

Revisión bibliográfica: Tipos de muerte celular

*Review:
Types of cell death*

Gara Lorenzo Ventura

Trabajo de Fin de Grado
Tutorizado por Ana María Lancha Bernal
Grado en Biología (ULL)
Marzo 2023

ÍNDICE

1. Introducción.....	4
2. Objetivos	5
3. Tipos de muerte celular	6
3.1. Apoptosis.....	6
3.2. Anoikis	9
3.3. Necrosis.....	10
3.4. Necrosis impulsada por la transición de permeabilidad mitocondrial	11
3.5. Necroptosis.....	11
3.6. Piroptosis.....	14
3.7. NETosis.....	14
3.8. Metuosis	16
3.9. Paraptosis	17
3.10. Ferroptosis.....	17
3.11. Partanatos	18
3.12. Mitoptosis.....	19
3.13. Entosis	19
3.14. Muerte celular dependiente del lisosoma.....	21
3.15. Muerte celular dependiente de la autofagia	22
3.16. Autosis.....	24
3.17. Oncosis.....	24
3.18. Cornificación.....	24
4. Comunicación entre los mecanismos de muerte celular.....	26
5. Cuadro resumen de las características morfológicas de los tipos de muerte celular.....	28
6. Conclusiones	29
7. Bibliografía.....	30

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: TIPOS DE MUERTE CELULAR

Resumen

La muerte celular representa un proceso biológico crucial en el crecimiento, desarrollo y homeostasis de un organismo. La muerte celular puede ser accidental o estar programada, pudiendo iniciarse y ejecutarse a través de diversas vías bioquímicas, dando lugar a diferentes tipos de procesos de muerte. El objetivo de la muerte celular programada (MCP) es eliminar como parte del desarrollo, células cuyo ciclo vital ha terminado, además de células dañadas o mutadas, que suponen un riesgo para el organismo. Por ello, la MCP se trata de un mecanismo de vital importancia cuya desregulación conduce al desarrollo de múltiples patologías. Las diferentes formas de muerte celular fueron, inicialmente, clasificadas a partir de criterios morfológicos, pero el estudio en este campo y el consecuente descubrimiento de nuevos procesos de muerte celular dio lugar a una clasificación obsoleta y la necesidad de llegar a un consenso en cuanto a la nomenclatura y clasificación de los diferentes procesos. De esta forma, la clasificación actual de los diferentes tipos de muerte celular está basada en los mecanismos moleculares subyacentes a cada modelo.

Abstract

Cell death represents a crucial biological process in the growth, development and homeostasis of an organism. Cell death can be accidental or programmed and can be initiated and executed through various biochemical pathways. The result is the existence of multiple types of cell death processes. The objective of programmed cell death (PCD) is to eliminate cells whose life cycle has ended, as well as damaged or mutated cells that pose a risk to the organism, as part of development. Therefore, PCD is a vitally important mechanism whose deregulation leads to the development of multiple pathologies. The different forms of cell death were initially classified on the basis of morphological criteria, but the study in this field and the consequent discovery of new cell death processes led to an obsolete classification and the need to reach a consensus on the nomenclature and classification of the different processes, so that the current classification is based on the molecular mechanisms underlying each model.

1. Introducción

Desde que la muerte celular fue descrita por primera vez a mediados del siglo XIX (1), las diferentes formas de nombrar a los procesos de muerte celular fueron emergiendo junto con las investigaciones. En un inicio eran clasificados solo partir de observaciones macroscópicas, pero con el transcurso de las décadas, la clasificación y los términos que definían los procesos de muerte celular fueron evolucionando a medida que se descubrían nuevos métodos de investigación y se daban nuevos descubrimientos (2).

La clasificación inicial incluía tres modelos de muerte celular: a) tipo I o apoptosis, caracterizada por la contracción del citoplasma, la condensación de la cromatina, la fragmentación del núcleo y la formación de cuerpos apoptóticos; b) tipo II o autofagia, caracterizada por la vacuolización citoplasmática y degradación lisosomal; y c) tipo III o necrosis, caracterizada por la ruptura de la membrana celular (3-5). Sin embargo, en los últimos años se han descubierto múltiples tipos de muerte celular, que no deben incluirse en esta clasificación, pues ello promueve el uso incorrecto de sus denominaciones y lleva a confusiones. Es por esto que se dio la necesidad de llegar a un consenso. En 2005 se crea el Comité de Nomenclatura sobre Muerte Celular (6) (CNMC), dedicado a definir y clasificar los diferentes tipos de muerte celular. En 2009 plantea una nueva clasificación basada en características bioquímicas (7) y en 2012 hace uso de características bioquímicas y funcionales (8). En 2018 publica su última clasificación, en la que basamos principalmente esta revisión (5) (Fig. 1a). A pesar de las recomendaciones del CNMC sobre el uso adecuado de la nomenclatura relacionada con los procesos de muerte celular, parece que aún existen incongruencias cuando se trata de nombrar a los diferentes modelos de muerte celular. En 2020 otros investigadores proponen otra clasificación, que se asemeja a la presentada por el CNMC que también la tendremos en cuenta en esta revisión (9) (Fig. 1b).

Trataremos de nombrar y describir algunos mecanismos de muerte celular descritos hasta la fecha, incluyendo, los catalogados por el CNMC en 2018 (a excepción de la muerte celular inmunogénica), algunos descatalogados, además de aquellos que, aunque no incluidos por el CNMC, si se incluyen en la clasificación de 2020 antes mencionada. Tampoco incluimos los procesos de alcaliptosis y oxeiptosis (10) porque no son mencionados por el comité ni la clasificación de 2020. Los procesos que describiremos serán: apoptosis, anoikis, necrosis, necrosis impulsada por la transición de permeabilidad mitocondrial (Necrosis TPM), necroptosis, piroptosis, NETosis, metuosis, mitoptosis, paraptosis, ferroptosis, partanatos,

entosis, muerte celular dependiente del lisosoma (MCDL), muerte celular dependiente de autofagia (MCDA), autosis, oncosis y cornificación.

Pero primero, creemos necesario hacer una distinción entre la muerte celular accidental, aquella que ocurre debido a una agresión, ya sea física, química o mecánica; y la muerte celular regulada (MCR), conocida como MCP, que, aunque también ocurre en respuesta a “perturbaciones ambientales exógenas” (5), superponiéndose a la muerte celular accidental, también ocurre en ausencia de perturbaciones, pues es un proceso intrínseco dentro de los programas fisiológicos propios de la célula (5). La MCP se basa en mecanismos genéticos que pueden seleccionar las células que van a ser eliminadas. Es un proceso calculado y complejo que puede originarse de diferentes formas. Por ello, la desregulación de cualquiera de estos mecanismos conlleva el desarrollo de gran cantidad de patologías incluidos diferentes tipos de cáncer (3).

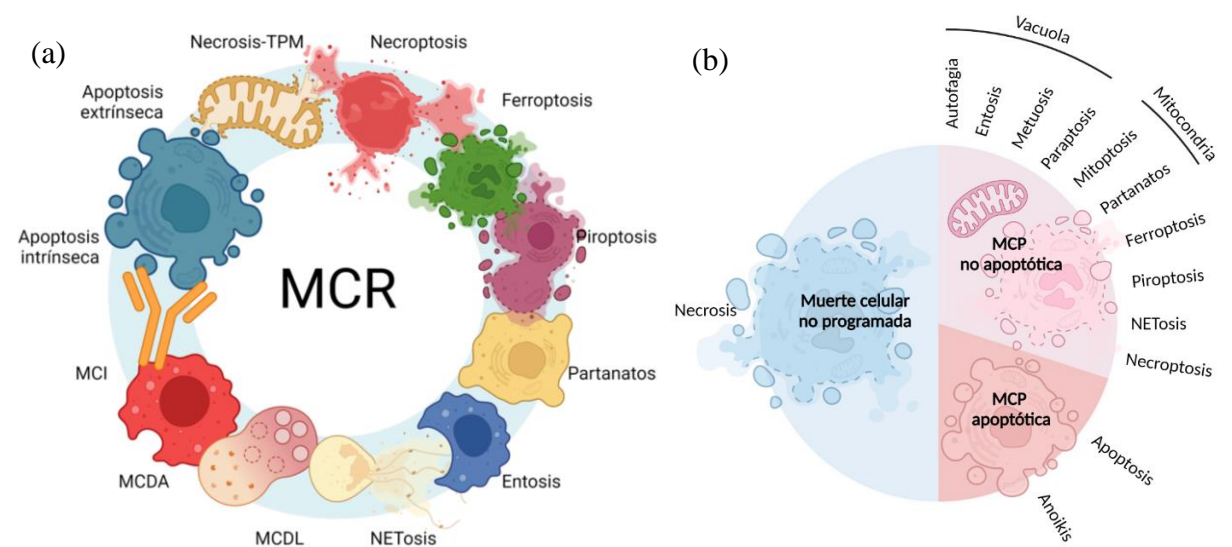


Fig. 1. Clasificación de los diferentes tipos de muerte celular: (a) tipos de muerte celular de acuerdo con “Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018” (5); (b) clasificación de los tipos de muerte celular de acuerdo con “Multiple cell death modalities and their key features (Review)” (9) 2020. Necrosis-TPM (necrosis impulsada por la transición de permeabilidad mitocondrial); MCI (muerte celular inmunogénica); MCDA (muerte celular dependiente de autofagia); MCDL (muerte celular dependiente de lisosoma). Imagen creada en BioRender.com.

2. Objetivos

El presente trabajo tiene como objetivo recopilar información sobre los conocimientos actuales de algunos de los distintos procesos de muerte celular. Se pretende incluir los mecanismos moleculares que los definen, además de sus características morfológicas. Con ello, también se abordan algunas de las interconexiones presentes entre los diferentes mecanismos de MCP.

3. Tipos de muerte celular

3.1. Apoptosis

La apoptosis es un mecanismo de muerte celular programada, “una forma de suicidio celular genéticamente definida” (11). “Ocurre normalmente durante el desarrollo, envejecimiento y como un mecanismo homeostático para mantener las poblaciones de células en los tejidos. También ocurre como un mecanismo de defensa, así como una reacción inmunitaria o cuando las células son dañadas por enfermedades o agentes nocivos” (12).

Durante el proceso de apoptosis la célula sufre una serie de procesos que incluyen la contracción celular y la condensación irreversible de la cromatina en el núcleo, denominada picnosis, rasgo morfológico característico de la apoptosis. Seguida de la fragmentación del ADN y fragmentación del núcleo, denominada cariorexis, además de la formación de protuberancias en la membrana que conduce a la formación de cuerpos apoptóticos. “Los cuerpos apoptóticos consisten en citoplasma con orgánulos estrechamente empaquetados con o sin fragmento nuclear” (12), y esto depende de “los constituyentes celulares que estaban presentes en la protuberancia citoplasmática que lo originó” (13). Con frecuencia se conservan algunos orgánulos, especialmente las mitocondrias (11). En la apoptosis la integridad de la membrana se mantiene intacta (11,12). Obsérvese el cuadro resumen de las características morfológicas de los diferentes tipos de muerte celular (Fig. 6).

Finalmente, los macrófagos u otras células con actividad fagocítica captan estos cuerpos apoptóticos (5,11). Este proceso, denominado eferocitosis, es posible gracias a la secreción de señales de “encuétrame” (LPC, CX3CL1, S1P e ICAM3) (14). Por ello no se libera material celular al tejido intersticial y, en consecuencia, no se produce respuesta inflamatoria (11-13).

Existen dos modelos de muerte celular apoptótica: la apoptosis extrínseca y la intrínseca (5). A nivel molecular poseen diferentes vías de ejecución: la vía extrínseca, la vía intrínseca y la vía de perforina/granzima (9,12), pero coinciden en el requerimiento de activación de proteínas caspasas (CASP), aunque existen algunas excepciones en los modos de actuación de la vía perforina/granzima (Fig. 2).

La vía extrínseca se inicia “por perturbaciones del microambiente extracelular” (5). Implica conexiones con el espacio extracelular a través de proteínas transmembrana que reciben señales desde el exterior celular. Esta vía está mediada por receptores de muerte, miembros de la familia de genes del factor de necrosis tumoral (TNF) (11,12) y varios receptores FAS

(“también conocidos como CD95 o APO1”) (5). Los ligandos responsables de la activación del proceso y sus correspondientes receptores de muerte incluyen: “FasL/FasR, TNF- α /TNFR1, Apo3L/DR3, Apo2L/DR4 y Apo2L/DR5” (12). Aunque “la secuencia de eventos que definen la fase extrínseca de la apoptosis se caracteriza mejor con los modelos FasL/FasR (Fig. 2) y TNF- α /TNFR1” (12).

La unión en el receptor de muerte da como resultado el ensamblaje de un complejo multiproteico en el dominio intracelular conformado por la proteína pro-CASP-8 o pro-CASP-10 y proteínas adaptadoras FADD en el modelo TNF- α /TNFR1. En el modelo FasL/FasR o TRAIL/TRAILR las proteínas adaptadoras son TRADD y FADD (5,12,15,16). En ambos modelos estas proteínas conforman un complejo de señales inductoras de muerte DISC (*death-inducing signal complex*). Lo que resulta en la activación de CASP8 o CASP10, seguido de la activación de CASP3/6/7 que promueven la apoptosis (12,15,16), punto donde convergen las vías extrínseca y mitocondrial. Asimismo, la CASP3 puede actuar escindiendo a ICAD (*inhibitor of caspase activated DNase*), que actuará promoviendo la degradación del ADN cromosómico y la condensación de la cromatina (12) (Fig.2).

La vía intrínseca (5,12,17) o mitocondrial (12,16) es activada como consecuencia de factores como “la retirada del factor de crecimiento (5,17), daño en el ADN, el estrés del retículo endoplasmático (RE), la sobrecarga de especies reactivas de oxígeno (ROS), estrés de la replicación, las alteraciones microtubulares, defectos mitóticos” (5) e infecciones virales (12). Estos estímulos producen señales intracelulares que se traducen en un cambio en la permeabilidad de la membrana mitocondrial. Y con ello la liberación de citocromo c, el cual actúa con Apaf-1 y CASP9 formando el apoptosoma (12,17) (Fig.2) que activará CASP3/6/7 (12,15).

El cambio en la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa (MEM) está mediado por las proteínas reguladoras de la apoptosis de la familia Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) (5,12,15,17). Los miembros de esta familia pueden ser proapoptóticos o antiapoptóticos (12). Proteínas *BH3-only* proapoptóticas de la familia Bcl-2 son activada por el estrés intracelular y en consecuencia activa a Bax (*Bcl-2-associated X protein*), Bak (*Bcl-2 homologous antagonist/killer*) (16,17), y Bok (*Bcl-2 related ovarian killer*), proteínas proapoptóticas que formarán poros en la MME facilitando la liberación de citocromos c (17,18). Por otro lado, la proteína antiapoptótica Bcl-2 inhibe a BH3, y esta a su vez, también inhibe a Bcl-2 (17) (Fig. 2). Otra proteína proapoptótica denominada Bim también es capaz de inhibir a Bcl-2 (16).

Asimismo, esta vía puede ser desencadenada también a partir de la vía extrínseca. La CASP8, cuando CASP3 es insuficientemente activada, puede mediar la escisión de Bid en tBid y esta se dirige a las mitocondrias donde induce a Bax y Bak, lo que conlleva también a la liberación del citocromo c (17,19) (Fig.2).

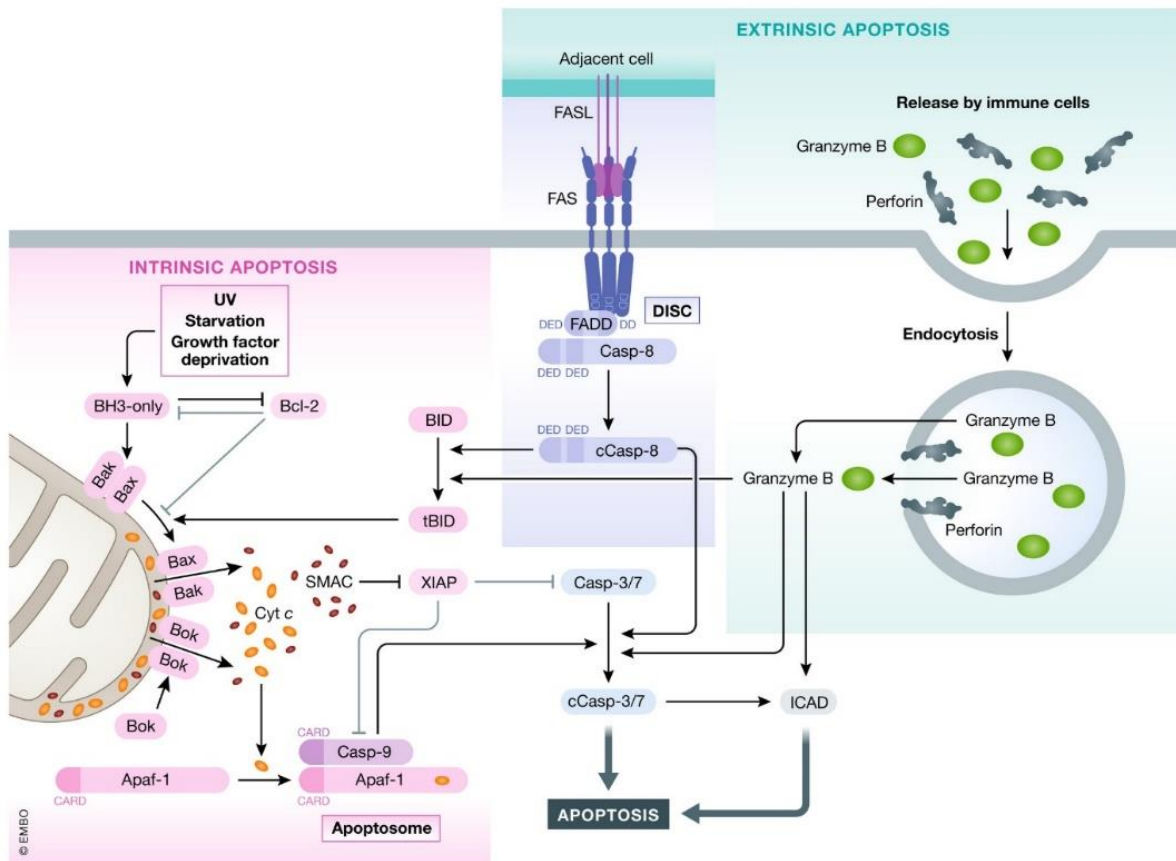


Fig. 2. **Apoptosis.** Vía intrínseca: factores externos provocan por mediación de BH3 la activación de las proteínas formadoras de poros, Bak, Bax y Bok, en la MEM, que permiten la liberación del citocromo c. El citocromo c actuará con Apaf-1 y CASP9 formando el apoptosoma que inducirá la activación de las CASP3/7. CASP3 puede también activar a ICAD y el resultado sigue siendo la apoptosis. Vía extrínseca: el receptor FASL se une al receptor transmembrana FAS que reclutará a FADD dando lugar al reclutamiento de CASP-8 con la participación del complejo DISC, que finaliza con la activación de CASP 3 y 7 dando lugar a la apoptosis. Vía perforina/granzima: las perforinas y granzimas B liberadas son introducidas al citosol por endocitosis, donde la granzima B por vía independiente o dependiente de perforina es liberada de la vesícula y, a través de las CASPs, activa las rutas apoptóticas por la vía extrínseca, intrínseca o directamente por ICAD. “Cell death pathways: intricate connections and disease implications” (17).

El estrés ocasionado en el retículo endoplasmático (RE) por hipoxia, infecciones, tunicamicina, tapsigargina, brefeldina A y alteraciones en la homeostasis del calcio, contribuyen a la acumulación de proteínas no funcionales y pueden llegar a inducir la muerte celular (15,16) mediante otra vía intrínseca. Cuando las proteínas inservibles no pueden ser sustituidas se desencadena la muerte celular a través de CASP12 promovida por IRE. Pero también a través de un complejo quinasa asociado a TNF (TRAF2-ASK1) que activa a JNK y la cascada de señalización p38-MAPK, lo que resulta en la activación de Bim e inhibición de

Bcl-2. La cascada de señalización p38-MAPK también activa a CHOP, que facilita la expresión de CASP3 y CASP8 (16).

Cuando ocurre una infección, las células linfoides citotóxicas inician la vía perforina/granzima que provoca la inducción de la apoptosis (12,16,17). Los linfocitos T citotóxicos y células asesinas naturales eliminan las células infectadas sin dañar a las células sanas. Estos linfocitos secretan en la célula diana (12,16) por endocitosis, una vez reconocida la infección, perforinas y granzimas A/B (17). Las perforinas forman poros que permiten la liberación de las granzimas al citosol y desencadenar la apoptosis (12,16,17), aunque también pueden liberarse independientemente de las perforinas (17). La granzima B puede activar a CASP3 (12,16), CASP9 y elevar ROS, promoviendo la muerte celular por apoptosis (16), además de utilizar la vía mitocondrial actuando sobre Bid (12). En humanos, la granzima B puede eludir la necesidad de CASP actuando directamente sobre ICAD (17). La ruta seguida por la granzima A es independiente de las CASP (12,16), activa “un complejo de ADNasa asociado a FAS denominado SET” (16) que induce la fragmentación del ADN (12,16).

3.2. Anoikis

Anoikis es considerado un tipo de apoptosis, iniciada cuando las células se separan de la matriz extracelular (17,20,21) y cuando se produce una unión inapropiada en otro tejido (22,23). Es un mecanismo esencial para prevenir que las células desprendidas colonicen otros tejidos y se desarrollen. Por ello, se trata de un proceso crítico en el desarrollo del cáncer (24,25). Las células metastásicas utilizan mecanismos que les permiten evitar la anoikis y volverse móviles (23,25,26).

Las vías por las cuales se desarrolla anoikis son las vías intrínseca y extrínseca de la apoptosis (21,22,26), descritas anteriormente, y otras vías relacionadas con proteínas de unión celular como integrinas y E-cadherina, y RTK (receptor tirosina quinasa) (26).

La vía intrínseca está regulada principalmente por la actividad de Bim y Bid. Se inicia cuando la célula se desprende de la matriz extracelular. En un estado de unión, Bim se encuentra secuestrado por complejos del citoesqueleto y se está degradando por el proteosoma. Tras el desprendimiento se inhiben las vías de degradación y se interrumpe el secuestro (22,24). La proteína Bim activa promueve el ensamblaje de oligómeros de Bax-Bak dentro de la membrana mitocondrial externa, lo que da lugar a la permeabilización, liberación del citocromo c y seguidamente el resto de los mecanismos de la vía apoptótica. Otras proteínas proapoptóticas también participan en esta vía inhibiendo a factores antiapoptóticos de la

familia Bcl-2. Algunas de estas proteínas proapoptóticas son Bad, Bik, Puma, Bfm (18,22,24), proteínas de la familia *BH3-only*, implicadas en el desarrollo de anoikis en diferentes células (22).

La vía extrínseca la regulan la unión de ligandos a los receptores transmembrana FasL/Fas o TNF- α /TNFR, que pueden activar la vía de mediada por CASPs o por la forma truncada de Bid. La pérdida de anclaje tiene como consecuencia un aumento de la expresión de receptores transmembrana como Fas y la inhibición de la expresión de FLIP, inhibidor endógeno de la señalización mediada por Fas (24). El resultado es el seguimiento de la vía apoptótica (22).

3.3. Necrosis

La necrosis fue considerada una forma accidental o incontrolable de muerte celular que ocurre después de una agresión grave a la célula causada por radiación, calor, productos químicos, hipoxia, etc. (27). Se puede observar en isquemia, trauma y probablemente en algunas formas de neurodegeneración (9). “Se trata de una forma de muerte celular no programada” (16). Sin embargo, el término de necrosis es debatido porque también se refiere a los procesos degradativos y alteraciones morfológicas que ocurren tras la muerte celular (1,12). De esta manera, la necrosis puede ser parte de otros procesos de muerte celular. Incluso se ha descrito una necrosis secundaria después de la apoptosis, cuando las células no son fagocitadas (5,14,19). En cualquier caso, el CNMC en 2018 no la incluye como una forma de muerte celular si no como parte de otros mecanismos de muerte celular (5).

El proceso de necrosis incluye un aumento del volumen celular (oncosis) (7,27), la tumefacción de los orgánulos (16), los procesos de picnosis, cariólisis y cariorrexis (2). Finalmente, se produce la ruptura de la membrana plasmática y en consecuencia la liberación del contenido celular al medio intersticial, al contrario que en el proceso de apoptosis. Entre el material liberado destacamos los patrones moleculares asociados al peligro (DAMPs) (14) que promueven “una cascada de inflamación y daño tisular” en contraste con la apoptosis (27). Los desechos necróticos también deben ser eliminados y al igual que en la apoptosis utilizan señales de “encuéntrame” (péptidos formilados derivados de las mitocondrias, H₂O₂, ATP/UTP, leucotrieno B₄, quimiocinas y el sistema complemento) (14).

La necrosis es el resultado de un aumento del Ca²⁺ intracelular, la desregulación mitocondrial, el aumento de las especies ROS y la proteólisis inducida por calpaínas y catepsinas (20). Y dependiendo de su origen es el resultado de un tipo de muerte celular u otro.

En la necrosis, a diferencia de en la apoptosis, generalmente no intervienen las proteínas CASP, a excepción de en el proceso de piroptosis (28), el cual describiremos posteriormente.

3.4. Necrosis impulsada por la transición de permeabilidad mitocondrial

La necrosis resultante de la transición de permeabilidad mitocondrial (TPM) es una forma de MCP. Es debida a la pérdida de la impermeabilidad de la membrana mitocondrial interna que conlleva la ruptura osmótica de las membranas tanto interna como externa y en consecuencia a la muerte celular. Se origina debido a un “estrés oxidativo severo y a una sobrecarga de Ca^{2+} citosólico” (5), como consecuencia a la apertura prolongada de poros en la membrana mitocondrial (17).

La TPM está regulada, al igual que la vía de apoptosis intrínseca, por las proteínas Bcl-2. Los mecanismos exactos que conducen a TPM no se han dilucidado por completo. Sin embargo, se cree que este poro está compuesto por “dímeros del complejo ATPsintasa que puede abrirse al interactuar con la proteína mitocondrial ciclofilina D (CypD)” (19), porque los inhibidores de CypD protegen a la célula de la necrosis resultante de la TPM (29), aunque no es todos los casos (17).

3.5. Necroptosis

El estudio exhaustivo de la apoptosis ha llevado a la identificación de una forma regulada de la necrosis denominada necroptosis. “Se observó que la inhibición de las caspasas, proteasas que son esenciales para la apoptosis, no suprimió, sino que exacerbó la muerte celular con signos de necrosis en ciertos tipos de células” (30). Está regulada por proteínas específicas y es el resultado de perturbaciones del microambiente extracelular o intracelular. Además de mediar las respuestas fallidas al estrés y participar en programas del desarrollo (5), asegura la eliminación de células infectadas por patógenos, promueve un estado inflamatorio mediante la liberación de patrones moleculares asociados a daño e induce el reclutamiento de células fagocíticas al sitio de daño (20).

Las células necroptóticas sufren una pérdida de la integridad de la membrana plasmática, la tumefacción de orgánulos como las mitocondrias y un citosol translúcido, características que comparte con el proceso de necrosis, pero no con el de apoptosis (30) (Fig. 3).

La necroptosis es regulada por el reclutamiento excesivo de RIPK1 en RIPK3 porque promueve una actividad quinasa excesiva que es citotóxica. Sin embargo, este reclutamiento puede ser inhibido por la proteína CASP8. Esta proteína activada impide la necroptosis y el

proceso de muerte celular puede resultar en apoptosis. Se debate que este mecanismo de necroptosis pueda ser necesario cuando ciertos virus codifican inhibidores de caspasas (28).

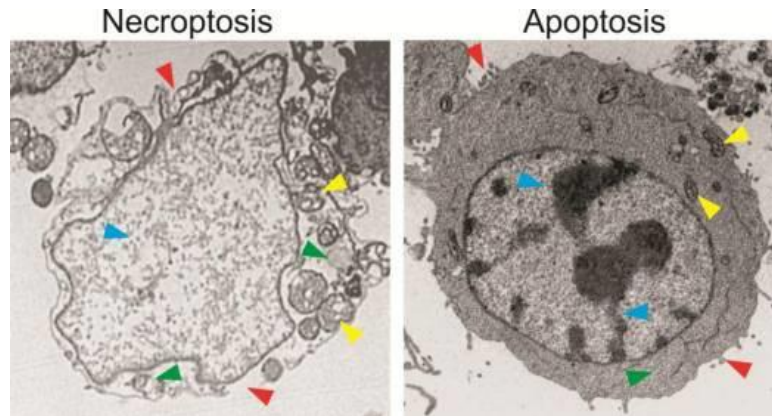


Fig. 3. **Comparación de la morfología celular entre necroptosis y apoptosis de células cancerosas.** Flechas rojas: ruptura de la membrana plasmática (necroptosis) y ampollas en la membrana plasmática (apoptosis). Flechas verdes: hinchazón y vacuolización del citoplasma (necroptosis) y ausencia de ello (apoptosis). Flechas amarillas: mitocondrias hinchadas (necroptosis) y ausencia de ello (apoptosis). Flechas azules: ausencia de núcleo condensado y fragmentado (necroptosis) y presencia de ello (apoptosis). “*Necroptosis: an alternative cell death program defending against cancer*” (30). Obsérvese también Fig. 7: Cuadro resumen de las características morfológicas de los diferentes tipos de muerte celular.

Los cambios microambientales son detectados por receptores de muerte como FAS, TNFRF y TRAIL o receptores de reconocimiento de patógenos como TLR3 y TLR4 (*Toll-like-4/3*), es decir, receptores de inmunidad innata y la proteína de unión DAI (*DNA-dependent activator of IFN regulatory factors*) (15). Y están regulados por las proteínas RIPK1 y RIPK3 (27).

Cuando el ligando TNF es detectado por un receptor de muerte como TNFRF1 de manera similar a la vía apoptótica extrínseca, se forma un complejo en el dominio intracelular compuesto por TRAF2/5, RIPK1, TRADD y c-IAP1/2 que procede a la ubiquitinación de RIPK1 y al reclutamiento del complejo de ensamblaje de cadena de ubiquitinación lineal (LUBAC) (17,29). Los c-IAP son inhibidores de proteínas de apoptosis y producen la poliubiquitinación de RIPK1. Posteriormente la autoubiquitinación de c-IAP y su consiguiente degradación promovida por inhibidores de c-IAP también promueve la desubiquitinación RIPK1 (30). Las cadenas de ubiquitina reclutan los complejos quinasa IKK, TAK y TAB (17). RIPK1 desubiquitinado se une a FADD, lo que provoca la activación de CASP8 y en consecuencia la apoptosis. La necroptosis es originada cuando CASP8 es inhibida o no está presente y existen altos niveles de RIPK1 y MLKL (*mixed lineage kinase domain-like pseudokinase*). Entonces la proteína RIPK1 recluta a RIPK3 y se origina la necroptosis (30).

Para que la necroptosis tenga lugar las proteínas RIPK1/3, deben ser fosforiladas y formar el complejo necrosómico. Este complejo fosforilará a la proteína MLKL que se oligomerizará (17,29) (“probablemente en dímeros o tetrámeros” (5)) y migrará a la membrana celular para promover la formación de poros (17,29). MLKL también causa el agotamiento de ATP y el aumento de ROS (16,27). La formación de poros conlleva la liberación de contenido intracelular como los DAMPs, que promueven la inflamación (29), la perturbación en la membrana y en consecuencia la lisis celular (17). MLKL fosforilado también puede migrar hacia las mitocondrias para interactuar con la fosforilasa PGAM5 en la membrana y provocar la necroptosis (15).

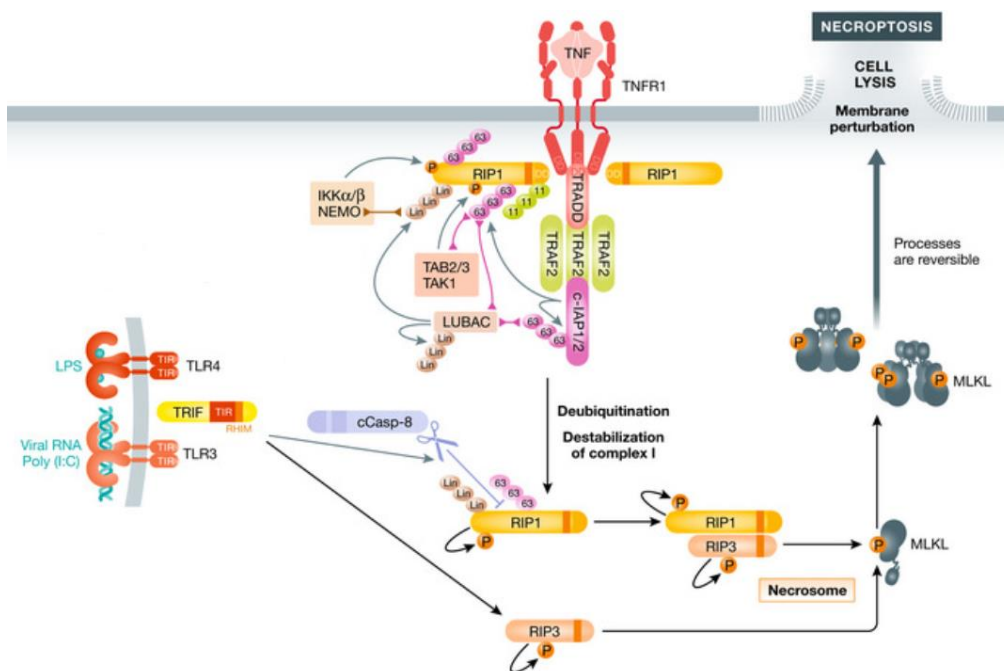


Fig. 4. **Necroptosis.** El ligando TNF es detectado por TNFR1 y se forma un complejo intracelular compuesto por TRADD, TRAF2/5 y RIPK1 (RIP1), lo que promueve la ubiquitinación de RIP1 y el reclutamiento de LUBAC. c-IAP1/2 conducen a la poliubiquitinación de RIPK1. Las cadenas de ubiquitina reclutan a IKK, TAK y TAB. c-IAP ubiquitinado es degradado y RIP1 es desubiquitinado lo que le permite unirse a FADD, provocar la activación de la cCASP8 y en consecuencia dar lugar a la apoptosis. Cuando CASP8 no puede actuar RIP1 fosforilada recluta a RIP3 y promoverá su fosforilación. RIP1/3 formarán el necrosoma y fosforilará a MLKL que una vez oligomerizada se dirigirá a la membrana celular y dando lugar a la lisis celular y finalmente la necroptosis. Receptores TLR3/4 activados por ARN viral atraen a TRIF que interactuará con RIP1/3 provocando también la necroptosis. “Cell death pathways: intricate connections and disease implications” (17).

Otros receptores como TLR3/4 activados por ARN viral atraen a TRIF, que interactúa con RIPK1 y RIPK3 provocando necroptosis (17). Y la proteína ZBP1 (17) o DAI, que detecta ADN viral citoplasmático también puede inducir la necroptosis dependiente de RIPK3 (15,17).

3.6. Piroptosis

La piroptosis es una forma de MCP desencadenada tras la detección intracelular de daños o patógenos y perturbaciones en la homeostasis extracelular. El lipopolisacárido (LPS) de las bacterias Gram negativas es uno de los principales activadores de la piroptosis. Las células piroptóticas presentan hinchamiento, fragmentación del material genético característico también de la apoptosis, permeabilización de la membrana plasmática resultado de la formación de poros, ruptura de la membrana plasmática y liberación del contenido citoplasmático, característica que comparte con la necrosis, incluyendo factores proinflamatorios (5,20) (Fig.7).

Esta forma de MCP es inducida por la activación de CASP1, CASP3 y CASP4/5/11 y su capacidad para inducir las gasderminas (GSDMS) formadoras de poros (5,31,32). Concretamente las CASP1 y CASP4/5/11 catalizan la escisión de gasdermina D (GSDMD) y la CASP3 de la gasdermina E (GSDME) (31). Las GSDMS constan de un dominio N-terminal y un dominio C-terminal, conectados por un enlazador. Tras la escisión, su porción N-terminal se transporta a la cara interna de membrana celular o membrana bacteriana, donde se oligomeriza y genera un poro que permeabilizan la membrana y permiten la liberación de componentes citoplasmáticos, entre ellos las citocinas (5,20,31-33).

Asimismo, la piroptosis puede seguir dos vías: la vía canónica y la vía no canónica (19,31). La vía canónica está mediada por la CASP1 y activación de complejos de señalización multiproteicos intracelulares conocidos como inflamasomas. Concretamente el inflamasoma NLRP3 provoca la salida de K^+ y consecutivamente la asociación a NEK7. La CASP1 activa a GSDMD y a las citocinas IL-1 β y IL-18 (31).

En la vía no canónica los inflamasomas son activados por las CASP4/5/11, que se unen al LPS citosólico (5,20,31-33), lo que da como resultado la activación también de GSDMD dando lugar al flujo de K^+ y la formación del inflamasoma canónico NLRP3, además de la activación de la IL-1 β (31).

3.7. NETosis

La NETosis es un tipo de MCR caracterizada por la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) por neutrófilos como defensa frente a infecciones. Las NETs consisten principalmente “cromatina descondensada que forma estructuras de ADN en forma de red con poros” (34) que contienen histonas unidas a proteínas granulares y citoplasmáticas (5,16). Se

forman en respuesta a activadores microbianos o receptores específicos como los TLRs, y pueden ser el origen de algunas enfermedades humanas como la diabetes o el cáncer (5). Aunque también pueden ser liberados en respuesta a una inflamación estéril (34). En este tipo de muerte celular “los neutrófilos se suicidan para combatir la infección” (20).

Morfológicamente, cuando ocurre el proceso de NETosis, la célula sufre descondensación de la cromatina, ruptura de la membrana celular, mezcla del material nuclear y citoplasmático, ruptura de la membrana plasmática y expulsión de los NETs (20,33).

Se trata de un término controvertido que aún necesita estudio. Estructuras similares a las NETs pueden ser expulsadas por otras células como los mastocitos, eosinófilos y los basófilos. La liberación de NETs no implica siempre la lisis celular (5), y entonces se ha denominado “NETosis vital” (34).

La NETosis comparte varias características con otras formas de MCR. Al igual que en los procesos de necrosis, se produce una desintegración de la membrana. Aunque también posee características definitorias como la descondensación de la cromatina (16).

Aún no se conocen todos los mecanismos que pueden llegar a inducir la NETosis, ni todos los que pueden desencadenar la liberación de NETs. Algunos de los receptores que podrían estar involucrados en la estimulación de la NETosis son TNF, GPCRs y Fc (34).

El proceso de NETosis se inicia con la activación de los neutrófilos. Una vez los ligandos entran en contacto con los receptores de superficie, se da lugar a un cambio en la concentración de Ca^{2+} intracelular, activación de cascada de quinasas y producción de ROS. Aunque la NETosis también puede iniciarse sin la participación de receptores de superficie, a través de toxinas bacterianas o un aumento de ROS (34).

El aumento de Ca^{2+} intracelular es debido a la liberación del calcio almacenado en el RE y la apertura de canales de Ca en la membrana plasmática. El Ca media la NETosis a través de la enzima PAD4 (*peptidyl arginine deiminase 4*) que requiere una alta concentración de calcio para su activación (34).

El aumento de ROS producido por la activación de la NADPH oxidasa y las mitocondrias durante la NETosis (35), da lugar a la descondensación del ADN. PAD4 activado por el calcio también ayuda en la descondensación, disminuye la interacción electrostática entre la histona y el ADN, al citrulinar las histonas (34). Otras enzimas como la elastasa y mieloperoxidasa también participan en este proceso al migrar al núcleo (16).

Para que la NETosis tenga lugar, se debe producir la ruptura de la membrana nuclear. Aunque aún no se conocen todos los mecanismos por los cuales esto es posible, se sabe que para ello se da una reordenación de las fibras de la lámina de la membrana nuclear y que la descondensación de la cromatina por PAD4 es limitante. Se plantea que tal vez la presión generada por la descondensación sea suficiente (34).

Para la ruptura del núcleo se habla también de la participación de la GSDMS como en el proceso de piroptosis con la intervención de las CASPs. Se propone que esta proteína promueve la pérdida de la permeabilidad nuclear con la formación de poros, permitiendo que las proteasas obtengan acceso a las histonas, pero no hay suficientes evidencias (33,34). Sin embargo, se plantea que la CAPS-11 en combinación con la GSDMS pueden inducir las características de la NETosis independientemente de PAD4 y las enzimas elastasa y mieloperoxidasa, en la vía no canónica (33).

De cualquier forma, se sabe que la célula sufre la ruptura del núcleo y la cromatina descondensada es liberada al citoplasma donde se unen las proteínas granulares y citosólicas. Finalmente, la ruptura de la membrana plasmática ocurre y permite la liberación de las NETs (16).

3.8. Metuosis

La metuosis es considerada un tipo de MCR caracterizada por el “desplazamiento del citoplasma por grandes vacuolas llenas de líquido derivadas de macropinosomas” (36). Se puede inducir en células de glioblastoma y el cáncer gástrico. Morfológicamente implica la vacuolización de orgánulos y la desintegración de la membrana celular al igual que en la necrosis. No implica la condensación de la cromatina nuclear, ni el encogimiento celular como en la apoptosis (37).

La macropinocitosis es un proceso de endocitosis independiente de clatrina por el cual las células captan en vesículas componentes extracelulares como nutrientes y proteínas. Las vesículas se generan a partir de lamelipodios, protuberancias de la membrana plasmática. Una vez formados, los macropinosomas entran en la vía endocítica y se reciclan, o maduran y obtienen proteínas (LAMP1 y Rab7) (9,36) propias de los endosomas tardíos y, finalmente, se unen a los lisosomas. Sin embargo, en vez de unirse a los lisosomas, pueden unirse varios macropinosomas y formar grandes vacuolas. Característica que se observa en células de glioblastoma *in vitro* que sufren la sobreexpresión de la oncoproteína H-Ras (G12V) (36).

El crecimiento de las vacuolas tiene como consecuencia el desprendimiento celular del sustrato y la pérdida de la integridad de la membrana celular. Curiosamente los núcleos generalmente permanecen intactos (36).

El proceso es inducido por la activación de una vía Ras GTPasa que activa a Rac-1. Un aumento de Rac-1 activado descende la activación de Arf6, una GTPasa que interviene en el reciclado de los macropinosomas, lo que conlleva a una desregulación del reciclado de los macropinosomas y su acumulación. La inactivación de Arf6 se debe la interacción de Rac-1 con GIT-1, capaz de inhibir a Arf6 (16,36).

Las chalconas están también relacionadas con la inducción de la metuosis. Estudios relacionados con el compuesto MIPP (*3-(2-methyl-1H indol-3-yl)-1-(4-pyridinyl)-2-propen-1-one*) promueven la formación de vacuolas a partir de los macropinosomas (37).

3.9. Paraptosis

La paraptosis es un mecanismo MCR no apoptótica reconocido en la clasificación de 2020 (9). Está mediado por proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y es inhibido por AIP-1/Alix específicamente (38). Se induce por la activación del *Insuline-like growth factor 1 receptor* (IGFIR) y posteriormente implica proteínas quinasas (9,38). También es inducible por las vías JNK (9) y es independiente de las CASPs (38). “Parece ser que la paraptosis se relaciona con la generación de ROS, la acumulación de proteínas mal plegadas del RE y la sobrecarga mitocondrial de Ca²⁺” (9). Morfológicamente se caracteriza por la vacuolización citoplasmática derivada del RE o de las mitocondrias (9) y el redondeo de las células (38).

Este modelo de muerte celular requiere de más estudio para poder descifrar por completo los mecanismos moleculares (9).

3.10. Ferroptosis

La ferroptosis es un tipo de MCR resultado de perturbaciones en el medio intracelular. Se caracteriza por la peroxidación lipídica intracelular dependiente de hierro, lo lleva a la producción de ROS, y el agotamiento por glutación (19). En las células ferroptóticas se observan mitocondrias alteradas, minimizadas, con una ultraestructura electrodensa, con crestas reducidas o inexistentes, y con una membrana externa rota (5).

Asimismo, la ferroptosis depende de la transferencia de hierro al interior celular y, en parte, del antiportador cisteína/glutamato de la membrana plasmática denominado sistema X_c⁻. La transferrina transporta el Fe³⁺ al receptor de membrana TFR1 y este lo transporta al interior

celular. En el interior de la célula el Fe^{3+} se reduce a Fe^{2+} , lo que da lugar a la generación de radicales hidroxilo que producirán a partir de los lípidos de membrana peróxidos lipídicos, dando lugar a un aumento de ROS (16). Por ello, los quelantes de hierro pueden prevenir la apoptosis (19).

Un fallo en el sistema Xc^- acelerará el proceso de ferroptosis, porque su inactivación o mal funcionamiento impide la formación de glutatión peroxidasa 4 (GPX4), proteína que impide la muerte celular previniendo la peroxidación lipídica (16,19). Este sistema permite la entrada de cistina en la célula y la salida de glutamato. La cistina en la célula es reducida a cisteína, y la glutamato cisteína ligasa (GCL) cataliza la síntesis de γ -glutamil cisteína. La glutatión sintasa (GS) genera glutatión (GSH) mediante la adición de glicina. El GSH reduce los radicales libres cuando es reducido por la GPX4 a GSSG (5,19).

3.11. Partanatos

Partanatos es un tipo de MCR resultado de un daño severo o prolongado del ADN, en respuesta al estrés oxidativo por ROS (H_2O_2 , OH, NO, ONOO^- , etc.), hipoxia, isquemia, hipoglucemia, señales inflamatorias, radiación UV, radiación ionizante y agentes alquilantes de ADN. Depende de la acumulación de la poli(ADP-ribosa)-polimerasa 1 (PARP-1) activada y del factor inductor de apoptosis asociado a mitocondria (AIF) (5). La proteína PARP-1 participa en la regulación de la conservación del ADN y en la regulación de la homeostasis celular (“expresión y amplificación génica, [...] replicación del ADN, función mitocondrial” (39), etc.).

En este tipo de MCP participan compuestos moleculares exclusivos, PARP-1, PAR y AIF, hasta la fecha. Sin embargo, comparte otras características con otros modelos de muerte celular. Partanatos conlleva la despolarización de la membrana mitocondrial como algunas vías de la apoptosis o necrosis. Provoca la fragmentación del ADN a gran escala a diferencia de en la apoptosis, donde en comparación la fragmentación es menor. Y al igual que en la necrosis, da lugar a la ruptura de la membrana celular. Pero destacamos que, a diferencia de la necrosis, no conlleva inflamación (39).

En una situación normal PARP-1 constituye un sistema de reparación por escisión de bases de ADN. Detecta defectos en el ADN y promueve la síntesis de homopolímeros de poli-(ADP-ribosa) (PAR) que se encargará de la reparación. Y para ello, PARP-1 utiliza NAD^+ , producido con gasto de ATP, lo que se consideraba un factor citotóxico determinante. Ahora hay evidencias de que en la muerte celular por partanatos el factor determinante se basa en la

actividad de PARP-1 (40). Pero se sigue estudiando, porque existe una vía no canónica independiente de AIF en la desaparición de las células epiteliales de la retina, centrada en el deterioro energético (5).

Cuando existe un grave daño en el ADN debido, por ejemplo, a un exceso de ONOO^- , que es un potente inductor de daño en el ADN, PARP-1 se activa en exceso y produce polímeros ramificados de cadena larga de PAR. Este polímero se une directamente a AIF. En consecuencia, AIF se transloca desde la mitocondria al núcleo, donde provoca la fragmentación del ADN y la condensación de la cromatina “a través de la nucleasa asociada a AIF partanatos (PAAN) aún no identificada” (29).

3.12. Mitoptosis

El proceso de mitoptosis no se contempla en la clasificación del CNMC en 2018 (5), pero sí por la clasificación de 2020 antes mencionada (9). La mitoptosis, conocida como “suicidio mitocondrial” (9,41), ocurre cuando las mitocondrias producen un exceso de ROS y catalizan la hidrólisis de ATP (42). Se trata de un proceso que puede promover la supervivencia (42). Sin embargo, un proceso de mitoptosis extendido puede provocar la muerte celular (9).

La mitoptosis se inicia con la fisión de los filamentos mitocondriales y posterior fragmentación, seguida de la agrupación de mitocondrias en la región perinuclear. A esto le sigue la formación de un cuerpo mitoptótico, que contiene las mitocondrias reunidas, que será expulsado de la célula. Aunque, tras la fragmentación las mitocondrias pueden también ser sometidas a un proceso autofágico (mitofagia) (42). La fisión de mitocondrias parece ser un proceso regulador de la apoptosis antes incluso que la activación de caspasas. Cuando la proteína reguladora de la fisión mitocondrial, DRP1, es inhibida, no solo impide la fragmentación de las mitocondrias si no también la inhibición de la apoptosis (43). En el proceso de fisión destacamos la participación de la proteína DDP/TIMM8a promovida por las proteínas BAX/BAK. DDP/TIMM8a se asocia con DRP1 para inducir la fragmentación mitocondrial. Este proceso requiere de más estudio, pues los mecanismos moleculares aún no quedan del todo claros (44).

3.13. Entosis

La entosis es una forma de MCP, considerada un proceso de canibalismo celular que ocurre en tejidos sanos o malignos (5) (“típico de las células epiteliales tumorales”) (45). Consiste en la internalización de una célula viva en otra. La célula internalizada se denomina comúnmente

entótica (5,20) y puede darse entre tipos diferentes de células (heterotípico) o entre un mismo tipo de célula (homotípico), lo que conlleva a la formación de estructuras célula en célula (46).

La célula entótica puede sufrir tres destinos diferentes: puede morir al ser degradada por enzimas lisosomales (47); dividirse dentro de la célula huésped; o escapar y sobrevivir (16,47) lo que indica que la célula entótica es viable dentro de la célula huésped (47). Cuando el destino de la célula entótica es la muerte, la entosis puede nombrarse como un tipo de muerte celular, aunque realmente hace referencia al proceso de internalización (5). Es un proceso que no implica el mecanismo fagocítico derivado de la apoptosis, es independiente de las CASPs (47).

Por otro lado, la entosis se origina principalmente por el desprendimiento de células epiteliales de la matriz extracelular (como en anoikis), lo que conduce a la pérdida de señalización de integrina (5). Un ejemplo en el que ocurre entosis *in vivo* es durante la eliminación celular del interior de los conductos mamarios en la pubertad (47).

Morfológicamente en células tumorales de humano, durante un estado inicial del proceso de entosis existe un estrecho contacto entre la membrana vacuolar de la célula entótica y la huésped. Luego la célula huésped se encoge y forma protuberancias que se extienden alrededor de la célula entótica. Posteriormente la célula entótica se observa deforme al igual que su núcleo, encogida y con la cromatina condensada (45).

Las células desprendidas de la matriz son detectadas por células circundantes gracias a la señalización de las E-cadherinas y las cateninas en cultivos en suspensión, dando lugar a una compactación celular. El contacto entre las células es mayor en las proyecciones de la célula huésped, de tal manera que incluso se pueden encontrar proyecciones entrelazadas entre la célula huésped y la entótica (47).

La célula penetra en la célula huésped gracias a la activación de la GTPasa RhoA y las cinasas ROCK1 y ROCK2 (47) en la célula entótica, proteínas inductoras de la acumulación microfibras de actina y miosina (20). Pero también es necesario la intervención del citoesqueleto de actina de la célula huésped, puesto que es esta la que desarrolla las protuberancias que la rodean, al igual que los microtúbulos. Para el correcto desarrollo de la entosis es necesaria la actividad del aparato de Golgi, contribuye al crecimiento de la membrana y a la formación de las protuberancias (45). Finalmente, el destino de la célula entótica internalizada es la muerte celular lisosomal (47).

3.14. Muerte celular dependiente del lisosoma

La muerte celular dependiente del lisosoma (MCDL) es una forma de MCP, resultado de la liberación de catepsinas al citosol desde los lisosomas (29), por la permeabilidad adquirida de la membrana lisosomal (16). En el citosol, las catepsinas pueden interactuar con la ruta de señalización de la apoptosis. En algunas circunstancias parece que la liberación de catepsinas temprana induce la apoptosis y, en otras, parece que se produce tarde y solo contribuye a la amplificación de la señal de muerte. Aunque aún no se conozcan del todo los mecanismos predecesores de permeabilidad de la membrana lisosomal (PML), se sugiere que esto depende del tipo de célula y del tipo de estímulo (48).

La pérdida de impermeabilidad de la membrana lisosomal puede deberse a niveles elevados de ROS, la composición lipídica de la membrana lisosomal, proteasas no lisosomales, p53 y proteínas de la familia Bcl-2. Puede inducirse a través de la activación de receptores de muerte, estrés en el RE, inhibición del proteosoma, estrés oxidativo, daño en el ADN, estrés osmótico o carencia de factor de crecimiento. La PML puede darse algunos tipos de muerte celular apoptosis, necrosis, muerte celular autofágica, necroptosis (48), piroptosis y ferroptosis (4). Y parece ser que dependiendo de la gravedad del daño lisosomal puede originarse la apoptosis, si es reducido, o la necrosis si es un daño lisosomal masivo (48,49), porque la liberación del contenido lisosomal acidifica el citosol (4,49).

Las catepsinas son las primeras reguladoras de la muerte celular inducida por la permeabilidad del lisosoma. Pueden inducir la muerte a través de las CASPs o en otra vía independiente (48,49). En ciertas circunstancias como a partir de algunas infecciones son necesarias para la inducción de la apoptosis (48).

Algunos de los inductores de la PML son las proteínas Bax y Bim de la familia Bcl-2, se translocan al lisosoma en respuesta a diferentes estímulos, y la p53, reclutada en la membrana lisosomal por una proteína inductora de la apoptosis (LAPF) recientemente descubierta (48,49), que participa en la muerte inducida por TNF y daños en el ADN por radiación ionizante o fármacos. Se sugiere que las CASPs también pueden inducir la PML, como la CASP-8, en colaboración de otros factores como Bax o Bak, o la CASP-2 en respuesta al estrés en el RE. También se sugiere que las propias catepsinas dentro del lisosoma, como la catepsina B, promueven la PML, aunque a lo mejor no es suficiente, pero si necesaria (48). Las catepsinas liberadas del lisosoma pueden activar la permeabilización de la membrana externa mitocondrial y la activación de Bid y Bax (4).

Otros factores como las calpaínas al escindir proteínas esenciales en la estabilidad del lisosoma (LAMP1 y LAMP2) (4); ROS en reacción con el hierro, produce la peroxidación de los lípidos de membrana (El “hierro cataliza la conversión de H₂O₂ -que atraviesa libremente las membranas- en radicales hidroxilo” (49)) (48); rutas de señalización de quinasas; cambios en la composición lipídica de la membrana lisosomal, que puede afectar a la sensibilidad osmótica con la participación de PLA₂, fosfolipasa C y esfingomielinasa, se propuso la esfingosina que actúa como un detergente, causa la permeabilización cuando se acumula en el lisosoma, que puede activar CASPs y que disipa el potencial de membrana interno mitocondrial; o β -amiloide (sustancia neurotóxica que se acumula en los lisosomas) también puede causar la PML (48). Estudios sugieren que el agrandamiento de los lisosomas por acumulación de agentes lisosomotrópicos también pueden causar PML (4).

3.15. Muerte celular dependiente de la autofagia

Existen tres formas de autofagia: macroautofagia, microautofagia y autofagia, mediada por chaperonas (9,50,51). La macroautofagia es la vía que generalmente utilizan las células para eliminar orgánulos defectuosos y otros desechos y es a la que se refieren generalmente como autofagia (51). Concretamente la degradación de mitocondrias se denomina mitofagia (9,50,51).

La autofagia es un proceso de degradación en el que elementos citoplasmáticos, como orgánulos y proteínas dañadas, son dirigidos en el interior de vesículas de doble membrana denominadas autofagosomas, para finalmente incluirse en los lisosomas, donde serán degradados. Se produce en respuesta a la falta de nutrientes, orgánulos dañados, hipoxia, ROS, estrés ER, tratamientos con productos farmacéuticos (15) (por ejemplo: anticancerígenos), infecciones patógenas y ausencia de factores de crecimiento (50). La degradación de estos elementos permite la obtención de macromoléculas y ATP, para los procesos anabólicos (49). “Una ventaja para la supervivencia en condiciones estresantes” (45). Cuando el estrés llega a un punto irreversible, la célula morirá por “niveles excesivos de autofagia” (9). Una desregulación de este proceso conduce a varias patologías (19).

Se trata de un proceso controvertido porque puede definir tanto un proceso de muerte celular como un mecanismo de supervivencia en condiciones estresantes, y a falta de evidencias no llegaba a considerarse un mecanismo de muerte celular. Sin embargo, en 2018 el CNMC reconoció la muerte celular dependiente de autofagia (MCDA) como un tipo de MCP que se desarrolla a través de la maquinaria autofágica (5), es decir, que la autofagia sea

etiológicamente el origen de la muerte celular, y no un proceso que se activa junto con otros procesos de MCP o los favorece (5,17) (como la apoptosis). Por ello, recomienda su uso con precaución (5).

Morfológicamente la MCDA se caracteriza por la acumulación de autofagosomas (52). Molecularmente, la MCDA debe cumplir 3 criterios: ser independiente de la apoptosis, existir un aumento en el flujo autofágico y no solo un aumento de los marcadores autofágicos, y que la supresión de la autofagia mediante métodos químicos o genéticos pueda prevenir la muerte celular (52,53).

Los mecanismos moleculares precisos que regulan la MCDA no están del todo definidos (52). Destacamos que el proceso de autofagia se puede dividir en varias etapas: inducción, nucleación, maduración, fusión y degradación (50); pero no nos detendremos en los mecanismos moleculares de cada etapa.

Podemos considerar que la mayor discusión sobre este concepto se ha resuelto en estudios sobre *Drosophila*, aunque también se incluyen estudios con mamíferos (con células neuronales (52,53)) y plantas (53). Por ejemplo, en plantas se ha demostrado que la MCDA es necesaria para el desarrollo de elementos traqueales con la intervención de la proteína Atg5, cuya inhibición interrumpe este desarrollo (53). En estudios de eliminación de las glándulas salivales de *Drosophila* durante la metamorfosis, evidenciaron el papel esencial de la MCDA, pero también que actúa paralelamente con la apoptosis (52,53). La inhibición del proceso de apoptosis retrasó la eliminación de las glándulas, al igual que la pérdida de función por mutación en genes de atg. Y la sobreexpresión de genes Atg1, clave en la autofagia, fue suficiente para promover la muerte celular de las glándulas salivales (53).

Con respecto a las células tumorales parece que la autofagia puede tener dos papeles. En un estudio sobre células epiteliales de la superficie del ovario humano, la expresión de H-Ras (V12) oncogénico provoca la detención de la proliferación y promovía MCDA. Cuando los marcadores como Atg5 o Atg7 eran inhibidos, la muerte celular inducida por Ras era inhibida. La expresión de H-Ras estimula a Noxa y Beclin-1, que participan en la MCDA. La inhibición de Noxa reduce la muerte por autofagia y favorece la supervivencia celular. En otro estudio con células de cáncer pancreático, las células eran capaces de sobrevivir gracias al proceso de autofagia. Esto ha llevado a la conclusión de que en células cancerígenas la autofagia puede llevar a la muerte celular o a la supervivencia lo que dependerá del tipo de

células y el contexto. Más estudios respaldan la MCDA como un tipo de muerte celular independiente, pero aún siguen siendo necesarias más evidencias (53).

3.16. Autosis

La autosis es un tipo de MCP, variante específica de la MCDA. Está regulada por Na^+/K^+ -ATPase (5). Puede inducirse en respuesta a hipoxia, péptidos inductores de la autofagia (péptido Tat-Beclin 1) e inanición (16). Morfológicamente el proceso de autosis presenta ruptura focal de la membrana plasmática, condensación leve de la cromatina, tumefacción de mitocondrias y de RE, ruptura del RE, abundantes lisosomas, autofagosomas (16,54,55), vacuolas y espacio perinuclear inflamado (54,55).

A diferencia de la apoptosis y la necrosis, la autosis se puede bloquear mediante inhibidores de la Na^+/K^+ -ATPase, farmacológicos, genéticos o naturales (por ejemplo: glucósidos cardíacos), y no se observa afectada por los inhibidores de caspasas (55), inhibidores de Bax y Bak, o ROS (49). Por esto y por las características morfológicas distintivas como la dilatación del RE y del espacio perinuclear (separación de la membrana externa e interna) (54,55), se considera un tipo de muerte celular (54).

De las funciones reguladoras de la Na^+/K^+ -ATPasa, aún se desconocen los mecanismos exactos mediante los cuales su inhibición resulta en autosis (54).

3.17. Oncosis

La oncosis fue descrita como un tipo de muerte celular caracterizada por la tumefacción de orgánulos, protuberancias de la membrana plasmática, cariólisis, tumefacción celular y permeabilidad de la membrana plasmática, lo que resulta en necrosis (2). Se utilizó el término para designar a cualquier muerte celular que produjera inflamación (1).

Sin embargo, se trata de un término que el CNMC recomendó limitar su uso en 2005, porque se caracterizaba morfológicamente como la necrosis y la apoptosis que deriva en necrosis, lo que puede acarrear confusiones. Por el mismo motivo desaconseja el uso del término oncosis necrótica (6). Así, el término oncosis se encuentra cada vez más en desuso y es sustituido por necrosis.

3.18. Cornificación

La cornificación fue considerada una forma de MCP específica de la epidermis. Se conoce también como “queratinización o formación de la envoltura cornificada” (6). El resultado es

la formación del estrato córneo, capa de células formada por corneocitos (queratinocitos muertos) (8).

Sin embargo, en 2018 el CNMC deja de considerarlo como un tipo de muerte celular. Hace una distinción entre la muerte celular y la diferenciación terminal (DT). Se considera que la cornificación debe ser un proceso de DT y no una forma de muerte celular porque, aunque se sabe que durante este proceso se involucran diferentes mecanismos de muerte celular, las células resultantes pasan a formar parte del tejido con una función fisiológica específica en vez de ser eliminadas. Por ello, a pesar de que la célula muera, la cornificación no se cataloga como un tipo de muerte celular (5). En cualquier caso, su descripción la incluiremos en esta revisión.

Existen diferentes variantes de cornificación que darán lugar a diferentes estructuras además del estrato córneo de la epidermis; estas son el estrato córneo de la piel de palmas y pies, las uñas, el pelo y las papilas de la lengua (56), pero nos centraremos en el estrato córneo de la epidermis.

La piel es la barrera protectora del cuerpo, está sometida continuamente a agresiones físicas, químicas y biológicas. Está compuesta por un tejido conectivo interno, la dermis y un epitelio escamoso, la epidermis, a su vez compuesta por diferentes sustratos. La epidermis se renueva continuamente debido a la mitosis de las células madre de la capa basal, que genera nuevos queratinocitos. Estos queratinocitos formarán parte del estrato espinoso, donde las células expresan marcadores típicos de diferenciación (K1 y K10, que coordinarán luego la formación de haces de queratina) y CASP14; y luego del estrato granuloso de la piel, donde expresan proteínas del complejo de diferenciación epidérmica (CDE) (generan involucrina y loricrina), y presentan gránulos de queratohialina (contienen filagrina producida por el CDE) (57). En el proceso de transición al estrato córneo el núcleo de los queratinocitos es degradado; desaparecen los orgánulos; se reduce el tamaño celular; se activan las CASP14 que contribuyen a la desintegración de la filagrina; se unen por transglutaminación las involucrinas, loricrinas y queratinas, que permitirán una estructura mecánicamente resistente; se extruyen los lípidos (contenidos en cuerpos laminares) que formarán una matriz en la que se incrustarán los corneocitos. Una vez convertidos en corneocitos, estos estarán estrechamente unidos por corneodesmosomas, los cuales una vez degradados permiten el desprendimiento de los corneocitos (descamación) (56).

Este proceso de cornificación está regulado por las integrinas que median la adhesión a la matriz extracelular. Una vez desocupadas pueden regular también el inicio de la apoptosis o anoikis, pero son procesos bloqueados por mecanismos antiapoptóticos (activación del factor de transcripción NF-KB, MAPK y Akt) para que tenga lugar correctamente la DT (57).

4. Comunicación entre los mecanismos de muerte celular

Los mecanismos de muerte celular pueden estar interconectados a través de complejas vías de señalización promovidas por moléculas definitivas. La CASP8 activada durante la apoptosis puede inhibir la necroptosis al inhibir el reclutamiento de RIPK3, lo que conlleva al desarrollo de la apoptosis (17,28,58). Por otro lado, la inhibición de CASP8 por RIPK1 (promovido por TNF) y FLIP (en varias versiones) da lugar a la necroptosis. La CASP8 desde la ruta de señalización apoptótica también puede promover la piroptosis activando el inflasoma o la escisión de GSDMS (Fig. 5) (17).

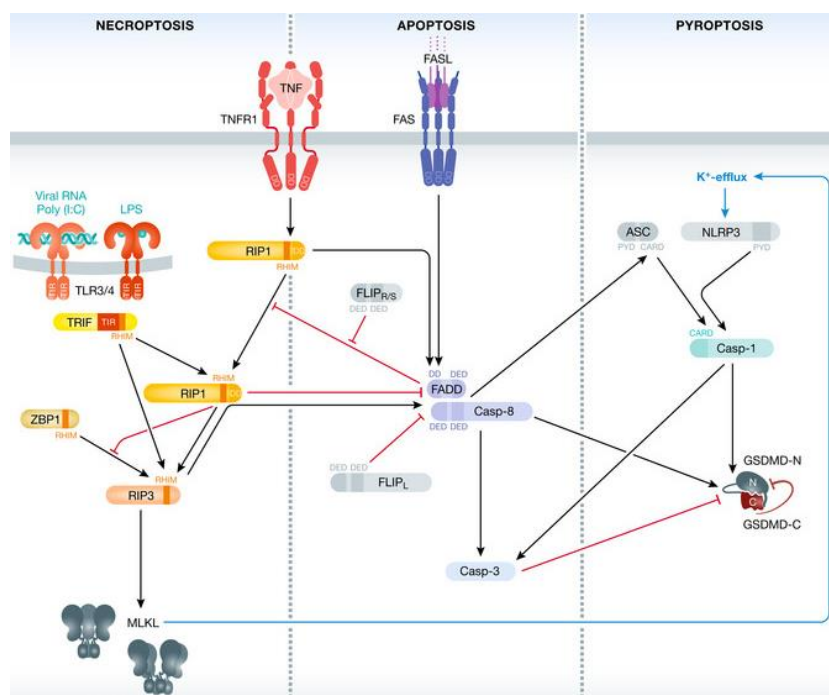


Fig. 5. **Comunicación entre necroptosis, apoptosis y piroptosis.** CASP8 activada inhibe la necroptosis durante la apoptosis. CASP8 inhibida por RIP1 y FLIP_L dan lugar a la necroptosis. La piroptosis es promovida por CASP8 desde la vía apoptótica activando la escisión de GSDMS. A su vez CASP 3 inhibe la piroptosis inhibiendo la escisión de GSDMS. CASP1 inductora de la piroptosis promueve la apoptosis al escindir a CASP3. MLKL durante la necroptosis induce la piroptosis promoviendo el flujo de K⁺. “Cell death pathways: intricate connections and disease implications” (17).

La CASP3 inductora de la apoptosis puede inhibir la piroptosis inhibiendo la escisión de GSDMS. En otro sentido, la CASP1 inductora de la piroptosis puede promover la apoptosis, el escindir la CASP3. Asimismo, la activación de MLKL durante la necroptosis puede inducir la piroptosis al promover el flujo de K⁺ de manera intrínseca (Fig. 5) (17,59).

La vía apoptótica también se puede conectar con la vía de MCDA. Beclin 1, regulador autofágico que promueve la nucleación, puede ser inhibido por miembros antiapoptóticos de la familia Bcl-2. Otro regulador de autofagia es una forma de FLIP que inhibe la formación del autofagosoma impidiendo la asociación de Atg3 con LC3 (15,58,59).

Beclin 1 puede llegar a ser escindido por diversos estímulos a través de las CASPs apoptóticas y en consecuencia perder su capacidad para promover la autofagia. Al mismo tiempo su extremo C-terminal migra a las mitocondrias, promoviendo la apoptosis. Por otro lado, cuando Atg4D es escindida por CASPs esta “adquiere una mayor actividad autofágica”. p53 también puede inducir el proceso autofágico inhibiendo a TOR para que Beclin 1 pueda actuar (58,59) (Fig. 6).

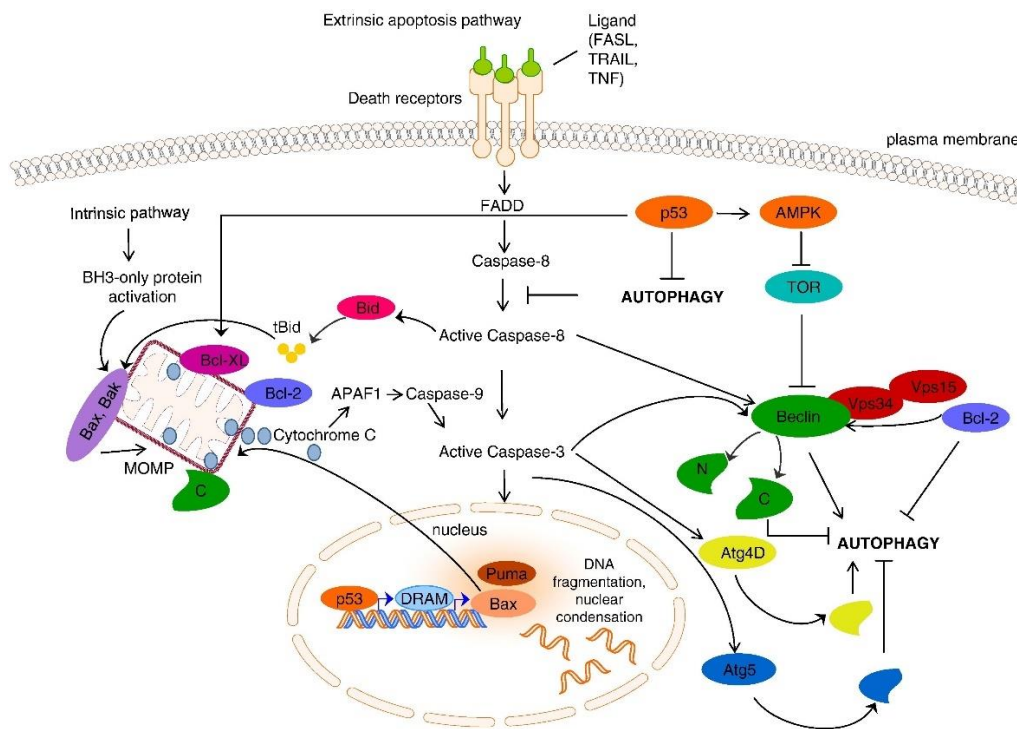


Fig. 6. **Vías de comunicación entre la apoptosis y la autofagia.** Durante la apoptosis (vía extrínseca o intrínseca), las CASPs pueden llegar a escindir Beclin 1, complejo proteico con Vps34/15, impidiendo la inducción de la autofagia. El extremo C-terminal de Beclin 1 escindido migra a la mitocondria promoviendo la apoptosis. Atg5D al igual que Beclin, una vez escindido por las CASPs inhibe también la autofagia. Por otro lado, Atg4D, aunque también escindida por las CASPs, promueve la autofagia. p53 puede inhibir la autofagia o promoverla mediante la inhibición de TOR a través de la activación de AMPK. Al mismo tiempo p53 puede promover la permeabilización de la MEM mediante la modulación de Bcl-2 dando lugar a la apoptosis. “Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy” (58).

Con respecto al proceso de NETosis se ha demostrado que la ausencia o inhibición de RIPK3 o MLKL redujo la formación de NETs y que la activación del inflammasoma puede conducir al procesamiento de GSDMS en relación con la CASP11 y dar lugar a un proceso similar a la NETosis independientemente de PAD4 y otras moléculas del proceso (17).

5. Cuadro resumen de las características morfológicas de los tipos de muerte celular

Tipos de muerte celular	Tumefacción celular	Ruptura de membrana	Contracción celular	Condensación de ADN/fragmentación ADN	Ruptura nuclear	Tumefacción mitocondrial	Orgánulos	Otras características morfológicas
Apoptosis			•	•/•	•		Pérdida de organización	Cuerpos apoptóticos
Anoikis			•	•/•	•		Pérdida de organización	Cuerpos apoptóticos
Necrosis	•	•					Desintegración	
Necrosis (TPM)	•	•					Permeabilización de la MIM	
Necroptosis	•	•				•	Desintegración; tumefacción mitocondrial	
Piroptosis	•	•		•/•				
NETosis		•		Descondensación/-				
Metuosis	•	•					Acumulación de vacuolas	
Paraptosis							Acumulación de vacuolas; mitocondrias y RE dilatados	
Ferroptosis		•					Mitocondrias encogidas; permeabilización MEM	
Partanatos		•		•/••			Permeabilización de la MEM	
Mitoptosis								Fisión y fragmentación mitocondrial; cuerpos mitoptóticos
Entosis				•/-				Célula - en célula
MCDL			•	•/•			Permeabilización lisosomal	Posibles cuerpos apoptóticos
MCDA							Tumefacción	Vesículas intracelulares; autofagosomas; autolisosomas
Autosis		• (focal)		•/-			Tumefacción mitocondrial y del RE	Lisosomas; autofagosomas

Fig. 7. **Características de los tipos de muerte celular.** Tabla de acuerdo con “Multiple cell death modalities and their key features (Review)” (9), “Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities ” (39), “Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018” (5), “Novel mechanism of elimination of malfunctioning mitochondria (mitoptosis): formation of mitoptotic bodies and extrusion of mitochondrial material from the cell” (42), “Consecutive entosis stages in human substrate-dependent cultured cells” (45) y “Cell death mechanisms in eukaryotes” (16). Abreviaturas: transición de permeabilidad mitocondrial (TPM); retículo endoplasmático (RE); membrana interna mitocondrial (MIM); membrana externa mitocondrial (MEM); muerte celular dependiente de lisosoma (MCDL); muerte celular dependiente de autofagia (MCDA).

6. Conclusiones

La existencia de diferentes vías de muerte celular está clara y a medida que avanzan las investigaciones se descubren más. Cada vez hay mayor evidencia de que estos procesos no son independientes, están sumamente interconectados. La apoptosis puede ser un punto de partida, puede derivar en diferentes formas de muerte celular como la autofagia o la piroptosis. Las CASPs aunque características de la apoptosis pueden promover también otros tipos de muerte celular. El estudio en este campo supone avances en la cura de diversas patologías como, por ejemplo, el cáncer, experto en eludir los procesos de MCP. Por otra parte, parece que, la nomenclatura de los diferentes tipos de muerte celular a pesar de los esfuerzos del CNMC no está arraigada entre los investigadores de este campo. Aún no se sigue una clasificación común, y aunque puede que el descubrimiento de nuevos mecanismos impida que esta clasificación sea estática, no justifica el uso de nomenclatura no aceptada.

Conclusions

The existence of different cell death pathways is clear, and more are being discovered as research progresses. There is growing evidence that these processes are not independent, they are highly interconnected. Apoptosis can be a starting point, it can lead to different forms of cell death such as autophagy or pyroptosis. CASPs, although characteristic of apoptosis, can also promote other types of cell death. The study in this field will lead to advances in the cure of various pathologies such as cancer, for example, which is an expert in circumventing PCD processes. On the other hand, it seems that, despite the efforts of the NCCD, the nomenclature of the different types of cell death is not well established among researchers in this field. A common classification is not yet followed, and although the discovery of new mechanisms may prevent this classification from being static, it does not justify the use of unaccepted nomenclature.

7. Bibliografía

1. Van Cruchten S, Van Den Broeck W. Morphological and biochemical aspects of apoptosis, oncosis and necrosis. *Anat Histol Embryol*. 2002;31(4):214-23.
2. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol*. 1995;146(1):3-15.
3. Palacio E, Miró MJ, Boticario C. Muerte celular y cáncer: las vías de la apoptosis y de la autofagia como dianas en la terapia del cáncer. *an. ranm*. 2011;15(2):191-215.
4. Wang F, Gómez-Sintes R, Boya P. Lysosomal membrane permeabilization and cell death. *Traffic* [Internet]. 2018 [Consultado 14 Jul 2022];19(12):918-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/tra.12613>.
5. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*. 2018;25:486-541.
6. 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* [Internet]. 2005 [Consultado 9 Jul 2022];12 Suppl 2(S2):1463-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/4401724>.
7. Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, Abrams J, Alnemri ES, Baehrecke EH et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ* [Internet]. 2009 [Consultado 9 Jul 2022];16(1):3-11. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/cdd2008150>.
8. Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ* [Internet]. 2012 [Consultado 9 Jul 2022];19(1):107-20. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/cdd201196>.
9. Yan G, Elbadawi M, Efferth T. Multiple cell death modalities and their key features (Review). *World Acad Sci J* [Internet]. 2020 [Consultado 22 Jul 2022];2:39-48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3892/wasj.2020.40>.
10. Tang D, Kang R, Berghe TV, Vandenabeele P, Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res* [Internet]. 2019 [Consultado 26 Feb 2023];29(5):347-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41422-019-0164-5>.
11. Machado JP, Concepción AEL. Apoptosis, mecanismo de acción. *Medimay* [Internet]. 2012 [Consultado 2 Mar 2022];18(2):138-53. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/572/html>.
12. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35(4):495-516.
13. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26(4):239-57.
14. Westman J, Grinstein S, Marques PE. Phagocytosis of necrotic debris at sites of injury and inflammation. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [Consultado 26 Feb 2023];10:3030. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.03030>.
15. Mierke CT. Cell proliferation, survival, necrosis and apoptosis. En: Gerstman BS, editor. *Cellular Mechanics and Biophysics*. Suiza: Springer International Publishing; 2020. p.743-824.
16. Nirmala JG, Lopus M. Cell death mechanisms in eukaryotes. *Cell Biol Toxicol*. 2020;36(2):145-64.
17. Kist M, Vucic D. Cell death pathways: intricate connections and disease implications. *EMBO J* [Internet]. 2021 [Consultado 24 Feb 2023];40(5):e106700. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15252/embj.2020106700>.
18. Shamas-Din A, Brahmabhatt H, Leber B, Andrews DW. BH3-only proteins: Orchestrators of apoptosis. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2011 [Consultado 24 Feb 2023];1813(4):508-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.11.024>.
19. Shojaie L, Iorga A, Dara L. Cell death in liver diseases: A review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [Consultado 1 de Jul de 2022];21(24):9682. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/24/9682>.
20. Carranza-Aguilar CJ, Ruiz-Quiñonez AK, González-Espinosa C, Cruz-Martín-del-Campo SL. Tipos de muerte celular y sus implicaciones clínicas. *El Residente* [Internet]. 2020 [Consultado 7 Jul 2022];15(3):97-112. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=95960>.
21. Gilmore AP. Anoikis. *Cell Death Differ*. 2005;12:1473-7.
22. Paoli P, Giannoni E, Chiarugi P. Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2013 [Consultado 24 Feb 2023];1833(12):3481-98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.06.026>.
23. Frisch SM, Screaton RA. Anoikis mechanisms. *Curr Opin Cell Biol*. 2001;13(5):555-62.
24. Taddei ML, Giannoni E, Fiaschi T, Chiarugi P. Anoikis: an emerging hallmark in health and diseases. *J Pathol* [Internet]. 2012 [Consultado 7 Jul 2022];226(2):380-93. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.3000>.

25. Adeshakin FO, Adeshakin AO, Afolabi LO, Yan D, Zhang G, Wan X. Mechanisms for modulating anoikis resistance in cancer and the relevance of metabolic reprogramming. *Front Oncol* [Internet]. 2021 [Consultado 14 Jul 2022];11:626577. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.626577>.
26. Kakavandi E, Shahbahrani R, Goudarzi H, Eslami G, Faghiehloo E. Anoikis resistance and oncoviruses. *J Cell Biochem*. 2018;119(3):2484-91.
27. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int*. 2019;43(6):582-92.
28. Martin SJ, Henry CM. Distinguishing between apoptosis, necrosis, necroptosis and other cell death modalities. *Methods* [Internet]. 2013 [Consultado 1 Jul 2022];61(2):87-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104620231300193X>.
29. Sauler M, Bazan IS, Lee PJ. Cell death in the lung: The apoptosis-necroptosis axis. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2019 [Consultado 28 Jun 2022];81(1):375-402. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114320>.
30. Chen D, Yu J, Zhang L. Necroptosis: an alternative cell death program defending against cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1865(2):228-36.
31. Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. *Cell Death Differ* [Internet]. 2019 [Consultado 28 Jun 2022];26(1):99-114. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41418-018-0212-6>.
32. Wang Y, Gao W, Shi X, Ding J, Liu W, He H et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature* [Internet]. 2017 [Consultado 28 Jun 2022];547(7661):99-103. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature22393>.
33. Chen KW, Demarco B, Broz P. Beyond inflammasomes: emerging function of gasdermins during apoptosis and NETosis. *EMBO J* [Internet]. 2020 [Consultado 8 Jul 2022];39(2):e103397. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15252/emj.2019103397>.
34. Thiam HR, Wong SL, Wagner DD, Waterman CM. Cellular mechanisms of NETosis. *Annu Rev Cell Dev Biol* [Internet]. 2020 [Consultado 7 Jul 2022];36(1):191-218. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-cellbio-020520-111016>.
35. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry (Mosc)*. 2020;85(10):1178-90.
36. Maltese WA, Overmeyer JH. Methuosis: nonapoptotic cell death associated with vacuolization of macropinosome and endosome compartments. *Am J Pathol* [Internet]. 2014 [Consultado 10 Jul 2022];184(6):1630-42. Disponible en: [https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(14\)00183-7/fulltext](https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(14)00183-7/fulltext).
37. Overmeyer JH, Young AM, Bhanot H, Maltese WA. A chalcone-related small molecule that induces methuosis, a novel form of non-apoptotic cell death, in glioblastoma cells. *Mol Cancer* [Internet]. 2011 [Consultado 10 Jul 2022];10(1):69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1476-4598-10-69>.
38. Sperandio S, Poksay K, de Belle I, Lafuente MJ, Liu B, Nasir J et al. Paraptosis: mediation by MAP kinases and inhibition by AIP-1/Alix. *Cell Death Differ* [Internet]. 2004 [Consultado 25 Jul 2022];11(10):1066-75. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/4401465>.
39. Fatokun AA, Dawson VL, Dawson TM. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2014 [Consultado 7 Jul 2022];171(8):2000-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12416>.
40. David KK, Andrabi SA, Dawson TM, Dawson VL. Parthanatos, a messenger of death. *Front Biosci (Landmark Ed)* [Internet]. 2009 [Consultado 15 Jul 2022];14(3):1116-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2741/3297>.
41. Jangamreddy JR, Los MJ. Mitoptosis, a novel mitochondrial death mechanism leading predominantly to activation of autophagy. *Hepat Mon* [Internet]. 2012 [Consultado 25 Jul 2022];12(8):e6159. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5812/hepatmon.6159>.
42. Lyamzaev KG, Nepryakhina OK, Saprunova VB, Bakeeva LE, Pletjushkina OY, Chernyak BV et al. Novel mechanism of elimination of malfunctioning mitochondria (mitoptosis): formation of mitoptotic bodies and extrusion of mitochondrial material from the cell. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2008 [Consultado 25 Jul 2022];1777(7-8):817-25. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005272808000832>.
43. Youle RJ, Karbowski M. Mitochondrial fission in apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2005 [Consultado 25 Jul 2022];6(8):657-63. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrm1697>.
44. Arnoult D, Rismanchi N, Grodet A, Roberts RG, Seeburg DP, Estaquier J, et al. Bax/Bak-dependent release of DDP/TIMM8a promotes Drp1-mediated mitochondrial fission and mitoptosis during programmed cell death. *Curr Biol* [Internet]. 2005 [Consultado 25 Jul 2022];15(23):2112-8. Disponible en: [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(05\)01281-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982205012819%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(05)01281-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982205012819%3Fshowall%3Dtrue).

45. Garanina AS, Kisurina-Evgenieva OP, Erokhina MV, Smirnova EA, Factor VM, Onishchenko GE. Consecutive entosis stages in human substrate-dependent cultured cells. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [Consultado 12 Jul 2022];7(1):12555. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-12867-6>.
46. Krishna S, Overholtzer M. Mechanisms and consequences of entosis. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2016 [Consultado 12 Jul 2022];73(11-12):2379-86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-016-2207-0>.
47. Overholtzer M, Mailleux AA, Mouneimne G, Normand G, Schnitt SJ, King RW et al. A nonapoptotic cell death process, entosis, that occurs by cell-in-cell invasion. *Cell* [Internet]. 2007 [Consultado 12 Jul 2022];131(5):966-79. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(07\)01394-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867407013943%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(07)01394-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867407013943%3Fshowall%3Dtrue).
48. Johansson A-C, Appelqvist H, Nilsson C, Kågedal K, Roberg K, Ollinger K. Regulation of apoptosis-associated lysosomal membrane permeabilization. *Apoptosis* [Internet]. 2010 [Consultado 14 Jul 2022];15(5):527-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10495-009-0452-5>.
49. Boya P, Kroemer G. Lysosomal membrane permeabilization in cell death. *Oncogene* [Internet]. 2008 [Consultado 14 Jul 2022];27(50):6434-51. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/onc2008310>.
50. Kocaturk NM, Akkoc Y, Kig C, Bayraktar O, Gozuacik D, Kutlu O. Autophagy as a molecular target for cancer treatment. *Eur J Pharm Sci*. 2019;134:116-37.
51. Ravanan P, Srikumar IF, Talwar P. Autophagy: The spotlight for cellular stress responses. *Life Sci* [Internet]. 2017 [Consultado 25 Jul 2022];188:53-67. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002432051730423X>.
52. Shen H-M, Codogno P. Autophagic cell death: Loch Ness monster or endangered species? *Autophagy*. 2011;7(5):457-65.
53. Denton D, Nicolson S, Kumar S. Cell death by autophagy: facts and apparent artefacts. *Cell Death Differ* [Internet]. 2012 [Consultado 15 Jul 2022];19(1):87-95. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/cdd2011146>.
54. Liu Y, Levine B. Autosis and autophagic cell death: the dark side of autophagy. *Cell Death Differ* [Internet]. 2015 [Consultado 20 Jul 2022];22(3):367-76. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/cdd2014143>.
55. Liu Y, Shoji-Kawata S, Sumpter RM Jr, Wei Y, Ginet V, Zhang L et al. Autosis is a Na⁺,K⁺-ATPase-regulated form of cell death triggered by autophagy-inducing peptides, starvation, and hypoxia-ischemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013 [Consultado 20 Jul 2022];110(51):20364-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1319661110>.
56. Eckhart L, Lippens S, Tschachler E, Declercq W. Cell death by cornification. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2013 [Consultado 21 Jul 2022];1833(12):3471-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488913002334>.
57. Lippens S, Hoste E, Vandenaabeele P, Agostinis P, Declercq W. Cell death in the skin. *Apoptosis*. 2009;14(4):549-69.
58. Nikolettou V, Markaki M, Palikaras K, Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2013 [Consultado 24 Feb 2023];1833(12):3448-59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.06.001>.
59. Booth LA, Tavallai S, Hamed HA, Cruickshanks N, Dent P. The role of cell signalling in the crosstalk between autophagy and apoptosis. *Cell Signal* [Internet]. 2014 [Consultado 24 Feb 2023];26(3):549-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.11.028>.