmic reticulum. *Biochim Biophys Acta*. 2004 Mar 1;1644(2-3):115-23.
23. Yamashita T. Ca²⁺-dependent proteases in ischemic neuronal death: a conserved 'calpain-cathepsin cascade' from nematodes to primates. *Cell Calcium*. 2004 Sep-Oct;36(3-4):285-93.
24. Liu X, Van Vleet T, Schnellmann RG. The role of calpain in oncotic cell death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:349-70.
25. Klionsky DJ. Autophagy. *Curr Biol*. 2005 Apr 26;15(8):R282-3.
26. Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science*. 2004 Nov 5;306(5698):990-5.
27. Kamada Y, Sekito T, Ohsumi Y. Autophagy in yeast: a TOR-mediated response to nutrient starvation. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2004;279:73-84.
28. Iwata J, Ezaki J, Komatsu M, Yokota S, Ueno T, Tanida I, et al. Excess peroxisomes are degraded by autophagic machinery in mammals. *J Biol Chem*. 2006 Feb 17;281(7):4035-41.
29. Hait WN, Jin S, Yang JM. A matter of life or death (or both): understanding autophagy in cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Apr 1;12(7 Pt 1):1961-5.
30. Kunapuli S, Rosanio S, Schwarz ER. "How do cardiomyocytes die?" apoptosis and autophagic cell death in cardiac myocytes. *J Card Fail*. 2006 Jun;12(5):381-91.
31. Bursch W, Ellinger A. Autophagy—a basic mechanism and a potential role for neurodegeneration. *Folia Neuropathol*. 2005;43(4):297-310.
32. Tsujimoto Y, Shimizu S. Another way to die: autophagic programmed cell death. *Cell Death Differ*. 2005 Nov;12 Suppl 2:1528-34.
33. Degterev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol*. 2005 Jul;1(2):112-9. Erratum in: *Nat Chem Biol*. 2005 Sep;1(4):234.
34. Nishimura Y, Lemasters JJ. Glycine blocks opening of a death channel in cultured hepatic sinusoidal endothelial cells during chemical hypoxia. *Cell Death Differ*. 2001 Aug;8(8):850-8.
35. Lum JJ, Bauer DE, Kong M, Harris MH, Li C, Lindsten T, Thompson CB. Growth factor regulation of autophagy and cell survival in the absence of apoptosis. *Cell*. 2005 Jan 28;120(2):237-48.
36. Putney JW Jr. Capacitative calcium entry: sensing the calcium stores. *J Cell Biol*. 2005 May 9;169(3):381-2.
37. Berridge G, Dickinson G, Parrington J, Galione A, Patel S. Solubilization of receptors for the novel Ca²⁺-mobilizing messenger, nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate. *J Biol Chem*. 2002 Nov 15;277(46):43717-23.
38. Yermolaieva O, Leonard AS, Schnitzler MK, Abboud FM, Welsh MJ. Extracellular acidosis increases neuronal cell calcium by activating acid-sensing ion channel 1a. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 27;101(17):6752-7.
39. Bano D, Young KW, Guerin CJ, Lefevre R, Rothwell NJ, Naldini L, et al. Cleavage of the plasma membrane Na⁺/Ca²⁺ exchanger in excitotoxicity. *Cell*. 2005 Jan 28;120(2):275-85.
40. McConkey DJ, Orrenius S. The role of calcium in the regulation of apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Oct 20;239(2):357-66.
41. Ankarcrona M. Glutamate induced cell death: apoptosis or necrosis?. *Prog Brain Res*. 1998;116:265-72.
42. West JD, Marnett LJ. Endogenous reactive intermediates as modulators of cell signaling and cell death. *Chem Res Toxicol*. 2006 Feb;19(2):173-94.
43. Koh DW, Dawson TM, Dawson VL. Mediation of cell death by poly(ADP-ribose) polymerase-1. *Pharmacol Res*. 2005 Jul;52(1):5-14.
44. Waring P. Redox active calcium ion channels and cell death. *Arch Biochem Biophys*. 2005 Feb 1;434(1):33-42.
45. Fink SL, Cookson BT. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol*. 2006 Jul 4.
46. Sperandio S, de Belle I, Bredesen DE. An alternative, nonapoptotic form of programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Dec 19;97(26):14376-81.

47. Sperandio S, Poksay K, de Belle I, Lafuente MJ, Liu B, Nasir J, Bredesen DE. Paraptosis: mediation by MAP kinases and inhibition by AIP-1/Alix. *Cell Death Differ.* 2004 Oct;11(10):1066-75.
48. Wang Y, Li X, Wang L, Ding P, Zhang Y, Han W, et al. An alternative form of paraptosis-like cell death, triggered by TAJ/TROY and enhanced by PDCD5 overexpression. *J Cell Sci.* 2004 Mar 15;117(Pt 8):1525-32.
49. Russell P, Nurse P. cdc25+ functions as an inducer in the mitotic control of fission yeast. *Cell.* 1986 Apr 11;45(1):145-53.
50. Castedo M, Perfettini JL, Roumier T, Andreau K, Medema R, Kroemer G. Cell death by mitotic catastrophe: a molecular definition. *Oncogene.* 2004 Apr 12;23(16):2825-37.
51. Roninson IB, Broude EV, Chang BD. If not apoptosis, then what? Treatment-induced senescence and mitotic catastrophe in tumor cells. *Drug Resist Updat.* 2001 Oct;4(5):303-13.
52. Nabha SM, Mohammad RM, Dandashi MH, Coupaye-Gerard B, Aboukameel A, Pettit GR, et al. Combretastatin-A4 prodrug induces mitotic catastrophe in chronic lymphocytic leukemia cell line independent of caspase activation and poly(ADP-ribose) polymerase cleavage. *Clin Cancer Res.* 2002 Aug;8(8):2735-41.
53. Heald R. Cell biology. Serving up a plate of chromosomes. *Science.* 2006 Jan 20;311(5759):343-4.
54. Joza N, Kroemer G, Penninger JM. Genetic analysis of the mammalian cell death machinery. *Trends Genet.* 2002 Mar;18(3):142-9.
55. Skulachev VP. Uncoupling: new approaches to an old problem of bioenergetics. *Biochim.Biophys.Acta* 1998;1363: 100-124.
56. Skulachev VP. Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis. *Apoptosis.* 2006;11: 473-485.
57. Lum JJ, Bauer DE, Kong M et al. Growth factor regulation of autophagy and cell survival in the absence of apoptosis. *Cell* 2005;120: 237-248.