



Universidad del Sureste
Campus Comitán
Medicina Humana



LA CÉLULA COMO UNIDAD DE SALUD Y ENFERMEDAD

Nombre del alumno:

Elena Guadalupe Maldonado Fernández

Materia:

FISIOPATOLOGÍA

Grado: 2

Grupo: A

Nombre del catedrático:

Dr. Gerardo Cancino Gordillo

Comitán de Domínguez a 20 de noviembre del 2022

La célula como unidad de salud y enfermedad

• factores de crecimiento y receptores

Los factores de crecimiento estimulan la actividad de las proteínas necesarias para la supervivencia, el crecimiento y la división celular. Aunque algunos factores de crecimiento son proteínas que se limitan a estimular la proliferación y la supervivencia de las células, también pueden fomentar una serie de actividades como la migración, la diferenciación y la capacidad de síntesis.

Cuando la actividad de un factor de crecimiento se desregula o se activa de forma constitutiva la transmisión a través de las vías que este regula, se puede producir una proliferación incontrolada. Por tanto, muchos genes de las vías de factores de crecimiento son protooncogenes, y las mutaciones con ganancia de función de los mismos pueden convertirlos en oncogenes que pueden causar una proliferación celular incontrolable con aparición de una neoplasia.

Factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento transformador α

El EGF y el TGF- α se producen por los MCF y distintos tipos de cél. endoteliales y son mitógenos para los hepatocitos, los fibroblastos y otra serie de cél. epiteliales. La fam. del receptor EGF incluye cuatro receptores de membrana con act. tirosina cinasa intrínseca, de los que el más conocido es EGF R1, llamado también ERB-B1 o EGFR.

El receptor ERB2 o HER2, está sobrexpresado en una serie de cánceres de mama.

Factor de crecimiento de hepatocitos

HGF, también llamado factor de dispersión, es un morfógeno durante el desarrollo embrionario. fomenta la migración celular (por eso se denomina factor de dispersión) y favorece la supervivencia de hepatocitos.

El HGF se produce por los fibroblastos y la mayor parte de la cel. mesenquimatales.

Se sintetiza como precursor inactivo (pro-HGF), que se activa mediante proteólisis gracias a unas serina proteasas liberadas en el lugar de la lesión. El receptor de HGF es MET, que tiene act. tirosina cinasa intrínseca.

Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

Contiene dos cadenas que se llaman con pares de letras. Tres isoformas de PDGF (AA, AB y BB) tienen act. constitutiva, mientras que PDGF-CC y DD deben ser activadas por proteólisis. El PDGF se almacena en los gránulos de las plaquetas y se libera cuando se act. las plaquetas. Todas las isoformas de PDGF actúan mediante a dos receptores de la superficie celular (PDGFR α y β), dotados ambos de actividad tirosina cinasa intrínseca. El PDGF induce la proliferación de los fibroblastos, las células endoteliales y el músculo liso y la síntesis de matriz y es quimiotáctico para estas células.

Factor de crecimiento endotelial vascular

Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), VEGF-A, B, C y D, y el PlGF son una familia de proteínas homodiméricas. El VEGF-A es el principal factor responsable de la angiogénesis e induce la formación de vasos tras una lesión y en los tumores. En comparación, el VEGF-B y el PlGF participan en el desarrollo de los vasos embrionarios y el VEGF-C y D estimulan tanto la angiogénesis como el desarrollo de vasos linfáticos (linfangiogenesis). El VEGF induce la angiogénesis porque fomenta la migración y la proliferación de las células endoteliales (formación de yemas capilares) y la aparición de lúmenes vasculares. La hipoxia es el inductor más importante de la producción de VEGF a través de vías que implican la activación del factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF-1).

Factor de crecimiento de fibroblastos

El FGF-7 se denomina también factor de crecimiento de queratinocitos (KGF). Los FGF participan en las respuestas cicatriciales, la hematopoyesis y el desarrollo; el bFGF tiene todas las actividades necesarias para la angiogénesis.

Factor de crecimiento transformador β

El TGF- β tiene 3 isoformas (TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3). El TGF- β 1 es la más ampliamente distribuida y se suele referir como TGF- β . Se secreta como un precursor que debe ser sometido a proteólisis para generar la proteína con actividad biológica.

El TGF- β regula la formación de cicatrices mediante la estimulación de la síntesis de matriz por una reducción de la actividad de la metaloproteínasa de matriz y un aumento de la actividad de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas. El TGF- β también frena la inflamación asociada a la cicatriz de las heridas porque inhibe la proliferación de linfocitos y la act. de otros leucocitos.

• Matriz extracelular

- Soporte mecánico para anclaje y migración celular y mantenimiento de la polaridad de la célula.
- Control de la proliferación celular, mediante la unión y presentación de los factores de crecimiento y la transmisión de señales a través de recep. cel. de INTEGRINAS.
- Formación de un andamiaje para la renovación del tejido.
- Establecimiento de microambientes tisulares.

LA MEC ADOPTA 2 FORMAS BÁSICAS.

1) Matriz intersticial existe en los espacios entre las cel. en el tejido conjuntivo y en el epitelio paravascular. Se sintetiza por cel. mesenquimatosas, se constituye de colágenos fibrilares y no fibrilares y también fibronectinas, elastinas, proteoglicanos, hialuronato y otros.

2) Membrana basal se sintetiza de forma conjunta por el epitelio supra yacente y las cel. mesenquimatosas subyacentes, formando una trama laminar plana. Los elementos principales que la componen son el colágeno de tipo IV no fibrilar amorfo y la laminina.

• Componentes de la MEC

3 grupos de proteínas

- Proteínas estructurales fibrosas
- Gels hidratados con agua
- Glucoproteínas adhesivas

Colágenos

Algunos tipos de colágenos p.ej. tipos I, II, III, y V forman fibrillas lineales estabilizadas por enlaces de hidrógeno entre las cadenas; estos colágenos fibrilares forman una proporción imp. del tejido conjuntivo en estructuras como el hueso, el tendón, el cartílago, los vasos sanguíneos y la piel. También interviene en la curación de las heridas y cicatrización.

Los colágenos no fibrilares contribuyen a la estructura de la membrana basal plana.

Elastina

La capacidad de los tejidos de retraerse y recuperar su forma tras una deformación física depende de la elastina. La fibrilina también controla la disponibilidad de TGF- β .

Proteoglicanos y hialuronano

Los proteoglicanos forman gels muy hidratados que aportan resistencia frente a las fuerzas de compresión; en el cartílago articular, los proteoglicanos también aportan una capa lubricante entre las superficies óseas adyacentes. Además de dotar de compresibilidad a los tejidos, los proteoglicanos también sirven como reservorio para los factores de crecimiento.

Glucoproteínas de adhesión y receptores de adhesión

Las integrinas son representativas de los receptores de adhesión, que también se denominan moléculas de adhesión celular (CAM); las CAM incluyen también miembros de la fam. de las inmunoglobulinas, cadherinas y selectinas.

> Fibronectina: Durante la cicatrización de las heridas, la fibronectina tisular y plasmática aporta un andamiaje para el depósito posterior de MEC, la angiogénesis y la reepitelización.

> Laminina: Además de influir en el andamiaje de la membrana basal, la laminina también modula la proliferación, la diferenciación y la motilidad celular.

> Integrinas: Permiten a las células unirse a los elementos de la MEC; también intervienen en las interacciones por adhesión entre las células. Las integrinas se unen a los componentes de la MEC mediante un motivo tripeptídico arginina-glicina-ácido aspártico. También activan cascadas de transmisión de señales, que incluyen en el movimiento, la proliferación, la forma y la diferenciación celular.

• Mantenimiento de las poblaciones celulares

Proliferación y ciclo celulares

Los elementos clave de la proliferación celular son una replicación exacta del ADN mediante una síntesis coordinada de todos los demás elementos celulares, seguida de un reparto exacto del ADN y otros elementos celulares entre las células hijas durante la mitosis y la citocinesis.

El ciclo celular tiene una fase G_1 (crecimiento presintético), S (síntesis de ADN), G_2 (crecimiento premitótico) y M (mitótica), las células quiescentes que no están en fase activa del ciclo celular se encuentran en estado G_0 . La progresión del ciclo celular es regulada por unas proteínas llamadas ciclinas, y las enzimas asociadas a ciclinas (CDK). Las CDK adquieren la cap. de fosforilar los sustratos de proteínas formando complejos con las ciclinas importantes.

El punto de control G_1 -S monitoriza la integridad del ADN antes de comprometer de forma irreversible los recursos celulares para la replicación del ADN. En fases posteriores del ciclo celular el punto de control G_2 -M garantiza que la replicación del ADN haya sido exacta antes de que la célula llegue a dividirse.

Como refuerzo de los puntos de control del ciclo celular se encuentran inhibidores de CDK (CKI) que actúan modulando la actividad del complejo ciclina-CDK.

- 1) Fam. de CKI, constituida por tres proteínas llamadas p21 (CDKN1A), p27 (CDKN1B) y p57 (CDKN1C), inhibe de forma amplia muchas CDK.
- 2) Fam. de CKI tiene efectos selectivos sobre la CDKA y CDKB, estas proteínas se llaman p15 (CDKN2B), p16 (CDKN2A), p18 (CDKN2C) y p19 (CDKN2D).

Un defecto en las proteínas CKI de los puntos de control permite la división de las células con lesiones en el ADN y genera células hija mutadas con riesgo de transformación maligna.

• Células madre

En condiciones de homeostasis, las células madre se caracterizan por dos propiedades.

- 1) Autorrenovación, permite a las cel. madre mantener el número.
- 2) División asimétrica, es una replicación celular en la que da origen a células maduras a partir de una cel. hija, mientras que la otra sigue indiferenciada y conserva la cap. de autorrenovación.

• Células madre embrionarias, aparecen en la masa de células interna del blastocisto, muestran una capacidad de renovación prácticamente ilimitada y pueden originar todas las cel. del cuerpo (totipotenciales).

- Células madre tisulares, están protegidas dentro de nichos de células madre. Tienen un repertorio limitado de células diferenciadas que pueden generar. Las células madre hematopoyéticas pueden aislarse directamente de la médula ósea y también de la sangre periférica tras la administración de determinados factores estimuladores de colonias (CSF). Además de células madre hematopoyéticas, la médula ósea contiene una población de células madre mesenquimatosas.

La capacidad de identificar, aislar, expandir y transplantar células madre ha dado origen al nuevo campo de la medicina regenerativa. De forma más reciente se ha conseguido generar células pluripotenciales, parecidas a las cel. ES, derivadas del paciente al que se le quieren implantar. Dado que estas células derivan del paciente, su estirpe diferenciada puede prender sin inducir una reacción inmunitaria como ocurriría si las células diferenciadas se obtuvieran a partir de células ES de otro donante.