



# BIOLOGIA MOLECULAR

Ensayo

## Introducción

A medida que las células avanzan a través del ciclo celular Si son células cancerosas, la respuesta podría ser sí. Las células normales, sin embargo, se mueven a través del ciclo celular de una manera regulada. Utilizan información sobre su propio estado interno y del ambiente que les rodea para decidir si se debe proceder con la división celular. Esta regulación se asegura de que las células no se dividan en condiciones desfavorables (por ejemplo, cuando su ADN está dañado o cuando no hay espacio para más células en un tejido u órgano).

Desarrollo : El ciclo celular consiste en la repetición de una secuencia de eventos o fases: G1 , S, G2 y M Existe un límite en la capacidad proliferativa de las células (“Hayflick limit”). El arresto permanente del ciclo celular inducido por el acortamiento telomérico se denomina senescencia replicativa. El período comprendido por las fases G1 , S y G2 se conoce como interfase y es en el cual la célula adquiere el estado para distribuir el material genético y citoplasmático, que ocurre durante la mitosis Las células pueden detener el ciclo celular temporalmente (quiescencia), o permanentemente (p. ej. neuronas y células del cristalino) en un estado dentro de la fase G1 denominado G0Las células pueden detener el ciclo celular temporalmente (quiescencia), o permanentemente (p. ej. neuronas y células del cristalino) en un estado dentro de la fase G1 denominado G0. Las células pueden detener el ciclo celular temporalmente (quiescencia), o permanentemente (p. ej. neuronas y células del cristalino) en un estado dentro de la fase G1 denominado G0. En levaduras se demostró que el ciclo celular es regulado por factores externos que promueven el crecimiento Si el ciclo celular ocurriera en tiempos prefijados e invariables, y no estuviera coordinado con el crecimiento de la célula, se esperaría que en ausencia o restricción de nutrientes el tamaño de las células disminuyera en cada división. Sin embargo, esto no se observa, las células mantienen su tamaño a lo largo de las generaciones (panel B) debido a su capacidad de modular la duración del ciclo celular. Esto revela que los procesos de crecimiento y división celular están acoplados. En los organismos pluricelulares la proliferación celular es un proceso estrictamente regulado, las células madre (stem cells) permanecen en un estado de quiescencia en G0 . La ruptura del epitelio estimula la proliferación de las células madre (b, en verde). Las células nuevas se diferencian en diversos tipos celulares y reparan el daño , restaurando un nuevo estado estacionario del epitelio. Los daños permanentes o crónicos de los epitelios promueven la activación persistente de las células madre y aumentan la probabilidad de aparición de mutaciones oncogénicas que auto-perpetuen la

proliferación y la formación de tumores. Diversas señales extracelulares regulan la proliferación y apoptosis en los tejidos. Hormonas (ej. prolactina), factores paracrinicos (ej. HGF, Wnt, TGF $\beta$ , etc) y la matriz extracelular controlan la proliferación y diferenciación en la glándula mamaria durante la pubertad, embarazo y la lactancia. Cuando la lactancia finaliza, el epitelio alveolar involuciona por apoptosis de las células secretoras. El TGF $\beta$ , p.ej, inhibe tubulogénesis y promueve la apoptosis. Secciones de glándula mamaria de ratones en el período de lactancia. En marrón se visualiza la expresión de TGF $\beta$ . A: normal; B y C: animal donde se previene la succión. Las flechas en C indican células apoptóticas. La prolactina es una hormona que activa la vía de JAKSTATs. Las STATs inducen la transcripción del gen de b-caseína, una de las principales proteínas de la leche. Las células madre poseen un potencial replicativo ilimitado y son una fuente de renovación celular en los tejidos adultos Las células madre (stem cells) localizadas en el epitelio se dividen y originan células de tránsito que mientras se desplazan lateralmente se dividen activamente y amplifican la población. En la epidermis, cuando llegan a la base de las papilas, estas células se disocian del estrato basal, y migran hacia estratos superficiales a la vez que se diferencian en diferentes células. En el epitelio intestinal, las células de tránsito se diferencian durante su desplazamiento hacia el ápice de las vellosidades. El nivel de proliferación celular de un tejido puede estudiarse determinando la incorporación de BrdU La capacidad replicativa de las células epiteliales epidérmicas correlaciona directamente con la expresión de b1 integrinas.

El nivel de proliferación celular de un tejido puede estudiarse determinando la incorporación de BrdU La capacidad replicativa de las células epiteliales epidérmicas correlaciona directamente con la expresión de b1 integrinas.

#### Adaptación celular, generalidades

Se podría definir como la respuesta de las células ante estímulos fisiológicos excesivos o patológicos, mediante la cual consiguen mantener, aunque algo alterado, un estado de equilibrio relativo que les permite preservar la viabilidad y función de la propia célula. Las adaptaciones implican cambios celulares (hiperplasia, atrofia, hipertrofia y metaplasia). La forma más efectiva de respuesta celular aunte un estímulo es la proliferación celular.

Entre las posibles adaptaciones celulares distinguimos: **hiperplasia** (aumento del número de células), **hipertrofia** (aumento del tamaño individual), **atrofia** (disminución de tamaño y función celulares) y **metaplasia** (transformación patológica de un tipo de tejido en otro).

Cuando se sobrepasan los límites de la respuesta adaptativa o ante un agente lesivo, tiene lugar la **lesión celular** que puede ser *reversible*, o llegar a ser *irreversible* alcanzando finalmente la **muerte celular**. La adaptación, lesión reversible y muerte celular pueden considerarse estadios del deterioro progresivo de la función y estructura normal de la célula.

La **muerte celular** es un acontecimiento crucial en la evolución de una enfermedad. Es resultado de varias causas incluyendo isquemia, infección, toxinas y reacciones inmunitarias. Hay dos formas distintas de muerte celular: **necrosis** y **apoptosis**. La **necrosis** ocurre después de tipos de estrés anormales como, por ejemplo, la isquemia o lesión química, y siempre es patológica. La **apoptosis** ocurre cuando la célula activa un programa controlado de muerte celular.

Las células expuestas a estímulos subletales o crónicos pueden no dañarse, pero pueden mostrar diversas alteraciones subcelulares. Los trastornos metabólicos en las células pueden asociarse con acúmulos intracelulares de diversas sustancias.

#### Tipo de Adaptaciones Celulares

##### Hiperplasia

Esta clase de diferenciación se caracteriza por un incremento en el número de células de un órgano o tejido, que a su vez se puede acompañar de un aumento del volumen generalmente acompañado del aumento de su capacidad funcional.

Aunque la hiperplasia y la hipertrofia son dos procesos distintos, a menudo ambos ocurren de forma simultánea y pueden desencadenarse por el mismo estímulo externo.

Un ejemplo de ello es el crecimiento inducido hormonalmente en el útero que implica a la vez un número aumentado de células musculares y células epiteliales, así como el agrandamiento de las mismas.

Este fenómeno sólo tiene lugar en las células con capacidad de división, ya que un aumento en el número de células implica mitosis, por lo tanto sólo se produce si la población celular es capaz de sintetizar ADN. Así, en consecuencia, las neuronas y las células musculares esqueléticas y cardíacas tienen poca capacidad de crecimiento hiperplásico.

La hiperplasia también es una respuesta importante de las células del tejido conectivo en la curación de heridas, en las que la proliferación de fibroblastos y vasos ayuda a la reparación.

**HIPERPLASIA:** A veces antes de la hiperplasia aparece una displasia que es una lesión celular caracterizada por una modificación irreversible del ADN que causa la alteración de la morfología y/o de la función celular. Si se produce un incremento en el número de células se convierte en una hiperplasia. La displasia también puede acabar provocando una neoplasia, ya sea en forma de carcinoma in situ, cuando es benigna, o de cáncer, cuando no se respetan los límites del tejido y por lo tanto se convierte en maligna.

A su vez podemos distinguir dos tipos de hiperplasia:

- **Hiperplasia fisiológica:**

1) *Hiperplasia hormonal:* se produce por el aumento de cualquier hormona. Aumenta la capacidad funcional de un tejido cuando se necesita. Un ejemplo es la proliferación del epitelio glandular de la mama femenina durante la pubertad y el embarazo, así como un aumento de la hormona ACTH que provoca un aumento de número de células en la corteza suprarrenal.

2) *Hiperplasia compensadora:* se produce por un mecanismo de regeneración que aumenta la masa tisular tras el daño o la extirpación parcial, por ejemplo cuando se extirpa quirúrgicamente una parte del hígado. Ante esto tiene lugar un mecanismo de regeneración para compensar la masa de tejido perdido, que consiste en que todas las poblaciones celulares maduras que constituyen el hígado empiezan a proliferar, en especial los hepatocitos.

Probablemente, mecanismos semejantes estén implicados en otras situaciones diversas cuando el tejido restante crece con el objetivo de compensar la pérdida parcial de tejido. Un ejemplo de ello se da tras una nefrectomía unilateral, cuando en el riñón restante se produce una hiperplasia compensadora.

- **Hiperplasia patológica:**

Se produce en casos de estimulación hormonal excesiva (como la *hiperplasia del endometrio*, en la que se produce una gran proliferación potenciada por hormonas hipofisarias y estrógenos ováricos).

Otro ejemplo se produce en la glándula paratiroides, que se hiperplasia en todas las situaciones en las que hay una *disminución de la calcemia*, como déficit de vitamina D, mala absorción del calcio, o tubulopatía con aumento de la calciuria; o también por los efectos de factores de crecimiento sobre glándulas efectoras (hiperplasia en las células del tejido

conjuntivo, concretamente en la curación de las heridas, así como ciertas infecciones virales como las ocasionadas por el papiloma virus).

Este tipo de hiperplasia constituye un tejido fértil, en el cual puede surgir posteriormente la proliferación cancerosa. Así pues, los pacientes con hiperplasia de endometrio tienen mayor riesgo de padecer cáncer de endometrio.

### **Mecanismos de hiperplasia**

La hiperplasia en general se debe a una producción local aumentada de factores de crecimiento, niveles aumentados de receptores de factor de crecimiento en las células respondedoras o la activación de una determinada vía de señalización intracelular. Todo esto da lugar a la activación de factores de transcripción que activan genes celulares obteniendo como resultado la proliferación celular.

En la hiperplasia hormonal, las propias hormonas actúan como factores de crecimiento.

En la hiperplasia compensadora, no está clara la fuente de factores de crecimiento y el estímulo para la producción de los mismos. En esta proliferación celular intervienen diversos factores de crecimiento como el **factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)** y su **receptor (c-met)**, así como **citoquinas (IL6, TNF-ALFA)** y diversas señales de cebado entre las que se incluyen la degradación de la matriz extracelular, que activa el HGF. Una vez realizada la proliferación celular participan inhibidores de crecimiento como TGF-BETA (Factor de Crecimiento Transformante-Beta sintetizado por células no parenquimatosas del hígado).

El aumento en la masa tisular tras algunos tipos de pérdida celular se consigue no sólo por proliferación de las células restantes, sino también por el desarrollo de nuevas células a partir de células madre.

### **Hipertrofia**

La hipertrofia está relacionada con un aumento en el tamaño de las células, que conlleva un aumento del tamaño del órgano al que afecta, acompañado de un aumento de su capacidad funcional, así como síntesis de componentes estructurales. Suele aparecer en tejidos permanentes, en los que no hay capacidad de división celular, como el cardíaco y el músculo esquelético. La hipertrofia puede ser fisiológica o patológica y está producida por un aumento en la demanda funcional o por estimulación hormonal específica:

- **Hipertrofia fisiológica:** un ejemplo sería el crecimiento fisiológico masivo del útero durante el embarazo, debido a una gran estimulación de hormonas estrogénicas a través de receptores estrogénicos del músculo liso, que interactúan con el ADN y permiten la síntesis de proteínas del músculo liso.
- **Hipertrofia patológica:** es la hipertrofia que sufren las células del músculo estriado, tanto el cardíaco como el esquelético. El estímulo que causa esta hipertrofia es la cantidad de trabajo, como ocurre en el corazón (en el que hay una alteración del tamaño y del fenotipo de cada miocito, así como un aumento de las síntesis de proteínas y miofilamentos, lo que permite una mayor capacidad de trabajo por parte del corazón). Además se inducen algunos genes como el *anf*, y un cambio en la síntesis de proteínas contráctiles, así como genes que codifican factores reguladores iniciales, *factores de crecimiento* (TGF-BETA), *factor de crecimiento de fibroblastos* (FGF), *agentes vasoactivos* (ENDOTELINA 1, ANGIOTENSINA 2), y diversos componentes implicados en las vías de señal mediadas por receptor y por cinasas.

Por lo tanto, los desencadenantes de hipertrofia en el corazón son dos: **desencadenantes mecánicos** (estiramiento), y **desencadenantes tróficos** (factores de crecimiento polipeptídicos (PGF) y sustancias vasoactivas como la angiotensina 2 y la endotelina).

Todo esto se podrá mantener durante un período de tiempo considerable, a partir de ese tiempo, el aumento de masa muscular ya no es capaz de compensar la carga, y esto ocasiona cambios degenerativos en las fibras miocárdicas, así como lisis y muerte de miocitos, por disminución de la capacidad oxidativa de las mitocondrias y alteración en las síntesis y degradación de proteínas.

#### Bibliografía

<https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/cell-communication-and-cell-cycle/regulation-of-cell-cycle/a/cell-cycle-checkpoints-article>

[http://eusalud.uninet.edu/misapuntes/index.php/Adaptaciones\\_Celulares](http://eusalud.uninet.edu/misapuntes/index.php/Adaptaciones_Celulares)