



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;2:7-10.

Editorial:

CUERPOS APOPTÓTICOS Y GLOMERULONEFRITIS.

Mercedes Capotondo, MD.

**Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Argentina**

[mercedes.capotondo @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:mercedes.capotondo@hospitalitaliano.org.ar)

[English Version](#)

Si bien muchas patrones de daño glomerular se asocian a otras enfermedades como por ejemplo cáncer, lupus, eclampsia, síndrome antifosfolipídico y diferentes enfermedades de origen autoinmune, se desconoce el origen fisiopatológico de las glomerulonefritis (la etiología de dichas asociaciones). Actualmente el tratamiento inmunosupresor en las glomerulonefritis se define de acuerdo al patrón histopatológico de la biopsia renal.

El proceso de apoptosis forma parte de la homeostasis celular normal del organismo. La célula que entra en apoptosis sufre importantes cambios hasta su fragmentación en vesículas o cuerpos apoptóticos, que son estructuras rodeadas de una membrana plasmática modificada y con restos intracelulares en su interior. Los cuerpos apoptóticos rápidamente son fagocitados por macrófagos evitándose de esta forma su permanencia y la generación de una respuesta autoinmune a antígenos propios dañados o antígenos internos exteriorizados en la bicapa lipídica modificada; y es por ende la apoptosis un mecanismo que tiende a evitar la inflamación. Pero este rápido mecanismo de fagocitosis puede alterarse, por ejemplo por haber cuerpos apoptóticos en exceso por generación aumentada en pacientes con cáncer, por estar alterada la fagocitosis en sí, etc.) generando la permanencia de restos celulares lo que lleva al desarrollo de una respuesta inflamatoria (necrosis secundaria) y la producción de autoinmunidad¹.

Normalmente los fosfolípidos de la bicapa lipídica celular se encuentran en estado asimétrico, de manera que la fosfatidilserina y la esfingomielina se encuentran en la capa interna, mirando hacia el interior celular mientras que la fosfatidilcolina se encuentra en la cara externa de la bicapa. En el proceso de apoptosis y formación de cuerpos apoptóticos ocurre la exteriorización de fosfolípidos internos hacia la capa externa de la bicapa lipídica y se exterioriza la fosfatidilserina, vale decir que se

pierde la normal asimetría de la bicapa lipídica)².

Los cuerpos apoptóticos son fracciones de la célula apoptótica envueltos en una membrana lipídica que tiene fosfatidilserina exteriorizada. La fosfatidilserina exteriorizada actúa como la principal señal para que el cuerpo apoptótico sea reconocido y fagocitado rápidamente por fagocitos profesionales como macrófagos y células dendríticas, pero si este mecanismo de remoción falla puede actuar favoreciendo la activación plaquetaria, o estimulando la formación de anticuerpos antifosfolipídicos^{1,3}.

La formación de cuerpos apoptóticos (vesículas) facilita la remoción de restos celulares generados por medio de la apoptosis y previene el desarrollo de eventos inflamatorios y autoinmunes³.

La anexina V es una proteína de unión al calcio distribuida en varios tejidos del cuerpo, y específicamente en riñón se la encuentra en el glomérulo y en el túbulo distal. Es un marcador temprano de apoptosis que se usa como método de detección de apoptosis experimentalmente. Su función está ligada a la apoptosis ya que se une a la fosfatidilserina, fosfolípido que se exterioriza en la membrana celular durante la apoptosis⁴.

Una hipótesis acerca del origen del lupus eritematoso sistémico (LES) habla de un defecto en la eliminación de células apoptóticas asociado a un aumento de cuerpos apoptóticos circulantes (por defecto en el clearance de cuerpos apoptóticos), en donde estos podrían actuar como autoantígenos generando la creación de anticuerpos antifosfolipídicos, reacción antígeno anticuerpo y reacción inflamatoria³.

El C1q es uno de los factores tempranos del complemento que participa en el aclaramiento de cuerpos apoptóticos y se demostró que ratones con déficit de C1q (mutados) generan nefritis lúpica, esto se denominó la paradoja del lupus debido que en el ambiente inflamatorio del LES hay consumo de complemento. En ratones deficientes en C1q se presenta también un aumento de células apoptóticas en el glomérulo (sugiriendo células apoptóticas en la periferia), lo que puede ser un resultado directo de la falla en la remoción de cuerpos apoptóticos in vivo⁵.

Además, se ha documentado que en el LES hay aumento de cuerpos apoptóticos circulantes y un aumento de células en apoptosis en los centros germinales de los ganglios linfáticos⁶⁻⁷.

Recientemente se ha encontrado que la falla en la degradación de la cromatina contenida en los cuerpos apoptóticos o la inapropiada remoción de células apoptóticas, contribuye al desarrollo de autoinmunidad. Igualmente se ha encontrado que esta última situación lleva a un desarrollo de fenotipo autoinmune en modelos murinos, ya que estas células al no ser ingeridas, evolucionan hacia una necrosis secundaria, generando señales de peligro, y quedando disponibles para una ingestión por células dendríticas y macrófagos pero bajo un ambiente inflamatorio¹.

Por otra parte, en nefropatía membranosa idiopática se descubrió un target contra el cual se forman anticuerpos, llamado el target "receptor de fosfolipasa A2" (PLA2-R), un receptor transmembrana que se expresa en los podocitos glomerulares y autoanticuerpos que se dirigen contra dicho receptor⁸⁻⁹. Dichos receptores se

encuentran aumentados en los riñones de los pacientes con biopsia compatible con nefropatía membranosa⁹, siendo la fosfolipasa A2 la encargada de escindir los fosfolípidos internos exteriorizados (fosfatidilserina) de los cuerpos apoptóticos. La fosfolipasa A2 también tiene como función principal actuar sobre fosfolípidos internos de la bicapa lipídica, o sobre éstos mismos fosfolípidos internos exteriorizados por procesos de apoptosis¹⁰.

En mujeres con eclampsia, pérdida de embarazos recurrentes y/o síndrome antifosfolípico se demostró una mutación en el gen de la anexina V con menores niveles de anexina V circulante, además de demostrarse menor cantidad de anexina V en placenta de mujeres con eclampsia y pérdida de embarazos recurrentes, considerándose a la anexina V como una molécula protectora por ser inmunomoduladora y tromboprotectora¹¹⁻¹².

La anexina V es una molécula que tiene capacidad de unirse a la fosfatidilserina exteriorizada de los cuerpos apoptóticos evitando que este fosfolípido interno exteriorizado actúe como autoantígeno y desencadene la formación de anticuerpos antifosfolípidos, por lo que se ve como un escudo protector de la formación de autoanticuerpos en síndrome antifosfolípico. Además, la fosfatidilserina al exteriorizarse también actúa como factor procoagulante desencadenando la activación plaquetaria, siendo la anexina V un factor protector contra trombosis al ocultar la fosfatidilserina exteriorizada¹³.

Dado el origen incierto de muchas glomerulopatías, la superposición y difícil clasificación de las mismas, podrían distintas glomerulopatías estar mediadas por mecanismos fisiopatológicos similares? Podría el daño renal glomerular estar asociado a una reacción inflamatoria generada por el depósito de cuerpos apoptóticos circulantes a nivel glomerular? El exceso de cuerpos apoptóticos circulantes (generados por defectos en el clearance de los mismos en LES o por exceso de producción de los mismos en pacientes con tumores o procesos inflamatorios crónicos) se depositaría en la barrera glomerular y generan inflamación y daño renal?. Todos estos son interrogantes que actualmente orientan la investigación en el tema en búsqueda de su respuesta.

REFERENCIAS

1. Yassin LM, García LF, Rojas M, Vásquez G. Fallas en la remoción de cuerpos apoptóticos, una fuente de autoantígenos. *Rev Colomb Reum.* 2006;13(1):76-84.
2. Mirnikjoo B, Balasubramanian K, Schroit AJ. Mobilization of Lysosomal Calcium Regulates the Externalization of Phosphatidylserine during Apoptosis. *J Biol Chem.* 13 de marzo de 2009;284(11):6918-23.
3. Wickman G, Julian L, Olson MF. How apoptotic cells aid in the removal of their own cold dead bodies. *Cell Death Differ.* mayo de 2012;19(5):735-42.
4. Jakubowska A, Kilis-Pstrusinska K. [Importance of annexin V in kidney diseases]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015;69:153-7.

5. Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petry F, et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet.* mayo de 1998;19(1):56-9.
6. Perniok A, Wedekind F, Herrmann M, Specker C, Schneider M. High levels of circulating early apoptic peripheral blood mononuclear cells in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1998;7(2):113-8.
7. Gaipf US, Munoz LE, Grossmayer G, Lauber K, Franz S, Sarter K, et al. Clearance deficiency and systemic lupus erythematosus (SLE). *J Autoimmun.* mayo de 2007;28(2-3):114-21.
8. Ardalan M. Triggers, Bullets and Targets, Puzzle of Membranous Nephropathy. *Nephro-Urol Mon.* 2012;4(4):599-602.
9. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11-21.
10. Nelson J, Francom LL, Anderson L, Damm K, Baker R, Chen J, et al. Investigation into the Role of Phosphatidylserine in Modifying the Susceptibility of Human Lymphocytes to Secretory Phospholipase A2 using Cells Deficient in the Expression of Scramblase. *Biochim Biophys Acta.* mayo de 2012;1818(5):1196-204.
11. Udry S, Aranda F, Latino O, Larrañaga G de. [Annexins and recurrent pregnancy loss]. *Medicina (Mex).* 2013;73(5):495-500.
12. Rogenhofer N, Engels L, Bogdanova N, Tüttelmann F, Markoff A, Thaler C. Paternal and maternal carriage of the annexin A5 M2 haplotype are equal risk factors for recurrent pregnancy loss: a pilot study. *Fertil Steril.* agosto de 2012;98(2):383-8.
13. Cederholm A, Frostegård J. Annexin A5 multitasking: a potentially novel antiatherothrombotic agent? *Drug News Perspect.* junio de 2007;20(5):321-6.

CORRESPONDENCIA:

Mercedes Capotondo, MD.

Servicio de Nefrología.

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Argentina

Email: [mercedes.capotondo @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:mercedes.capotondo@hospitalitaliano.org.ar)