

Anastasis. Resurrección celular

Sorpresa. Resultados de una reciente investigación señalan que la muerte total del cerebro, entendida como el final irreversible de todas las funciones celulares, lleva mucho más tiempo que el que creíamos o intuíamos, y que algunas de esas funciones y la cito-arquitectura pueden recuperarse^{1, 2}. Para ese fenómeno de recuperación de las funciones de células al borde de la muerte se ha acuñado el nombre de anastasis, resurrección. La anastasis no se menciona en ese trabajo, pero a ella se refiere un excelente comentario posterior³.

La palabra anastasis, del griego levantarse, se aplica a la resurrección de Cristo, a la representación pictórica bizantina de su descenso (y ascenso) del infierno) o a la resurrección, y al espacio en una iglesia alrededor de su tumba en la Iglesia del Santo Sepulcro en Jerusalén. En griego la tilde va en la segunda a (anástasis), la costumbre hace que la escribamos sin tilde y pronunciemos como si la tuviera en la tercera a (anastásis). La palabra no figura en el *Diccionario de la lengua española (DEL)*.

En 2012 los hermanos Tang y colaboradores observaron cultivos de células de órganos y tumores expuestas a un agente inductor de apoptosis (etanol), la mayoría ya con cambios morfológicos y bioquímicos de apoptosis avanzada. Y advirtieron que, si se lavaba el etanol con medio de cultivo fresco, el proceso se detenía y que células al borde de la muerte revivían. Los signos de apoptosis avanzada son: fragmentación mitocondrial, activación de caspasa 3, la enzima proteolítica ejecutora de la apoptosis, y daño del ADN. Una forma de muerte celular, apoptosis, con un final que se creía decidido e irreversible, era reversible. Buena noticia. Observaron también que algunas células adquirían cambios genéticos permanentes y transformación oncogénica con frecuencia mayor que los controles. Mala noticia. Al fenómeno decidieron llamarlo anastasis. Traducimos: "Proponemos llamar a este proceso anastasis, palabra griega que significa alzarse a la vida (*rising to life*) un contraste apto con la palabra apoptosis, palabra griega que significa caer en la muerte (*falling to death*)⁴.

Para identificar la firma molecular de células HeLa en el proceso de anastasis y en las ya recuperadas se estudió el transcriptoma, todos los transcritos de *mARN* (ARN mensajero). Resultó que la anastasis es un programa en etapas, en la primera se activa la multiplicación celular que estaba detenida, en la segunda las células cambian de proliferativas a migratorias. Las células recuperadas tenían elevados los factores pro-angiogénicos. El factor de transcripción Snail, represor de la cadherina-E, molécula que adhiere las células epiteliales, ya elevado en las células apoptóticas, se recupera pronto y es necesario para la recuperación. Las células apoptóticas están preparadas para recuperarse. Los autores destacan la similitud de la anastasis y la cicatrización por los genes activados y la conducta celular⁵.

Diversas revisiones propias de los autores y de ajenos se ocuparon de la anastasis. Como es usual se encontraron precursores y se encontraron explicaciones para fenómenos parecidos que ocurren en la biología⁶⁻⁸.

No todos aceptan la anastasis. La revisión del *Nomenclature Committee on Cell Death* la menciona, pero no la incluye en la nomenclatura y dice: "Finalmente, al menos algunas células expuestas transitoriamente a un estímulo apoptótico parecen sobrevivir a la permeabilización de la membrana mitocondrial externa (MOMP) que afecta un número limitado de mitocondrias y la parcial activación de las caspasas ejecutoras por un proceso hasta ahora pobremente caracterizado llamado anastasis (muy probablemente una robusta respuesta adaptativa ascendente y contraria al flujo del límite entre la vida celular y la muerte)⁹.

Los hermanos Tang han publicado que también puede revertirse la ferroptosis, otra forma de muerte celular programada dependiente del hierro y la acumulación intracelular de especies de oxígeno reactivas (ROS), controlada por la enzima antioxidante GPX4 para la ejecución celular que puede inhibirse con quelantes del hierro y anti-oxidantes lipofílicos¹⁰. También se reviven células “al borde de la muerte” por necroptosis y entosis, otras formas de muerte celular⁸.

El que ha pasado mucho tiempo analizando órganos, tejidos y células dañadas, no deja de maravillarse de la capacidad de adaptación y obcecada resistencia a seguir funcionando de órganos, tejidos y células, la anastasis sería una muestra de esa capacidad. Sin embargo, repetimos, la anastasis es esperanza de células, no de órganos complejos, o de un ser humano entero. Otra maravilla es la fertilidad de los prolíficos investigadores de la muerte y resurrección celular capaces de producir y publicar tantos trabajos y revisiones en tan corto tiempo y en tantas revistas.

Juan Antonio Barcat

e-mail: jabarcat@yahoo.com.ar

1. Vrselja Z, Daniele SG, Silbereis J, et al. Restoration of brain circulation and cellular functions hours post-mortem. *Nature* 2019; 568: 336-43.
2. Barcat JA. Restauración de las funciones celulares del cerebro después de la muerte. *Medicina (B Aires)* 2019; 79: 520-21.
3. Svoboda E. Cellular life, death and everything in between. *Quanta Magazine*. En: <https://www.quantamagazine.org/cell-death-anastasis-and-resurrection-20190708/>; consultado septiembre 2019.
4. Tang HL, Tang HM, Mak KH, et al. Cell survival, DNA damage, and oncogenic transformation after a transient and reversible apoptotic response. *Mol Biol Cell* 2012; 12: 2240-52.
5. Sun G, Guzman E, Balasanyan V, et al. A molecular signature for anastasis, recovery from the brink of apoptotic cell death. *J Cell Biol* 2017; 216: 3355-68.
6. Sun G, Montell DJ. Q&A: Cellular near death experiences-what is anastasis? *BMC Biology* 2017; 15: 92.
7. Tang HM, Tang HL. Anastasis: recovery from the brink of cell death. *R Soc Open Sci* 2018; 5: 180442. Erratum in: *R Soc Open Sci* 2018; 5: 181629.
8. Choi QC. Molecular programs can rescue cells already engaged in the process of apoptosis or other forms of programmed cell death. *The Scientist*, February 2019. En: <https://www.the-scientist.com/features/cell-death-processes-are-reversible-65338>.
9. Galluzzi L, Vitale I, Aronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ* 2018; 25:486-541.
10. Tang HM, Tang HL. Cell recovery by reversal of ferroptosis. *Biol Open* 2019; 8. pii: bio043182.

Addendum: El trabajo de referencia 1 (comentado en 2) figura en *The science news events that shaped 2019. Pushing biological boundaries. Nature* 576; 2019: 350-3. El Dr. Nenad Sestan, autor principal del trabajo, está en la lista de personalidades destacadas del año: NATURE'S 10. *Ten people who mattered this year. Nenad Sestan. Brain rebooter. Nature* 2019; 576: 365. En: <https://www.nature.com/immersive/d41586-019-03749-0/pdf/d41586-019-03749-0.pdf>.