

# RENOVACIÓN Y REPARACIÓN TISULAR



# CONCEPTO

Sustitución de células muertas o dañadas por células sanas.

# Tipos de Reparación Tisular

```
graph TD; A[Tipos de Reparación Tisular] --> B[Se distinguen dos procesos]; B --> C[Regeneración]; B --> D[Curación];
```

Se distinguen dos procesos

Regeneración

Curación

# Diferencia entre regeneración y cicatrización

## Regeneración

Es el reemplazo por células de la misma estirpe, de un tejido desaparecido por causas fisiológicas o patológicas.

## Cicatrización

Consiste en la sustitución de un tejido desaparecido por tejido conjuntivo. Producido por células distintas a las del tejido original.



# **Características de regeneración**

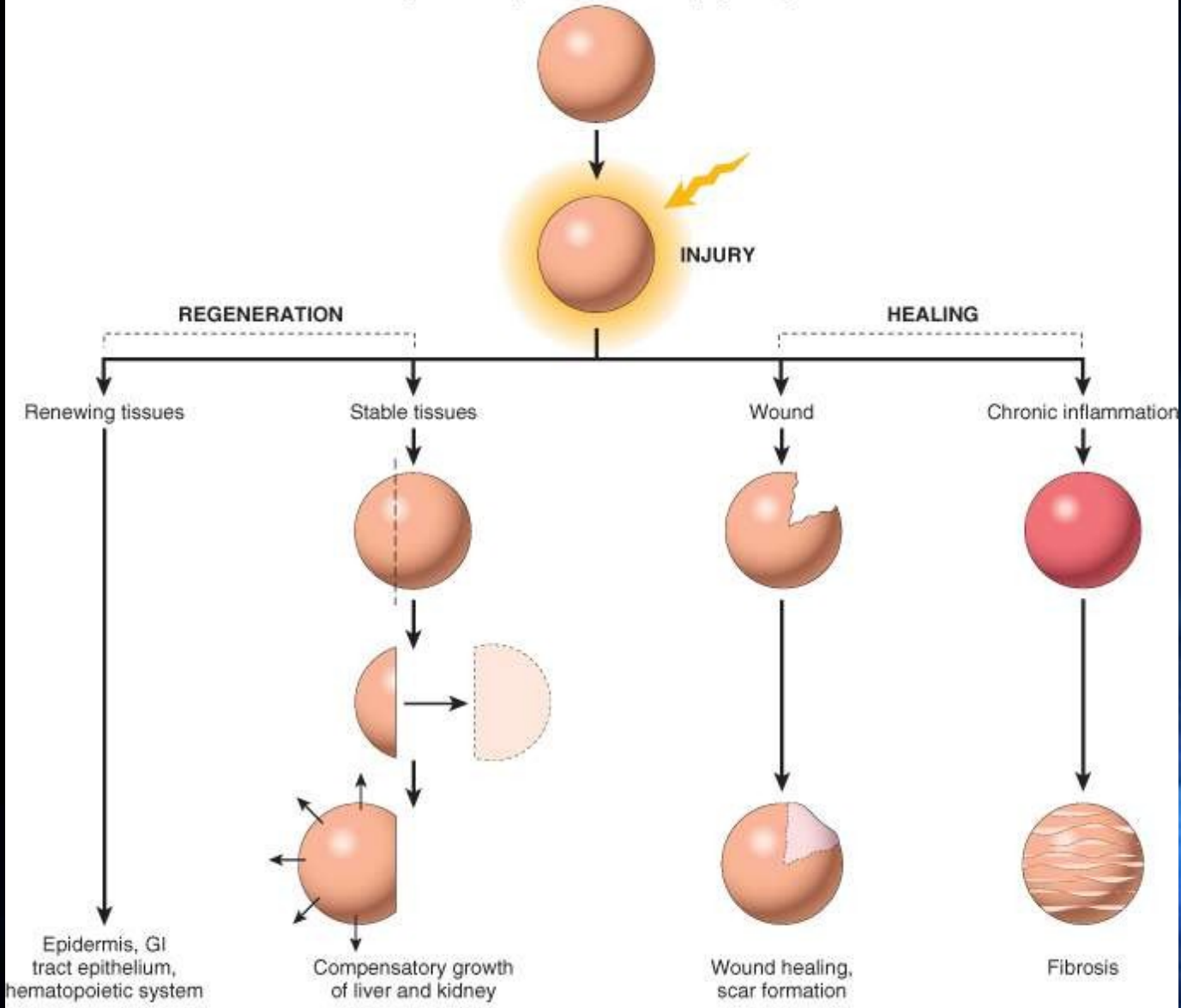
**Las células del cuerpo se dividen en tres grupos con base a su capacidad regenerativa y su relación con el ciclo celular:**

- **Expresión de genes protooncogenes, implicados en el crecimiento celular.**
- **Factores de crecimiento polipéptidos.**
- **Matriz extracelular y Membrana basal especializada.**

# **Características de Cicatrización**

- **Angiogenésis.**
- **Fibrosis.**
- **Maduración y organización de la cicatriz.**
- **Tipos Cicatrización por primera intención y por segunda intención.**

**NORMAL HOMEOSTASIS**  
(balance of proliferation and apoptosis)



# Curación células nuevas

## REGENERACIÓN

Parénquima (células especializadas)



Estructura normal



Función celular normal

## ORGANIZACIÓN

Estroma (tejido conectivo)



Cicatriz



No funcional

*Heridas (piel), procesos inflamatorios en órganos internos o necrosis celular en órganos incapaces de regenerar*



# CICATRIZ

- Llena defectos
- Restablece la continuidad morfológica

Pero...

- Sustituye células funcionales especializadas por tejido conectivo que carece de función.

# Clasificación de los tejidos

- Lábiles.
- Estables.
- Permanentes.

# Células lábiles

Siguen multiplicándose toda la vida y se sustituyen de manera continua a partir de células madre.

- Piel, mucosa oral, vagina y cérvix, aparato digestivo y respiratorio, mucosa de todos los conductos excretores, endometrio y aparato urinario.
- Células linfoides y hematopoyéticas
- Espermatozoides y óvulos

# Células estables

La proliferación está “frenada” pero se activa cuando hay daño.

- Células parenquimatosas: Hígado, páncreas, glándulas salivales y endocrinas.
- Células de sostén: Cartílago, hueso, grasa, colágeno



# Células permanentes

Células súper especializadas que no poseen capacidad regenerativa:

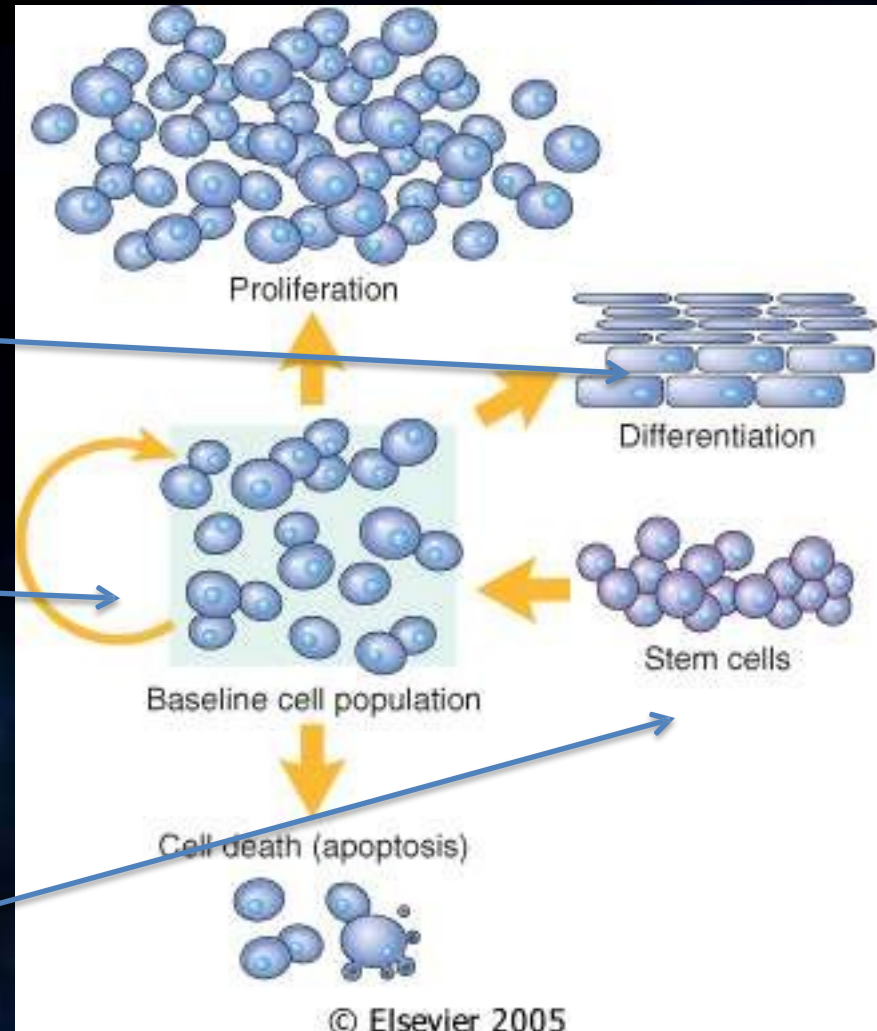
- Células nerviosas
- Miocardio
- Miocitos

# Control de la proliferación celular y crecimiento tisular

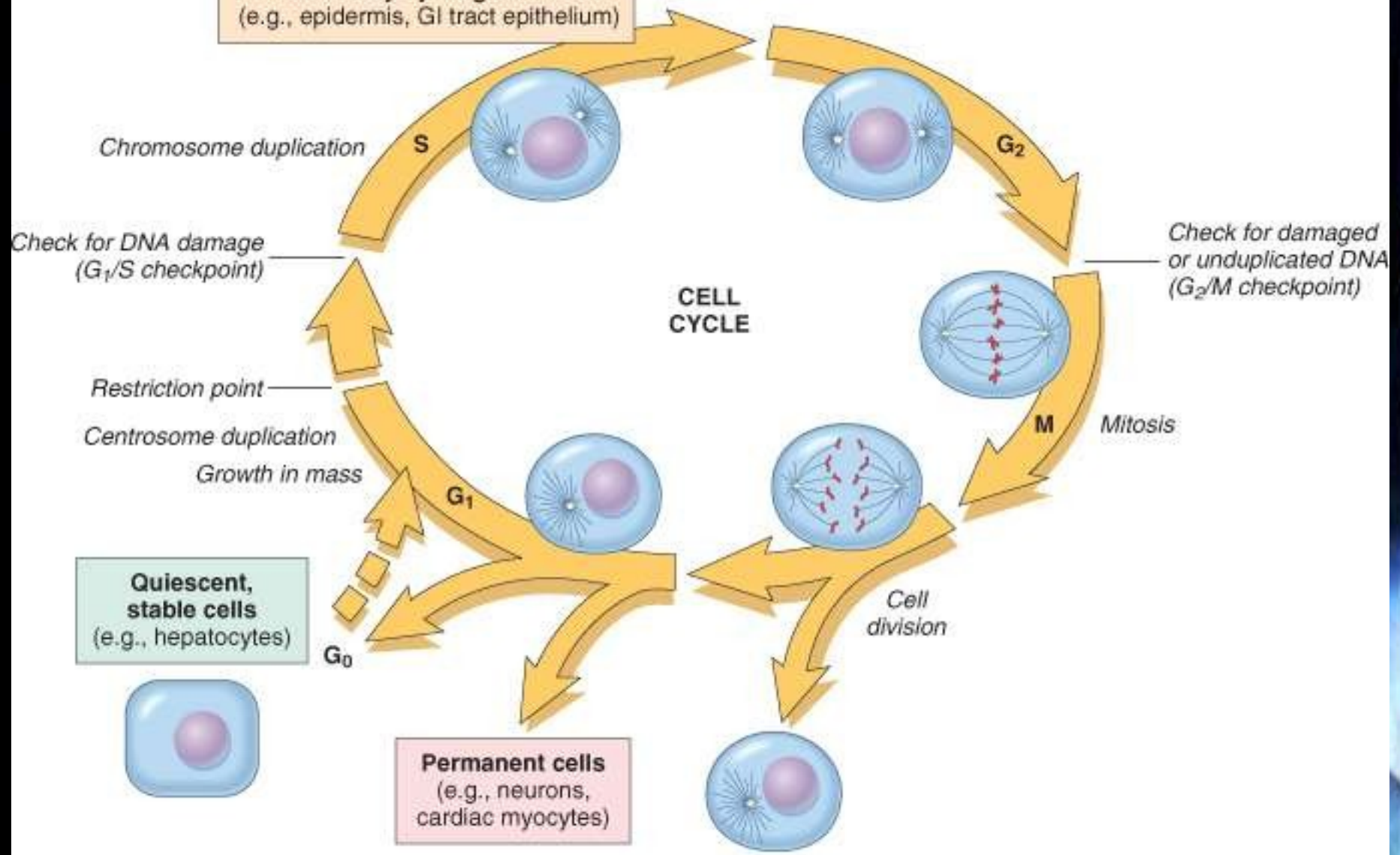
Las células altamente diferenciadas (Miocardiocitos, Neuronas) son incapaces de replicarse.

Las células diferenciadas normalmente quiescentes ( Hígado, Riñón) son capaces de regenerar a partir de células madre tisulares o por sí mismas en caso necesario.

Las células diferenciadas proliferativas maduras (MO, Piel, TGI) son de vida corta y no se reproducen por sí mismas pero pueden ser reemplazadas por células nuevas que nacen de las células madre.

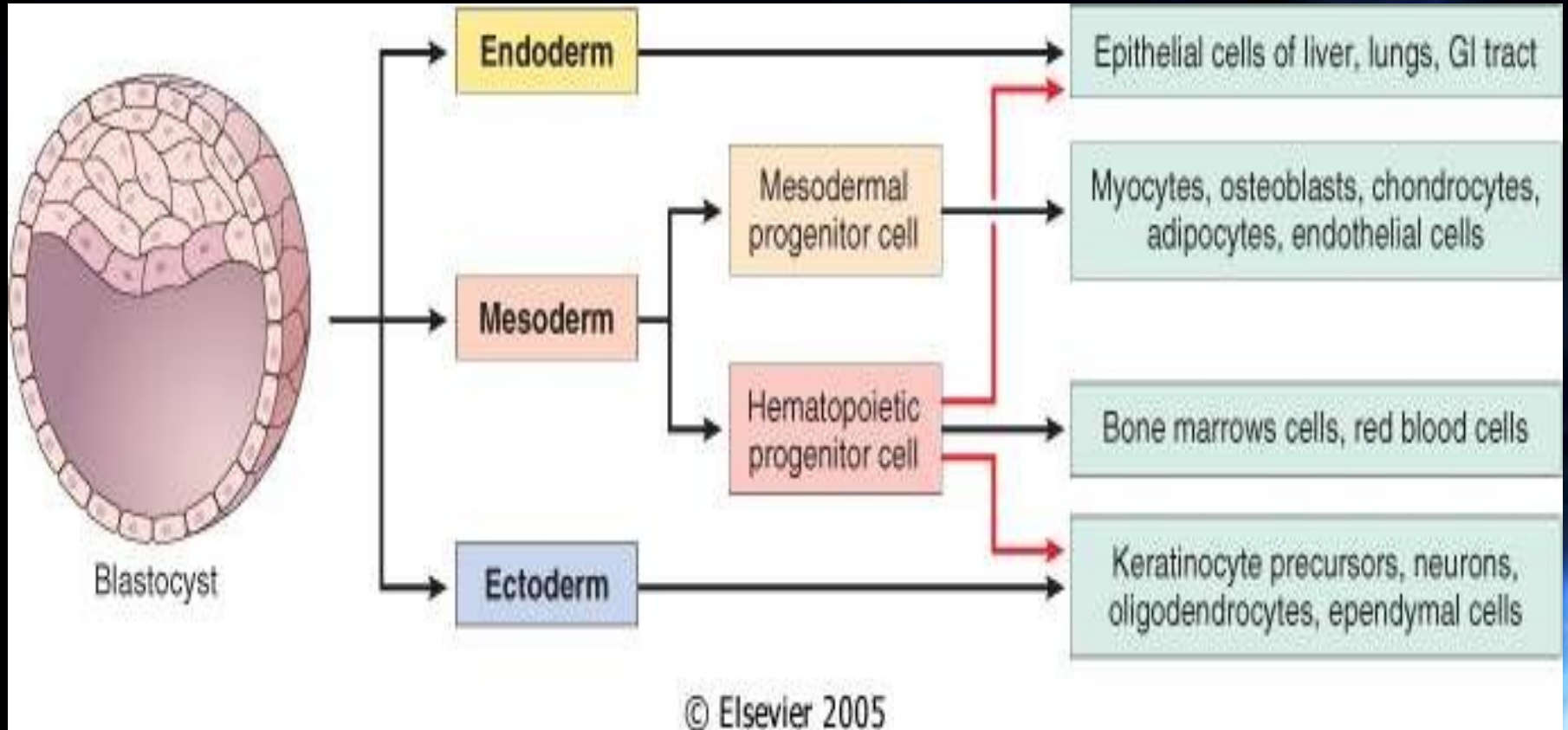


**Continuously cycling labile cells**  
(e.g., epidermis, GI tract epithelium)





# Células madre embrionarias





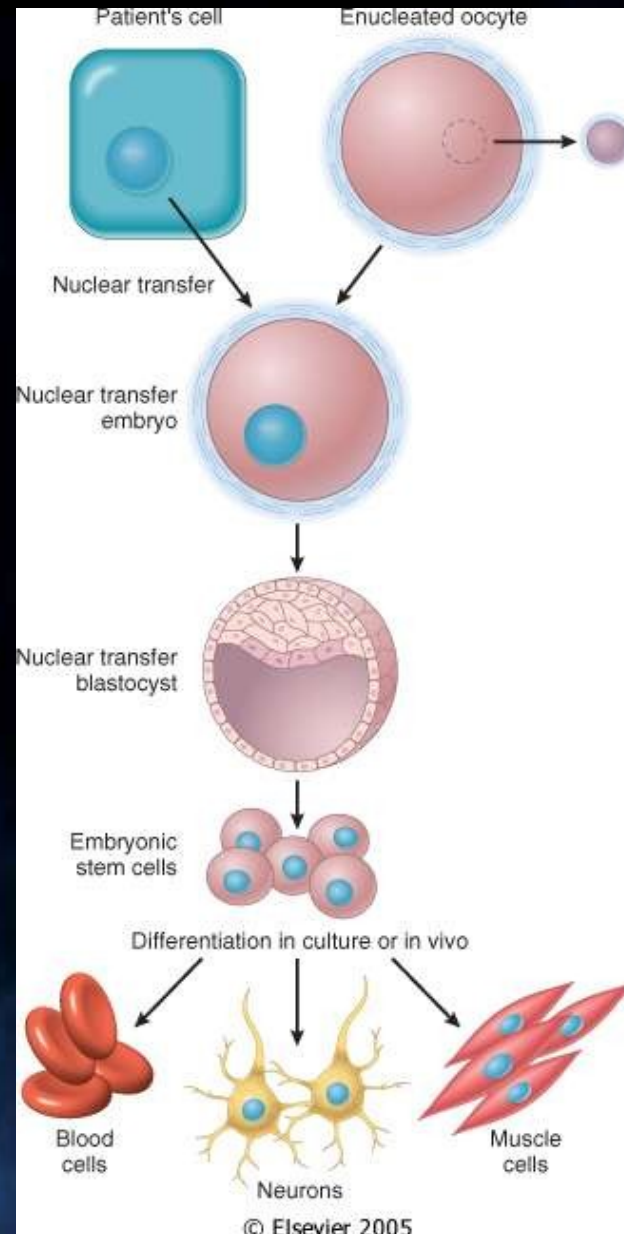
## Células madre embrionarias (clonación terapéutica)

1- Introducción de un núcleo diploide de la célula del paciente dentro de un ovocito enucleado.

2- El ovocito se activa y el cigoto se divide para transformarse en blastociste que contiene el ADN del donante

3- El blastociste se disocia para obtener células madre embrionarias.

4- Estas células son capaces de diferenciarse en variados tejidos ya sea por cultivo o por trasplante dentro del órgano dañado del donante.



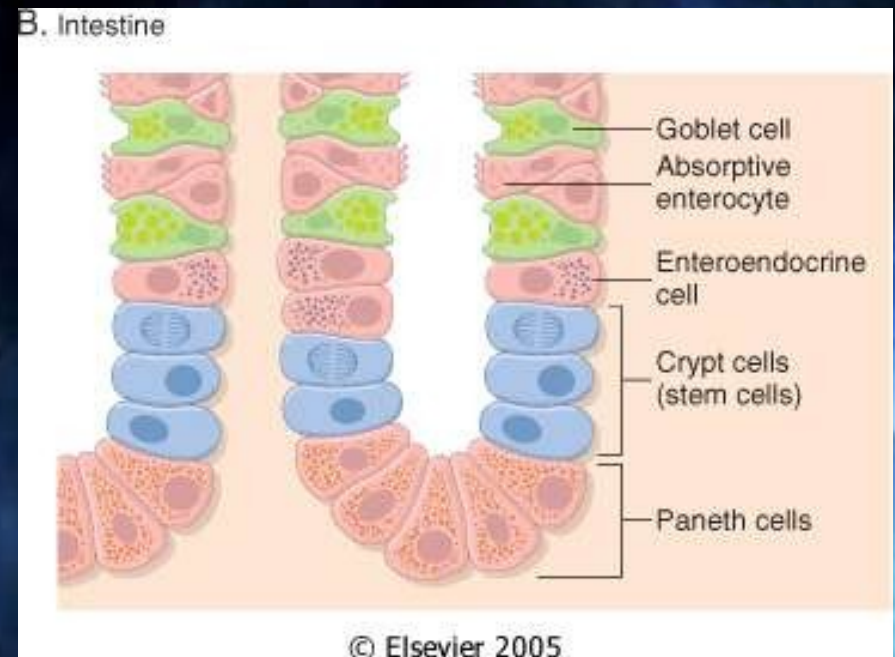
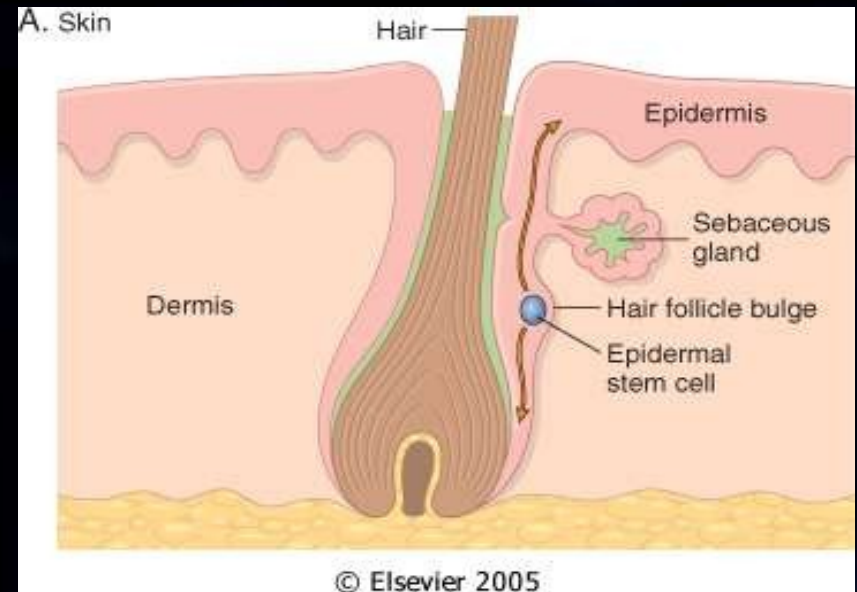
## Células madre maduras

Están localizadas en “Nichos” que difieren según los tejidos.

Tienen una capacidad de diferenciación restringida por silenciamiento génico (metilación) y son generalmente de linaje específico

Sin embargo, existen en médula ósea CE con más amplio espectro de diferenciación .

Para diferenciarlas, las que están fuera de la MO se denominan: Células madre tisulares y son capaces de generar células maduras del órgano en el cual residen.



# Factores de crecimiento

- Los factores de Crecimiento (FC) son proteínas solubles presentes en el suero y MEC necesarias para la proliferación celular.
- Los FC están presentes en concentraciones muy bajas ( $10^{-9}$  –  $10^{-12}$  Molar) y
- Son reconocidos por receptores de alta especificidad en las membranas celulares, denominados **receptor de factor de crecimiento (rFC)**



# Factores de crecimiento

- FC epidérmico EGF
- FC transformante alfa TGF $\alpha$   
(Mitogénicos para queratinocitos y fibroblastos. rFC: EGFR= ERB-B1)
- FC hepatocitario HGF  
(Mitogénico para células epiteliales. rFC: cMET)
- FC Vascular endotelial VEGF  
(Angiogénesis. rFC: VEGFR 1, 2 y3)
- FC derivado de las plaquetas PDGF  
(Migración y proliferación de fibroblastos. rFC: PDGFR  $\alpha$ ,  $\beta$ )
- FC fibroblástico FGF  
(Angiogénesis y migración de fibroblastos, macrófagos queratinocitos)
- FC transformante beta TGF $\beta$   
(Quimiotáctico para PMN, macrófagos y fibroblastos. rFC: I, II)
- Interleukinas
- Citoquinas



## Señalización en el crecimiento celular

Los FC funcionan uniéndose a receptores específicos que estimulan la transcripción de genes que regulan el ingreso al ciclo celular

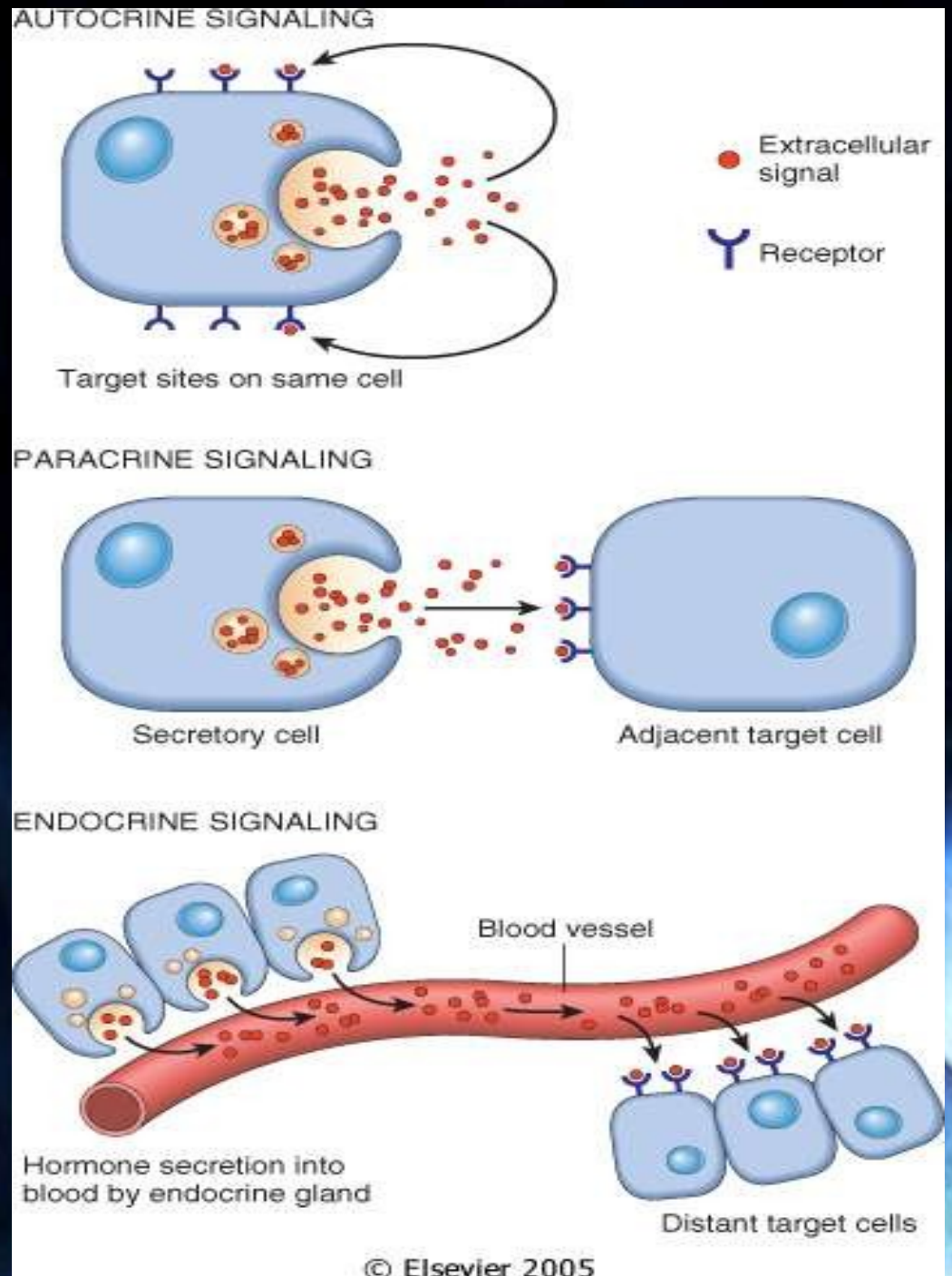
Los FC (Ligandos) se encuentran libres en la matriz extracelular

Funcionan de tres maneras:

AUTOCRINA

PARACRINA

ENDOCRINA



# Receptores Tirocin-quinasa

Mayoría de los FC: TGF  $\alpha$ , HGF, PDGF, VEGF, FGF.

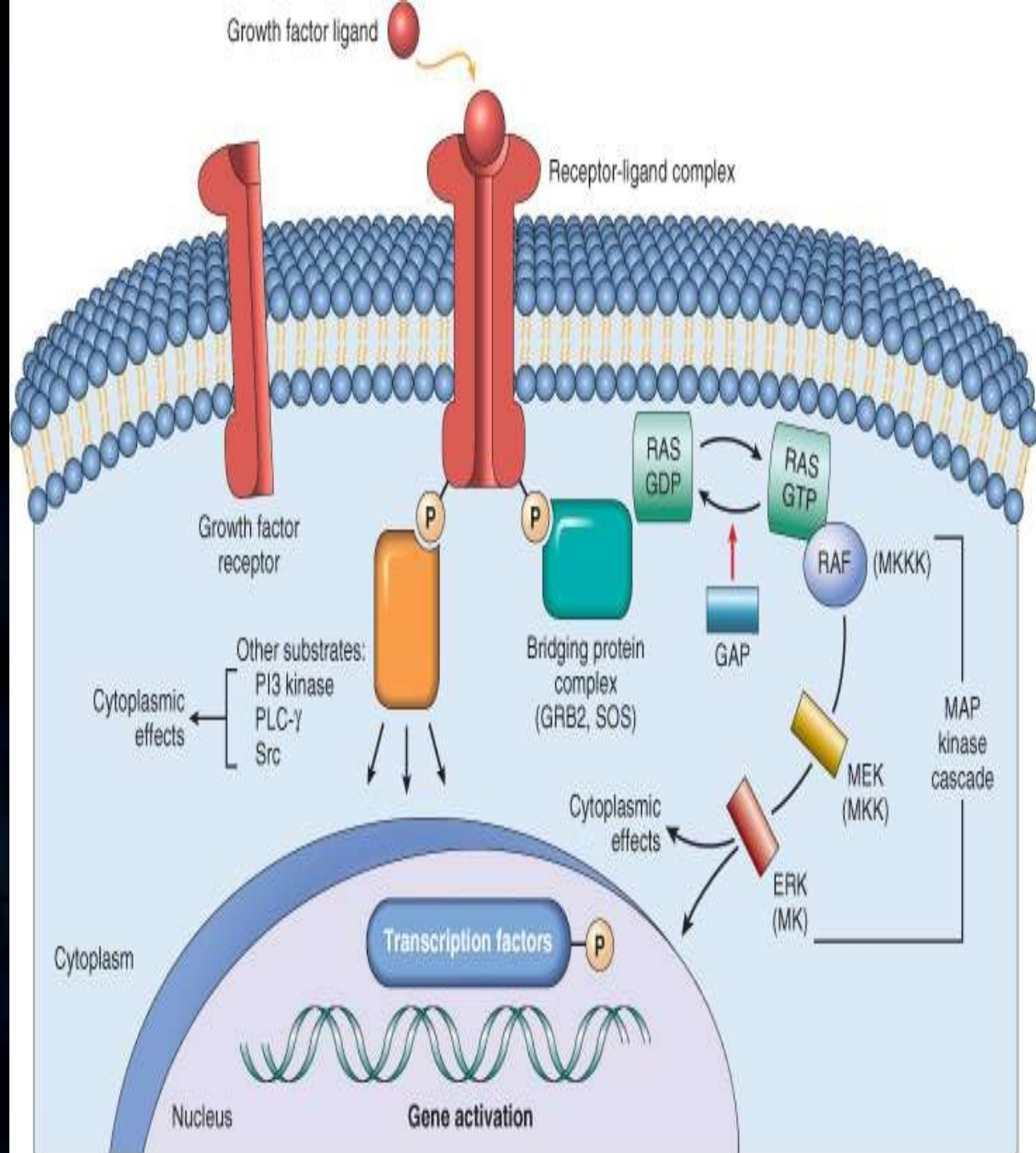
Ligando- rFC se autofosforilan y activan complejos proteicos puente: GRB2, SOS

Complejos puente activan gen RAS que a su vez activa la cascada RAF (MAP kikk)

Se fosforilan proteínas citoplasmáticas que activan factores de transcripción nucleares.

Se activan los genes para ingresar al ciclo celular.

GAP= GTPase Activating Protein  
MAP= Mitogen activated protein





Desgarro



Herida por punción



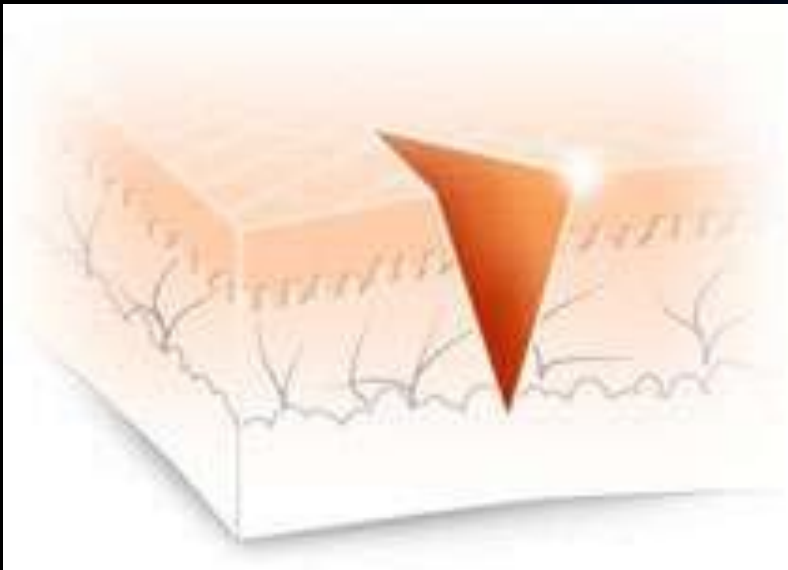
# Reparación por primera intención

Herida en donde los bordes se pueden afrontar

**Incisión**

**Coágulo**

**Deshidratación**



**Costra**





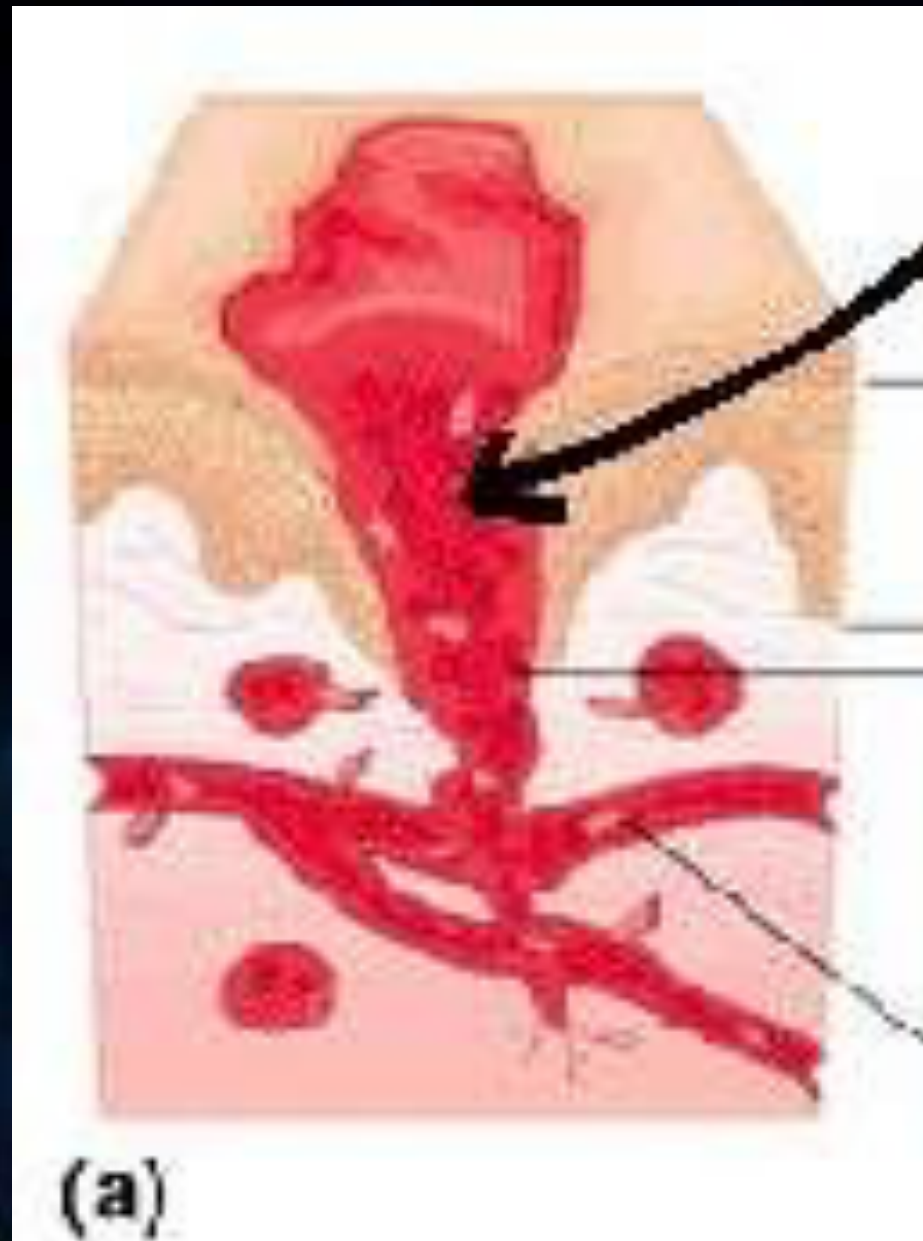
## Reparación por primera intención

24 – 48 hs:

Respuesta inflamatoria  
(neutrófilos)

Engrosamiento de los  
bordes Qx.

Crecen células  
epiteliales en una capa  
fina.



## Reparación por primera intención

Día 3

Aparecen macrófagos limpiando desechos.

Fibroblastos cruzan el coágulo.

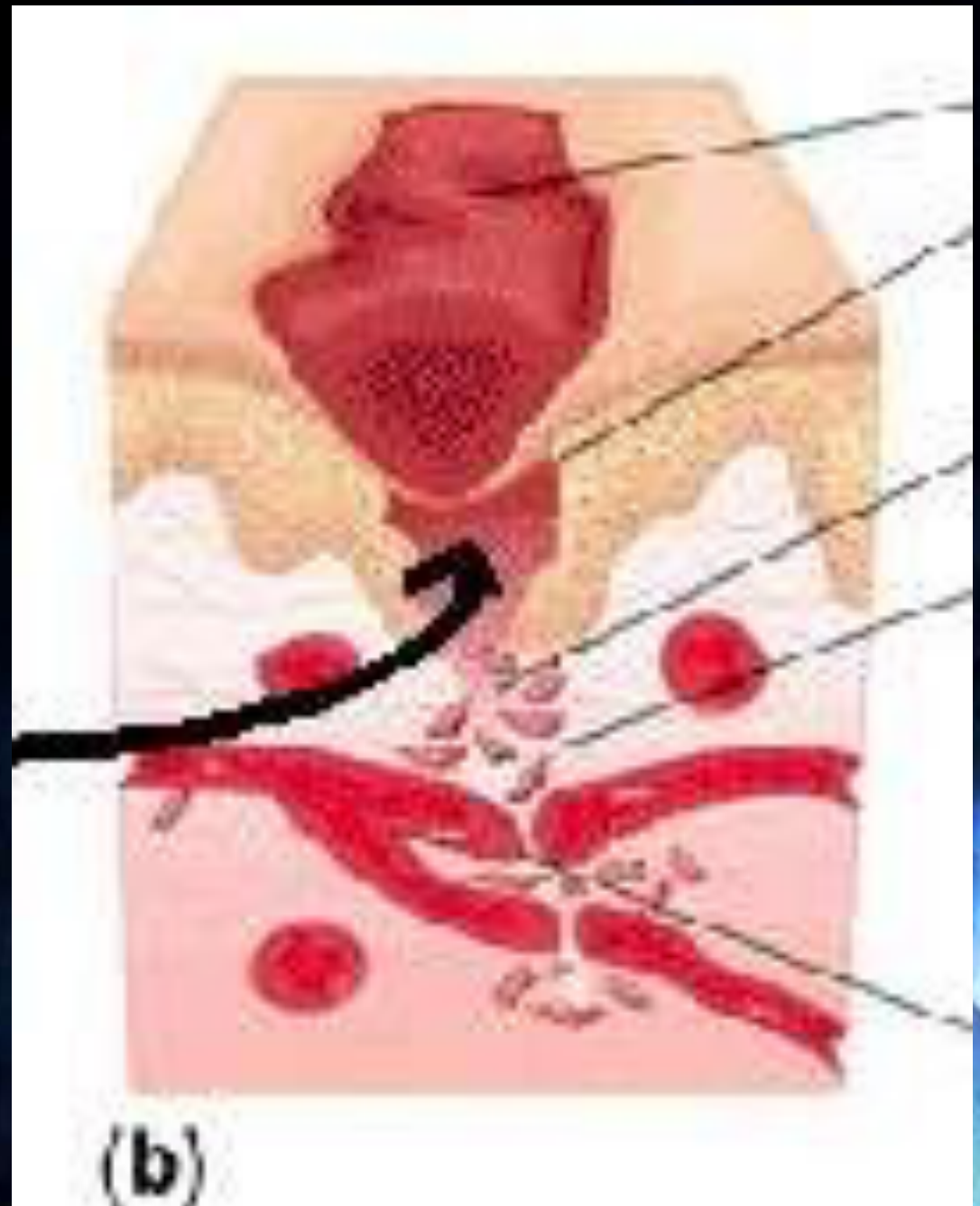
Prolifera el epitelio.

Día 5-7 (HERIDARROJA)

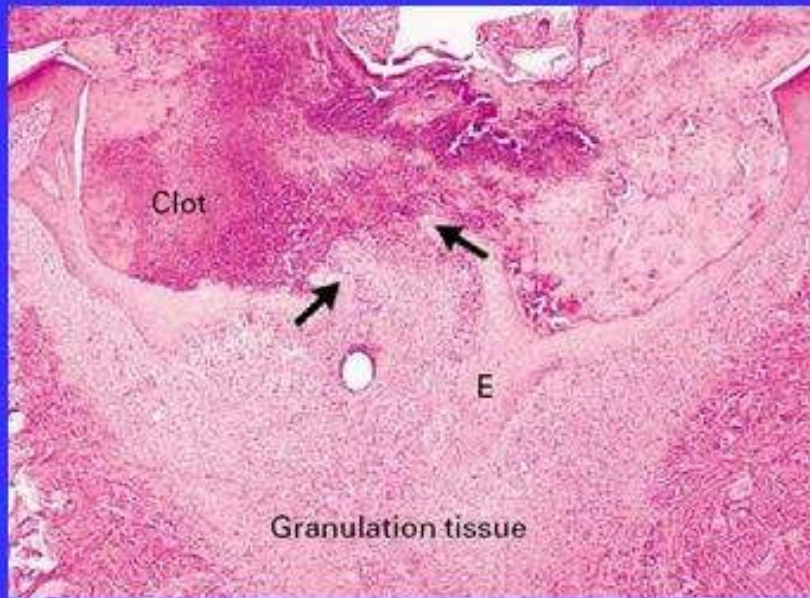
El espacio está ocupado por tejido fibroblástico ricamente vascularizado rico en sustancia de cemento. (Tejido de granulación).

Aparecen las fibras de colágeno.

Epitelio regenera totalmente.







**Epitelización**



**Neovascularización  
en tejido de granulación**



Singer et al NEJM 1999

## Reparación por primera intención

Segunda semana  
(HERIDA PALIDA)

Continúa el aumento de colágeno.

Capilares neoformados son comprimidos.

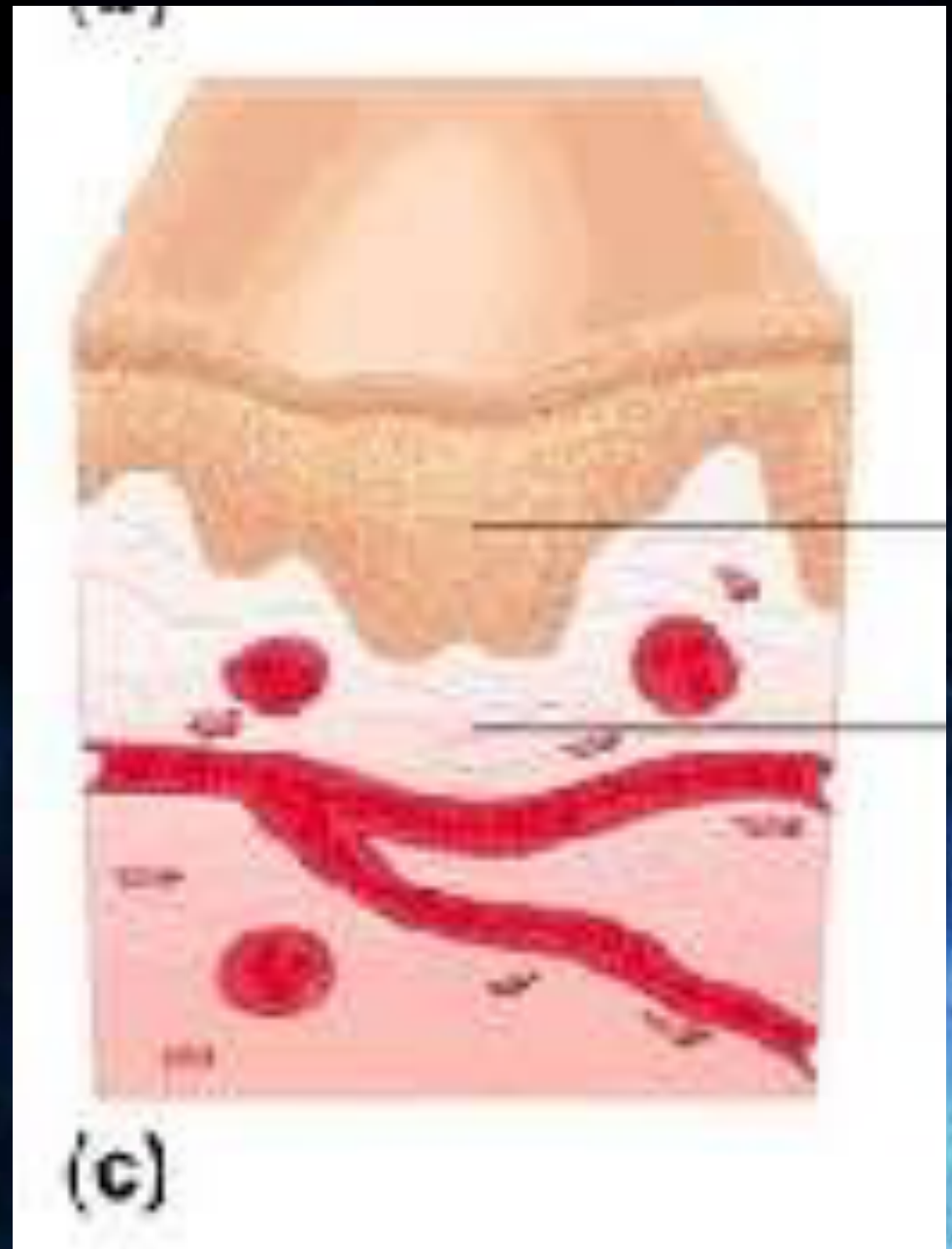
Cae la costra.

Desaparecen los leucocitos.

Final del primer mes

Cicatriz completa aun vascularizada.

Mucosa intacta.





# Reparación por primera intención

Cierre hermético (coágulo)	INMEDIATO
Costra	HORAS
Continuidad epitelial	24-48 hs
Puente fibroblástico	3-5 días
Tejido de granulación	
Colagenización	1a. semana

## Reparación por segunda intención

Pérdida extensa de células  
(úlceras, abscesos, quemaduras)

Reacción inflamatoria es más intensa (más exudado y restos necróticos que eliminar)

Formación de tejido de granulación



# Reparación por segunda intención

- Contracción de la herida (5-10%)
- Producción de más cicatriz
- Pérdida de anexos y estructuras
- Reparación más lenta



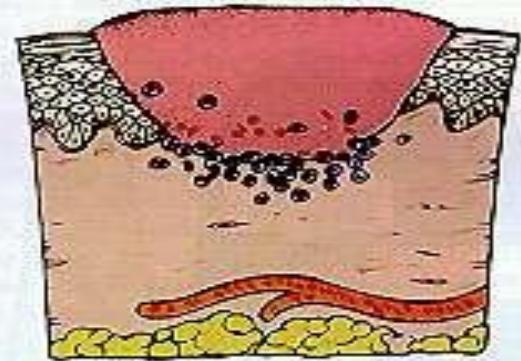
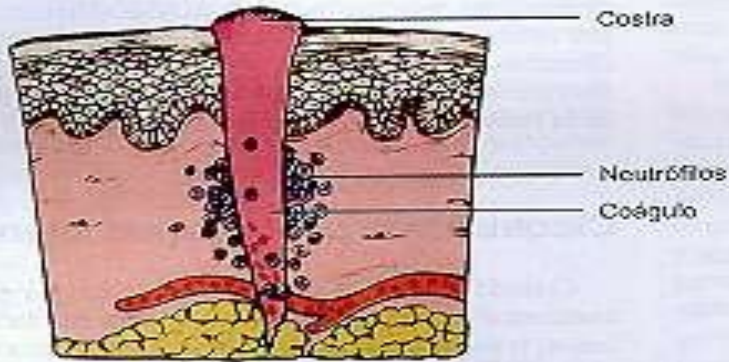




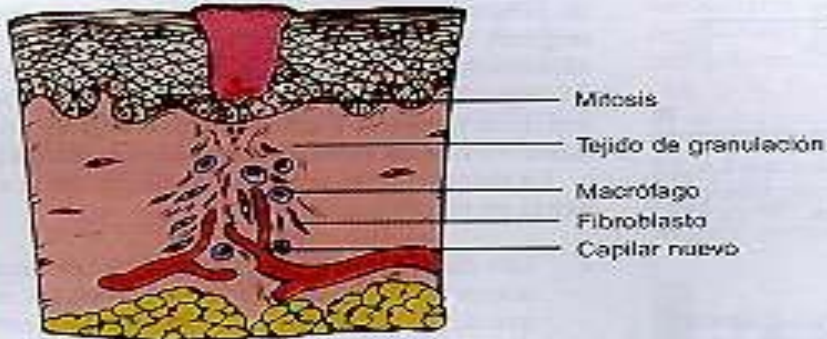
### CICATRIZACION POR PRIMERA INTENCION

### CICATRIZACION POR SEGUNDA INTENCION

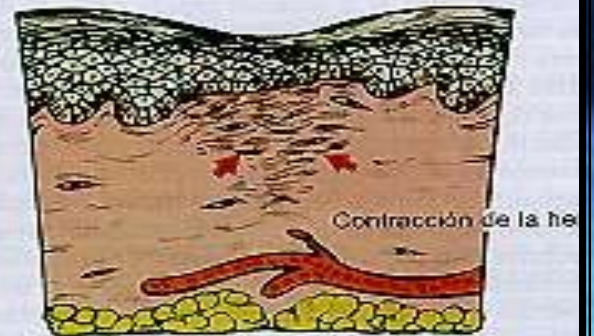
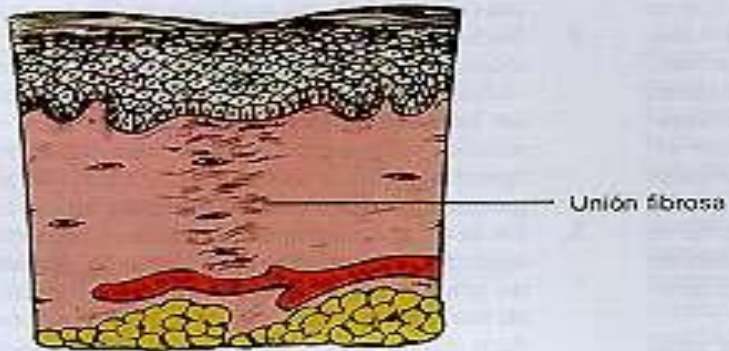
24 horas



3 a 7 días



Semanas



# FACTORES RELACIONADOS CON LA REPARACIÓN

- Edad del paciente.
- Estado nutricional (vitamina C, proteínas y zinc)
- Alteraciones hematológicas: como la granulocitopenia que aumenta susceptibilidad a la infección.
- Diátesis hemorrágica: extravasación excesiva sanguínea.
- Trastornos metabólicos (diabetes)
- Tratamientos hormonales prolongados (corticoides)
- Exposición a radiaciones (radioterapia)
- Denervación de la zona dificulta la curación.



# FACTORES RELACIONADOS CON LA REPARACIÓN

- Riego sanguíneo.
- Infección y sustancias extrañas (retardan el proceso)
- Movilidad de los tejidos. La inmovilidad es importante para apresurar la curación.
- Localización de la herida. Si ésta está ubicada en tejidos con células estables y lábiles la reparación será perfecta, si son células permanentes se hará con tejido conectivo.

# Reparación patológica

- Retraso en la reparación

Infección

Nutrición

Corticoesteroides

Tipo de tejido (Lábiles, estables, permanentes)

Sitio de lesión (Pleura, peritoneo, sinoviales)



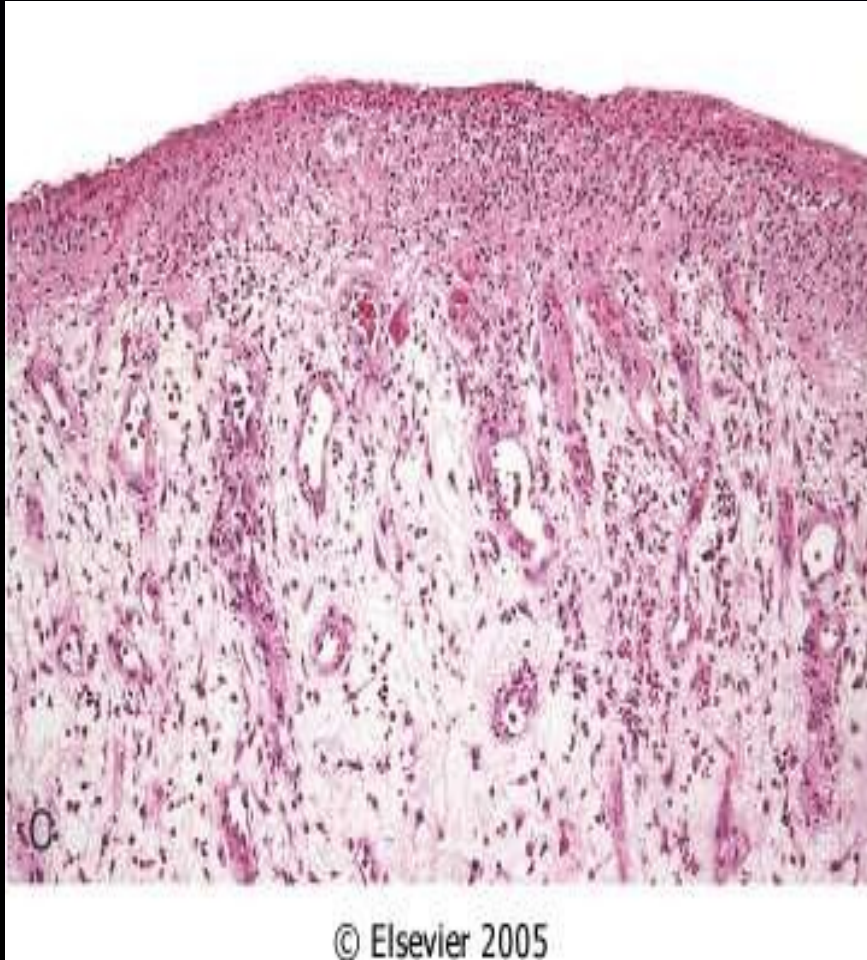
# Reparación patológica

- Granulación exuberante
- Cicatriz retractsil
- Queloide

# Granulación exuberante

Ocurre cuando el tejido de granulación crece sobrepasando las necesidades de la lesión, pudiendo emerger desde la herida como una lesión polipoídea.

# Granulación exuberante





# CICATRIZ RETRACTIL

Cicatriz producto de una segunda intención, habitualmente extensa, en que el mecanismo de contracción es mantenido por bandas de colágeno engrosadas y acortadas.

Causa daño cosmético, pero también puede dificultar alguna función, en particular sobre articulaciones



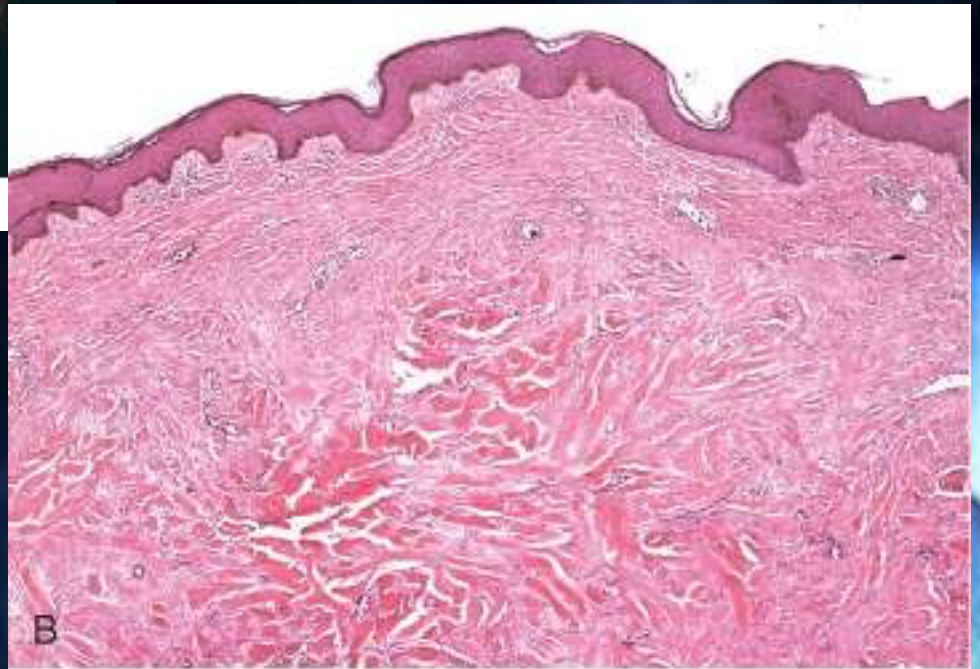
# QUELOIDE

Cicatriz voluminosa dura que crece desmedidamente provocando deformidad y daño cosmético.

Más frecuente en la raza negra. Hay formación excesiva de bandas de colágeno que se entrelazan firmemente.

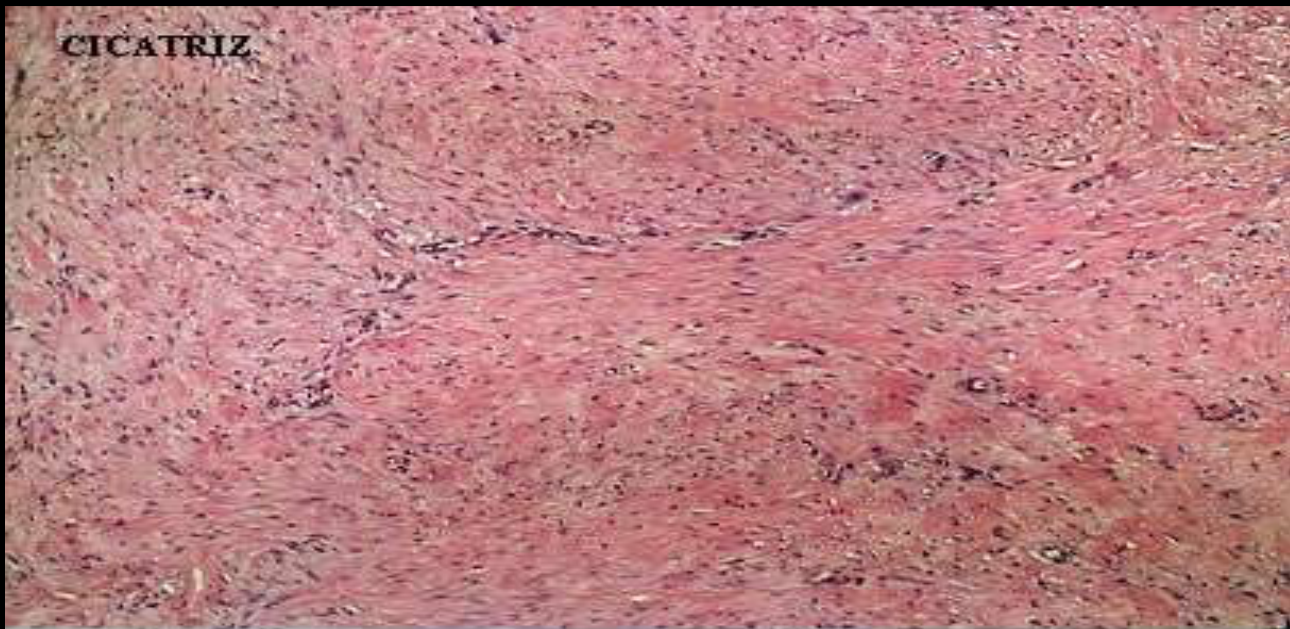


# Queloidide





CICATRIZ



## Comparación

QUELOIDE

