

LA ANASTASIS DESDE EL CONTEXTO DE LAS ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS

Autores: Dra. Sandra Igarza Barriel¹; Dra. Elizabeth Cuétara Lugo²

¹ Especialista de 1er grado en Neurocirugía, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad de Ciencias Médicas de las FAR, La Habana, Cuba. sibar@nauta.cu

² Licenciada en Bioquímica, Departamento de Farmacología Clínica Experimental, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Facultad "Manuel P. Fajardo", La Habana, Cuba.

Resumen

Introducción: La apoptosis celular se considera esencial en el desarrollo embriológico y homeostasis del organismo; y hasta hace poco tiempo se consideraba un proceso irreversible. Sin embargo estudios recientes han demostrado que las células pueden sobrevivir y recuperarse después de la muerte celular y en este proceso adquirir nuevos factores biológicos con un rol crítico en varios contextos patológicos como el cáncer.

Objetivos: profundizar en los mecanismos biomoleculares de la anastasis celular y explicar su relación con la evolución de la enfermedad oncológica y la respuesta al tratamiento.

Materiales y métodos: se realizó una revisión bibliográfica a partir del estudio documental de artículos originales y tesis doctorales que se encontraron en las bases de datos electrónicas (SciELO, ClinicalKey, RedALyC, Scopus, PubMed, Clinical Evidence, Cochrane).

Resultados y discusión: Las células experimentan anastasis por diferentes mecanismos. Sin embargo el mismo proceso en células cancerosas puede resultar

en tumorigénesis, y a la zaga de recurrencias, metástasis y resistencia al tratamiento oncoespecífico.

Conclusiones: La recuperación de la muerte celular es un proceso complejo donde intervienen varios factores genéticos, epigenéticos y biomoleculares. Las células pueden sobrevivir incluso con consecuencias trascendentales para su comportamiento biológico en el contexto de la enfermedad oncológica.

Palabras Claves: anastasis; recuperación celular; células cancerosas anastásicas; recurrencia tumoral

Introducción:

La muerte celular fue originalmente identificada hace una centuria y ha sido muy bien caracterizada como un mecanismo clave durante el desarrollo, juega un rol fundamental en el mantenimiento de la homeostasis y más recientemente es un proceso que contribuye a la fisiopatogenia de varias enfermedades. Las vías moleculares específicas que la orquestan han sido rigurosamente estudiadas; así como la de los diferentes tipos de muerte celular ⁽¹⁾. La maquinaria biomolecular que la define es frecuentemente usada como una diana terapéutica en el tratamiento de un amplio espectro de enfermedades. ⁽²⁾

En los primeros inicios la muerte celular fue considerada como un proceso irreversible, donde la célula estaba destinada a completar irremediablemente el proceso de defunción. Sin embargo ya hace una década atrás, Tang y asociados ⁽³⁾ realizaron estudios para determinar si la activación de las caspasas ejecutoras representaban un punto de no retorno. Para ello indujeron apoptosis en las células cancerosas de la línea cervical HeLa después del tratamiento con Jasplakinolide (un producto citotóxico natural), staurosporina (un inhibidor no selectivo de la proteína quinasa), y etanol. Como se esperaba se produjo la activación de las caspasas, la fragmentación mitocondrial, la condensación nuclear y la contracción celular. Sorpresivamente estos marcadores bioquímicos y celulares de apoptosis se desvanecieron dentro de las 24 horas después de remover el estímulo. ⁽⁴⁾

Este fenómeno que recupera las células al borde de la muerte se denomina anastasis, y ha sido reportado en múltiples estudios en todo un extenso rango de líneas celulares humanas de tumores sólidos.

Los importantes puntos de chequeo apoptóticos que las células cancerosas necesitan superar para garantizar la continuidad de la supervivencia y la proliferación incluyen no solo la liberación del citocromo c dentro del citosol, la activación de las caspasas ejecutoras y su asociación con la cascada de eventos, el daño en el ADN, la condensación nuclear, la contracción, fragmentación del cuerpo celular y la vulnerabilidad de la célula a señales de autofagia, sino también la formación de cuerpos apoptóticos.^(4,5)

La reversibilidad de la muerte celular ha sido documentada no solo en la apoptosis sino también en otros modelos de muerte celular como la ferroptosis, la autofagia y necroptosis.^(4,5) Pero es un nuevo campo y aún permanecen incógnitas en varios de sus aspectos fundamentales; aunque ya es ciencia constituida algunas de sus posibles consecuencias en el contexto de la enfermedad oncológica. Muchas pudieran ser las estrategias que pueden ser desarrolladas en la identificación de las funciones y vías de regulación de la anastasis y como los conocimientos sobre ella pueden ser trasladados a la intervención clínica, quirúrgica y farmacológica. Con este trabajo de revisión se pretender profundizar en los aspectos más novedosos de este singular y fascinante proceso celular y su relación con la evolución de los tumores malignos.

Materiales y métodos:

La búsqueda bibliográfica se realizó mediante la consulta en diferentes bases de datos como SciELO, ClinicalKey, RedALyC, Scopus, PubMed, Clinical Evidence, Cochrane y Google utilizando como palabras claves anastasis; recuperación celular; células cancerosas anastásicas y recurrencia tumoral. Los artículos incluidos en idioma inglés y español fueron publicados desde 2009- 2020. Las variables de búsqueda estuvieron relacionados con los mecanismos biomoleculares que explican la anastasis, las transformaciones morfológicas de la célula durante el proceso, los principales factores genéticos y epigenéticos involucrados, así como la

repercusión de este mecanismo celular en el comportamiento biológico de las células cancerosas.

La sistematización de la información inició con una búsqueda de aproximadamente 22 artículos en total, de los cuales 8 se utilizaron para relacionar la investigación.

Objetivos:

Con este trabajo de revisión se pretende profundizar en los mecanismos biomoleculares implicados en la anastasis celular y explicar su relación con la evolución de la enfermedad oncológica y la respuesta al tratamiento.

Resultados y discusión:

¿Cómo las células sobreviven a la apoptosis?

Durante largo tiempo para la oncología fue un dogma que la respuesta a los agentes que dañan el ADN provocaban la activación de los puntos de chequeo del ciclo celular, el principio de los programas de transcripción, y la ejecución de la reparación del ADN que promueven la supervivencia celular; o si el daño era severo, se producía el inicio de las señales apoptóticas con la eliminación de las células dañadas. O sea se definió como un modelo doblemente armado de respuesta al daño del ADN: reparar y supervivir o morir a través de la apoptosis.⁽⁴⁾

En la actualidad se conoce que células y en especial las cancerosas pueden recuperarse del proceso apoptótico incluso después de alcanzar lo que generalmente se asume como "puntos de no retorno".

Varios mecanismos de recuperación celular o anastasis han sido exitosamente dilucidados in vitro y en vivo.

Normalmente las señales proapoptóticas en las células normales y los agentes genotóxicos en las células cancerosas activan la mitocondria o las vías intrínsecas de la apoptosis. El proceso es iniciado por la permeabilización externa de la membrana mitocondrial (MOMP), resultando en la liberación del citocromo c y otras proteínas en el espacio intermembranal. El citocromo c enlaza dos activadores de la apoptosis el factor-1 (APAF-1) y la caspasa 9 formando el apoptosoma. Esta interacción impulsa la caspasa 9, la cual activa a las caspasas

ejecutoras (caspasa 3 y 7); desencadenando así la actividad de deoxirribonucleasa (DNasa). La fase ejecutora lleva al fallecimiento celular que incluye la externalización de la fosfatidilserina (PS) en la cara externa de la membrana plasmática, la translocación nuclear de una caspasa activada DNasa que permite la adhesión internucleosomal, la condensación nuclear, la contracción celular y la eventual formación de cuerpos apoptóticos.⁽⁵⁾

Si la mitocondria es “la central energética” de la célula; y la liberación del citocromo c al citosol es causado por el daño mitocondrial y la disfunción durante la muerte apoptótica;⁽⁵⁾ ¿Cómo pueden las células obtener energía para recuperarse de la apoptosis? Hoy se conoce que uno de los mecanismos que propicia este rescate es el MOMP incompleto (iMOMP). Es posible que no necesariamente en toda la mitocondria de la célula se esté experimentando MOMP al inicio de la apoptosis. La mitocondria intacta que permanece con iMOMP puede proveer la energía para la renovación mitocondrial y finalmente permite la recuperación celular. Además estudios de cultivos celulares han revelado que varios fragmentos de mitocondrias se fusionan y recuperan su estructura tubular característica. El iMOMP es un evento celular caspasa independiente y puede estimularse por desencadenantes de la apoptosis incluyendo UV, actinomycina D, y staurosporine (STS). En conjunto, iMOMP conduce a las células moribundas a una recuperación de la salud mitocondrial y a hacer más factible la recuperación celular.⁽²⁾

Simultáneamente, algunos tipos celulares como las neuronas y los cardiomiocitos son capaces de resistir la inducción de la muerte celular cuando el citocromo c es introducido dentro del citosol por microinyección, sugiriendo la existencia de mecanismos para maniobrar el citocromo c citosólico sin provocar la inevitable muerte celular.⁽⁵⁾

Lógicamente, la recuperación celular necesitará contrarrestar la liberación del citocromo c, degradar los factores apoptogénicos y retirar el daño mitocondrial para restaurar la producción de energía, pero los mecanismos moleculares relacionados permanecen aún no completamente esclarecidos. Recientes estudios de microarray han expuesto los mecanismos ideales por identificar los elementos

específicos de la anastasis en células renales primarias de ratón, las cuales revelan cambios temporales llamativos en la transcripción de genes durante la anastasis.⁽⁵⁾

Estos elementos incluyen la desregulación de la autofagia relacionada con varias proteínas como la Atg12 y Sqstm1, entre otras, las cuales se comportan como llaves reguladoras de la homeostasia mitocondrial y retiran la mitocondria estropeada por mitofagia, sugiriendo que la misma mitocondria sana podría estar involucrada en la degradación de la mitocondria dañada después de la liberación del citocromo c.⁽⁵⁾

Al mismo tiempo las proteínas chaperonas HSP27 y HSP70 suprimen la liberación mitocondrial del citocromo c y cooperan con HSP90 para inhibir el la activación de las caspasa mediada por el citocromo c. Otras investigaciones han indicado que las HSP70 y HSP40 suprime la translocación mitocondrial del BAX proapoptótico y la activación de la caspasa 8 mediada por el miembro BID de la familia Bcl-2, mientras que el HSP27 suprime la translocación mitocondrial del BID adherido, previniendo así MOMP adicional mediado por la fuga de factores apoptogénicos.⁽⁵⁾

También la interacción del HSP70 con la supresión de AIF y EndoG, previene la destrucción del ADN después MOMP. La expresión y sobreexpresión de un conjunto de genes durante la anastasis pudiera también promover la supervivencia celular al remover los radicales libres que son generados durante la apoptosis y degradan la liberación del citocromo c, suprimiendo la activación de los ejecutores y restaurando la membrana funcional de la mitocondria saludable que es esencial para la producción de energía.⁽⁵⁾

Por otro lado uno de los mecanismos más esclarecidos en el proceso anastásico han sido las caspasas ejecutoras, siendo muy interesante la reversibilidad de la apoptosis después de su activación en cultivos celulares y en animales vivos.

En células normales durante la fase ejecutora de la apoptosis, la activación de las caspasas lleva a la destrucción proteolítica de los componentes estructurales y funcionales de la célula; con la fragmentación de los organelos, la destrucción del genoma por activación de DNasas, la exposición en la superficie celular de señales efectivas para los fagocitos y la formación de cuerpos apoptóticos. Esta rápida y

masiva destrucción celular es iniciada y amplificada a través de múltiples vías apoptóticas mediante las caspasas. En consecuencia la activación de las caspasas 3, calificada como la llave ejecutora en la cascada apoptótica, ha sido extensamente usada como una molécula que marca la muerte celular ⁽⁴⁾; y habitualmente su activación era considerada un "punto de no retorno". ⁽⁵⁾

Sin embargo amplios estudios han declarado la existencia de una estrategia en las células para manejar la actividad de las caspasas sin que éstas sean asesinadas; tolerando una actividad subletal de éstas sin desencadenar apoptosis. ⁽⁵⁾

Aunque es todavía incierto si las células usan los mismos o diferentes mecanismos de manejo de caspasas activadas para la anastasis y para la actividad de las caspasas no apoptóticas, varios genes que son específicamente disregulados durante la reversión de la apoptosis podrían servir como supresores de las caspasas. Por ejemplo el HSP27, que se une a la procaspasa-3, inhibe la caspasa 9 mediante la proteólisis; mientras que los HSP27, HSP70 y HSP90 pueden suprimir la formación del apoptosoma y la activación de la caspasa 9, lo cual previene la activación adicional y amplificación de la cascada de las caspasas. ⁽⁵⁾

La desregulación del MDM2, un inhibidor del p53, ocurre en las células anastásicas, y puede suprimir la respuesta proapoptótica mediada por el p53 en respuesta al daño en el ADN durante la reversión de la apoptosis. La expresión de MDM2 también puede activar el factor inhibidor X ligado a la apoptosis (XIAP), el cual arresta la cascada de muerte por inhibición de la activación de las caspasas iniciadoras y ejecutoras, y la promoción de la degradación del Smac/DIABLO. ⁽⁵⁾

Un aspecto alarmante durante la anastasis es la reparación del ADN en las células que emprenden el camino de la apoptosis y sobreviven. Múltiples observaciones experimentales in vivo e in vitro dan cuenta que la activación de la maquinaria apoptótica puede promover mutagénesis por daños en el genoma cuando las células no mueren y se recuperan. ⁽⁵⁾ Entonces, es posible que el daño sostenido en el ADN durante la apoptosis pueda no ser apropiadamente reparado durante la anastasis, conduciendo a la adquisición de nuevas mutaciones.

Entonces, ¿cómo las células moribundas con daño en el ADN sobreviven a través de la apoptosis? Una posibilidad es que durante la anastasis, ocurre la desregulación de la ubiquitin ligase MDM2, conduciendo a la degradación del gen supresor tumoral p53, por lo tanto se suprime la respuesta apoptótica al daño en el ADN mediada por el protector del genoma. La desregulación del HSP70 durante la anastasis también puede actuar conjuntamente a la supresión del AIF y EndoG interrumpiendo la destrucción del ADN iniciada después de MOMP. ⁽⁵⁾

Mientras comienza la adherencia de las caspasas durante la apoptosis, la expresión de ICAD y PARP retornan a sus niveles preapoptóticos durante la anastasis, permitiendo al ICAD la inhibición de la actividad de las DNasas de CAD, y al PARP reparar el daño en el ADN en células anastásicas. Además, el arresto del ciclo celular es importante en la reparación del ADN y ya es conocido que durante la anastasis ocurre una desregulación de los genes que arrestan el ciclo celular como el Btg1, Cdkn1a y Trp53inp1. ⁽⁵⁾

Las caspasas también derogan el sistema de reparación de ADN en células moribundas al adherirse a la enzima reparadora de ADN. Por tanto el ADN dañado es una característica distintiva de la anastasis. ⁽⁵⁾

¿En qué momento de la apoptosis puede recuperarse la célula?

Expectacularmente, la anastasis todavía puede ocurrir incluso después de la fragmentación de las células moribundas, o sea después de la formación de cuerpos apoptóticos. ⁽⁵⁾

La anastasis ha sido reportada en la literatura en 2 estadios: uno temprano (antes de las 4 horas) y otro tardío (entre 4 y 12 horas). Los genes desregulados en el estadio temprano están asociados con transcripción y regulación de la muerte celular y respuesta celular al stress, mientras que los genes identificados en el estadio tardío están relacionados con las actividades postranccripcionales, como el procesamiento de ARN no codificante y la biogénesis ribosomal, así como la adhesión focal y la regulación del citoesqueleto. ⁽²⁾ Por lo que es de suponer que mientras más tarde ocurra la anastasis más graves serán los daños al ADN en la célula recuperada.

Uno de los ARNm con alta incidencia en la fase temprana de la anastasis fue el factor de transcripción Snail. Su silenciamiento previene el proceso de la recuperación de la célula después del tratamiento. Notablemente el Snail es uno de los genes que ya se expresa durante la apoptosis, sugiriendo que las células apoptóticas se comienzan a preparar para la anastasis incluso en presencia del stress que les da origen. ⁽²⁾

La remoción de los estímulos de la muerte es suficiente por si solo para que ocurra la anastasis in vitro e in vivo, indicando que es un fenómeno intrínseco de la recuperación. ⁽⁵⁾ De lo anterior se deduce el peligro que representa la interrupción o la precoz terminación del tratamiento oncoespecífico o la aplicación de dosis subletales de los mismos.

Inmediatamente después de la eliminación del estímulo apoptótico se sintetiza un nuevo ARN. En consecuencia se demuestra que la transcripción de novo es crítico para la anastasis por lo que el tratamiento con inhibidores de la transcripción como el actinomycin D es efectivo para prevenirla. ⁽²⁾

Bajo condiciones normales la fosfatidilserina (PS) es restringida a la porción interior de la membrana plasmática. Durante la apoptosis, sin embargo, la PS se expone en la superficie externa de la célula enviando señales efectivas a los receptores de los macrófagos para que las fagociten. No obstante después del despliegue superficial de PS, las células moribundas pueden someterse a la anastasis y no ser fagocitadas. Por ejemplo, las células de linfoma de células B o el carcinoma mamario en ratones MOD fueron capaces de proliferar después de la remoción del inductor de la muerte, indicando que la anastasis puede ocurrir después de la exposición al PS. Además las células recuperadas han mostrado la retención de PS en la superficie expuesta solo unas pocas horas, sugiriendo que su remoción es un proceso activo durante la anastasis, aunque el mecanismo aún es incierto. Se especula que los fragmentos celulares con externalización de PS podrían ser usados como estrategia para la fusión y reparación durante la anastasis. ⁽⁵⁾

¿Cuáles son las consecuencias de la supervivencia a la apoptosis?

Una de las consecuencias obvias de la recuperación apoptótica es el escape o fallo a la radiación y/o quimioterapia, demostrando una relevancia clínica para la investigación de la recuperación celular. La habilidad de las células tumorales moribundas para recuperarse y proliferar a continuación del tratamiento puede ser una de las razones de la drogoresistencia y de las recaídas. ⁽²⁾ Por eso la inhibición farmacológica de este proceso puede potencialmente conducir a mejores resultados clínicos.

La anastasis ha sido observada en varios cultivos humanos en líneas celulares cancerosas tales como el cáncer cervical, carcinoma de pulmón de células pequeñas, neuroblastoma, cáncer de piel, cáncer testicular, cáncer hepático, cáncer de mama y cáncer de próstata; ⁽⁵⁾ sugiriendo entonces que este proceso puede ser una vía común en la recurrencia de lesiones oncológicas de alto grado de malignidad.

Además, las células supervivientes de la apoptosis son más carcinogénicas que las células vivas normales. Las células que emprenden el camino de la apoptosis pero sobreviven contienen inestabilidades del genoma y aberraciones cromosómicas, incluyendo variaciones en el número de cromosomas, uniones de cromátidas rotas y amplificación de genes, lo que puede ser potencialmente oncogénico. ⁽²⁾

En relación con la activación de la caspasa 3, 2 nucleasas (DNasas) son responsables del compromiso de la inestabilidad genómica. Una de ellas es la endonucleasa G (EndoG), normalmente localizada dentro de la mitocondria y que puede ser liberada sobre el núcleo, genera una ruptura de la doble cadena de ADN. La inhibición de la caspasa 3 atenúa significativamente la translocación nuclear de EndoG.^(2,6) Esta nucleasa también reduce la irradiación inducida por los rayos γ H2A.X y la tumorigénesis. Sin embargo todavía permanece sin esclarecer como la caspasa 3 regula la translocación de Endo G. La segunda Dnasa que media la fragmentación del ADN en las células supervivientes es la caspasa activada Dnase (CAD). Su activación requiere la adherencia del inhibidor ICAD por la activación de las caspasas. ⁽²⁾

Nuevas observaciones señalan que las células cancerosas anastásicas también adquieren propiedades similares a las células madres promoviendo la progresión tumoral, la resistencia a la terapia y la recurrencia de la enfermedad. Servi y asociados estudiaron la reversibilidad de la apoptosis, en relación con la extensión del MOMP en líneas celulares de cáncer de mama, después del tratamiento con drogas quimioterápicas como el paclitaxel y etoposide. La anastasis fue observada tanto después del MOMP "limitado" (iMOMP), cuando solamente una fracción de la mitocondria en la célula había sido permeabilizada y la mayoría permanecía intacta, así como después del MOMP "extendido" cuando la mayor parte de la mitocondria celular había sido permeabilizada. ⁽⁴⁾

Se ha demostrado que, bajo ciertas circunstancias y alternativamente a su función en la ejecución de la apoptosis, la caspasa 3 activa juega un importante papel en la carcinogénesis, metástasis, y la resistencia a la terapia. La caspasa 3 estimula el crecimiento celular a través de varias rutas. Una de ellas relaciona a la caspasa 3 con la secreción de factores prosupervivencia como las prostaglandinas E2 que promueven el enriquecimiento de la repoblación celular tumoral. ⁽⁴⁾

En los pacientes con cáncer, la tasa de recurrencia tumoral es positivamente proporcional con la activación de la caspasa 3 en el tejido tumoral. Una explicación para este paradójico resultado radica en que la activación de la caspasa 3 promueve la producción de señales procrecimiento que son liberadas por las células moribundas para estimular la proliferación y supervivencia de las células tumorales, conduciendo a la recurrencia tumoral. ⁽⁸⁾

Otra ruta propuesta ha sido a través de la acumulación de inestabilidad del genoma mediadas por caspasas 3/DNasas, (ej ruptura de doble cadena de ADN) que dispara la activación ATM (Ataxia telangiectasia mutada), dependientes de factores de transcripción NF-kB y STAT3, conocidos como inductores del crecimiento tumoral. Además de la secreción de factores de supervivencia, las células apoptóticas liberan exosomas (vesículas lipídicas de nano tamaño que contienen proteínas, ácidos nucleicos, micro RNA, etc) encargados de mantener la viabilidad de las células vecinas tumorales. ⁽⁴⁾

También se ha observado en la línea de células de glioblastoma multiforme y otros tumores malignos una similar inducción de señales apoptóticas subletales, con daño en el ADN mediadas por CAD, después de la estimulación con varias terapias anticáncer; incluyendo agonistas del receptor de la muerte, microtúbulos tóxicos, e inhibidores topoisomerasas ⁽⁷⁾.

Desde la perspectiva de la inmunoterapia, los altos niveles de inestabilidad del genoma en estas células supervivientes de la apoptosis podría ser no necesariamente una mala noticia. Evidencias actuales sugieren que la cancerinmunoterapia exitosa está fuertemente vinculada con la inhibición de las mutaciones en células tumorales. ⁽²⁾ Aunque no bien definido se reporta que la abolición de los mecanismos de reparación del ADN (que conllevan a las células tumorales a la acumulación de las mutaciones genómicas) incrementan dramáticamente la eficacia y los resultados de la inmunoterapia que bloquea los puntos de chequeo. Por tanto incluso aunque los mecanismos de supervivencia anastásicos faciliten el escape de las células tumorales a las terapias quimio/radioterapias tradicionales, debido a las alteraciones del genoma, un seguimiento con inmunoterapia puede eventualmente eliminar todas las células tumorales remanentes. Adicionalmente cortos períodos de tratamiento quimio/radioterápicos previos a la inmunoterapia pueden ser beneficiosos en los resultados clínicos por conducir a más mutaciones en celulares tumorales, incluso aunque el tratamiento inicial pueda no ser suficiente para matarlas directamente.

⁽²⁾

Otra buena noticia se recibe de los estudios comparativos proteómicos y transcriptómicos realizados por otros autores⁽⁴⁾, los que 2 sugieren que la inhibición efectiva del factor exportador nuclear CRM1 (conservado en la región cromosómica 1) reduce el aumento de las capacidades de migración e invasión de las células cancerosas anastásicas adquiridas durante el proceso de recuperación. Con todo lo anterior los autores han propuesto que la inhibición de la anastasis a través de la vía de la exportación nuclear podría ser una potencial estrategia terapéutica para tratar la droga resistencia, las metástasis y los problemas de recurrencia durante el tratamiento del cáncer. ⁽⁴⁾

Es interesante como las células anastásicas también muestran desregulación de los potentes factores angiogénicos, (ANGPTL4 y VEGFA), los cuales promueven la angiogénesis y la permeabilidad vascular; y de los genes involucrados en la migración celular, (MMP9, MMP10 y MMP13). Todo lo anterior sugiere una posible conexión entre la anastasis y el cáncer metastásico durante la recurrencia; porque además de mejorar la recuperación celular, facilita la suplencia de nutrientes y la remoción de los residuos celulares. ⁽⁵⁾

Conclusiones:

La muerte celular no es un proceso unidireccional. Por el contrario puede ser efectivamente revertida, adicionando más complejidad en su regulación. Numerosos factores genéticos, epigenéticos y biomoleculares están involucrados en el éxito de la recuperación celular posapóptica.

Estos procesos inesperados de supervivencia de las células pueden experimentarse en otros modelos de muerte celular como la necroptosis, la autofagia y la ferroptosis.

Las células cancerosas apoptóticas pueden no solo recuperarse de la muerte a través de la anastasis, sino que también empiezan a secretar factores promotores tumorales iniciados por la activación de las caspasas 3, pueden contribuir a la tumorigénesis por rescate de las células dañadas genéticamente, y al cambiar su comportamiento biológico pueden ser responsables los fallos terapéuticos, de las recaídas, y adquieren capacidades de migración, invasión y metástasis.

Del mismo modo el conocimiento y profundización en el estudio de las vías de regulación de la anastasis puede utilizarse en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en beneficio del tratamiento del cáncer.

Abreviaturas no declaradas en el texto:

MOMP: permeabilización de la membrana externa mitocondrial

APAF-1: factor activador proteasa apoptotico-1

UV: ultravioleta

STS: staurosporina

AIF: Inhibidor de proteína apóptotica

Endo G: endonucleasa G

ICAD: Inhibidor DNasa Caspasa activada

CAD: DNasa Caspasa activada

PARP: poli-ribosa polimerasa

Bibliografía:

1. Galluzzi L, Vitale I, *et al.* Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Cell Death & Differentiation [internet]2018 [acceso 20/1/2020];25:486–541. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
2. Gong YN, Crawford JC, Heckmann BL, Green DR. To the edge of cell death and back. The FEBS Journal [internet]2018 [acceso 23/8/2020];286(3).Disponible en: <https://doi.org/10.1111/febs.14714>
3. 122. Tang HL., Yuen K.L., Tang H.M., Fung M.C. Reversibility of apoptosis in cancer cells. Br. J. Cancer. 2009;100:118–122. doi: 10.1038/sj.bjc.6604802.
4. Mirzayans R, Murray D. Intratumor Heterogeneity and Therapy Resistance: Contributions of Dormancy, Apoptosis Reversal (Anastasis) and Cell Fusion to Disease Recurrence. Int. J. Mol. Sci.[internet] 2020 [acceso 23/8/2020]; 21(1308). doi:10.3390/ijms21041308. Disponible en: <https://www.mdpi.com/journal/ijms>
5. Tang HM, Tang HL .Anastasis: recovery from the brink of cell death. R Soc Open Sci. 2018 [acceso 13/8/2020]; 5(10): 181629. PMID: 30839720 Disponible en: <https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.c.4225961>.
6. Feng, X.; *et al.* Dying glioma cells establish a proangiogenic microenvironment through a caspase 3 dependent mechanism. Cancer Lett. 2017, 385, 12–20. [CrossRef] [PubMed]
7. Gongping S, *Et al.* A molecular signature for anastasis, recovery from the brink of apoptotic cell death. J. Cell Biol. [internet] 2017 [acceso: 28/9/2020];216(10): 3355–3368. Disponible en: <https://doi.org/10.1083/jcb.201706134>
8. Kaur, E.; Rajendra, J.; Jadhav, S.; Shridhar, E.; Goda, J.S.; Moiyadi, A.; Dutt, S. Radiation-induced homotypic cell fusions of innately resistant glioblastoma cells mediate their sustained survival and recurrence. Carcinogenesis 2015, 36, 685–695. [CrossRef] [PubMed]