

# GUÍA DE ESTUDIO 2011

## UNIDAD TEMÁTICA II

Raúl Armando Claramunt

CÁTEDRA DE FISIOPATOLOGÍA HUMANA  
Carrera de Bioquímica - Departamento Bioquímica Clínica  
Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales.  
Universidad Nacional de Misiones  
(UNaM)

Raúl Armando Claramunt

Medico Especialista en Medicina General y de Familia, Profesor Adjunto a cargo de la asignatura FISIOPATOLOGÍA HUMANA del Departamento Bioquímica Clínica de la Carrera de Bioquímica de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales; Universidad Nacional de Misiones.

# GUÍA DE ESTUDIO 2011

## UNIDAD TEMÁTICA II

Adaptaciones celulares, Lesiones celulares reversibles e irreversibles.

Acumulaciones intracelulares

Crecimiento y diferenciación celular: generalidades.

CÁTEDRA DE FISIOPATOLOGÍA HUMANA  
Carrera de Bioquímica - Departamento Bioquímica Clínica  
Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales  
Universidad Nacional de Misiones (UNaM)

DOCENTES DE LA CÁTEDRA

Profesor Adjunto:

Ded. Simple a cargo de la asignatura  
Claramunt, Raul Armando

Jefes de Trabajos Prácticos:

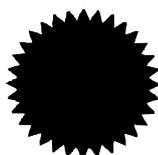
Dedicación Simple  
Lorenzati, Maria Angelica

Semi Exclusiva

Afectación Parcial Simple  
Martin Talavera, Bibiana Maria

Profesores Invitados:

Castro Olivera, Carlos  
Martin Talavera, Cristina  
Gomez Moreno, José Oscar  
Gotti, Adriana Silvia



EDITORIAL UNIVERSITARIA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE MISIONES

San Luis 1870  
Posadas - Misiones  
Tel-Fax: (03752) 428601

Correos electrónicos:  
edunam-admini@arnet.com.ar  
edunam-direccion@arnet.com.ar  
edunam-produccion@arnet.com.ar  
edunam-ventas@arnet.com.ar

Colección: Cuadernos de Cátedra

Coordinación de la edición: Claudio O. Zalazar

Armado de interiores: Francisco A. Sánchez

Claramunt, Raúl Armando  
Guía de estudios fisio-patología humana: tema 2. - 1a  
ed. - Posadas : EDUNAM - Editorial Universitaria de la  
Universidad Nacional de Misiones, 2011.  
Internet.

ISBN 978-950-579-197-2

1. Salud. 2. Enfermedad. I. Título.  
CDD 617

Fecha de catalogación: 24/03/2011

ISBN: 978-950-579-197-2  
Impreso en Argentina  
©Editorial Universitaria  
Universidad Nacional de Misiones  
Posadas, 2010

## ÍNDICE

<i>Adaptaciones celulares, lesiones celulares reversibles e irreversibles, respuesta subcelular a la agresión y acumulaciones</i> .....	9
<i>Conceptos generales</i> .....	9
<i>Adaptaciones celulares</i> .....	11
Atrofia .....	12
Hipertrofia .....	14
Hiperplasia.....	17
Metaplasia .....	21
Displasia .....	22
Prosoplasia.....	23
<i>Lesiones celulares</i> .....	24
Lesiones reversibles .....	25
Lesiones irreversibles.....	28
Mecanismos generales de lesión celular .....	41
<i>Respuestas subcelulares a la injuria</i> .....	55
Catabolismo lisosómico: heterofagia y autofagia. Fagocitosis, pinocitosis .....	56
Inducción (hipertrofia) del retículo endoplásmico liso .....	59
Alteraciones mitocondriales .....	60
Anomalías de citoesqueleto .....	60
Alteraciones del núcleo.....	62
<i>Evidencias de lesiones y adaptaciones celulares en las determinaciones analíticas (lesiones y adaptaciones celulares: sus consecuencias en las determinaciones analíticas)</i> .....	64
Síndrome de Cushing e, hiperaldosteronismo .....	64
<i>Acúmulos celulares</i> .....	70
Acúmulos grasos .....	71
Acúmulos de proteínas .....	71
Acúmulos de glucógeno.....	78

Acumulación de mucopolisacáridos degeneración mixoidea .....	80
Acúmulos de pigmentos .....	80
Acúmulos cálcicos: calcificación patológica heterotópica.....	85
Degeneracion hialina.....	87
Otras alteraciones .....	88
<i>Crecimiento, diferenciación y regulación del crecimiento celular normal y patológico. Matriz extracelular e interacciones célula-matriz, sus alteraciones.....</i>	88
<i>Diferenciación celular a partir de capas embrionarias .....</i>	89
<i>Células madre .....</i>	89
<i>Ciclo celular .....</i>	93
<i>Crecimiento y proliferación celular. Regulación del crecimiento.....</i>	93

La presente guía pretende orientar al alumno de la carrera de Bioquímica en el estudio de una serie de modificaciones estructurales y funcionales que ocurren en las células y organelas subcelulares (incluyendo las modificaciones moleculares más relevantes). Estas modificaciones se manifiestan en el contexto de diversas patologías del ser humano. Su comprensión permite interpretar adecuadamente grupos de sucesos que, en algunas circunstancias, pueden expresarse a través de modificaciones en las determinaciones analíticas realizadas por el profesional de la bioquímica.

Este material (basado en fuentes bibliográficas secundarias) no constituye un instrumento útil para la consulta bibliográfica de postgrado ni pretende sustituir a la bibliografía recomendada por la cátedra (u otra a la que el estudiante pueda acceder) sino que ha de ser entendido como herramienta de orientación y de apoyo complementario para el alumno de grado.

Se incluyen los siguientes temas incorporados en el módulo II del programa de la cátedra.

Diversos conceptos vertidos en el presente trabajo corresponden a adaptaciones de diversos aportes realizados por el PROFESOR RENZO RAUL COMOLLI en su trayectoria docente en la cátedra de Patología de la Carrera Bioquímica de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales de la Universidad Nacional de Misiones.

## ADAPTACIONES Y LESIONES CELULARES, RESPUESTA SUBCELULAR A LA AGRESIÓN, ACUMULACIONES

### CONCEPTOS GENERALES

Al estudiar las respuestas funcionales y estructurales que, ante las modificaciones del medio, ocurren en una célula se debe tener en cuenta que:

- a. Modificaciones del medio dentro de rangos “normales” permiten a la célula y a las estructuras subcelulares (si no han sufrido alteraciones previas y si su programación genética y disponibilidad de recursos son adecuados) manejar las demandas fisiológicas de manera tal que esa célula logra con el medio un equilibrio dinámico (“Homeostasis Normal”)
- b. El equilibrio dinámico entre el medio intracelular y el medio extracelular está mantenido por la membrana plasmática la que, al funcionar como barrera estructural y funcional:
  - mantiene la composición iónica intracelular (aún contra gradiente)
  - admite ó excluye determinadas moléculas
- c. La programación genética celular diferenciada, la acción de las células vecinas y la disponibilidad de sustratos metabólicos son elementos que limitan el rango de cambios estructurales y funcionales que puede tener una célula normal.
- d. Las células tienen una permanente interacción entre sí y con la matriz extracelular.

Bajo estas consideraciones se puede observar que las **modificaciones en el ambiente celular (interno ó externo)** inducen a la célula a distinto tipo de **respuestas que involucran a la función y/o a la estructura celular**. De esta manera:

1. Puede que la **modificación del ambiente se mantenga dentro de los rangos normales** produciéndose en la célula (si encuentra mecanismos eficientes) modificaciones que mantienen la situación dentro del **equilibrio dinámico fisiológico (“HOMEOSTASIS NORMAL”)**. Como ejemplo de estas situaciones pueden citarse las modificaciones que ocurren normalmente en los canales iónicos, la movilización de depósitos metabólicos, modificaciones en la producción proteica, excreción de productos metabólicos, etc.
2. Puede ocurrir que la **modificación del medio (estímulo) sea normal desde un punto de vista cualitativo pero anormal desde un punto de vista cuantitativo o bien puede ocurrir que el estímulo sea francamente patológico**. Ante tales situaciones la célula puede manifestar:

- I. **Respuestas funcionales y/o estructurales que AFECTAN A LA CÉLULA COMO UN TODO** (es decir como unidad estructural y funcional de manera tal que se producen modificaciones que afectan a múltiples componentes celulares). Estas respuestas a su vez pueden:
  - a. Producir **cambios en que la célula preserva su viabilidad, modula su función en respuesta a esos estímulos y alcanza un nuevo estado de equilibrio funcional con el medio pero en un nivel claramente**

**alterado en relación al normal** (superior, inferior o muy diferente al estado de equilibrio dinámico y fisiológico normal). **Al normalizarse ó cesar el estímulo la célula (o el tejido) retorna a la normalidad.** A este tipo de **cambios morfológicos y funcionales en que la célula** (o el tejido) alcanza un nuevo estado de equilibrio funcional con el medio (distinto al fisiológico) se los conoce bajo el nombre de **ADAPTACIONES CELULARES.**

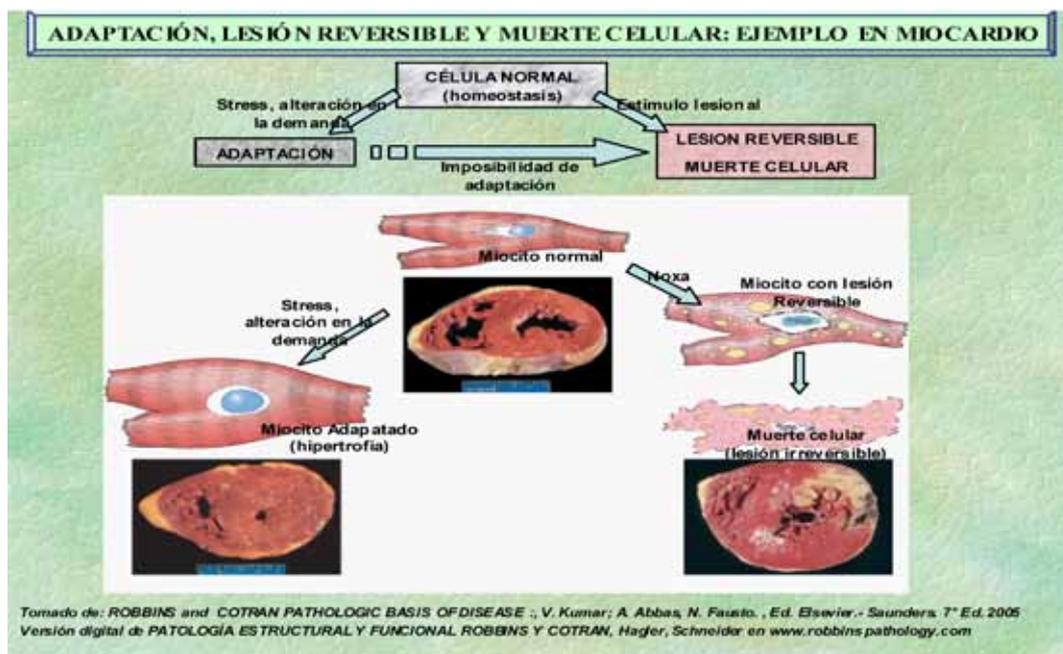
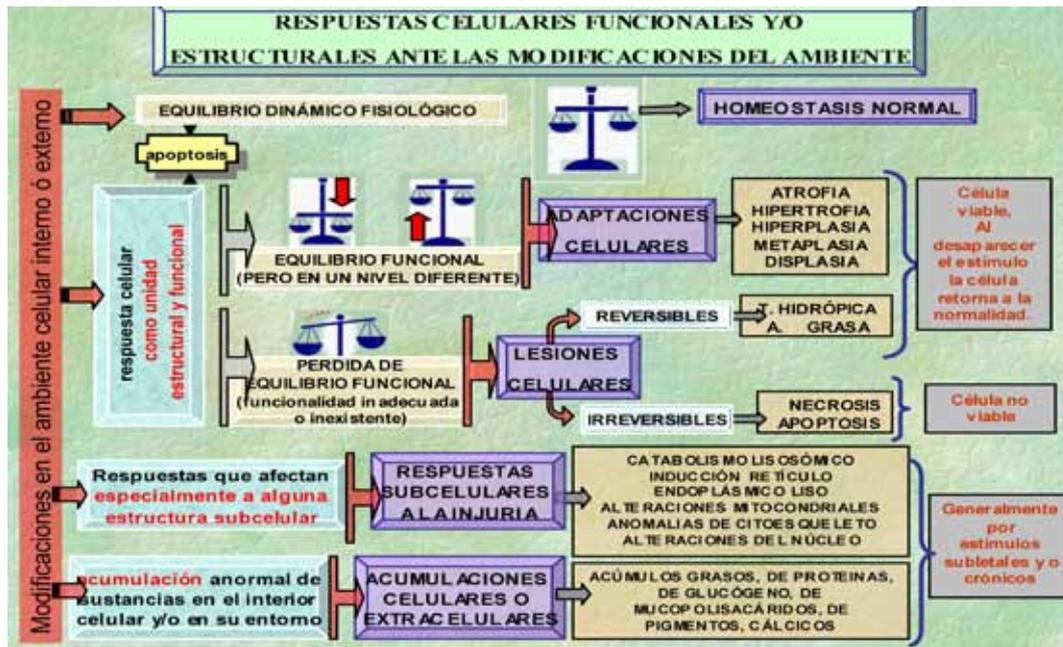
b. Producir **cambios en que la célula pierde el equilibrio funcional con el medio** (la funcionalidad celular es inadecuada/inexistente). Estas situaciones pueden deberse a causas que por sus propias características impiden la adaptación o bien cuando la modificación del medio (estímulo ó causa) supera la capacidad adaptativa de la célula. A este tipo de cambios morfológicos y funcionales se los conoce bajo el nombre de **LESIONES CELULARES.**

– A su vez, si la noxa no es intensa y la célula es capaz de soportar la agresión y **mantener su viabilidad** y si al normalizarse o cesar el estímulo la célula es capaz de retornar a la normalidad (situación que comparte con las adaptaciones) la lesión es **REVERSIBLE.**

– Pero si el estímulo es muy intenso y/o persistente y la célula no es capaz de soportar la agresión o si la programación genética así lo establece se producirá la **muerte celular** que se **manifestará** por alguno de los **patrones IRREVERSIBLES** de lesión celular

III. Respuestas funcionales y/o estructurales que afectan especialmente a alguna de las estructuras u organelas subcelulares. Estas modificaciones subcelulares pueden aparecer en formas más o menos aisladas o en el contexto de alteraciones que modifican globalmente la estructura celular. Generalmente son modificaciones que aparecen a consecuencia de distintos tipos de estímulos subletales y/o crónicos. Los reconocemos bajo la designación de **RESPUESTAS SUBCELULARES A LA INJURIA.**

IV. Acumulación anormal de diversas sustancias. Estas pueden ocurrir tanto en el interior celular como en su entorno. Se conocen como **ACUMULACIONES** (celulares o extracelulares)



## ADAPTACIONES CELULARES

**CONCEPTO:** Las adaptaciones celulares son **cambios de la morfología y de la función celular** en respuesta a estímulos (que pueden ser fisiológicos o patológicos) en los que **la célula preserva su viabilidad y modula su función alcanzando un nuevo nivel de equilibrio** (claramente alterado en relación a lo normal); **al normalizarse ó cesar el estímulo la célula retorna a la normalidad**

Los mecanismos de producción de los procesos adaptativos son diversos. Los mecanismos pueden involucrar a factores que, al actuar sobre receptores especí-

ficos y sus vías de señalización, inducen la síntesis proteica por parte de la célula objetivo, en otros casos pueden inducir el paso de una etapa del ciclo celular a otra para lograr replicación celular, en otros casos se inducen modificaciones en el tipo de proteínas sintetizadas por las células.

Clásicamente se describen las siguientes adaptaciones celulares:

- **ATROFIA/HIPOTROFIA.**
- **HIPERTROFIA**
- **HIPERPLASIA**
- **METAPLASIA:** (en este caso la adaptación involucra modificación del tejido)
- **DISPLASIA:** (su inclusión como proceso adaptativo es controversial)

Asumiendo el concepto de adaptación antes expuesto se puede agregar a este listado un término escasamente usado en la actualidad: **PROSOPLASIA.**

## ATROFIA

CONCEPTO: “**Disminución del tamaño y función de una célula**” por pérdida de sustancia celular.

El término se utiliza también para hacer referencia a la reducción “adquirida” del tamaño de un órgano (es decir, reducción de tamaño luego que el órgano alcanzó el tamaño normal). Esta situación incluye casos en que la disminución de tamaño celular afecta a un número suficiente de células de manera tal que el tejido u órgano disminuye de tamaño (“se atrofia”).

Este concepto permite diferenciar al órgano atrófico de otras situaciones en las que trastornos congénitos de inhibición o de retardo del crecimiento tienen como resultado la detención del desarrollo del órgano sin que este haya alcanzado previamente un tamaño normal: **agenesia, aplasia e hipoplasia**. En la **AGENESIA no existe el esbozo embrionario** que permita el desarrollo del órgano. En la **APLASIA** existe un **esbozo embrionario** pero el mismo **no llega a desarrollarse**. En la **HIPOPLASIA** se desarrolla un órgano en **aspecto igual al normal, pero pequeño, y que nunca alcanzará el tamaño normal**; además hay una **proporción variable de déficit funcional**. Existe aún otra malformación embriológica que es la **ATRESIA (falta de desarrollo de la luz** en un cilindro celular sólido, por ejemplo el esófago, la vía biliar, etc.)

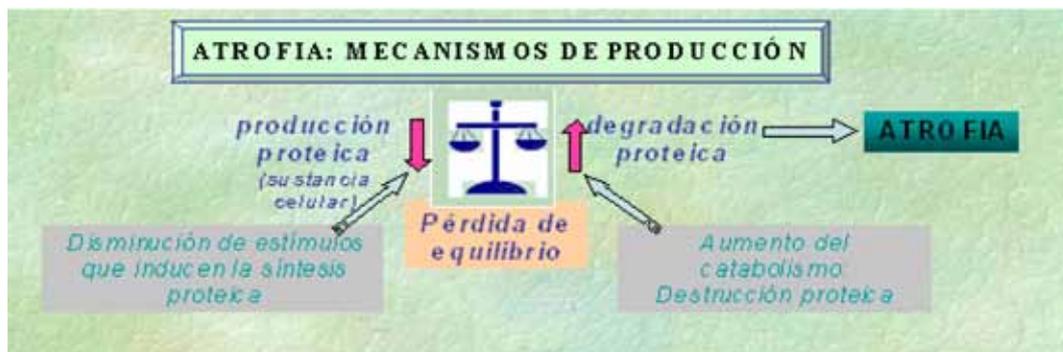
Cuando el órgano ha disminuido de tamaño a consecuencia de muertes celulares se habla de “**PSEUDOATROFIAS**”.

*NOTA: Las pérdidas de masa protoplasmática referida al organismo entero se llaman **emaciación** (ver desnutrición), **marasmo o caquexia**. Marasmo y caquexia denotan una consunción extrema; supuestamente reversible en el marasmo e irreversible en la caquexia.*

MECANISMO: La atrofia es resultado de la **pérdida de equilibrio entre la pro-**

## ducción y la degradación proteica:

- **Disminución de la síntesis de sustancias celulares** a consecuencia de disminución de los estímulos que inducen dicha síntesis
- **Aumento de la degradación:** Destrucción proteica a través de alguno de los siguientes mecanismos:
  - **Actividad lisosómica:** formación de vacuolas autofágicas que catabolizan componentes subcelulares (tales como organelas senescentes) por la acción de las hidrolasas ácidas lisosomales (como la catepsina) y de otras enzimas.
  - **Vía de la Ibicuitina Proteosoma:** produce degradación tanto de proteínas citosólicas como nucleares. Es una vía estimulada por distintos factores como glucocorticoides y hormona tiroidea (acción opuesta a la acción inducida por insulina)
- **Ambos mecanismos**



## CAUSAS:

- **Disminución de la demanda funcional** Ej. *Músculo estriado esquelético por Inmovilización muscular (en fracturas o en individuos postrados) si la atrofia es prolongada puede acompañarse de disminución del número de células musculares y ocasionalmente también de resorción ósea y osteoporosis.*
- **Interrupción de señales tróficas:**
  - **De señales neuromusculares** Ej. *Músculo estriado esquelético por denervación*
  - **Disminución de señales endocrinas**

**Fisiológicas:** Ej. Útero postparto. Endometrio, epitelio vaginal y mamas en la Menopausia debido a la disminución de estrógeno.

**Patológicas:** Ej: Masas tumorales prostáticas luego de ablación testicular. Parénquima tiroideo por aplicación exógena de tiroxina (ya que se induce una disminución en la secreción de TSH)

- **Aporte inadecuado de oxígeno.** Ej. Células en los márgenes de los infarto. Parénquima cerebral a consecuencia de aterosclerosis.
- **Nutrición insuficiente:** Ej. Inanición, Nutrición inadecuada, Enfermedades crónicas que produzcan desnutrición. (en estos casos generalmente la atrofia comienza en órganos no vitales)
- **Noxas persistentes:** Ej. Células en tejidos afectados por Inflamación crónica. Presión prolongada en sitios inapropiados (por edemas ó congestión) La atrofia por presión (en que al parecer también juega un papel la isquemia por la compresión de vasos) es frecuente en el riñón en casos de obstrucción de las vías urinarias inferiores y también en la compresión de órganos por masas tumorales, quísticas o aneurismáticas.
- **Envejecimiento**
- **Se produce también atrofia fisiológica durante el desarrollo embrionario en órganos como la notocorda y el conducto tirogloso.**

CARACTERÍSTICAS La célula se **achica, disminuye sus necesidades energéticas, su número de organelas** (como mitocondrias, miofilamentos y retículo endoplásmico) y **sus funciones diferenciadas**. Pueden aumentar las vacuolas autofágicas y pueden aparecer “**cuerpos residuales**” (son restos celulares del interior de las vacuolas que han resistido la digestión y quedan rodeados de una membrana ej: *gránulos de lipofucsina*).

PSEUDOATROFIAS Ejemplos Atrofia amarilla aguda del hígado y Atrofia roja subaguda del hígado (la pérdida de masa se debe a muerte celular masiva)

## HIPERTROFIA

CONCEPTO: *hypér* ὑπέρ (gr. ‘en exceso’, ‘más que’) + *troph-/treph-* τροφή (gr. ‘nutrición’) + *-iā* (gr.) “**Aumento del tamaño de una célula acompañado de mayor capacidad funcional**”. En la hipertrofia el aumento de volumen no es debido a aumento de agua y electrolitos intracelulares (“edema celular”) sino a mayor contenido de componentes estructurales:

Es un tipo de respuesta que aumenta la capacidad funcional de la célula.

Si el aumento de tamaño afecta a un número suficiente de células el tejido ú órgano aumenta de tamaño (“se hipertrofia”).

### CAUSAS:

- **Aumento de la demanda funcional**
  - **Fisiológicas:** Ej: *Músculo esquelético por ejercicio, Miocardio por deportes*

- **Patológicas:** Ej: *Miocardio por sobrecarga hemodinámica (como por ejemplo en Hipertensión Arterial)*
- **Aumento de señales tróficas:**
  - **Aumento de señales endocrinas**
    - Fisiológicas:** Ej: *Pubertad por inducción hormonal, Mamas durante el amamantamiento (por efecto de estrógenos y de prolactina sobre receptores mamarios). Miometrio durante el embarazo (por acción de los estrógenos sobre sus receptores celulares)*
    - Patológicas:** Ej: *Hipertrofia suprarrenal por tumores secretores de ACTH, Aumento de masa muscular por administración exógena de andrógenos*

Las fibras musculares lisas mantienen cierta capacidad de división celular, por ello el estrógeno en miometrio puede inducir hiperplasia además de hipertrofia.

Hasta épocas recientes se sostenía la existencia de una incapacidad de multiplicación del músculo estriado (tanto esquelético como miocárdico) hecho que determinaría como única posible respuesta adaptativa ante mayores exigencias funcionales a la hipertrofia (sin hiperplasia). Sin embargo hallazgos recientes permiten aseverar que en el agrandamiento de ambos tipos de músculo intervendría, además de un proceso fundamental de hipertrofia, una limitada proliferación celular a partir de células precursoras.

#### Mecanismo de la hipertrofia en el músculo cardíaco

Tomaremos al músculo cardíaco como ejemplo para detallar del mecanismo por el cual se produce hipertrofia.

**Desencadenantes mecánicos** (como la distensión ventricular) y **desencadenantes tróficos** (producidos por células cardíacas no musculares o musculares en respuesta a sobrecargas hemodinámicas de presión o de volumen u a otros tipos de stress) tales como factores de crecimiento (Factor de Crecimiento Tisular, Factor de crecimiento de Plaquetas; Factor de Crecimiento Derivado del endotelio; Factor de Crecimiento Tipo Insulina 1; Factor de Crecimiento Fibroblástico) o agentes vasoactivos (Angiotensina II, Noradrenalina; Óxido Nítrico, endotelina), **actúan sobre receptores del miocito cardíaco**. La activación de estos receptores **altera la expresión genética celular**.

La alteración de la expresión genética determina precozmente la expresión de algunos genes (“genes inmediatos precoces” como *c-fos*; *c-jun*; *c-myc*) que codifican factores de transcripción que activan a otros genes.

También hay un aumento en la expresión de genes que inducen producción de proteínas funcionales y estructurales miocárdicas (como la  $\alpha$ -actina cardíaca y la cadena ligera de miosina). De esta manera se promueve un incremento de la masa proteica en cada célula con aumento del número de sarcómeros, de mitocondrias y de otras estructuras celulares generando el aumento de tamaño y de la función característico de la Hipertrofia.

**También ocurre reexpresión selectiva o estimulación de la expresión de for-**

**mas embrionarias/fetales de proteínas contráctiles y de otras proteínas; entre ellas la cadena pesada de  $\beta$ -miosina (que sustituye a la cadena pesada de  $\alpha$  miosina) y el Péptido Natriurético Auricular de tipo B (de origen ventricular) y de Tipo C (de origen endotelial). El incremento del péptido natriurético es un marcador de hipertrofia cardíaca que indica indirectamente un probable estado de falla cardíaca.**

En la hipertrofia ventricular patológica cabe señalar la siguiente diferencia:

- La sobrecarga de presión sobre el ventrículo (como en la hipertensión arterial o en la estenosis aórtica) induce un depósito de sarcómeros dispuestos en forma paralela al eje celular. Esta disposición incrementa el diámetro celular (no su longitud) por lo que la hipertrofia aumenta el grosor de la pared y disminuye el diámetro de la cavidad ventricular (hipertrofia “concéntrica” o “por sobrecarga de presión”).
- la sobrecarga de volumen sobre el ventrículo (como la que ocurre en la insuficiencia valvular) induce un depósito lineal de los sarcómeros con lo cual hay aumento del grosor y de la longitud de la célula produciéndose un aumento proporcional del grosor de la pared ventricular y de la cámara ventricular (hipertrofia “dilatada”).

Estas modificaciones tienden a regular la situación de desequilibrio con el medio.

Así por ejemplo el Factor Natriurético Auricular induce vasodilatación y excreción de sal a nivel renal produciendo disminución de la volemia (hecho que tiende a disminuir la tensión arterial y consecuentemente la carga hemodinámica a la que se somete el músculo cardíaco).

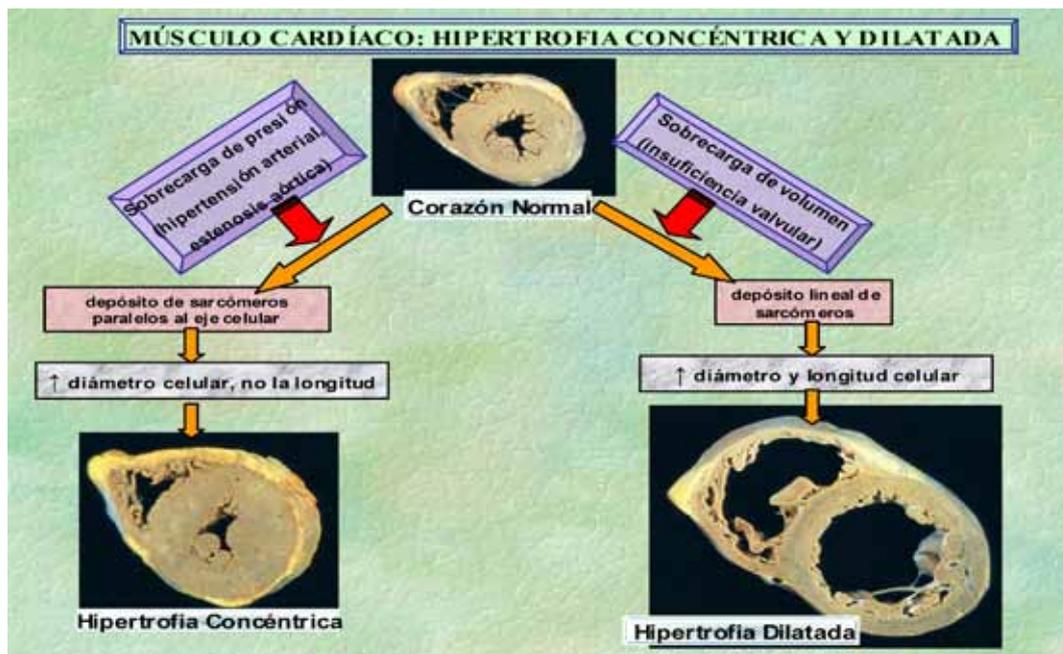
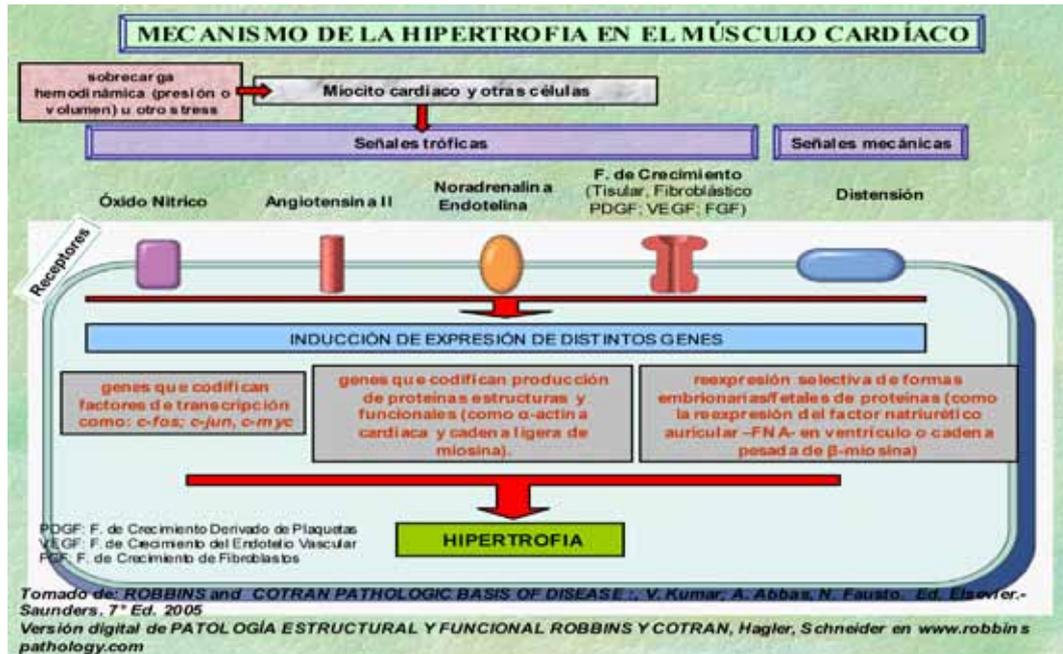
La sustitución de la cadena pesada de  $\alpha$  miosina por la forma  $\beta$  produce disminución de la actividad de la adenosintrifosfatasa (ATPasa) de la miosina enlenteciendo la contracción con lo que se produce ahorro energético.

El logro de un estado de equilibrio con el medio en el proceso hipertrófico miocárdico se ve limitado por distintos factores no todos bien conocidos: (aumento de distancia entre los capilares, disminución en la densidad de los capilares y de la relación entre capilares y miocitos, limitación en el suministro vascular, producción de isoformas proteicas diferentes cuya actividad puede ser menor, mayores requerimientos metabólicos a consecuencia de una masa muscular aumentada y mayor tensión parietal, , disminución de la capacidad oxidativa mitocondrial, alteraciones en la síntesis proteica y alteraciones citoesqueléticas). Estos factores favorecen que se produzca:

- a. pérdida de elementos contráctiles,
- b. lisis de fibras miocárdicas,
- c. muerte por apoptosis de los miocitos.

De esta manera finalmente el músculo cardíaco puede perder capacidad para compensar la carga y se distiende.

No ocurre lo mismo en la hipertrofia inducida por el ejercicio (hipertrofia fisiológica) cuyas características aparentan ser una simple extensión del crecimiento normal con efectos perjudiciales nulos o mínimos.



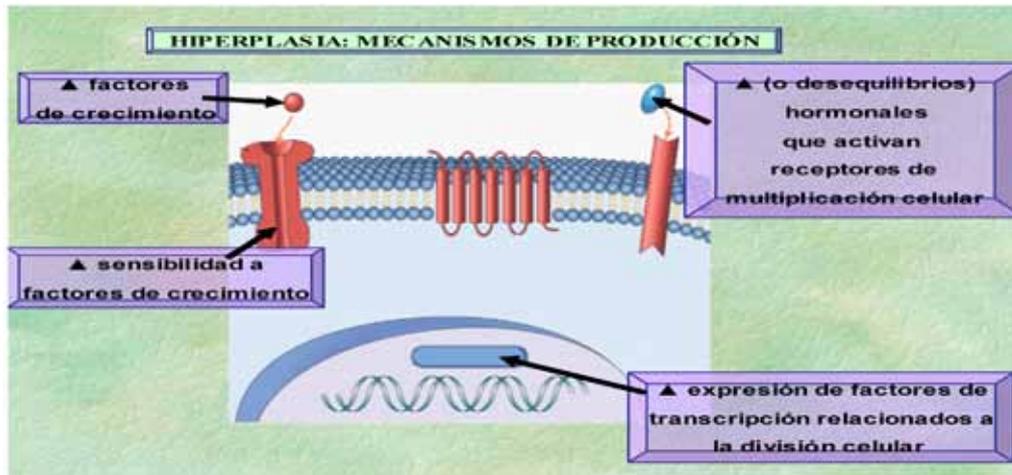
## HIPERPLASIA

**CONCEPTO:** *hypér* ὑπέρ (gr. ‘en exceso’, ‘más que’) + *plas-* πλάσσω (gr. ‘moldear’ [modern. *-plasia* ‘formación celular’; *-plastia* ‘recomposición quirúrgica’]) + *-iā* (gr.). “Aumento del número de células de un órgano ó tejido”.

### MECANISMO

La hiperplasia se produce a consecuencia de:

- **estímulos hormonales excesivos o desequilibrios hormonales** que activan receptores capaces de inducir la multiplicación celular.
- **incremento en los factores de crecimiento o aumento en la sensibilidad a estos factores** cuando se hallan en concentraciones normales.
- **incremento en la expresión de factores de transcripción relacionados a la división celular.**



#### CAUSAS:

- **Fisiológicas:**
  - **Hiperplasia fisiológica hormonal**  
Ej. *Proliferación del epitelio glandular mamario femenino durante la pubertad o en el embarazo, Hiperplasia uterina durante el embarazo y el ciclo menstrual, Hiperplasia de precursores de glóbulos rojos en médula ósea al subir a regiones de mayor altura.*
  - **Hiperplasia fisiológica compensadora**  
Ej. *Parénquima hepático en casos de Hepatectomía parcial, Riñón contralateral en casos de nefrectomía o agenesia de riñón*
- **Patológicas:**
  - **Efectos de factores de crecimiento sobre las células**  
Ej. *Noxas persistentes: como Inflamación Crónica y curación de heridas (se producen Factores de crecimiento que, por ejemplo, inducen proliferación de fibroblastos); Infecciones virales tales como papiloma virus (producen incremento en la expresión de factores de transcripción que inducen hiperplasias epiteliales las que pueden manifestarse como “verrugas”)*  
*Noxas físicas (inducen producción de la lesión conocida como “callo”)*
  - **Estímulos endocrinos excesivos**  
**Aumentos exógenos:**  
Ej. *administración hormonal exógena*  
**Aumentos endógenos:**  
Ej. *Rupturas en el equilibrio de estrógeno/progesterona con aumento*

*absoluto o relativo de estrógenos lo que induce Hiperplasia endometrial (entidad considerada “preneoplásica”). Enfermedades crónicas hepáticas que dificultan la inactivación estrogénica produciéndose entonces un incremento del estrógeno plasmático capaz de inducir por ej. ginecomastia. Desequilibrios en las respuestas androgénicas hecho capaz de producir hiperplasia prostática.,*

La hiperplasia puede producirse conjuntamente con hipertrofia y pueden desencadenarse por el mismo estímulo, pero, **que las células se adapten a las demandas funcionales a través de mecanismos de hipertrofia o de hiperplasia depende, fundamentalmente, de su capacidad para sintetizar ADN y para multiplicarse (división mitótica)**. Las células que tienen capacidad de división celular pueden responder con hiperplasia y también con hipertrofia. Aquel tejido cuyas células son incapaces de reproducirse responden solo con hipertrofia aunque (como en el caso del miocardio se acepta actualmente cierta capacidad de proliferación celular que acompaña a la hipertrofia) *(ver mas adelante)*

#### Mecanismo de la regeneración hepática

Tomaremos a la regeneración hepática como modelo de los sucesos que pueden ocurrir en el proceso de hiperplasia. Ante la hepatectomía parcial se produce un tipo de restauración de la masa hepática dada por el agrandamiento de los lóbulos no resecados (no crecen nuevamente los lóbulos extirpados) a través de un proceso conocido como **crecimiento compensador**.

Las células hepáticas son células quiescentes (se encuentran “fuera del ciclo celular”, en fase G0, con escaso índice de replicación). Necesitan, como primer paso, entrar al ciclo celular pasando de fase G0 a fase G1 (primer “punto de restricción”) para poder replicarse. Este paso de la replicación depende en gran medida de factores paracrinós producidos por células hepáticas no parenquimatosas. Citocinas como TNF (Factor de Necrosis Tumoral) e IL-6 (Interleucina-6), que aparecen en respuesta a la agresión (ver inflamación), están implicados en la transición de G0 a G1. Su acción induce una respuesta inmediata y transitoria de expresión de genes precoces. Son más de 70 los genes involucrados: entre ellos los proto-oncogenes *c-fos* y *c-jun*; (que dimerizan para formar factor de transcripción AP-1), *c-myc* (que codifica factor de transcripción para activar otros genes) y otros factores de transcripción como NFκB, STAT-3 y C/EBP.

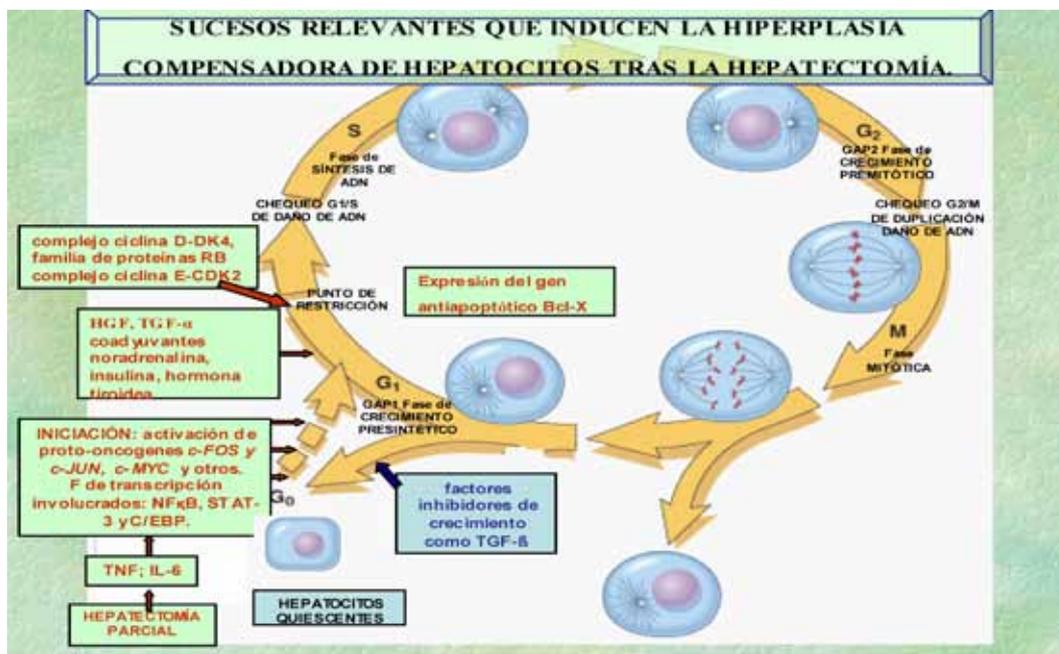
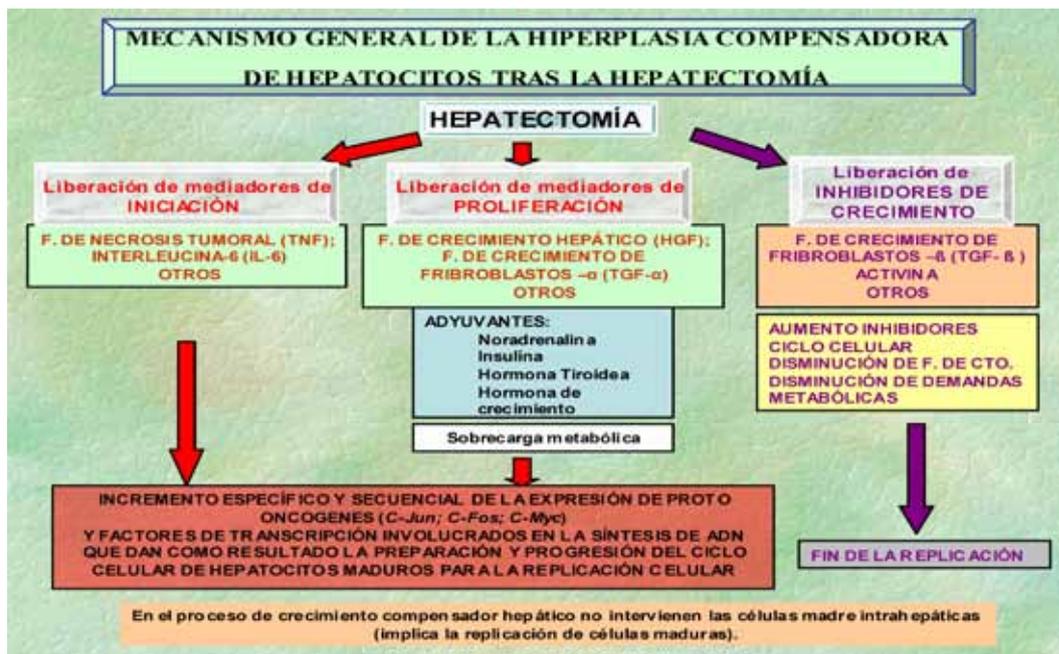
Los Factores de Crecimiento Hepático (HGF) y de Fibroblastos-α (TGF-α) están implicados en la progresión del ciclo celular después que la célula alcanzó G1. Hormonas como la noradrenalina, la insulina y la hormona tiroidea funcionan como coadyuvantes de la proliferación celular. Durante el paso por G1 se expresan otros oncogenes (ver capítulo neoplasias) como el gen antiapoptótico *Bcl-X*.

Es necesario luego atravesar otro punto de restricción a la replicación: el paso G1 a S. Este paso se inicia con la formación del complejo ciclina D/CDK4 y la fosforilación de un componente de la familia de proteínas RB seguido de activación

del complejo ciclina E/CDK2 luego de lo cual la replicación continúa en forma autónoma.

La onda de replicación de los hepatocitos se sigue de replicación sincrónica de células de Kupffer, células endoteliales y células estrelladas.

Los hepatocitos (luego de una o dos replicas) vuelven nuevamente a estadio G<sub>0</sub> (en quiescencia) interviniendo para ello factores inhibidores de crecimiento como el Factor de Crecimiento de Fibroblastos β (TGF-β)



En el proceso de crecimiento compensador hepático no interviene las células madre intrahepáticas sino que implica la replicación de células maduras.

En otros casos (como en las células β de los islotes pancreáticos) la regeneración se debe a diferenciación de células madre.

## METAPLASIA

**CONCEPTO:** “**Modificación adaptativa morfológica y funcional de los tejidos en que células adultas (diferenciadas) son sustituidas por otras de tipo diferente (también adultas, epiteliales ó mesenquimales).**” Implica la sustitución adaptativa de células sensibles a una noxa por tipos celulares mejor capacitados para soportar el medio adverso.

Lo más común es el reemplazo de tejido epitelial glandular por otro tipo de epitelio glandular ó por epitelio pavimentoso (en este caso la función del epitelio varía desde la producción normal de la glándula a una función eminentemente protectora).

Algunos tipos de metaplasia son considerados entidades preneoplásicas ya que en algunos sitios en que existe una metaplasia previa pueden asentar posteriormente algunos procesos neoplásicos.

**MECANISMO DE PRODUCCIÓN:** El siguiente cuadro presenta una síntesis de los sucesos mas relevantes que inducen la producción de un cambio metaplásico

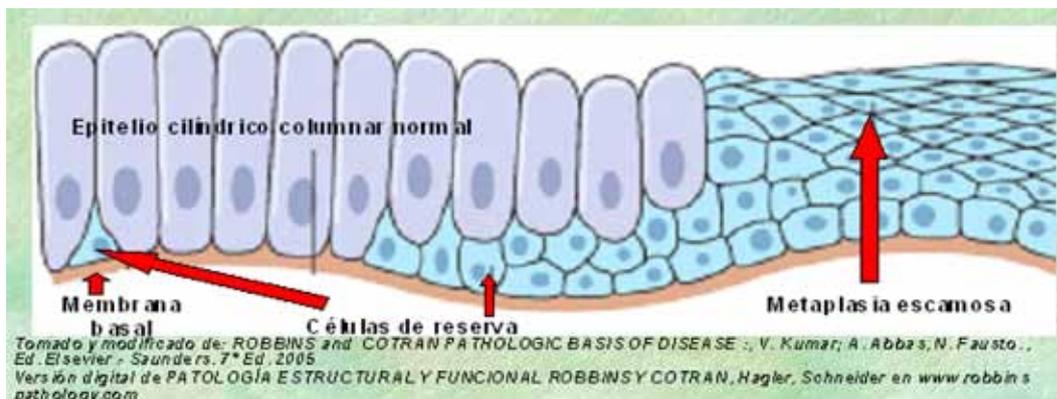


### TIPOS Y EJEMPLOS:

- **Metaplasias Epiteliales:** Ejemplos:
  - La irritación bronquial crónica (como la producida por el humo y sustancias propias del cigarrillo) induce la transformación del epitelio cilíndrico columnar normal del árbol bronquial en epitelio escamoso (**metaplasia pavimentosa del epitelio bronquial**)
  - El estímulo producido por la presencia de cálculos en conductos excretores (como los de glándulas salivales, páncreas o conductos biliares) inducen la transformación del epitelio cilíndrico simple normal en **epitelio escamoso estratificado**.
  - El déficit de vitamina A induce **metaplasia pavimentosa en epitelios** (como los de traquea, bronquios, conductos excretores glandulares salivares, de páncreas o conductos biliares)
  - Por el contrario ante el exceso de vitamina A se **suprime la queratinización**
  - El estímulo inducido por la inflamación crónica de la mucosa gástrica

(gastritis crónica) induce a la transformación de su epitelio en un epitelio de tipo intestinal (**metaplasia intestinal**). En el esófago el estímulo inflamatorio transforma su epitelio escamoso estratificado en epitelio columnar maduro (**esófago de Barret**), considerado una alteración preneoplásica

- **Metaplasias Mesenquimáticas:** Implica la formación de cartílago, hueso o tejido adiposo en tejidos que normalmente no lo tienen. Este tipo de metaplasias se contemplan menos claramente como procesos adaptativos ya que su posibilidad de retornar al tejido normal se encuentra limitada. Ejemplos:
  - La Miositis osificante en la que, luego de una fractura ósea, se produce **formación de hueso en el músculo** cercano.
  - La acción de los citostáticos que en ocasiones produce el **paso de fibroblastos a tejido muscular o cartilaginoso**
  - En la evolución de un proceso de curación de tejidos es factible que se produzca la sustitución de células correspondientes a **tejido fibroso** por células correspondientes a **tejido cartilaginoso (condroblastos) u óseo (osteoblastos)**



## DISPLASIA

- CONCEPTO: “**Mecanismo de adaptación caracterizado por modificaciones tisulares en las que se pueden observar:**
- **anisocitosis y pleomorfismo celular:** variaciones en el tamaño y forma celular (en el tejido se observan células de distinto tamaño y forma ),
- **hipercromasia nuclear:** aumento de la avidéz cromática nuclear,
- **anisocariosis** variaciones en el tamaño y forma de los núcleos (en el tejido se observan núcleos de distinto tamaño y forma entre si )
- **y/ó desorganización de la arquitectura tisular:** distribución desorganizada de las células dentro de un epitelio.
- puede incluso aparecer **aumento en el número de mitosis** (pero a diferencia de los procesos neoplásicos nunca se presentan mitosis atípicas), **o mitosis**

**en sitios en que normalmente no se producen** (por ejemplo por encima de la capa basal de los epitelios).

**Por tratarse de un proceso adaptativo** (de acuerdo al concepto establecido para este tipo de procesos), **luego de la supresión de la noxa causal** (si hipotéticamente esto pudiera realizarse) **las células retornarían a la normalidad**. Si bien la regulación de la replicación en las células de la displasia puede presentar algunas alteraciones, las células **del tejido displásico no tienen crecimiento autónomo**. **Estas dos últimas características permiten una importante diferenciación conceptual con las neoplasias** (diferenciación teórica que en la práctica no siempre puede establecerse ya que por ejemplo no siempre es posible diferenciar una displasia grave de un carcinoma in situ; además muchas displasias son consideradas entidades preneoplásicas).

**No todos los autores incluyen a las displasias como procesos adaptativos**

### PROSOPLASIA

**CONCEPTO:** Término en desuso **que indica a aquellos “cuadros en los que se produce una diferenciación (maduración) celular que supera al estado habitual de diferenciación para ese tejido”**. De acuerdo a los conceptos vertidos anteriormente correspondería a un tipo especial de metaplasia.

**EJEMPLOS:** **Queratinización en el epitelio del cuello uterino** como producto del cambio de medio que se produce en casos de prolapso uterino de alto grado (prolapsos en que el cuello uterino queda expuesto al medio externo a través de la vulva). Puede ocurrir también **queratinización de mucosas bucal, vaginal**, etc. ante situaciones de irritación crónica.



## ACLARACIONES

Si bien estudiamos a las adaptaciones celulares como **cambios fisiológicos y morfológicos en respuesta a estímulos (que pueden ser fisiológicos o patológicos) en los que la célula preserva su viabilidad y modula su función alcanzando un nuevo nivel de equilibrio claramente alterado en relación a lo normal y en los que, al normalizarse ó cesar el estímulo la célula retorna a la normalidad** cabe realizar las siguientes aclaraciones:

- **La hiperplasia no involucra la modificación de una única célula** (hay incremento numérico de ellas).
- **En la metaplasia** no se produce la modificación de una célula madura diferenciada, sino que la modificación involucra **a grupos celulares que proceden de células precursoras las cuales sufren un proceso de diferenciación distinta al proceso normal para ese tejido**. Además **no en todos los casos el tejido puede retornar a su estado morfológico y funcional anterior al suprimirse la causa** que indujo el cambio (ejemplo: metaplasias mesenquimáticas óseas de tejido fibroso).
- **En las displasias la supresión del estímulo es hipotética ya que en la práctica esta supresión es casi imposible en la mayoría de los casos.**

## LESIONES CELULARES

***“LA BASE DE TODAS LAS ENFERMEDADES ES LA LESIÓN DE LA UNIDAD VIVIENTE MÁS PEQUEÑA DEL CUERPO”*** (Virchow. Siglo XIX)

Las lesiones celulares están constituidas por conjuntos de **cambios morfológicos que ocurren en la célula al producirse la pérdida de su equilibrio funcional (el de la célula) con el medio; es decir cuando la funcionalidad de las células lesionadas es inadecuada o inexistente**. La lesión celular aparece cuando la modificación del medio (estímulo ó causa) es superior a la capacidad adaptativa de la célula ó bien cuando existen circunstancias que impiden la adaptación de la célula agredida. Como resultado de esta imposibilidad para la adaptación **la célula pierde el equilibrio funcional con el medio**. La manifestación morfológica de esta pérdida de equilibrio solo se produce cuando se altera algún sistema bioquímico celular crítico.

Según características propias de la noxa (intensidad, persistencia) y del tejido afectado (capacidad para soportar el estímulo) las lesiones podrán ser

- **LESIONES REVERSIBLES**
- **LESIONES IRREVERSIBLES**

**Una lesión reversible puede evolucionar hacia una lesión irreversible**. El límite entre ambos tipos de lesión es difuso.

## LESIONES REVERSIBLES

**CONCEPTO:** “Conjunto de cambios morfológicos que ocurren en células que han perdido su equilibrio funcional con el medio pero aun preservan su viabilidad”. Tal como ocurre con los procesos adaptativos en las lesiones reversibles la desaparición de la noxa permite que la célula pueda reestablecer su capacidad funcional y estructural completa.

Este tipo de lesiones se producen cuando el estímulo supera la capacidad adaptativa celular pero la célula es aún capaz de mantener su viabilidad, ya sea por sus propias características (por ejemplo capacidad de soportar la hipoxia) o por características de la noxa (por ejemplo que esta no sea intensa y/o que desaparezca en corto tiempo)

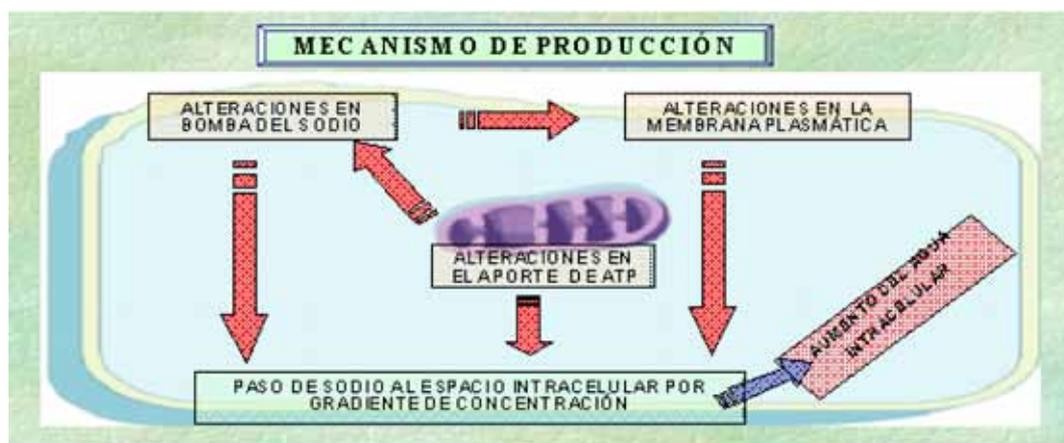
Los patrones de lesión celular reversible son:

- **TUMEFACCIÓN TURBIA/HIDRÓPICA/VACUOLAR (o hinchazón celular o degeneración hidrópica)**
- **ALTERACIÓN GRASA (cambio graso o esteatosis)**

Tumefacción celular turbia/hidrópica/vacuolar  
(o hinchazón celular o degeneración hidrópica)

**CONCEPTO:** “Aumento del volumen celular debido a aumento de su contenido en agua”

**MECANISMO DE PRODUCCIÓN:** Causas diversas que alteran la membrana celular, la bomba de sodio y/o el aporte de ATP inducen el paso de sodio hacia el espacio intracelular con lo que se incrementa el contenido acuoso dentro de la célula



**CARACTERÍSTICAS:** El aumento de agua intracelular produce: **aumento del volumen celular citoplasmático, aclaración del citoplasma, dispersión de las organelas; dilatación del retículo endoplásmico, disociación de los ribosomas.**

Se produce también tumefacción mitocondrial, evaginaciones de la membrana plasmática con contenido citoplásmico, separación de los componentes granular y fibrilar en el nucleolo; el resto de la morfología del núcleo permanece en situación normal.

El órgano aumenta de turgencia y de peso. Ante esta situación celular la vasculatura del órgano se ve comprimida por lo que el órgano empalidece. *Este tipo de lesión es observable especialmente en órganos parenquimatosos como hígado, corazón, riñones, musculatura estriada.*

- En un primer momento el acumulo de agua intracelular se manifiesta por enturbamiento citoplasmático (TUMEFACCIÓN TURBIA).
- Luego el agua puede acumularse en forma de pequeñas gotas de agua (TUMEFACCIÓN HIDRÓPICA).
- Si el acumulo de agua es abundante aparecen vacuolas grandes en la célula constituidas por segmentos de retículo endoplásmico secuestrados (“DEGENERACIÓN VACUOLAR”).



Alteración grasa (cambio grasa o esteatosis grasa)

**CONCEPTO:** “Acumulación intracelular anormal de lípidos (mayoritariamente en forma de triglicéridos), en el citoplasma de células parenquimatosas que da lugar a la aparición de vacuolas grasas. Se localiza en células involucradas con el metabolismo graso (hepatocito, miocito cardíaco, riñón)”.

Es un tipo de ACÚMULO GRASO. Es mas frecuente en el hígado aunque puede ocurrir también en corazón, músculo esquelético, riñón y otros órganos. Las gotas pueden tener distinto tamaño incluso pueden ocupar todo el citoplasma rechazando y comprimiendo al núcleo.

### MECANISMO DE PRODUCCIÓN:

Los mecanismos generales de producción de esteatosis involucran:

- **oferta aumentada de lípidos**
- **disminución en la utilización** (por falta de oxígeno como en la anemia crónica o en la hiperemia pasiva, o por factores lipotrópicos, como en el alcoholismo).
- Otras causas de **lesión celular** que impiden a la célula utilizar las grasas.

### CAUSAS:

- **Toxinas:** ejemplos:
  - La **exotoxina diftérica** induce cambios grasos en las células musculares cardíacas.
  - El **tetracloruro de carbono** en que disminuye la producción de apoproteínas aceptadoras de lípidos en hepatocitos
  - **Alcohol** u otras toxinas que alteran la función mitocondrial y del retículo endoplásmico liso con esteatosis hepática y miocárdica
  - **Tetraciclinas, salicilatos, fósforo amarillo.**
- **Hipoxia / Anoxia:** ejemplos:
  - **Hipoxia hepática** (en que se inhibe la oxidación de ácidos grasos dando lugar a acúmulos de triglicéridos)
  - **Hipoxia miocárdica** (que puede producir cambios grasos en el miocardio ventricular izquierdo)
- **Desnutrición** en que disminuye la producción de apoproteínas aceptadoras de lípidos produciéndose esteatosis grasa hepática
- **Ayuno:** en que la movilización de depósitos periféricos aumenta la oferta de ácidos grasos libres al hepatocito generando esteatosis grasa.
- **Alteración de la función mitocondrial hepatocitaria** como en el Síndrome de Reye y en la hepatitis gravídica
- **Diabetes**
- **Obesidad**
- **Hiperlipemias.**
- **Enfermedad de Wilson:** trastorno en metabolismo del cobre (ver acúmulos celulares)

La alteración grasa o esteatosis es, tal como se ha expresado, un tipo especial de acúmulo grasa que involucra un tipo especial de lesión celular reversible. Sin embargo existen otros tipos de acúmulos de material grasa.

**Los ACÚMULOS GRASOS pueden producirse:**

- **En el interior de células parenquimatosas involucradas con el metabolismo grasa (mayoritariamente en forma de triglicéridos): ESTEATOSIS O ALTERACIÓN GRASA o CAMBIO GRASO**
- **En el intersticio de los tejidos o en el citoplasma de células del tejido conectivo en el estroma** (como la que puede ocurrir por ejemplo en el intersticio del páncreas o ventrículo derecho ante diversas situaciones): **INFILTRACIÓN GRASA**

- **Como acúmulos de de colesterol o esterés de colesterol en distintas células (generalmente macrófagos).**

Mas adelante se desarrolla el tema con mayor detalle

*Nota: Anteriormente se definía como “infiltraciones” a procesos en que el material acumulado se atribuía a la penetración de una sustancia desde el exterior de la célula y como “degeneración” a los procesos en que se produce transformación química del propio citoplasma. Ante la imposibilidad de distinguir estos mecanismos se considera aconsejable llamar “infiltración” a los procesos en que el acúmulo se ubica en el intersticio y como “alteraciones” a los procesos con acumulación intracelular.*

## LESIONES IRREVERSIBLES

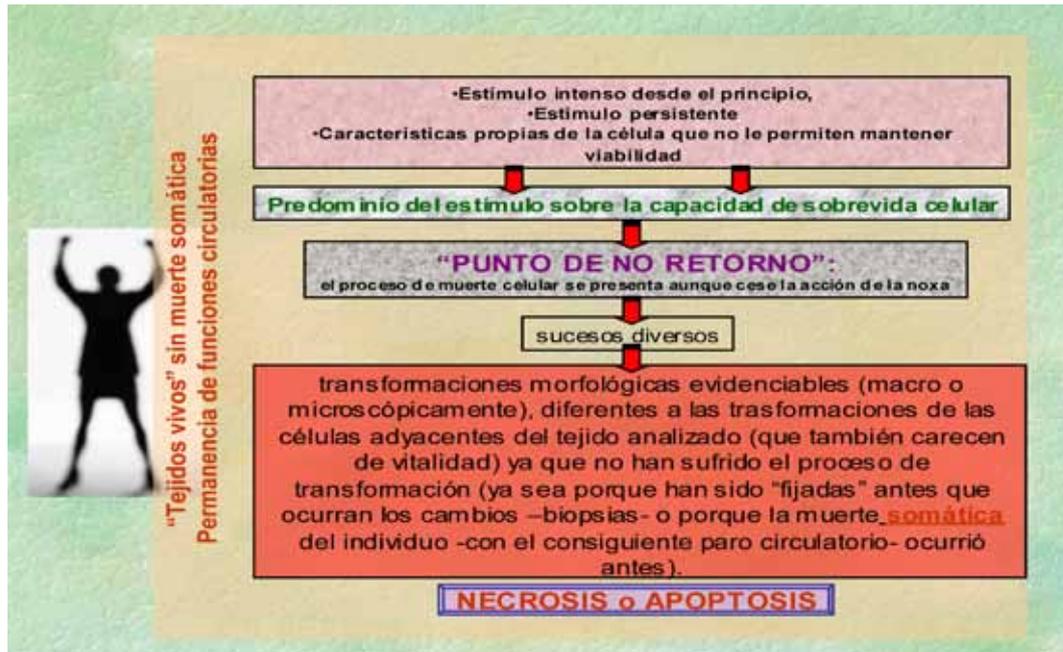
**CONCEPTO:** “Conjunto de cambios morfológicos que se manifiestan ante la pérdida de viabilidad celular” (cuando la pérdida de viabilidad se ha producido antes de la muerte somática del individuo).

Este tipo de lesiones ocurre cuando el estímulo o noxa supera la capacidad de sobrevida celular, ya sea porque es muy intenso desde el principio, porque es muy persistente, o porque las características propias de la célula impiden que esta pueda mantener su viabilidad.

Si una célula, o un grupo de células, sufren alteraciones que superan el “punto” en que se torna imposible recuperar la vitalidad celular aun cuando cese la acción de la noxa (“*punto de no retorno*”) esa célula o grupo celular comienza a sufrir una serie de sucesos que provocarán modificaciones de la morfología celular. Para que estas transformaciones morfológicas puedan hacerse evidentes **macroscópica o microscópicamente es necesario que la perdida de viabilidad haya ocurrido antes de la muerte somática del individuo de tal manera que se mantengan sus funciones circulatorias (al menos hasta tanto hayan ocurrido esas transformaciones. Es decir que, para poder evidenciar esas transformaciones morfológicas, estas células deben perder su vitalidad en el marco de tejidos vivos.** Cuando este tejido lesionado es extraído esas transformaciones permiten diferenciar morfológicamente (con el microscopio óptico) a las células lesionadas del resto de células del tejido las que también carecen de vitalidad pero no han sufrido ese proceso ya sea porque han sido “fijadas” sin que ocurran esos cambios (tejido extraído en vida: biopsias) o porque la muerte somática del individuo (con el consiguiente paro circulatorio) ocurrió antes.

El tiempo necesario para que se evidencien esas transformaciones a través de la microscopía óptica depende de la causa que induce la muerte celular. Técnicas histoquímicas o ultraestructurales permiten evidenciar la muerte celular antes que se evidencie con la microscopía óptica.

Las lesiones irreversibles pueden manifestarse como NECROSIS o como APOPTOSIS



## MORFOLOGÍA DE LAS LESIONES CELULARES IRREVERSIBLES

### Necrosis

CONCEPTO: *nekro-* νεκρον (gr. ‘cadáver’) + *-ōsis* (gr. ‘enfermedad, afección’). Espectro de **cambios morfológicos que siguen a la muerte sincronizada de grupos celulares en el tejido (u organismo) vivo**, que resulta siempre como **consecuencia de un estímulo patológico** (“homicidio celular”).

Este concepto destaca las siguientes ideas:

- La base morfológica del concepto (“*espectro de cambios morfológicos*”) dada por los signos de reconocimiento de la necrosis observables microscópicamente o con el microscopio de luz: Este concepto excluye a aquellas muertes celulares (situaciones irreversibles) en que no se ha producido ese tipo de cambios morfológicos; excluye también a la muerte celular por apoptosis (aunque se produzca por estímulos patológicos) el cual se presentan características morfológicas diferenciadas.
- El carácter patológico de las causas de necrosis es indicativo de una manifestación grave de enfermedad a nivel celular. De esta manera quedan excluidas todas las muertes celulares que no son manifestación de enfermedad tal como la muerte normal por apoptosis en células de tejidos lábiles (sometidos normalmente a un recambio de células, como por ejemplo los eritrocitos, las células epidérmicas, las células de epitelio respiratorio y digestivo, etcétera) o en células de órganos en desarrollo durante sus procesos de remodelación.
- El carácter sincrónico y grupal de muerte celular: Se excluyen así otras formas de muertes celulares individuales asincrónicas como las muertes por apoptosis asociadas a condiciones patológicas.

- La necesidad de que la muerte celular se produzca en el organismo vivo: De esta manera el concepto de necrosis tampoco abarca la muerte celular que ocurre en el organismo muerto, como fenómeno cadavérico. Tampoco comprende la muerte de células separadas del organismo y producida por la acción de líquidos fijadores -además dicha muerte no es manifestación de enfermedad celular- (“*el tejido sumergido en un líquido fijador está muerto pero no necrótico*”)

Nota: *El concepto aquí usado coincide con lo que algunos autores describen bajo el término “necrofanerosis”.*

*Para algunos autores el término “necrosis” comprende las distintas etapas de la muerte celular y del proceso que le sigue. Es decir que incluyen bajo este término a todas las etapas que otros autores discriminan bajo los siguientes términos:*

“necrobiosis”: *proceso celular que media entre el momento en que la célula muere y el momento en que se presenta la necrofanerosis. Durante este periodo la célula no muestra alteraciones a la microscopía corriente, con microscopía electrónica se pueden observar modificaciones como en floculaciones de la matriz de las mitocondrias que indican en la célula muerte inevitable.*

“necrofanerosis”: *signos de muerte celular definidos claramente con microscopía de luz; se presentan, por lo general, no antes de 6 horas de ocurrida la muerte celular y pueden persistir días o semanas e incluso meses.*

“necrolisis”: *proceso de desintegración y disolución de la célula necrótica y que, en ciertas condiciones, se acompaña de infiltración de células polinucleares y remoción de los detritus celulares por macrófagos.*

### PATRONES DE NECROSIS

El aspecto de la necrosis es resultado de

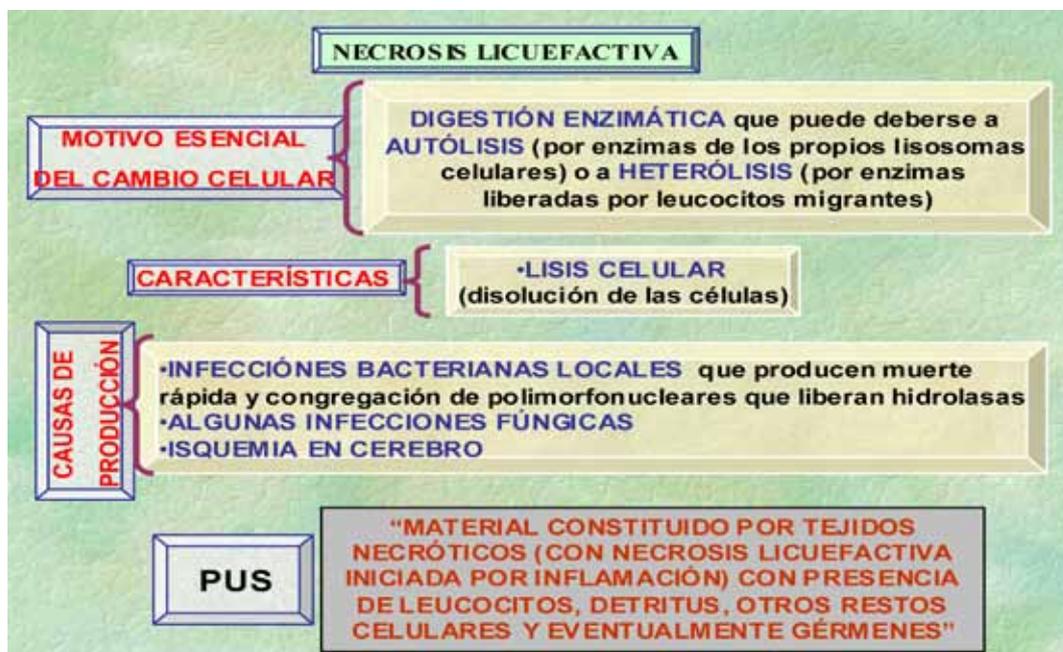
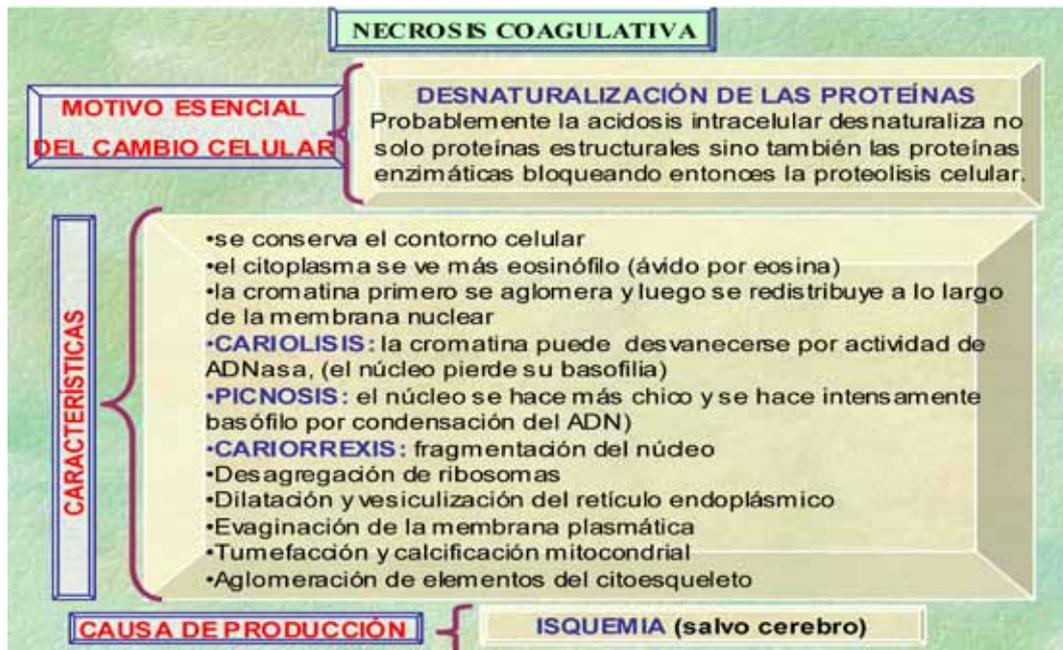
- **La digestión enzimática de la célula**
- **La desnaturalización de las proteínas**

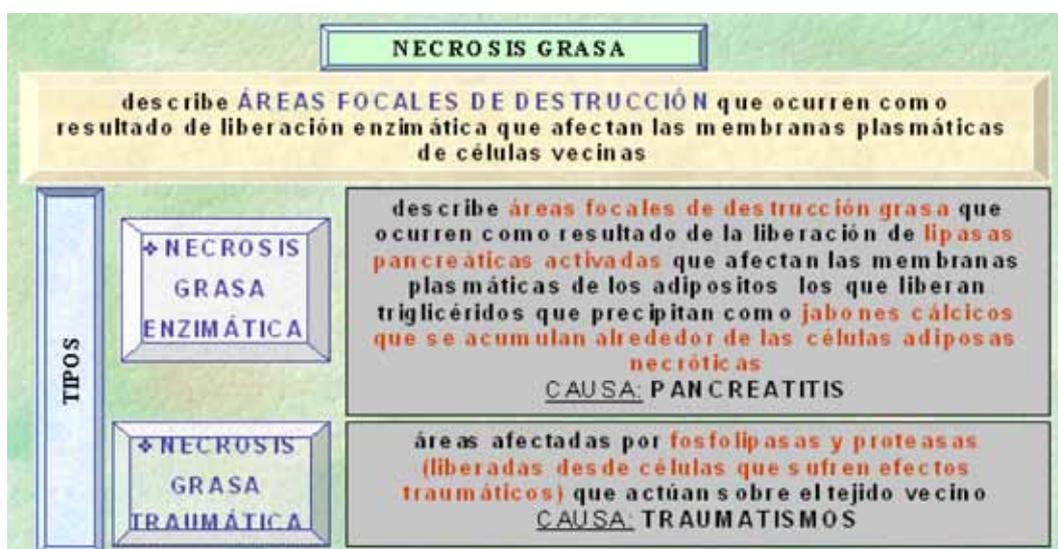
Según el predominio que tenga cada uno de estos procesos se presentan los siguientes patrones morfológicos de necrosis

- **NECROSIS COAGULATIVA**
- **NECROSIS LICUEFACTIVA**
- **NECROSIS GANGRENOSA**
- **NECROSIS CASEOSA**
- **NECROSIS FIBRINOIDE**
- **NECROSIS GRASA**
  - **ENZIMÁTICA**
  - **TRAUMÁTICA**

### CARACTERÍSTICAS DE LOS DISTINTOS PATRONES DE NECROSIS:

En los siguientes cuadros se sintetizan las características más relevantes de los distintos tipos de patrones morfológicos de necrosis,

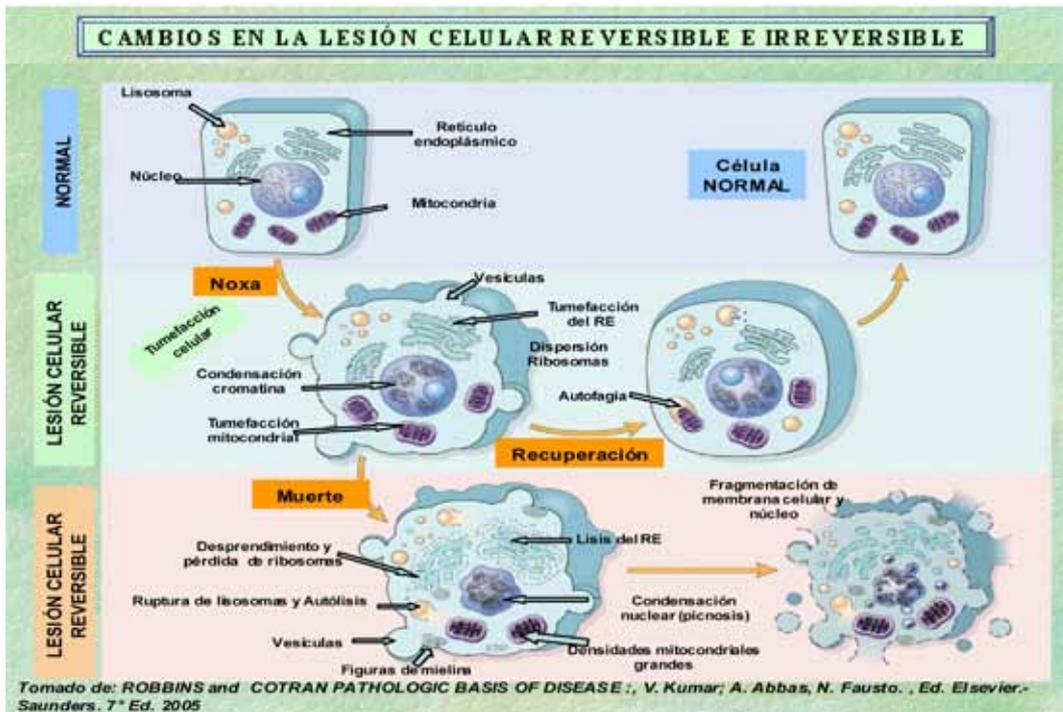


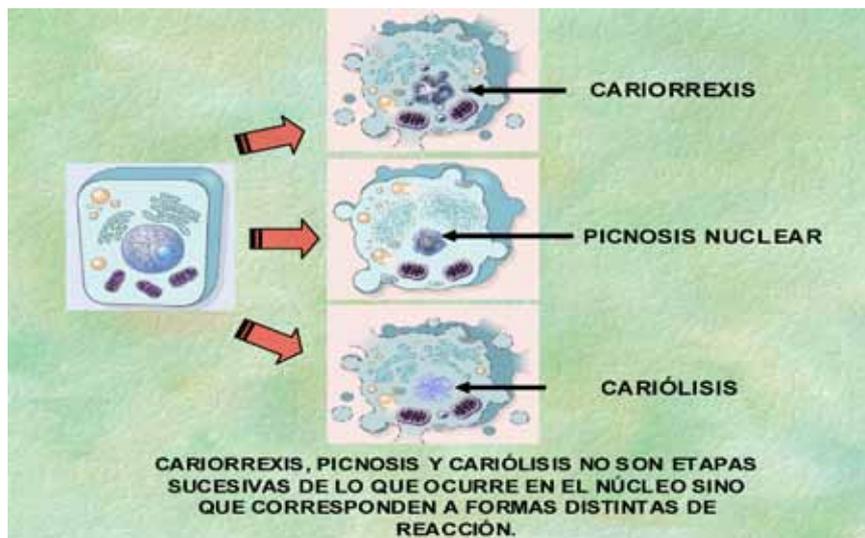
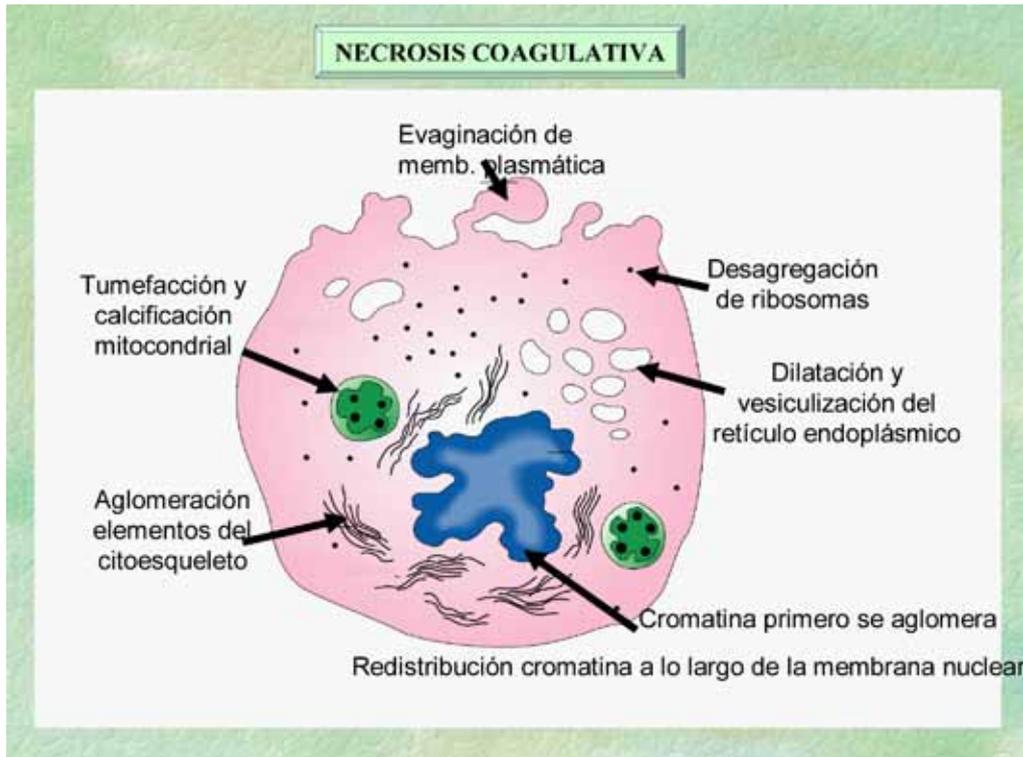


**NECROSIS FIBRINOIDE**

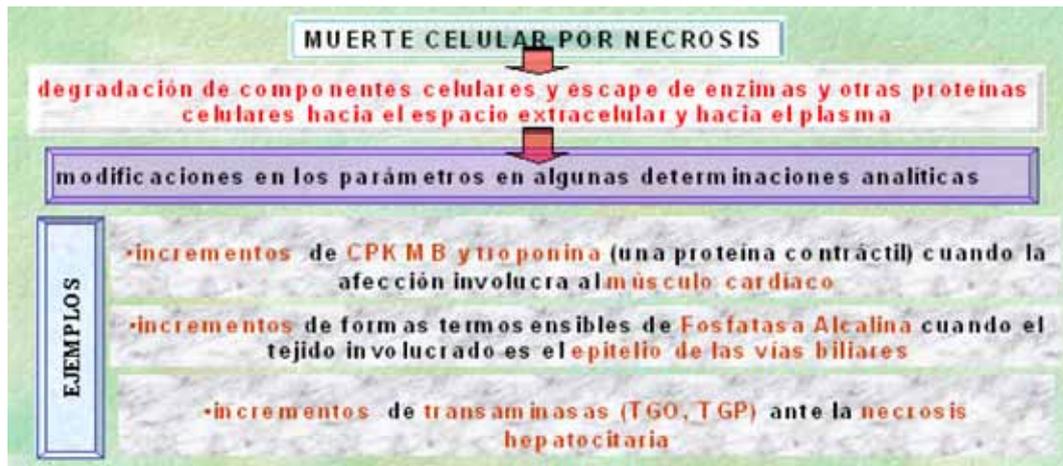
**ALTERACIÓN EN LOS VASOS SANGUÍNEOS DEBIDA A LA ACUMULACIÓN DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS QUE PRESENTAN CARACTERÍSTICAS TINTORIALES EOSINOFÍLICAS**

El **concepto de necrosis** se refiere esencialmente a **células**, la destrucción de la sustancia intercelular en la necrosis es un hecho secundario e inconstante que se observa solo bajo condiciones especiales. En todo caso, no es uniforme la terminología usada para designar la destrucción del material intercelular que puede acompañar a una necrosis (algunos autores hablan por ejemplo de “*necrosis de fibras colágenas*”).





Tras la muerte celular por necrosis los componentes celulares se degradan y se produce un escape de enzimas y otras proteínas celulares hacia el espacio extracelular y hacia el plasma. Este tipo de sucesos puede modificar el contenido de estos elementos en plasma de tal manera que se producen modificaciones al ser determinados analíticamente. Como ejemplo de estas situaciones pueden citarse: el incremento plasmático de CPK MB y de troponina (una proteína contráctil) cuando la afección involucra al músculo cardíaco; el incremento de transaminasas (TGO, TGP) ante la necrosis hepatocitaria.



## Apoptosis

### CONCEPTO:

Del griego από ἀπό (gr. ‘a partir de’, ‘lejos de’, ‘sin’) + πτῶ- πτωσις (gr. ‘caída’) + -sis (gr.) **“caída y alejamiento”** (como las hojas de un árbol). “Es un **tipo de manifestación morfológica de muerte celular**, cuyas **causas** (que pueden ser **patológicas o fisiológicas**) inician una **vía de muerte celular programada genéticamente** (muerte celular inducida por un programa genético) que (a diferencia de la necrosis) **afecta a células aisladas (individuales) o a pequeñas agrupaciones celulares”**.

En ella se induce la expresión de un aparato genético de la célula preparado para producir su propia muerte: **“suicidio celular”**.

Su manifestación es un tipo especial de **necrosis coagulativa**.

En el proceso de apoptosis la membrana celular permanece intacta aunque su estructura se altera de tal manera que la célula puede rápidamente ser fagocitada antes que su contenido se escape. Por ello **no se generan estímulos para la respuesta inflamatoria**.

### CAUSAS:

Una misma noxa puede, en distintas circunstancias, producir necrosis o apoptosis. Así, las concentraciones de ATP de una célula (necesario para la condensación de la cromatina) pueden condicionar el desarrollo de necrosis o de apoptosis. Si la célula tiene daño severo de la membrana plasmática con niveles muy bajos de ATP se producirá necrosis, en tanto que con concentraciones más altas de ATP será posible la activación de los mecanismos de apoptosis.

El mecanismo de apoptosis es el responsable de:

- *la destrucción programada de células durante la embriogénesis*
- *la muerte de células inmunitarias (ej la desaparición de células T autorreactivas durante la maduración, o de células T luego de depleción de citocinas).*
- *la involución hormonodependiente en el adulto (ej la destrucción de*

*células endometriales en la menstruación; la atresia folicular del ovario en la menopausia, la regresión de la mama en el destete, o de la próstata luego de la castración ).*

- *la delección celular durante la proliferación de poblaciones celulares (como en el epitelio intestinal o en masas tumorales en crecimiento).*
- *la muerte de células que han cumplido su propósito (como la muerte de los neutrófilos en la inflamación).*
- *la muerte celular inducida por linfocitos T citotóxicos (sirve para eliminar células infectadas por virus o células neoplásicas).*
- *la atrofia (pseudatrofia) de órganos con conductos obstruidos*
- *la lesión celular en ciertas infecciones virales (ej hepatitis).*
- *la muerte de células genéticamente dañadas o cuando estímulos nocivos leves (calor, radiación, fármacos) dañan el ADN activando las vías del suicidio celular (por ej la proteína supresora de tumores TP 53)*

**CARACTERÍSTICAS:** La apoptosis se caracteriza por: **constricción celular, condensación de la cromática contra la membrana nuclear, formación de vesículas en el citoplasma, se forman yemas citoplasmáticas que se separan del cuerpo celular (“cayendo como las hojas de un árbol”) formando cuerpos apoptóticos (formadas por citosol y organelas rodeados de membrana) , fagocitosis de las células ó de los cuerpos apoptóticos por parte de células epiteliales y fagocitos mononucleares adyacentes.**

Como se verá mas adelante la apoptosis se produce por la **activación de varios miembros de una familia de proteasas denominadas caspasas**; esta activación desencadena la **escisión de muchas proteínas celulares**, la ruptura del armazón nuclear y del citoesqueleto y **activa enzimas que degradan el DNA nuclear fragmentándolo de una forma característica (escisión internucleosomal, que permite su reconocimiento mediante electroforesis y por técnicas citoquímicas)**

Durante la apoptosis, la membrana celular y la de los cuerpos apoptoticos expresan en su superficie sustancias como la fosfatidilserina y la trombospondina que actúan como marcadores que permiten la opzonización y unión para la fagocitosis. Esta fagocitosis ocurre luego de una precoz liberación de factores solubles que reclutan fagocitos. La eliminación rápida de estos elementos antes de que se liberen contenidos celulares impide el desarrollo de un proceso inflamatorio por lo que **la muerte por apoptosis (a diferencia de la muerte por necrosis) no induce respuesta inflamatoria.**

**MECANISMO DE PRODUCCIÓN:** La apoptosis se produce a través de un mecanismo que implica la activación de una cascada de enzimas denominadas caspasas (proteínas con cisteína en su sitio activo, capaces de escindir residuos de ácido aspártico).

Consta de las siguientes fases:

- **Fase iniciación o de activación de las caspasas**

La iniciación puede ocurrir por señales procedentes de 2 vías distintas:

- a. **Vía extrínseca:** Iniciada por los **receptores de muerte de la superficie**

**celular**; estos son miembros de la familia del receptor del Factor de Necrosis Tumoral (entre ellos el receptor de TNF tipo I y el receptor Fas -o CD95-). La activación de estos receptores actúan induciendo la **activación de la caspasa 8 (10 en el ser humano)** la que desencadena una cascada de activación de enzimas que median la fase de ejecución. Este tipo de iniciación de la apoptosis se observa cuando células del sistema inmunitario inducen la producción del ligando de Fas (FasL) a objeto de eliminar linfocitos que reconocen autoantígenos. También se observa cuando es liberado TNF en los procesos inflamatorios.

La vía extrínseca es inhibida por una proteína (FLIP) la cual puede ser producida por algunas células y por virus (los que de esa forma logan impedir la apoptosis de la célula que infectan).

- b. **Vía Intrínseca o mitocondrial**: Iniciada por una **alteración en la permeabilidad mitocondrial** (no por la activación de receptores superficiales de muerte celular). Esta permeabilidad está regulada por moléculas de la membrana mitocondrial de la familia Bcl, algunas de ellas proapoptóticas (como Bak; Bax y Bim) y otras antiapoptóticas (como otras moléculas de la familia Bcl-2). La modificación de la relación de equilibrio entre estos tipos de moléculas a favor de la apoptosis permite el escape al exterior de la mitocondria de moléculas (como citocromo c) que inducen la activación de **caspasa 9** que desencadena la fase de ejecución. Como ejemplo de este tipo de iniciación se puede nombrar la apoptosis que ocurre por la privación de hormonas (en células sensibles) o la privación de citocinas (en linfocitos) o de factores de crecimiento nervioso (en neuronas) hechos que inducen un aumento de factores proapoptóticos de la familia Bcl.

La proteína producto del gen supresor tumoral *p53* (además de detener el ciclo celular en fase G1 cuando el DNA está dañado) estimula la producción de factores proapoptóticos como Bax y Bac. Sus defectos impiden la apoptosis de células con ADN dañado.

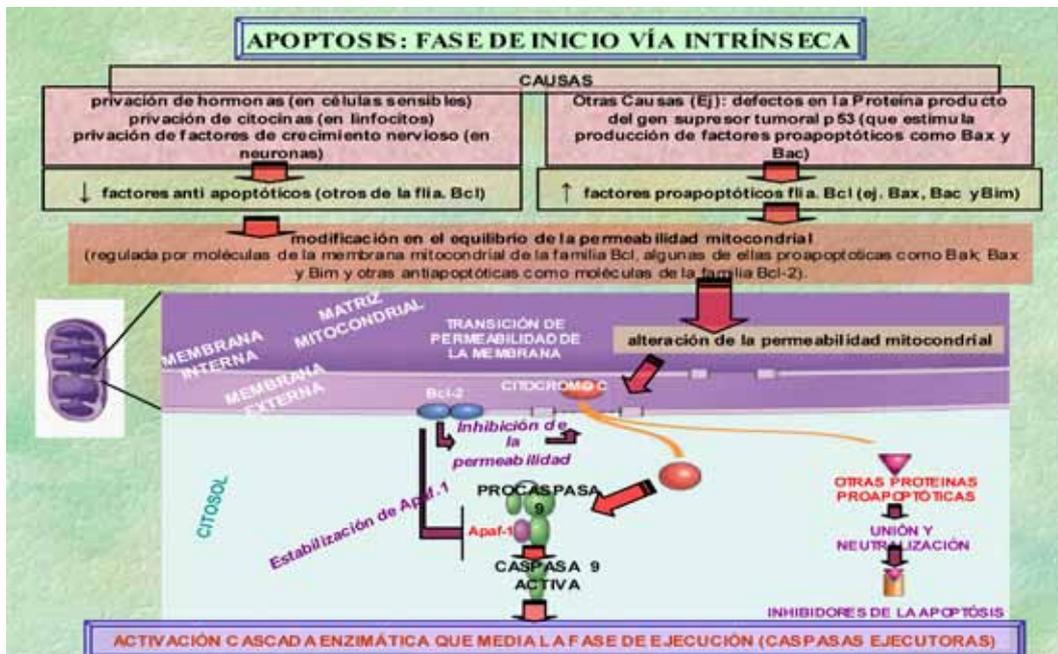
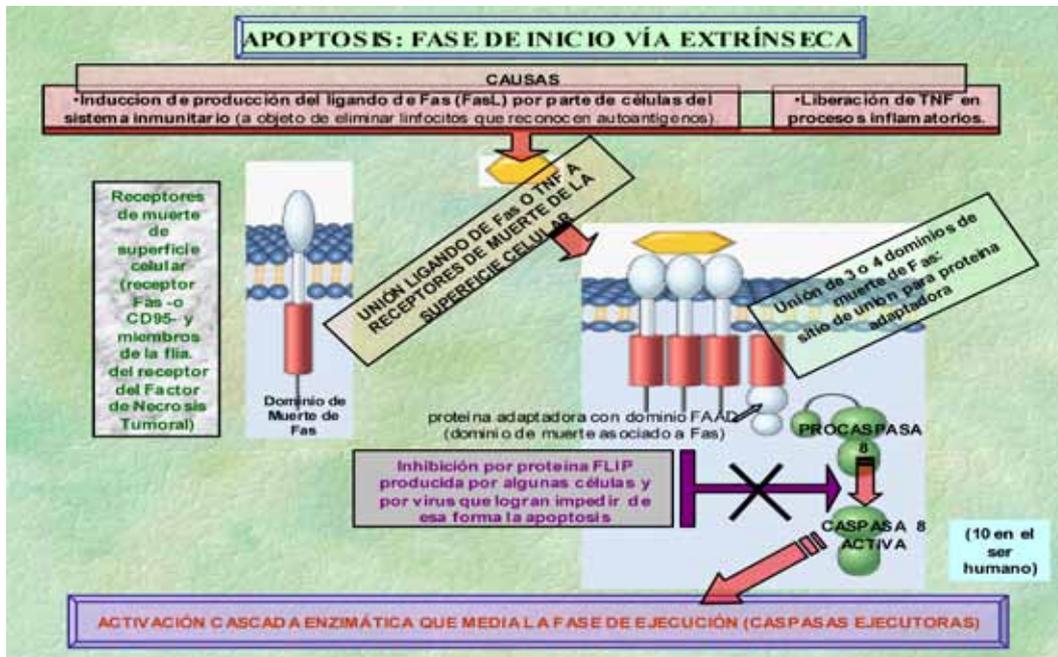
Existirían también vías intrínsecas que no se inician en la mitocondria.

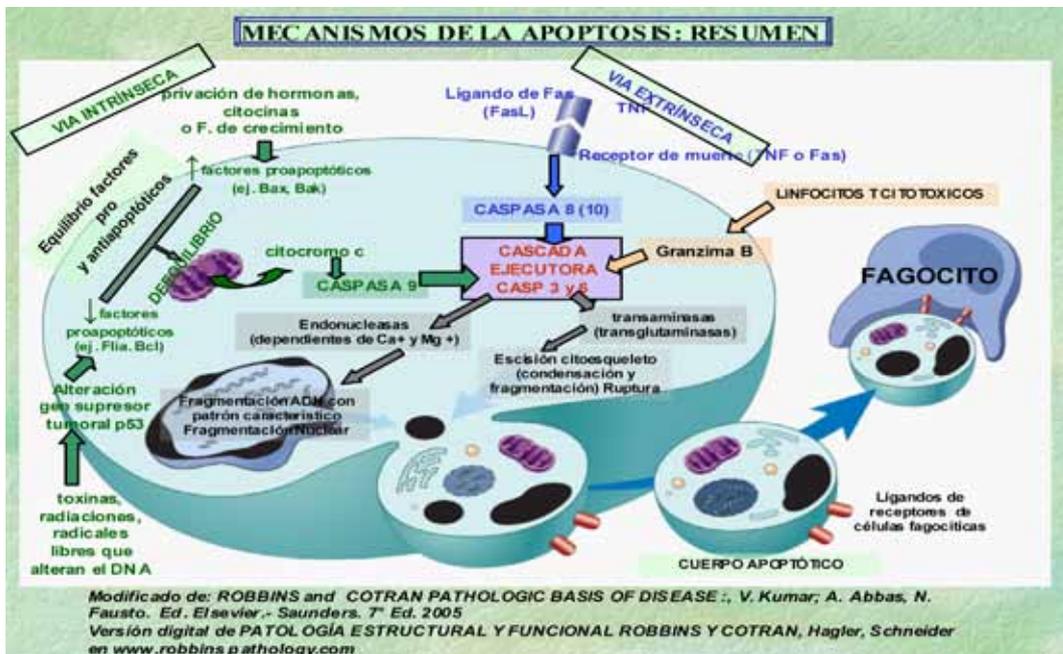
- **Fase de ejecución**

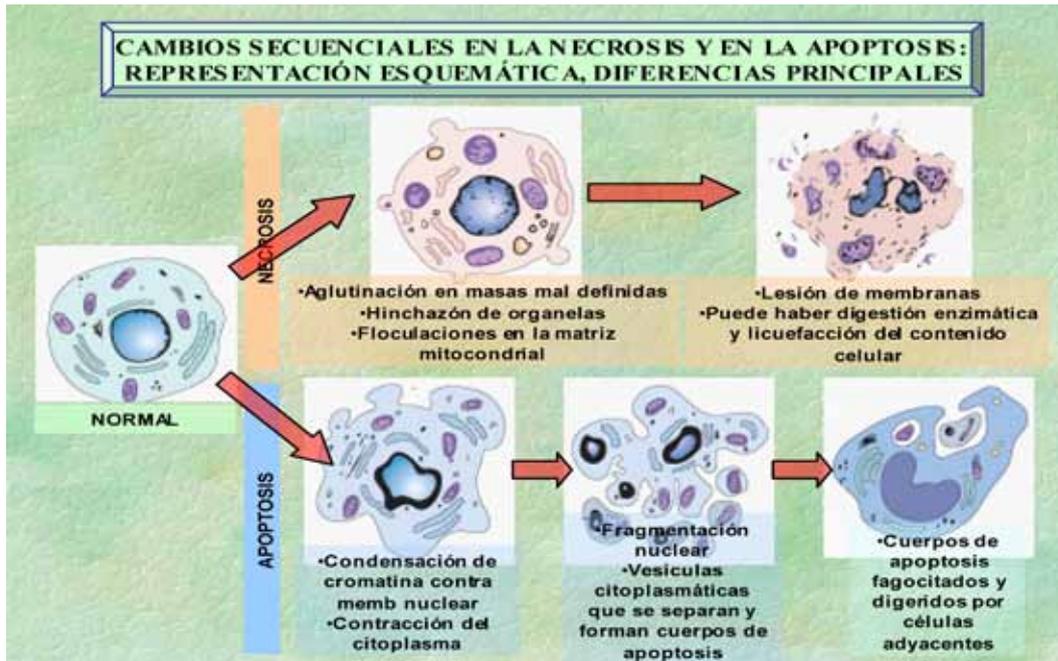
Implica el efecto de las caspasas para producir la muerte celular: La activación de caspasa 8 o 9 produce una **cascada de activaciones** en las que sobresalen la activación de **caspasas 3 y 6**. Estas activaciones **escinden al citoesqueleto celular (rompiéndolo) y a proteínas de la matriz nuclear (fragmentando el núcleo)**

- **Fase de eliminación de las células muertas**

Finalmente durante la apoptosis, la membrana celular y la de los cuerpos apoptóticos expresa en su superficie sustancias como fosfatidilserina y trombospondina que permiten la opzonización y reconocimiento de estos cuerpos por parte de células adyacentes (células epiteliales y macrófagos) para su fagocitosis, sin mediar mecanismos inflamatorios, en un proceso que algunos autores reconocen como **FASE DE ELIMINACIÓN DE LAS CÉLULAS MUERTAS**.







Como se ha visto el desarrollo de la apoptosis activa enzimas que degradan el DNA nuclear fragmentándolo de una forma característica (escisión internucleosomal). Esta fragmentación característica permite su reconocimiento mediante electroforesis. La actividad de la endonucleasa permite la detección de la apoptosis por técnicas citoquímicas que reconocen roturas de la doble cadena de ADN.

La apoptosis puede también reconocerse a través de métodos como microscopia óptica, métodos histoquímicas, citometría de flujo, etc. Se ha conocido la presencia morfológica de apoptosis en diversos órganos bajo nombres como: **cuerpos de Councilman** (hígado), **cuerpos cariolióticos** (criptas intestinales), **cuerpos tingibles** (ganglio linfático), **cuerpos de Civatte** (piel), **cuerpos hematoxilínicos** (varios)

La muerte por apoptosis no permite la salida de grandes cantidades de enzimas u otras proteínas intracelulares hacia el espacio extracelular, además (como ya se explicó), la fagocitosis es rápida, impidiendo el desarrollo de una respuesta inflamatoria importante. Por tal motivo (a diferencia de la necrosis) los parámetros analíticos de concentración en plasma de enzimas o proteínas intracelulares no mostrarán modificaciones significativas; tampoco se harán evidentes signos correspondientes a un proceso inflamatorio.

### Diferencias entre apoptosis y necrosis

El siguiente cuadro pone de manifiesto las diferencias entre las dos lesiones irreversibles estudiadas: necrosis y apoptosis.

DIFERENCIAS ENTRE APOPTOSIS Y NECROSIS		
CARACTERÍSTICA DIFERENCIAL	APOPTOSIS	NECROSIS
Estímulo	FISIOLÓGICO O PATOLÓGICO	SIEMPRE PATOLÓGICO
Tejido afectado	CÉLULAS AISLADAS	GRUPOS DE CÉLULAS
Tiempo	ASINCRÓNICA	SINCRÓNICA
Expresión o regresión de genes	PRESENTE	AUSENTE
Liberación de moléculas proinflamatorias	AUSENTE	PRESENTE
Aflujo de polimorfonucleares	AUSENTE	PRESENTE
Liberación de enzimas lisosómicas	AUSENTE	PRESENTE
Cicatrización	AUSENTE	PRESENTE
Fagocitosis por otras células	PRESENTE	AUSENTE
Energía	DEPENDIENTE	INDEPENDIENTE
Inhibición síntesis de RNA (reprime, induce)	PRESENTE	AUSENTE
Citoplasma	CONDENSACIÓN CUERPOS APOPTÓTICOS	TUMEFACCIÓN DISOLUCIÓN
Integridad de la membrana plasmática	PRESENTE	AUSENTE
Núcleo	MARGINACIÓN DE LA CROMATINA CARIORREXIS	CARIOLISIS
Cromatina	ACUMULACIÓN EN MASAS DENSAS UNIFORMES	ACUMULACIÓN NO BIEN DEFINIDA
Fragmentación ADN	INTERNUCLEOSÓMICA	AL AZAR
Organelas	TUMEFACCIÓN TARDÍA	TUMEFACCIÓN TEMPRANA

## MECANISMOS GENERALES DE LESIÓN CELULAR

### Consideraciones generales

- Desde el punto de vista de la bioquímica ultraestructural los sistemas celulares más vulnerables son:
  - las **membranas** (de ellas depende la homeostasis iónica y osmótica);
  - la **respiración aeróbica** (de ella dependen la fosforilación oxidativa y la producción de ATP);
  - la **síntesis proteica**;
  - el **aparato genético**
- Debido a la estrecha relación de los elementos estructurales y bioquímicos **cualquiera sea el punto atacado inicialmente se producen efectos en los otros puntos.**
- Los cambios **morfológicos solo se hacen evidentes después de la alteración de los sistemas bioquímicos críticos** del interior de la célula.
- La **reacción celular depende**
  - del **tipo, tiempo y gravedad de la agresión.**
  - de características propias de la célula (de su **estado nutricional, hormonal y metabólico**; de la **capacidad de adaptabilidad celular**; del **tipo celular y de su constitución genética**)

### Elementos bioquímicos frecuentemente alterados (independientes del agente) que median en la lesión celular

Los elementos o sistemas bioquímicos que con mayor frecuencia se alteran en el

desarrollo de la lesión celular son:

- el oxígeno y radicales libres derivados
- la depleción de ATP
- defectos en la permeabilidad de la membrana celular y/o mitocondrial
- el calcio intracelular y la pérdida de la homeostasis del calcio.



### Causas más comunes de lesión celular

- isquemia/ hipoxia
- lesión inducida por radicales libres
- lesiones tóxicas
- lesión vírica
- lesión bacteriana

### Mecanismo de la lesión isquémica e hipóxica

La descripción del efecto de la reducción de aporte de oxígeno a la célula hace necesario aclarar las diferencias entre el concepto (y las consecuencias) de isquemia y el concepto de hipoxia

**ISQUEMIA:** “**INTERRUPCIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO**”. Implica riego sanguíneo disminuido (ya sea por obstrucción arterial o venosa como por disminución de la Tensión arterial)

**HIPOXIA:** “**DISMINUCIÓN DEL CONTENIDO DE OXÍGENO**”. Se refiere a cualquier estado de disponibilidad reducida de oxígeno (como por ejemplo en la reducción de saturación de la hemoglobina).

En la hipoxia de origen no isquémico la célula mantiene el aporte de sustratos para la glucólisis por lo que es capaz de generar cierto nivel de energía por glucólisis anaeróbica. En la isquemia, además de la afectación en el aporte de oxígeno, se ve afectado el aporte de otros sustratos dificultándose incluso la glucólisis anaeróbica y la eliminación de metabolitos (cuya acumulación inhibe la glucólisis); de esta manera la lesión hística se produce más rápidamente

#### *CAUSAS:*

- **Disminución del flujo arterial** Ej. Trombosis, arterioesclerosis
- **Disminución de la oxigenación sanguínea** Ej. Causas cardio-respiratorias diversas.
- **Disminución de la capacidad transportadora de oxígeno** Ej anemias, intoxicaciones por monóxido de carbono

#### ***PATOGENIA DE LA LESIÓN ISQUÉMICA/HIPÓXICA***

La disponibilidad reducida de oxígeno desencadena una secuencia de sucesos que comienza con una alteración de la fosforilación oxidativa y por lo tanto de la producción de ATP mitocondrial. El déficit de ATP origina fallos en las bombas ATP dependientes de la membrana celular (con ingreso de agua, sodio y calcio al citosol) e inducción de la glucólisis anaeróbica (con el consiguiente acúmulo de ácido láctico intracelular y disminución del pH). El acúmulo de agua afecta la producción proteica ribosomal lo que, en combinación con la disminución del pH celular, alteran la actividad enzimática celular. Estas alteraciones funcionales se manifiestan morfológicamente con las características propias de las tumefacciones hídricas (lesión reversible con aumento del volumen celular, evaginaciones de la membrana celular, pérdida de microvellosidades)

Si en esta etapa se reestablece el aporte de oxígeno la célula puede retornar a su normalidad estructural y funcional (**lesión reversible**).

La persistencia del déficit en el aporte de oxígeno produce una continuidad de acontecimientos que colocan a la célula en un “**punto de no retorno**” (límite fronterizo a partir del cual la viabilidad celular se pierde indefectiblemente) dando lugar a la **lesión irreversible**.

La evolución patogénica de la hipoxia en la célula involucra:

- **lesiones mitocondriales** en las que se producen canales de alta conductibilidad en la membrana mitocondrial interna (que es inicialmente reversible pero si el estímulo permanece se transforma en irreversible) con modificación del potencial de membrana impidiendo la fosforilación oxidativa, salida del citocromo c al citosol con posible activación de la apoptosis.
- **aumento de calcio en el citosol** (por ingreso desde el espacio extracelular a través de la membrana celular dañada y por liberación de los depósitos mitocondriales), este incremento de calcio citosólico induce activación de ATP-asas, de proteasas, de endonucleasas y de fosfolipasas, aglutinación de la cromatina, con detención de las vías homeostáticas esenciales por déficit de ATP
- **acumulación de radicales libres** cuyos efectos se enumeran mas adelante.

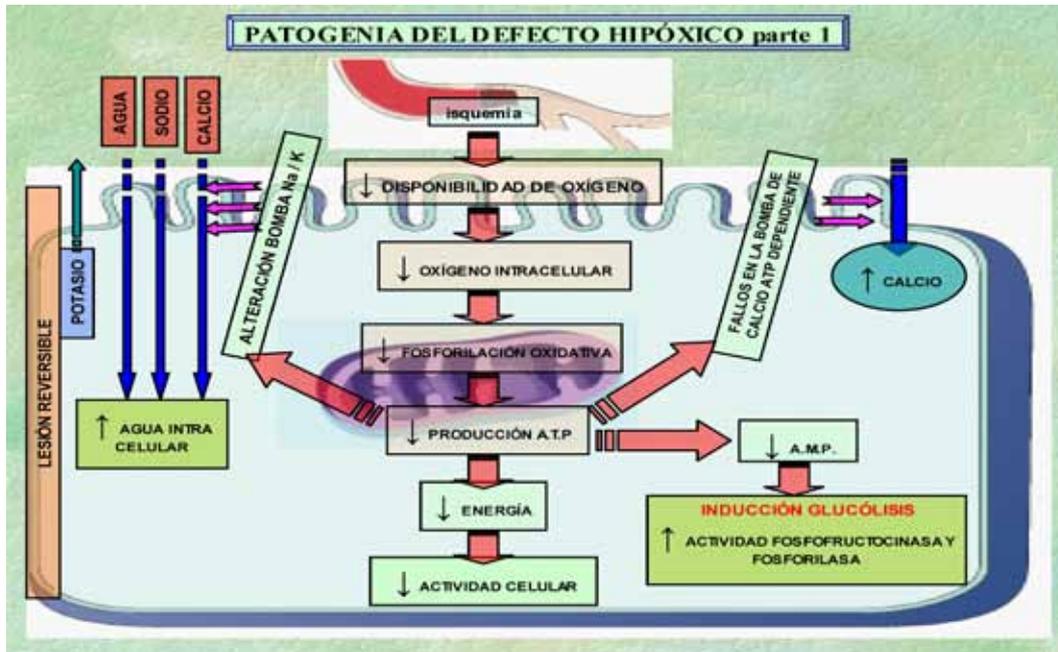
Sin embargo el momento exacto del punto de no retorno a partir del cual la célula entra indefectiblemente en una lesión irreversible no se conoce con exactitud.

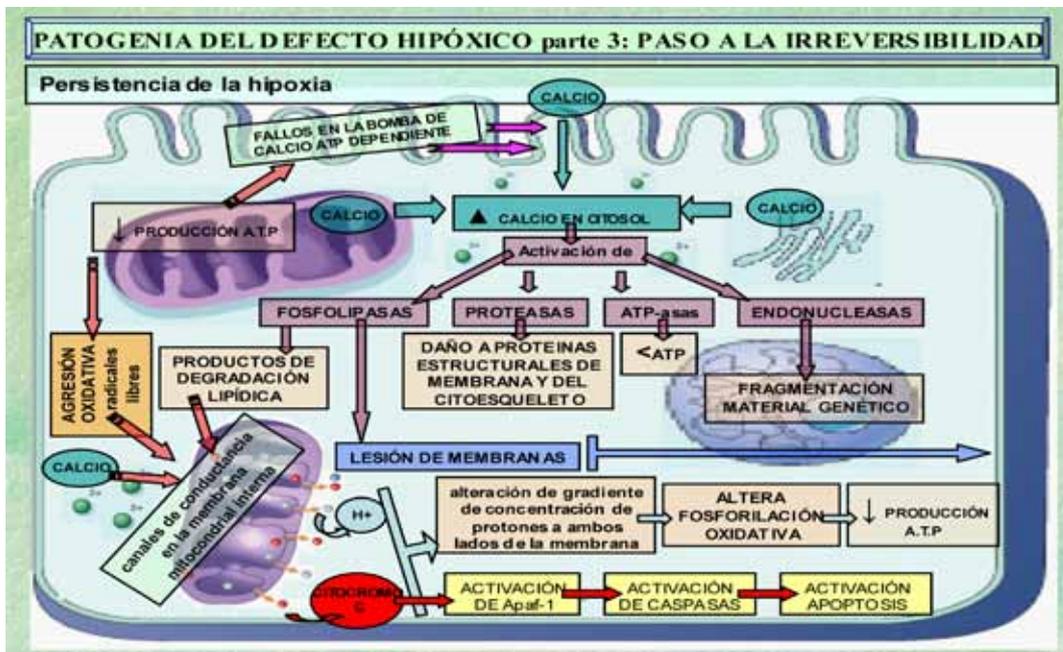
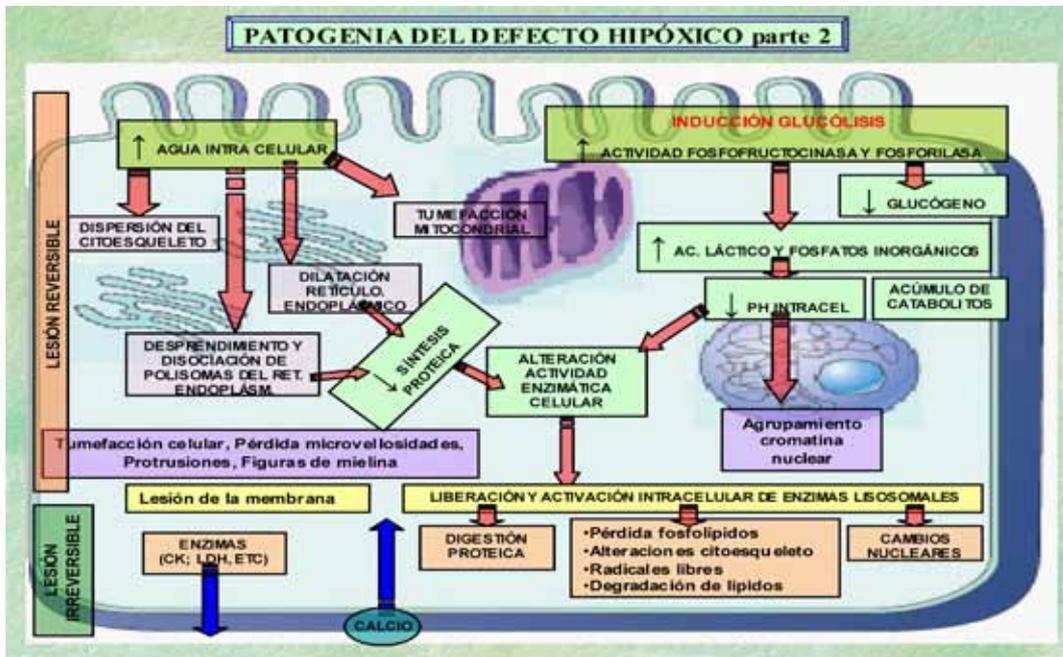
Los fenómenos que caracterizan consistentemente la irreversibilidad de la lesión son:

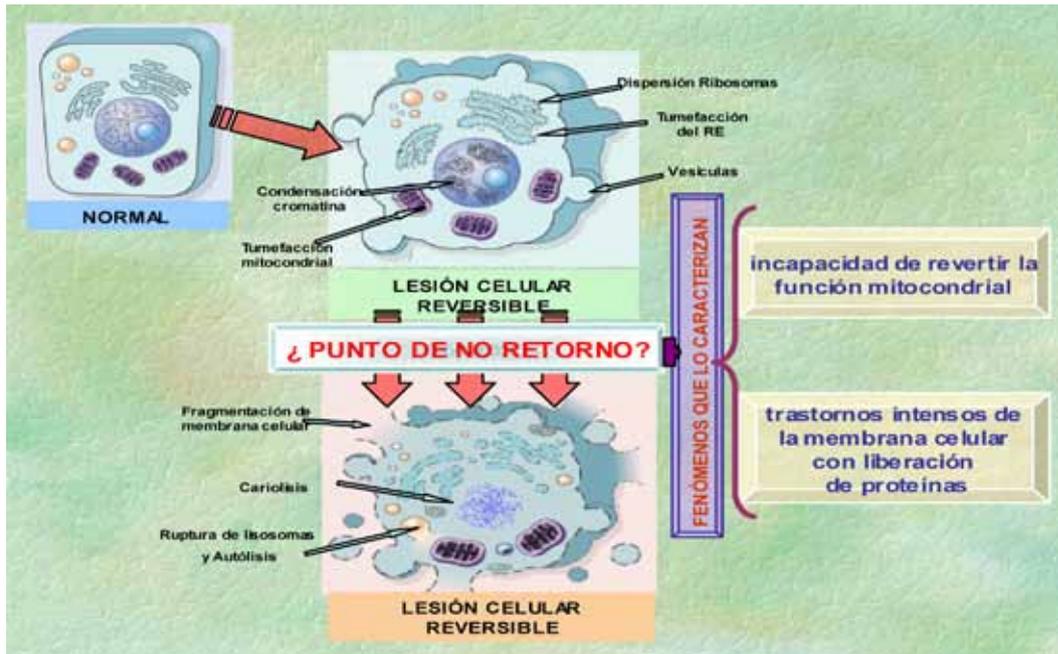
- la **incapacidad de revertir la función mitocondrial** (aunque desaparezca la noxa)
- los **trastornos intensos de la membrana celular** cuyo resultado final es la liberación de proteínas

La muerte celular por agresión hipóxica se produce fundamentalmente por necrosis pero también intervienen procesos de apoptosis (quizás por liberación de moléculas proapoptóticas desde la mitocondria)

La patogenia de estos sucesos generados por hipoxia se esquematizan en los siguientes gráficos:







### Mecanismo de la lesión por radicales libres

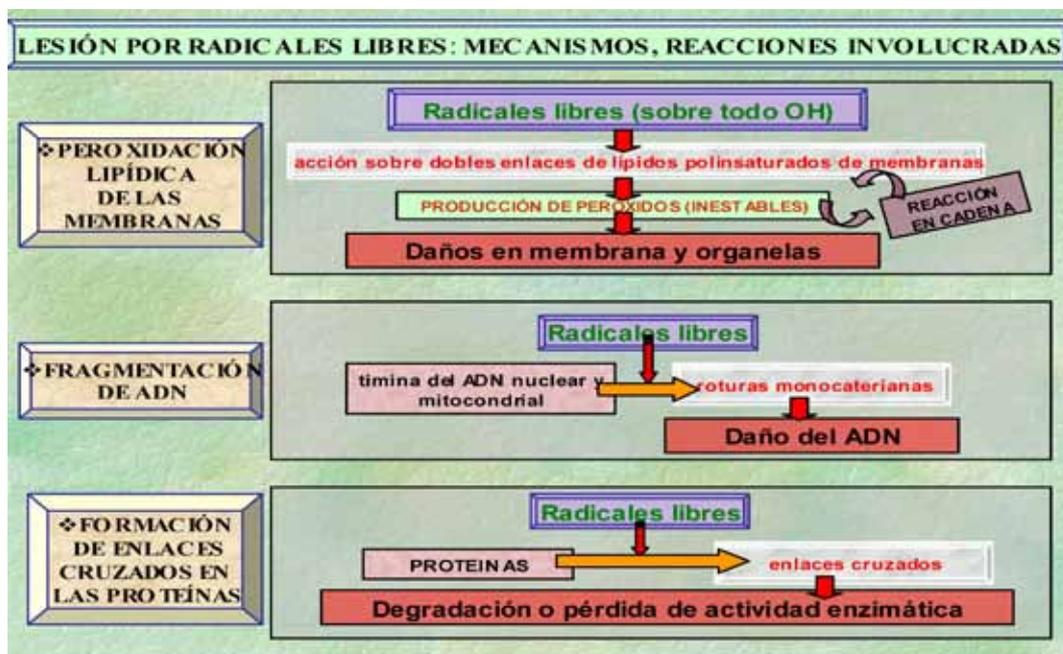
Los radicales libres son elementos químicos con un único electrón desemparejado en una órbita externa, son muy inestables y reaccionan rápidamente con otras sustancias (proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos). Tienen la capacidad de convertir a otras moléculas en otros radicales libres. Intervienen en la lesión celular, en el envejecimiento celular, en la muerte microbiana, en la lesión inflamatoria y en la muerte de células tumorales por macrófagos.

Se generan por:

- **Reacciones de oxidación reducción (redox) en procesos metabólicos normales como la respiración normal** durante la cual se forman **radicales anión superóxido ( $O_2^-$ )**, **peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ )** y **radicales aniones hidróxilo (OH.)** o por actividad de **oxidases intracelulares** (la xantina oxidasa genera  $O_2^-$ ),
- **Leucocitos en inflamación**, (utilizando NADPH oxidasa).
- Los **metales de transición** como hierro y cobre aceptan o donan electrones durante reacciones intracelulares reactivas y reaccionan formando OH como en la **Reacción de Fenton:  $Fe^{++} + H_2O_2 = Fe^{+++} + (OH.) + (OH-)$**
- **Radiaciones ionizantes** (luz UV, rayos X) que pueden hidrolizar el agua en **radicales hidróxilo (HO.) e hidrógeno**
- Metabolismo enzimático de químicos exógenos como el **tetracloruro de carbono ( $CCl_4$ )** que puede generar  $CCl_3$
- El **óxido nítrico (NO)**, generado por el endotelio, macrófagos, neuronas, etc. puede actuar como radical libre y, también, ser convertido en anión peroxinitrito ( $ONOO^-$ ),  $NO_2$  y  $NO_3^-$ .

Estos radicales libres producen **lesión celular involucrando las siguientes reacciones:**

- **peroxidación lipídica de las membranas:** Radicales libres derivados del oxígeno atacan los dobles enlaces de los lípidos poliinsaturados de la membrana **produciendo peróxidos (que son inestables) generando una reacción en cadena que produce daños en la membrana, en las organelas y en la célula**
- **fragmentación de ADN:** Los radicales libres actúan sobre la timina del ADN nuclear y mitocondrial produciendo roturas monocatenarias
- **formación de enlaces cruzados en las proteínas:** Los radicales libres favorecen la formación de enlaces cruzados de las proteínas con lo que aumenta su degradación o se pierde la actividad enzimática.

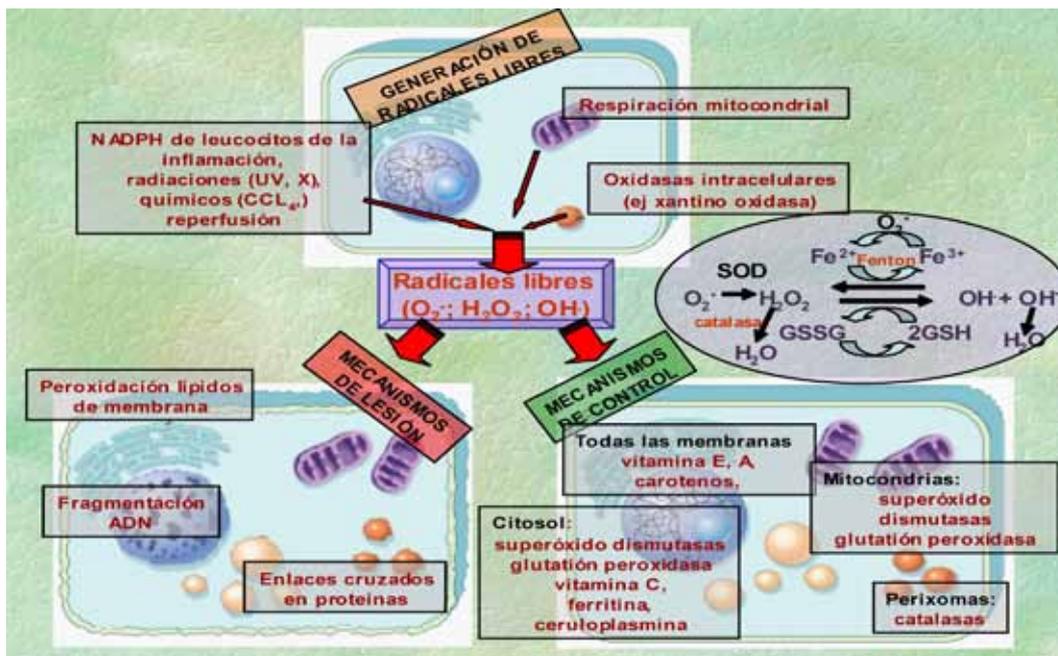
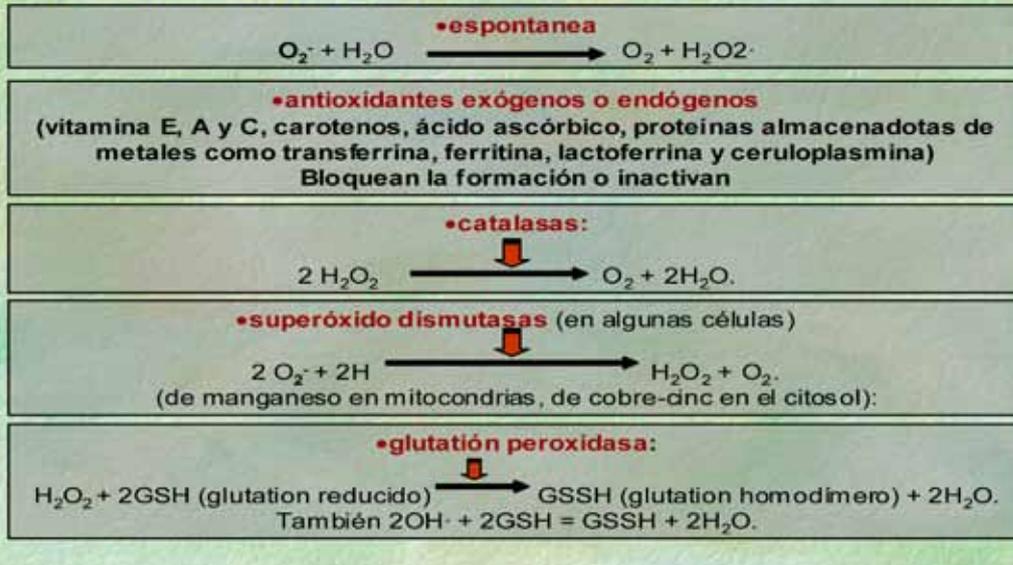


Los radicales libres normalmente **son inactivados por** varios procesos:

- por la acción de la **superóxido dismutasas** (presentes en distintas células, de manganeso en mitocondrias, de cobre-cinc en el citosol). Catalizan la reacción  $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ .
- por la acción de la **glutación peroxidasa** Catalizan la fragmentación de radicales libres.
- $H_2O_2 + 2GSH$  (glutacion reducido)  $\rightarrow$  **GSSH** (glutacion homodímero) +  $2H_2O$ .
- O también  $2OH + 2GSH \rightarrow GSSH + 2H_2O$ .
- por la acción de **catalasas** (presentes en perixomas) : realizan la reacción  $2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$ .
- por la acción de **antioxidantes exógenos o endógenos** (vitamina E, A y C, carotenos, ácido ascórbico, proteínas almacenadoras de metales como transferrina, ferritina, lactoferrina y ceruloplasmina) que actúan bloqueando la formación de radicales libres o inactivandolos.

## CONTROL DE LA LESIÓN POR RADICALES LIBRES

Las formas reactivas del oxígeno son inactivadas por acción de:



### Mecanismo de la lesión por reperfusión

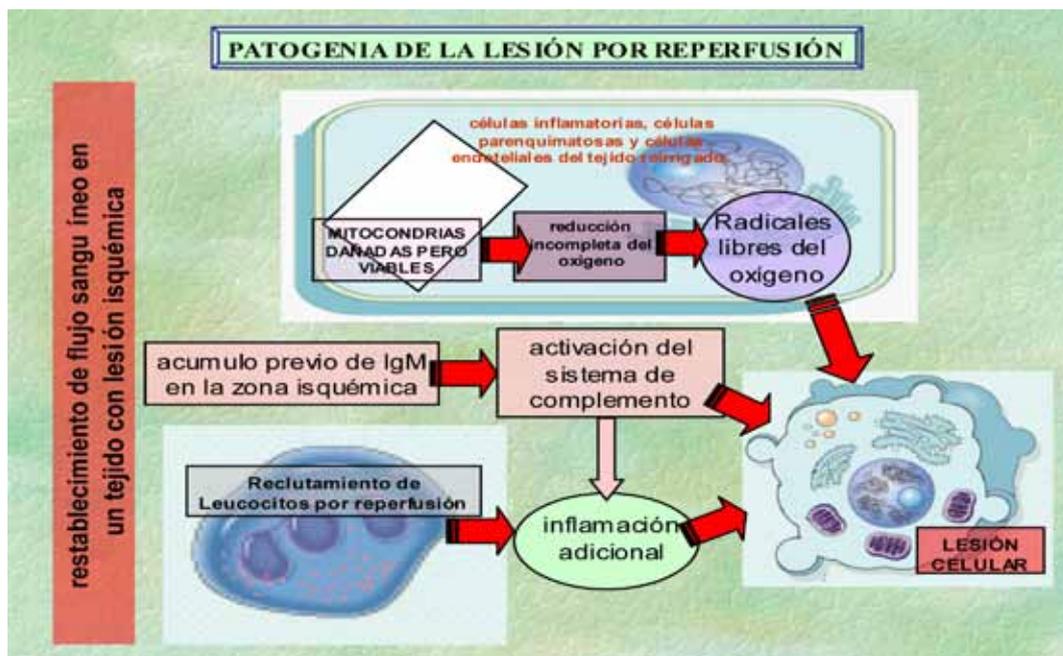
El restablecimiento de flujo sanguíneo en un tejido que ha sufrido lesión isquémica puede provocar un empeoramiento del daño en células que aún no han sufrido lesiones irreversibles.

El empeoramiento se debe a:

- Liberación de radicales libres por parte de células inflamatorias que llegan al sitio de lesión, células parenquimatosas y células endoteliales del tejido

reirrigado. Las mitocondrias dañadas pero viables no reducen completamente el oxígeno por lo que incrementan la producción de radicales libres del oxígeno

- Reclutamiento de leucocitos en el tejido reperfundido con desencadenamiento de inflamación adicional que induce lesión
- Activación del sistema de complemento en la zona reperfundida producto de un acumulo previo de IgM en la zona isquémica. Esta activación produce lesión celular e induce inflamación adicional



### Mecanismo de la lesión por sustancias químicas

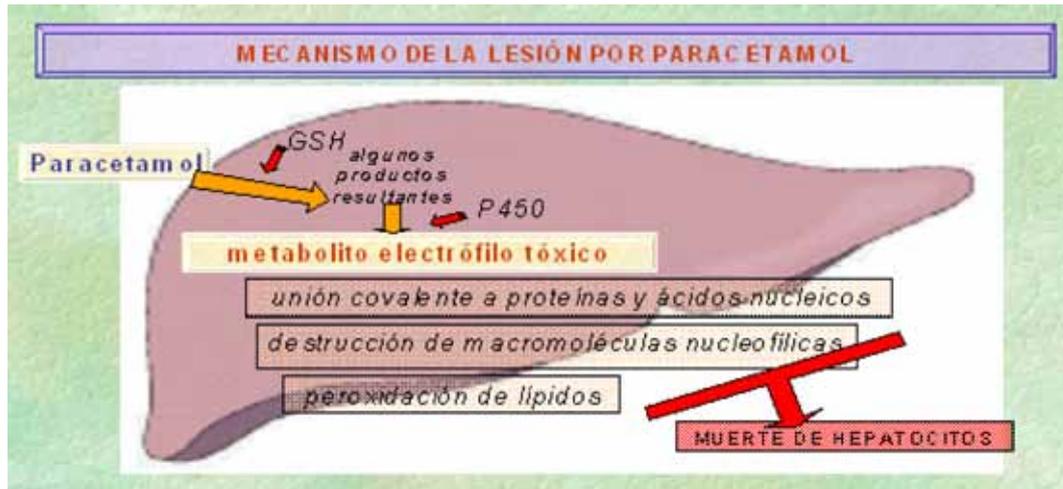
Las sustancias químicas pueden producir lesión celular por 2 mecanismos básicos

- **Acción directa al combinarse con un componente molecular crítico u organela celular.** Ejemplos:
  - Cloruro de mercurio:* se une a proteínas inhibiendo el transporte de membrana aumentando la permeabilidad e inhibiendo el transporte dependiente de ATPasa.
  - Cianuro:* intoxica directamente la citocromo-oxidasa mitocondrial y bloquea la fosforilación oxidativa..
  - Quimioterápicos, antineoplásicos, antibióticos**
- **Conversión del agente químico en metabolitos tóxicos reactivos que actúan sobre células específicas:** generalmente la modificación se produce por acción de oxidasas P-450 del retículo endoplásmico del hígado y otros órganos produciéndose metabolitos que generalmente dan lugar a la producción de radicales libres. Ejemplos:

**Tetracloruro de carbono:** (empleado en tintorerías), en el hígado por acción de P450 se transforma en radical libre  $\text{CCl}_3$ , produciendo peroxidación lipídica autocatalítica de fosfolípidos de membrana alterando la membrana celular y secundariamente las membranas mitocondriales y del retículo endoplásmico inhibiéndose la síntesis proteica. La falta de apoproteína impide la salida de lípidos del hepatocito, se altera entonces el metabolismo graso produciéndose hígado graso y muerte de hepatocitos.

**Paracetamol:** se detoxifica en el hígado por la GSH, pequeñas cantidades de los productos resultantes son convertidas por la P450 en un metabolito electrófilo muy tóxico que destruye macromoléculas nucleofílicas y se une covalentemente a proteínas y ácidos nucleicos, si se agota el GSH aumenta la toxicidad del fármaco produciéndose peroxidación de lípidos con muerte de células hepáticas.





### Mecanismos generales del daño tisular por agentes infecciosos

Las maneras generales por las que los agentes infecciosos causan daño en los tejidos son:

- **Contacto/Penetración con las células del huésped para causar muerte celular en forma directa.**
- **Liberación de toxinas que actúan sobre distintas células, liberación de enzimas que dañan tejidos, o daño a vasos sanguíneos produciendo isquemia.**
- **Inducción de respuestas inflamatorias/inmunitarias que producen daño tisular adicional sobre el huésped.**

### Mecanismo de la lesión vírica

La predilección de los virus para infectar ciertas células y no otras se llama **tropismo tisular**. Este tropismo está determinado por:

- **Receptores “víricos” en la célula huésped:** existen virus que presentan proteínas que se unen a receptores normales de la superficie de la célula huésped (ej: la gp120 del HIV se une a CD4 de los linfocitos T, a receptores de quimiocina CXCR4 de linfocitos T y a CCR5 de macrófagos ; los rinovirus se unen a una integrina de adhesión del linfocito)
- **Factores de transcripción celular que reconocen las secuencias víricas potenciadoras y promotoras, hecho que permite que los virus se repliquen en algunas células y no en otras**
- **Barreras anatómicas a las cuales ciertos virus son resistentes**
- **Barreras físicas como temperatura, ph y defensas locales del huésped a las cuales ciertos virus son resistentes** (ej: los enterovirus se replican en intestino porque son capaces de resistir la inactivación por ácido, bilis y enzimas digestivas; los rinovirus solo se replican en tracto respiratorio superior porque pueden sobrevivir a sus bajas temperaturas).

Una vez que los virus han ingresado a la célula pueden producir daño de por distintos mecanismos:

- **Inhibición de la síntesis de DNA, RNA o proteínas de la célula huésped** (ej: virus polio).
- **Inserción de proteínas virales a la membrana plasmática** de la célula huésped **dañando su integridad** o **favoreciendo la fusión celular** (ej: VIH, Virus del sarampión).
- **Replicación viral y lisis celular** (virus de la gripe sobre células epiteliales respiratorias, virus de la fiebre amarilla sobre hepatocitos, virus polio y virus de la rabia sobre neuronas).
- **Inducción de la apoptosis celular** (ej: adenovirus, VIH). Algunos virus inhiben la respuesta apoptótica del huésped impidiendo la eliminación de células infectadas.
- **Reacción inmunitaria desencadenada contra la célula del huésped ante el reconocimiento por parte del sistema inmunitario de proteínas víricas en la superficie celular** (ej virus de la hepatitis B que desencadena una respuesta de linfocitos T citotóxicos contra el hepatocito).
- **Daño de células inmunitarias** del huésped favoreciendo infecciones secundarias (ej VIH que agota linfocitos CD4 helpers).
- **Muerte secundaria de células que dependen de células afectadas** por el virus (ej virus polio afecta a motoneuronas por lo cual produce atrofia y a veces muerte del músculo esquelético distal inervado por ellas).
- **Inducción de proliferación y transformación celular** (VEB, VHB, HPV, HTLV-1 desencadenan posibles neoplasias).



## Mecanismo de la lesión bacteriana

Las bacterias producen daño en los tejidos a través de algunos de los siguientes mecanismos:

- **Exposición de toxinas** (toxina bacteriana: “cualquier sustancia bacteriana que contribuya a la enfermedad”). Pueden ser:
  - **Endotoxinas:** son **componentes de la célula bacteriana**. El lipopolisacárido (LPS) es un componente de la pared celular externa de las bacterias gram negativas que induce en el huésped (entre otras reacciones) la producción de varias citocinas y activación de linfocitos T; en altas concentraciones induce activación masiva de citocinas como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF); la Interleucina 1 (IL-1) y la Interleucina 12 (IL-12) capaces de desencadenar shock séptico.
  - **Exotoxinas:** son **proteínas secretadas por la bacteria**. Las bacterias tienen capacidad de sintetizar y secretar al medio externo distintas proteínas. El *Staphylococcus Aureus* por ejemplo es capaz de producir proteasas que pueden escindir las proteínas que unen a las células epidérmicas entre sí. Otras bacterias pueden producir otro tipo de toxinas: el *Vibrio Cholerae*, del *Bacillus anthracis* o algunas cepas de *Escherichia Coli* producen toxinas conformadas por una subunidad con actividad enzimática (“A”) y una subunidad de fijación a receptores de la superficie celular (subunidad “B”). El *Clostridium Tetani* y el *Clostridium Botulinum* producen neurotoxinas capaces de inhibir la liberación de neurotransmisores (de esa manera inducen parálisis e el huésped). El *Staphylococcus Aureus* y el *Streptococcus pyogenes* producen sustancias conocidas como superantígenos capaces de inducir grandes liberaciones de citocinas que también pueden desencadenar shock séptico. Otras enzimas producidas por las bacterias pueden ser hialuronidasas, coagulasas y/o fibrinolisinias.
- **Efectos lesivos (lesión tisular) en los tejidos a consecuencia de la respuesta inmunitaria del huésped ante la presencia de la bacteria.** Como ejemplo de esta situación puede citarse a la reacción inflamatoria desencadenada ante la presencia del *Mycobacterium Tuberculosis* (reacción de hipersensibilidad retardada que secuestra bacilos, evita su diseminación pero que, a la vez, es capaz de producir daño tisular y fibrosis). Otro ejemplo es la lesión generada por la reacción inmunológica cruzada ante infecciones por *estreptococos β hemolíticos* capaces de inducir lesión a tejidos propios generando cuadros de Fiebre Reumática o de Glomerulonefritis.
- **Lisis de la célula huésped por inhibición de su síntesis proteica y por multiplicación bacteriana en su interior e** (Ej: *Shigella* y *E. Coli*)

Las posibilidades de las bacterias para desarrollar estos mecanismos depende de:

- **La capacidad de las bacterias para adherirse a las células huésped:** basada en la presencia de adhesinas bacterianas (moléculas de la superficie bacteriana que tienen amplio rango de especificidad para fijarse a las células

huésped). Ej:

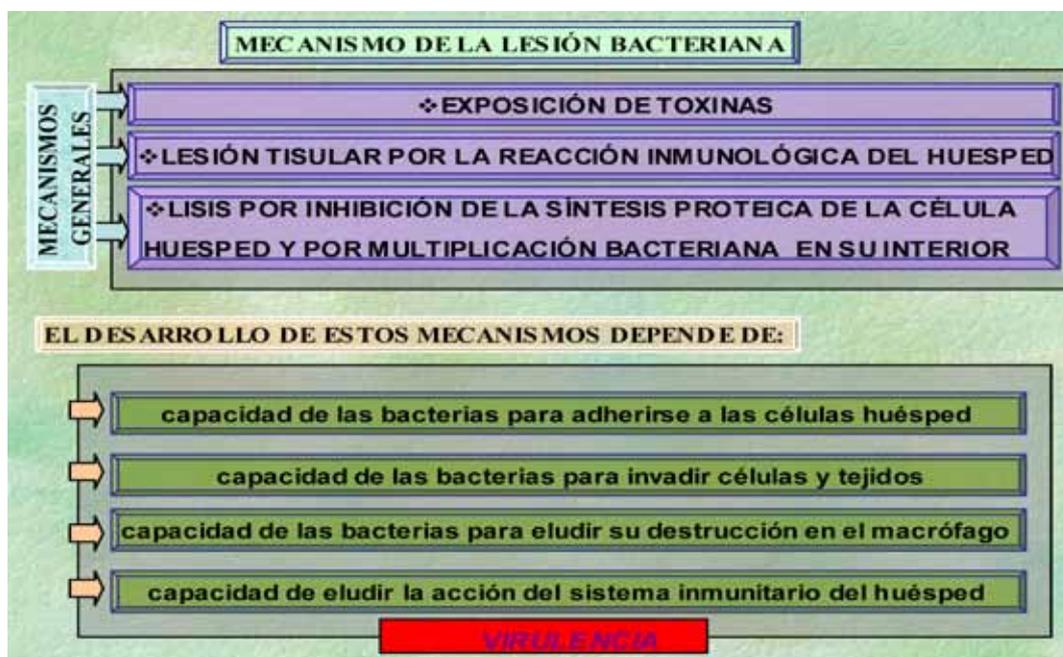
- Los ácidos lipoteicoicos de las fibrillas de los *Streptococcus pyogenes* son capaces de unirse a la fibronectina y a la superficie de las células bucales. En esas fibrillas se encuentra la proteína M capaz de impedir la fagocitosis por parte de los macrófagos. El *Streptococcus pyogenes* expresa también la proteína F (adhesina no fibrilar) que también puede unirse a la fibronectina.
- Cepas de *Escherichia coli uropatógenas* expresan en sus fimbrias o Pili un pilus P específico que se une a la estructura gal ( $\alpha$ 1-4) gal de las células uroepiteliales.
- Los pilis de *Neisseria gonorrhoeae* median la adhesión de esta bacteria y también actúan como diana de la respuesta de anticuerpos contra la bacteria (la variación antigénica de este elemento permite la evasión a la respuesta inmune).
- **La capacidad de las bacterias para invadir células y tejidos:** Las bacterias intracelulares facultativas pueden:
  - Infectar células epiteliales (ej: *Shigella* y *E. Coli enteroinvasivas*)
  - Infectar los macrófagos (ej: *M. tuberculosis*, *M. Leprae*)
  - Infectar ambos (ej: *S. Typhi*)

La bacteria puede penetrar a la célula por distintos mecanismos:

- Utilización de la respuesta inmune del huésped (opsonización con anticuerpos o con C3b) para penetrar macrófagos a Ej *M. Tuberculosis* (opsonizado por C3b para así ser fijado al receptor de complemento CR3 de los macrófagos para ser fagocitado).
- Uso de sistemas de “proyecciones” capaces de formar poros en la membrana de la célula huésped y de “inyectar” proteínas que inducen la reorganización del citoesqueleto de la célula huésped para permitir la entrada bacteriana (mecanismo de algunas bacterias gram negativas).
- **La capacidad de las bacterias para eludir su destrucción en el macrófago:** Ej: El *M. Tuberculosis* bloquea la fusión del lisosoma con el fagosoma; la *Listeria Monocytogens* produce listeriolisina O (proteína formadora de poros) y fosfolipasas que actúan contra la membrana del fagosoma permitiendo que la bacteria escape al citoplasma.
- **La capacidad de eludir la acción del sistema inmunitario del huésped:** Esto puede ocurrir a través de distintos “sistemas de defensa de la bacteria” como:
  - Ubicación o replicación en sitios inaccesibles a la respuesta inmunitaria: Ej: microbios o toxinas que se propagan en la luz intestinal (toxina del *Clostridium difficile*) o en la luz biliar (*Salmonella Typhi*).
  - Variación de antígenos: Ejs: *Neisseria gonorrhoeae*, *Borrelia hermsii* (de la Fiebre Recurrente), *Borrelia burgdorferi* (de la enfermedad de Lyme)
  - Resistencia a los mecanismos de la inmunidad innata: Algunas bacterias son resistentes a los PCAM (péptidos catiónicos antimicrobianos como defensinas, catelicidinas y trombocidinas) evitando de esa manera la muerte por neutrófilos y macrófagos. El neumococo, el meningococo y

el *Haemophilus influenzae* tienen una capsula de hidratos de carbono que protege a sus antígenos evitando la fagocitosis por neutrófilos. La cápsula K1 de la *E. Coli* contiene ácido siálico que impide la unión a C3b con lo que se limita la activación de la vía de complemento.

Gran parte de estas capacidades se deben a la presencia de proteínas que se codifican en los **genes de virulencia bacterianos**; estos genes forman grupos llamados “islotos de patogenicidad” y determinan la posibilidad de que una bacteria pueda producir una infección potencialmente mortal o ser relativamente inofensiva. Algunas bacterias son capaces de secretar péptidos autoinductores de expresión de factores de virulencia (Ej: *S. Aureus*).



## RESPUESTAS SUBCELULARES A LA AGRESIÓN

*Tanto los procesos adaptativos como en las lesiones celulares hasta el momento analizadas implican cambios morfológicos y funcionales que comprometen a la célula como unidad anatómica y funcional*

Además de estas modificaciones “en el todo celular” los estímulos lesionales pueden inducir la producción de otras manifestaciones (generalmente crónicas) como:

- alteraciones y modificaciones que afectan a organelas subcelulares: **RESPUESTAS SUBCELULARES A LA LESIÓN**
- acumulaciones de productos metabólicos: **ACUMULACIONES INTRACELULARES**

Las respuestas de organelas subcelulares pueden ser la manifestación más rele-

vante de la agresión o bien pueden aparecer en el contexto de reacciones que involucran a varios componentes celulares.

Las organelas subcelulares que frecuentemente se ven sometidas a modificaciones estructurales y funcionales como respuesta a las agresiones son:

- Lisosomas
- Retículo Endoplásmico Liso
- Mitocondrias
- Citoesqueleto
- Núcleo

#### LISOSOMAS: CATABOLISMO LISOSÓMICO: HETEROFAGIA Y AUTOFAGIA. FAGOCITOSIS, PINOCITOSIS

**LISOSOMAS PRIMARIOS:** Son organelas celulares citoplásmáticas que se conforman a partir de la síntesis de enzimas (fosfatasa ácida, glucuronidasas, ribonucleasas, colagenasa, etc.) en el retículo endoplásmico rugoso. Estas enzimas son transportadas al aparato de Golgi. Allí sufren modificaciones (como la unión de manosa-6-fosfato a las cadenas laterales de oligosacáridos); los residuos de manosa fosforilada permiten su reconocimiento por receptores específicos de la membrana de Golgi de tal manera que la enzima es separada dentro del aparato de Golgi. Luego las enzimas son transportadas en pequeñas vesículas que se fusionan con otras para conformar los lisosomas primarios.

**HETEROFAGIA:** Es el proceso de **digestión lisosomal de material procedente del medio extracelular** que es captado por la célula a través de un proceso llamado **ENDOCITOSIS**.

De acuerdo al tipo de partículas la endocitosis puede llamarse

- **FAGOCITOSIS** (cuando se trata de **partículas grandes**)
- **PINOCITOSIS** (cuando se trata de **macromoléculas solubles**).

El material es introducido en vacuolas (**endosomas o fagosomas**) que se unirá al lisosoma primario para formar el **fagolisosoma heterofágico**

Las células presentan distinta capacidad para la digestión enzimática de sustancias, así por ejemplo los **neutrófilos tiene mayor capacidad para la degradación de algunas bacterias** mientras que **macrófagos tienen mayor capacidad para la degradación de células muertas**.

**AUTOFAGIA:** Se refiere al proceso de **digestión lisosomal de los propios componentes de la célula**. En ella **material propio** (componentes subcelulares tales como organelas senescentes u otros materiales) junto a **sectores del citosol** son secuestrados del resto del citoplasma por regiones de retículo endoplásmico rugoso para conformar vacuolas (**vacuolas autofágicas**) que se unen a **lisosomas primarios** para formar **autofagosomas** en los que se produce el catabolismo del material por acción de proteasas y de otras enzimas. Esta situación se produce por ejemplo durante el desarrollo de la atrofia.

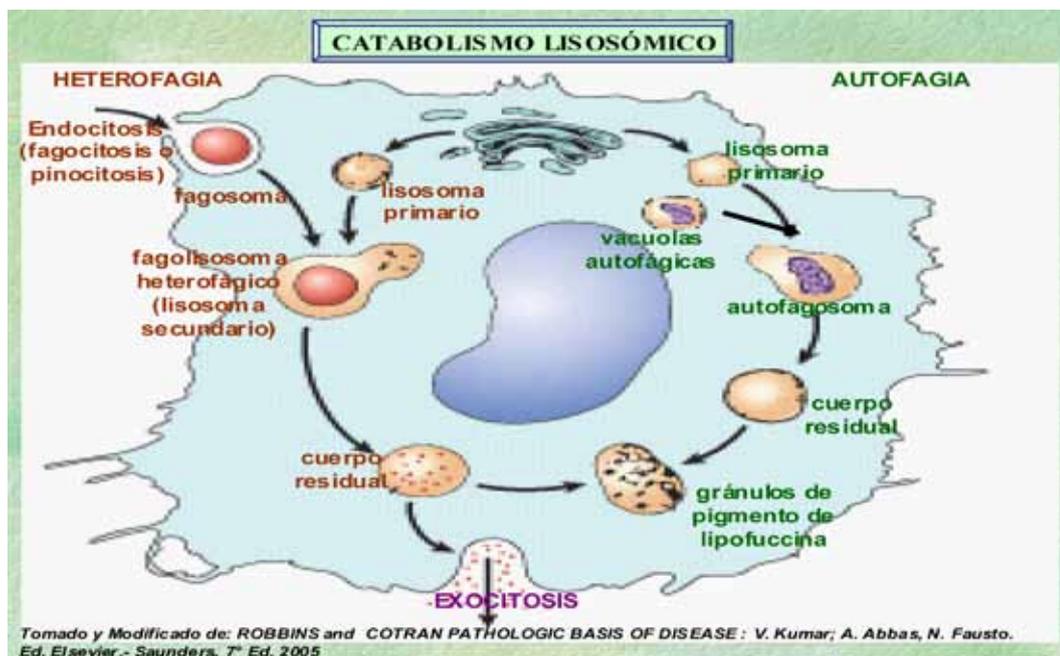
El producto de los fagosomas es liberado hacia el exterior por procesos de **EXOCITOSIS**.

Las enzimas hidrolíticas lisosomales se caracterizan por poder actuar en el medio ácido del lisosoma (son llamadas hidrolasas ácidas) y tienen capacidad para la digestión de gran número de proteínas y de hidratos de carbono pero tienen dificultad para la digestión de algunos lípidos.

La lesión de la membrana lisosomal permite la salida de las enzimas lisosomales. Estas enzimas actuando sobre estructuras de la propia célula son capaces de producir autodigestión celular (**AUTÓLISIS**).

Si durante estos procesos no es posible la digestión completa del material el heterofagosoma o el autofagosoma permanecen en la célula como **CUERPOS RESIDUALES**. Entre estos cuerpos residuales se puede nombrar aquellos que contienen productos de peroxidaciones lipídicas de membranas no digeridos (que se denominan **gránulos de lipofuccina** por sus características tintoriales); también pueden acumularse sustancias como **hemosiderina o carbón** o pigmentos exógenos procedentes de **tatuajes**, o **fármacos** como **amiodarona**. Algunas enfermedades caracterizadas por acumulaciones intracelulares se deben a estos mecanismos.

También se pueden encontrar cuerpos baciliformes dentro de los lisosomas en los macrófagos hecho que se observa por ejemplo en la enfermedad de Whipple (especialmente de mucosa yeyunal, quizás debido a una insuficiente actividad lítica). En inflamaciones crónicas de la vía urinaria, por un mecanismo similar se producen las células de Hansemann (macrófagos con gránulos mineralizados con sales de calcio y hierro). Estos gránulos corresponden a lisosomas que no han eliminado bacterias y en los que se han depositado sales minerales. En la mucosa urinaria se forman placas blanquecino amarillentas, blandas: **malacoplaquia** (malakós, blando; pláks, placa)



## **TRASTORNOS HEREDITARIOS DE ALMACENAMIENTO LISOSOMAL**

Deficiencias hereditarias enzimáticas específicas de los lisosomas (o de proteínas esenciales en la función lisosomal) se traducen en la acumulación (almacenamiento) de la sustancia no metabolizada dentro de los lisosomas, estos se alteran, se agrandan y conservan las membranas. De ahí que estas enfermedades se llamen actualmente **trastornos hereditarios de almacenamiento lisosomal**. Clásicamente este grupo de entidades ha sido incluido un conjunto denominado “enfermedades de almacenamiento” o “de depósito” o “**tesaurismosis**” (the-saurismo = almacenar, depositar, atesorar) caracterizadas por **déficit enzimáticos genéticos en una vía metabólica específica**.

Según el tipo de déficit existente los acumulos incluirán distintos metabolitos.

El almacenamiento se producirá en aquellos tejidos en que se encuentra la mayor parte de estas moléculas o en donde las mismas se procesan. Las manifestaciones de la enfermedad dependerán de las células en que se produzca el almacenamiento.

Según la naturaleza bioquímica del metabolito acumulado estas entidades se agrupan en:

- **glucogenosis,**
- **esfingolipidosis,**
- **sulfatidosis,**
- **mucopolisacaridosis,**
- **mucolipidosis,**

Enfermedades por almacenamiento lisosomal seleccionadas (1)			
AGRUPAMIENTO SEGÚN METABOLITO ACUMULADO	ENFERMEDAD	DEFICIT ENZIMÁTICO	PRINCIPAL METABOLITO ACUMULADO
Glucogenosis	Tipo 2: enfermedad de Pompe	$\alpha$ 1,4 glucosidasa lisosomal (maltasa ácida lisosomal)	Glucógeno
Esfingolipidosis	Gangliosidosis gm1 (tipo 1 y 2)	GM 1 gangliósido $\beta$ galactosidasa	Gangliosidos gm1
	Gangliosidosis gm2 Enfermedad de tay-sachs	$\beta$ Hexosaminidasa A	GM 2 gangliósido y GA-2
Sulfatidosis (Glucoesfingolipidosis neutras)	Enfermedad de Fabry	$\alpha$ galactosidasa A	Ceramida trihexósido
	Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa (glucosidasa $\beta$ ácida)	Glucocerebrósido
	Enfermedad de Niemann-Pick	Esfingomielinasa	Esfingomiolina
Mucopolisacaridosis	MSP I H (HURLER)	$\alpha$ L iduronidasa	Dermatán y heparán sulfato
	MSP II H (HUNTER)	L iduronosulfato sulfatasa	Dermatán y heparán sulfato
Mucolipidosis	ML II	Ez fosforiladoras de la formación de reconocimiento de manosa-6-fosfato	Mucopolisacárido, glucolípido

(1) Solo se citan algunas de las enfermedades con almacenamiento lisosomal

La entidad más frecuente es la **Enfermedad de Gaucher** que es un grupo de enfermedades autosómicas recesivas con sulfatidosis caracterizadas por mutaciones en el gen que codifica la enzima glucocerebrosidasa (un tipo especial de enfermedad de Gaucher presenta alteración en la proteína activadora SAP2). El déficit funcional de esta enzima determina el acúmulo de un glucocerebrósido en los lisosomas de los fagocitos. Existen distintas formas de esta entidad con grados diferentes de afectación esplénica, esquelética y neuropática. Puede cursar con adenopatías, esplenomegalia y afectación ósea (por afectación medular). Se acumulan células fagocíticas distendidas conocidas como células de Gaucher. Puede existir trombocitopenia o pancitopenia relacionada al hiperesplenismo. La determinación de la **actividad de la glucocerebrosidasa en leucocitos de sangre periférica o en cultivos de fibroblastos** permite el diagnóstico de casos de homocigotos (en heterocigotos los resultados no son concluyentes como para establecer el diagnóstico). Como marcador razonablemente específico puede utilizarse el **dosaje de quitotirosidasa** (enzima sintetizada en macrófagos).

Las **glucogenosis** (enfermedades por almacenamiento de glucógeno) incluyen, además de una entidad en que el defecto es lisosomal, a otras afecciones determinadas por defectos en otros puntos del metabolismo del glucógeno (ver acumulaciones de glucógeno). **La glucogenosis directamente relacionada con almacenamiento lisosomal es la Glucogenosis tipo II o Enfermedad de Pompe** en la que existe un **déficit en la maltasa ácida lisosomal** hecho que determina acumulaciones de glucógeno en los lisosomas de células de distintos órganos produciéndose (entre otras afecciones graves) cardiomegalia y eventual fallo cardíaco; puede producir aumento de creatin cinasa, transaminasa de aspartato y de láctico deshidrogenasa .

#### **RETÍCULO ENDOPLÁSMICO LISO: INDUCCIÓN (HIPERTROFIA) DEL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO LISO**

Diversas sustancias producen inducción de síntesis enzimática y de **retículo endoplásmico liso** (REL) circunstancia que lleva a un **mayor volumen del mismo adquiriendo mayor capacidad funcional para catabolizar esas sustancias y otras que utilicen la misma vía**.

Como ejemplo de esta inducción puede citarse la acción de distintos fármacos tales como los barbitúricos (que se metabolizan en el REL de los hepatocitos por vía del sistema **oxidasa P450**) de manera tal que la inducción producido aumenta la capacidad de esta vía metabólica. El sistema **oxidasa P450** produce un aumento de solubilidad de distintas sustancias (barbitúricos, alcohol, esteroides, eicosanoides, carcinógenos) facilitando su secreción. La respuesta subcelular de inducción del REL favorecerá también entonces la metabolización de las sustancias que utilizan la misma vía disminuyendo así su permanencia en la circulación. En este proceso pueden formarse radicales reactivos tóxicos y probables acúmulos lo que, finalmente, puede resultar en un efecto tóxico.

## MITOCONDRIAS: ALTERACIONES MITOCONDRIALES

Distintos estímulos pueden actuar sobre las mitocondrias determinando modificaciones en su **número**, su **tamaño**, su **forma** y/o su **función**

Se han comentado ya las modificaciones cuantitativas de las mitocondrias que se producen en el contexto de las **atrofias** y de las **hipertrofias**.

Se describieron también las modificaciones mitocondriales funcionales y estructurales en el contexto de la lesión **hidrópica**, la **necrosis** y la **apoptosis**. Cabe agregar que las alteraciones morfológicas mitocondriales que siguen a las alteraciones hidrópicas son en primer lugar la desaparición de sus crestas (**crístólisis**) y luego la disolución entera de la mitocondria (**condriólisis**). Un índice del daño irreversible es observable en la mitocondria por mayor acumulación de ión calcio intramitocondrial, primero en forma de fosfatos de calcio amorfos, y más adelante en forma de cristales de hidroxapatita.

Situaciones como el **déficit nutricional**, el **alcoholismo** y **algunos trastornos hereditarios metabólicos** inducen la presencia de mitocondrias aumentadas de tamaño (**megamitocondrias**) en los hepatocitos.

Existe una serie de trastornos metabólicos hereditarios del músculo esquelético en los que se presenta alteración del metabolismo mitocondrial con aumento del número y tamaño de las mitocondrias además de la existencia de crestas anómalas: **miopatías mitocondriales**. Una parte importante de las proteínas de la fosforilación oxidativa son codificadas por el genoma mitocondrial (defectos genéticos en las mismas implican trastornos de herencia materna ya que solo el oocito aporta mitocondrias y ADN mitocondrial al embrión). Como ejemplo de estas enfermedades se citan la Epilepsia mioclónica de fibras rotas y la encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica. Otra parte de estas enzimas depende del genoma nuclear; entre las enfermedades asociadas a sus defectos se encuentra el Síndrome de Leigh, la mioglobulinuria de esfuerzo y el Síndrome de Barth.

## CITOESQUELETO: ANOMALIAS DE CITOESQUELETO

El citoesqueleto esta formado por **microtúbulos**, filamentos de **actina** y **miosina**, y por distintos **filamentos intermedios**.

Las funciones del citoesqueleto son:

- **Mantenimiento de la arquitectura celular y tisular (ejemplo: polaridad celular)**
- **Movilidad y migración celular**
- **Fagocitosis**
- **Transporte intracelular de organelas y moléculas**
- **Transmisión de señales al núcleo**
- **Fuerza mecánica**
- **Formación del huso mitótico**

Las anomalías del citoesqueleto se reflejan en defectos de funciones celulares

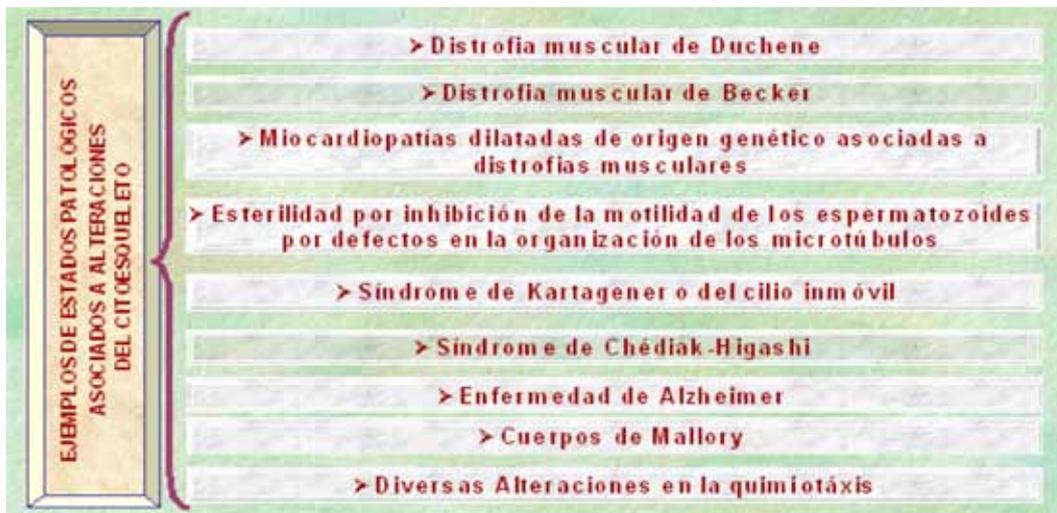
tales como la locomoción celular, la fagocitosis o los movimientos intracelulares de los organelas, o en algunos casos en acumulaciones intracelulares de material fibrilar.

ESTADOS PATOLÓGICOS ASOCIADOS A ALTERACIONES DEL CITOESQUELETO (EJEMPLOS):

- **Distrofia muscular de Duchene:** enfermedad hereditaria, ligada al cromosoma X, debida a alteraciones genéticas que impiden la síntesis de **distrofina** (proteína hallada en tejidos como encéfalo, nervios periféricos y tejido muscular). En el músculo la distrofina participa en la unión del sarcómero con la membrana celular permitiendo la integridad funcional y estructural del miocito formando una interfase entre el aparato contráctil intracelular y la matriz del tejido conectivo extracelular. La enfermedad se caracteriza por **debilidad muscular progresiva** que lleva a la muerte a edades tempranas (3<sup>o</sup> década de la vida) por insuficiencia respiratoria, neumonías o insuficiencia cardíaca. En las **biopsias** de estos pacientes se **encuentran bajas cantidades de distrofina con técnicas de Wester blot. La CK está invariablemente elevada entre 20 y 100 veces el valor normal., la actividad es anormal al nacer pero disminuye avanzada la enfermedad por pérdida de masa muscular.**
- **Distrofia muscular de Becker:** Enfermedad similar a la distrofia de Duchene con un defecto genético que permite la síntesis de **ditrofina** aunque **anómala**. Los valores de CK se parecen a los de la enfermedad de Duchene.
- **Miocardopatías dilatadas de origen genético asociadas a distrofias musculares** como las de Duchene o la de Becker Las **miocardopatías dilatadas** son un conjunto de entidades caracterizadas por **hipertrofia cardíaca progresiva, dilatación y disfunción contráctil miocárdica**. Entre sus múltiples causas (etapa final de algunas miocarditis virales, alcoholismo, causas tóxicas como el cobalto y algunos quimioterápicos) un grupo importante se relaciona a las distrofias musculares como las de Duchene o de Becker.
- Casos de **Esterilidad** por inhibición de la motilidad de los espermatozoides por defectos en la organización de los microtúbulos
- **Síndrome de Kartagener o del cilio inmóvil:** Caracterizado por defectos en la organización de los **microtúbulos** que determinan alteraciones de los cilios del epitelio con lo que **se ve afectada la depuración mucociliar de las vías respiratorias** favoreciéndose de esa manera los procesos infecciosos crónicos. Puede acompañarse de **esterilidad** por defectos de motilidad de espermatozoides
- **Síndrome de Chédiak-Higashi:** Cuadro de inmunodeficiencia, autosómico recesivo, caracterizado por defectos en una proteína de membrana involucrada en el tráfico de organelas hecho que altera la degranulación de los lisosomas en los fagosomas produciendo entonces disfunción en la capacidad fagocitaria de los leucocitos. También se altera la secreción de gránulos líticos de los linfocitos T citotóxicos.

- **Enfermedad de Alzheimer** En la organización de los microtubulos intaaxonales interviene una proteína conocida como TAU. Si bien la patogenia de esta enfermedad no está suficientemente aclarada se piensa que estados de hiperfosforilación de la proteína TAU tienen algún tipo de relación con la patogenia. Se observa acumulación de formas hiperfosforiladas de proteína TAU en los ovillos microfibrilares de la enfermedad con alteración en el mantenimiento normal de los microtubulos. Esta alteración, el depósito de sustancia amiloide y otras modificaciones patogénicas serían responsables del cuadro demencial
- **Cuerpos de Mallory:** Son acúmulos de filamentos intermedios de citoqueratina y de otras proteínas que aparecen como inclusiones citoplasmáticas en las células hepáticas de pacientes con hepatopatía alcohólica (también pueden aparecer en otras hepatopatías como cirrosis biliar primaria, Enfermedad de Wilson y en colestasis crónicas).
- **Diversas Alteraciones en la quimiotáxis**

Debe hacerse mención de los defectos en la membrana estructural de una red filamentosa de proteínas unida a la superficie interna de la membrana de ciertas células, en particular de los eritrocitos. Estas proteínas son la espectina, actina y anquirina.



#### ALTERACIONES DEL NÚCLEO

Las **variaciones anormales del tamaño, forma y constitución del núcleo** se denominan **atipía nuclear**.

Las células con **más de 1 núcleo** se denominan **multinucleadas**.

Son **normales** en el sincitiotrofoblastos, hígado, músculo estriado, miocardio, osteoclastos y condroclastos.

Son **patológicas**: las de cuerpo extraño, las de Langhans, las de Touton en las acumulaciones de lípidos, las células gigantes en neoplasias benignas y ma-

**lignas, las células de Reed-Sternberg de la enfermedad de Hodgkin y en la hepatitis congénita con células gigantes.** Su patogenia puede atribuirse a mitosis sin separación del citoplasma o a fusión de células entre sí.

Núcleos **poliploides** existen normalmente en el 10% de las células miocárdicas, hepáticas, de órganos endocrinos (lóbulo anterior de la hipófisis, islotes de Langerhans), vesícula seminal, megacariocitos, y aumentan con la edad en algunos órganos (hígado, vesícula seminal). Son **patológicas** las **poliploidías** en la regeneración celular después de daño tisular (necrosis en hígado, en túbulos renales, etcétera), en la hipertrofia de células miocárdicas, etcétera.

Núcleos **aneuploides** se encuentran en síndromes malformativos y en neoplasias malignas.

La cromatina nuclear se puede encontrar **condensada (heterocromatina)**, o **expandida, (eucromatina)**. En esta última se pueden observar en microscopía electrónica largas cadenas de ADN y partículas que corresponden a ADN alrededor de histonas, componente denominado nucleosoma. Una disminución en la función y metabolismo celular, como sucede en la atrofia simple se acompaña de un aumento de la heterocromatina.

La glicólisis produce consumo del glicógeno, acumulación del ácido láctico y descenso del pH que pueden producir condensación de la cromatina nuclear.

Cuando la heterocromatina es muy irregular, desordenada y variable, se denomina **discariosis**, circunstancia que se observa en neoplasias malignas. Hay neoplasias en las que se pierde heterocromatina (carcinoma papilar del tiroides, carcinoma de epitelios cilíndricos, etc.) y los núcleos muestran un aspecto claro y homogéneo en su zona central, sin llegar a ser vacuolados (núcleos “esmerilados”).

El **nucléolo**, especialmente desarrollado en células con síntesis proteica activa, está formado en gran parte por ARN (ácido ribonucleico al que se debe su basofilia); contiene además algo de ADN, que corresponde a las regiones del organizador nucleolar (RON), donde asas de ADN localizadas en los cromosomas acrocéntricos pueden demostrarse mediante hibridización in situ para localizar los genes ribosomales.

Daños celulares severos pueden producir la condensación de la cromatina nuclear en forma de grumos o fragmentos alrededor del nucléolo y adosados a la membrana nuclear. Esta alteración puede seguir a una fase irreversible: acentuada hipercromatosis marginal o marginación de la cromatina nuclear, cariorrexis, condensación centrípeta de la cromatina nuclear o picnosis y disolución o cariólisis.

El núcleo puede cargarse con distintas inclusiones.

Algunas pueden corresponder a pseudoinclusiones citoplasmáticas, especialmente frecuentes en neoplasias, o a verdaderas inclusiones nucleares delimitadas por membranas y que se pueden producir durante la telofase.

Las inclusiones nucleares de glicógeno son frecuentes en el hígado de pacientes diabéticos (su patogenia es desconocida). También pueden aparecer inclusiones nucleares de tipo viral, del ADN viral, como las que se observan en infecciones por citomegalovirus (CMV), adenovirus, virus papiloma humano de la verruga vulgar, herpes, etc.

Virus no visibles a través de sus inclusiones, especialmente en fase de infección

latente, pueden ser marcados con anticuerpos monoclonales específicos, como por ejemplo, el virus papiloma humano (HPV) en cervicitis crónica del útero, en condiloma acuminado, el virus de Epstein-Barr en el carcinoma nasofaríngeo y en enfermedades linfoproliferativas asociadas a inmunosupresión

**Recuento de mitosis de un tejido**= número de mitosis por 10 campos de aumento mayor.

**Índice mitótico**= fracción de mitosis expresada en porcentaje. Tienen elevado índice mitótico las neoplasias malignas que son especialmente agresivas.

### **LESIONES Y ADAPTACIONES CELULARES: SUS CONSECUENCIAS EN LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS**

Tal como se expusiera, las modificaciones estructurales y funcionales producidas en las adaptaciones y lesiones celulares pueden inducir algunas modificaciones evaluables a través de determinaciones laboratoriales analíticas.

A modo de ejemplo de los sucesos en que las lesiones o adaptaciones celulares producen modificaciones en parámetros evaluables analíticamente se citarán las **Hiperplasias Suprarrenales**.

La corteza suprarrenal produce tres tipos de esteroides: glucocorticoides (sobre todo cortisol), mineralocorticoides (sobre todo aldosterona) y esteroides sexuales (estrógenos y andrógenos). La médula suprarrenal, a su vez, sintetiza y secreta catecolaminas (sobre todo adrenalina).

Existen cuadros de hiperfunción de la corteza suprarrenal que pueden caracterizarse por:

- exceso de cortisol: **Síndrome de Cushing**
- exceso de aldosterona: **Hiperaldosteronismo**
- exceso de andrógenos: **Síndromes adrenogenitales o virilizantes**

(algunas manifestaciones clínicas de estos Síndromes se superponen)

En un grupo importante de estos cuadros subyace una fisiopatogenia caracterizada por la presencia de modificaciones hiperplásicas corticales (en otros la causa subyacente es otro tipo de circunstancia como por ejemplo la presencia de una neoplasia “funcional”).

El **SÍNDROME DE CUSHING** es el conjunto de signos y síntomas originados por el hipercortisolismo crónico.

Entre las **causas del Síndrome de Cushing** encontramos:

- Administración exógena de glucocorticoides (Cushing iatrogénico, exógeno o pseudos-Cushing))
- Síndromes de Cushing suprarrenales o independientes de ACTH. Sus causas, a su vez, pueden ser:
  - Neoplasias suprarrenales primarias “funcionales” como adenomas o carcinomas
  - Hiperplasia cortical primaria

- Síndromes de Cushing paraneoplásicos. Sus causas a su vez pueden ser:
  - Secreción ectópica de ACTH por tumores no hipofisarios
  - Secreción de Hormona liberadora de ACTH por tumores neuroendócrinos
- Enfermedad de Cushing (Cushing hipofisario). Sus causas a su vez pueden ser:
  - Adenomas hipofisarios productores de ACTH
  - Hiperplasias de células corticotropas (primarias o secundarias a tumores productores de hormona hipotalámica liberadora de corticotropina –CRH-)

Con excepción de la administración exógena de glucocorticoides (causa de la mayoría de los cuadros del síndrome de Cushing) y de las neoplasias suprarrenales funcionantes **las otras causas tienen a la hiperplasia suprarrenal como sustrato del incremento funcional productor de glucocorticoides. Este estado se traduce en elevación de las concentraciones séricas de cortisol (aunque no siempre continuos por lo que su determinación aislada no es suficiente ya que hay periodos en que puede ser normal).**

Los glucocorticoides y el cuadro así producido inducen:

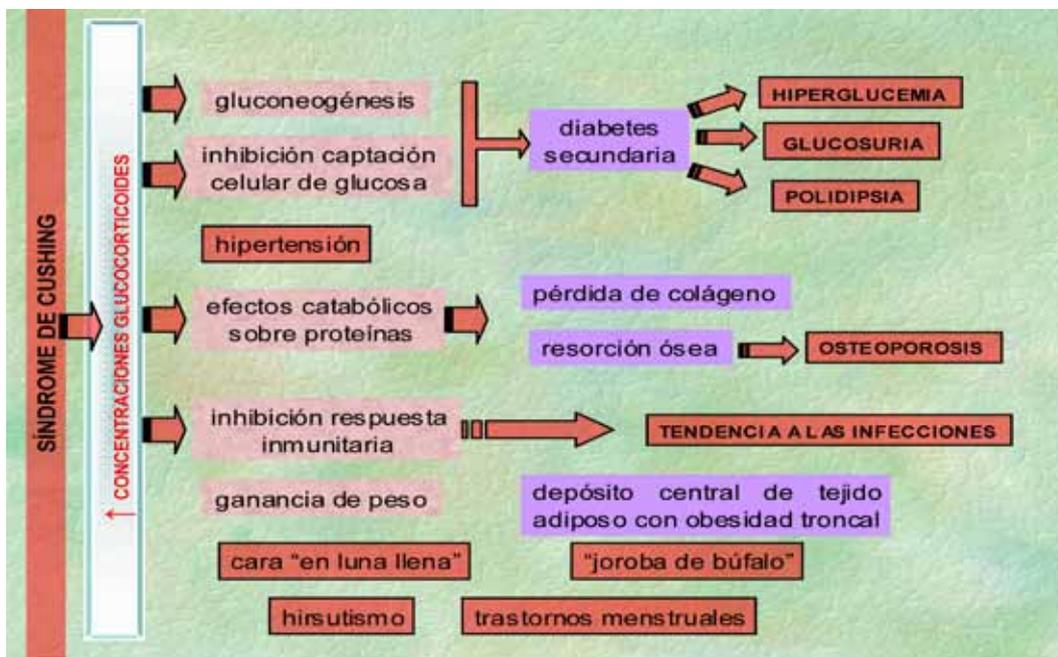
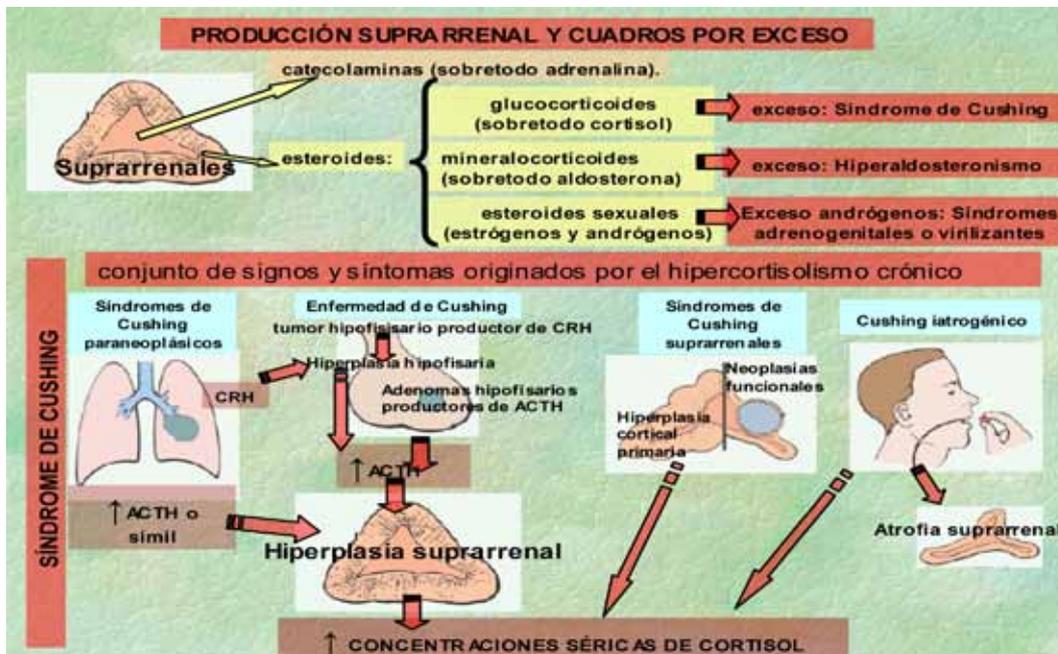
- gluconeogénesis e inhibición de la captación celular de glucosa y desarrollo de diabetes secundaria (con **hiperglucemia, glucosuria** y polidipsia).
- Hipertensión.
- Efectos catabólicos sobre proteínas con pérdida de colágeno y resorción ósea. Osteoporosis
- Inhibición de la respuesta inmunitaria y tendencia a las infecciones.
- Ganancia de peso. Depósito central de tejido adiposo con obesidad troncal
- Cara “en luna llena”
- “Joroba de búfalo”
- Hirsutismo
- Trastornos menstruales
- Trastornos psiquiátricos

El cuadro analítico pone de manifiesto **aumento de los niveles de cortisol libre en orina de 24 hs. y pérdida del patrón diurno normal de secreción de cortisol.**

Según la causa subyacente del Síndrome podremos observar:

- en las **causas hipofisarias: altos niveles de ACTH que no se suprimen con la administración de dosis bajas de dexametasona** (no se reduce la excreción urinaria de 17-hidroxicorticosteroides) Dosis altas de dexametasona producen respuesta hipofisaria con reducción en la secreción de ACTH y disminución de la secreción urinaria de esteroides.
- en las **secreciones ectópicas de ACTH: altos niveles de ACTH (o su equivalente) no responde a la administración de dexametasona ni en dosis bajas ni en dosis altas**
- en los **tumores suprarrenales: bajas concentraciones de ACTH** (por

retroalimentación negativa hipofisaria) y ninguna respuesta de los niveles de cortisol ante la administración de dexametasona





Bajo el término **HIPERALDOSTERONISMO** se designa un grupo de síndromes caracterizados por secreción excesiva y crónica de aldosterona.

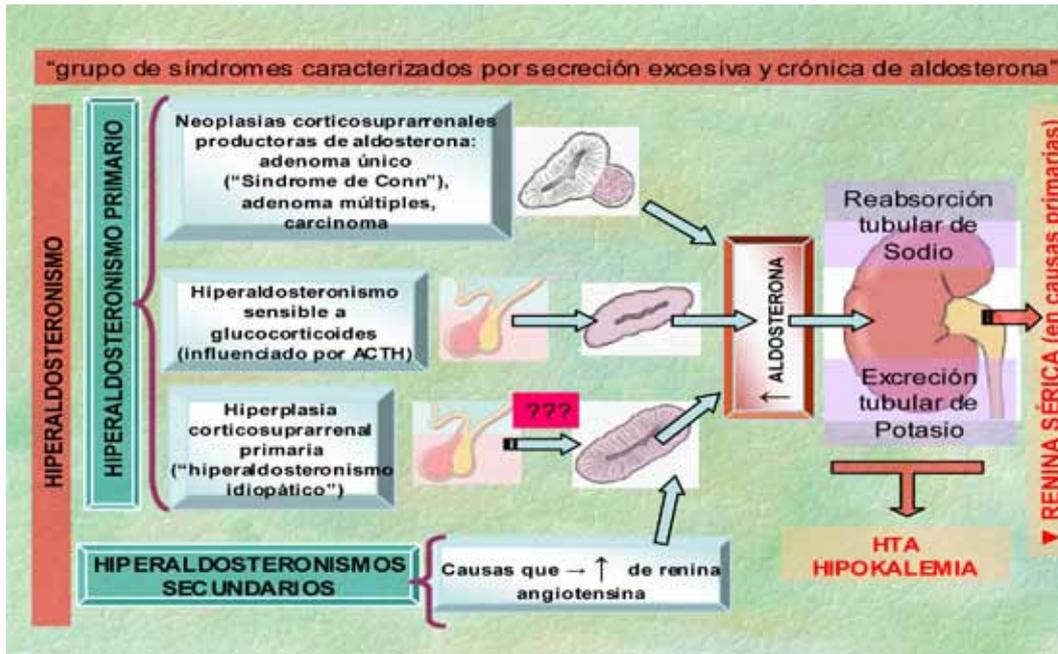
Entre las **causas de hiperaldosteronismo** encontramos:

- Hiperaldosteronismos primario. Sus causas a su vez pueden ser:
  - Neoplasias corticosuprarrenales productoras de aldosterona: adenoma único (“Síndrome de Conn”), adenomas múltiples, y carcinomas “funcionantes”.
  - Hiperplasia corticosuprarrenal primaria (“hiperaldosteronismo idiopático”): se caracterizaría por superactividad del gen que sintetiza aldosterona.
  - Hiperaldosteronismo sensible a glucocorticoides (influenciado por ACTH).
- Hiperaldosteronismo secundario. Entre sus causas, debidas a activación del sistema renina-angiotensina, se puede incluir:
  - Descenso de la perfusión Renal (esclerosis de la arteria renal, nefrosclerosis arteriolar)
  - Hipovolemia y edema (insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, síndrome nefrótico)
  - Embarazo (por aumento del sustrato de la renina inducido por estrógenos).

El incremento de los niveles de aldosterona induce retención de sodio (y por consiguiente Hipertensión) y excreción de potasio (con hipokalemia).

El **cuadro analítico** pone de manifiesto **aumento de los niveles de aldosterona, hipokalemia y elevación del sodio orgánico.**

En los casos de **hiperaldosteronismo primario** se evidencia **disminución de la renina sérica.**



Entre los **trastornos adrenales con exceso androgénico** se puede citar a:

- Componente androgénico de la Enfermedad de Cushing (el incremento de ACTH induce incrementos en la formación de andrógenos suprarrenales además de ascensos de cortisol)
- Causas de exceso de andrógenos puras de origen adrenal:
  - Neoplasias corticosuprarrenales.
  - Hiperplasia suprarrenal congénita (incluye a varios trastornos caracterizados por distintos déficit en enzimas que intervienen en la síntesis de esteroides corticales produciendo de esa manera desviación de la esteroideogénesis hacia vías que llevan a una mayor producción de andrógenos). La hiperplasia se debe a que la disminución de cortisol induce un incremento de secreción de ACTH hipofisiaria que determina a su vez hiperplasia suprarrenal secundaria. Al disminuir la presencia de glucocorticoides en el interior suprarrenal disminuye también la síntesis de catecolaminas en la médula suprarrenal predisponiendo a la hipotensión.

De acuerdo al sexo y edad en que se manifiesta el cuadro sindrómico originario pueden encontrarse: hipotensión, colapso circulatorio, pérdida de sal, hipertrofia de clítoris, pseudohermafroditismo en niñas lactantes, oligomenorrea, hirsutismo, acné, aumento del tamaño en los genitales masculinos externos, oligospermia, pubertad precoz en niños o retraso de la menarquia en niñas, genitales ambiguos.

Además de los ejemplos citados en que la hiperplasia adrenal produce manifestaciones evaluables analíticamente pueden citarse otros ejemplos similares tales como el **incremento de los dosajes de hormonas T3 y T4** en el cuadro tiroideo **hiperplásico difuso de la Enfermedad de Graves-Basedow**.

Así como se describieron influencias de las hiperplasias suprarrenales y tiroideas en el resultado de las determinaciones analíticas se pueden nombrar otras múltiples

situaciones en que las adaptaciones y lesiones celulares se evidencian a través de este tipo de determinaciones. En el siguiente cuadro se enumeran algunas de estas situaciones.

<b>TIPO DE LESIÓN O ADAPTACIÓN CELULAR</b>	<b>PATOLOGÍA EN LA QUE SE MANIFIESTA</b>	<b>EVIDENCIA EN LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS</b>	<b>FISIOPATOLOGÍA DE ORIGEN DE LA MANIFESTACIÓN ANALÍTICA</b>
<b>ATROFIA</b>	<b>Tiroiditis de Hashimoto</b>	<b>Niveles plasmáticos bajos de T4 y T3 libres</b>	<b>Disminución de la producción hormonal debida a Atrófia a consecuencia de un proceso autoinmune</b>
<b>HIPERTROFIA</b>	<b>Insuficiencia cardíaca</b>	<b>Incremento del peptido natriurético (FNA) tipo B</b>	<b>Reexpresión de genes de proteínas embionarias/fetales en la célula hipertrófica</b>
<b>HIPERTROFIA</b>	<b>Enfermedad de Graves</b>	<b>Incremento plasmático de T4 y T3 libres</b>	<b>Incremento de la producción hormonal por parte de la célula hipertrófica</b>
<b>HIPERPLASIA</b>	<b>Enfermedad de Graves</b>	<b>Incremento plasmático de T4 y T3 libres</b>	<b>Incremento de la producción hormonal por parte del mayor número de células productoras</b>
<b>HIPERPLASIA</b>	<b>Sind. de Cushing por Hiperplasia cortical suprarrenal primaria</b>	<b>Elevación de cortisol plasmático</b>	<b>Incremento de la producción hormonal por parte del mayor número de células productoras</b>
<b>HIPERPLASIA</b>	<b>Sind. de Cushing de origen paraneoplásico</b>	<b>Elevación de cortisol plasmático</b>	<b>Incremento de la producción hormonal por parte del mayor número de células suprarrenales productoras en respuesta a ACTH ectópica</b>
<b>HIPERPLASIA</b>	<b>Enf. de Cushing por adenoma Hipofisario</b>	<b>Elevación de cortisol plasmático</b>	<b>Incremento de la producción hormonal por parte del mayor número de células suprarrenales productoras en respuesta al incremento de producción de ACTH</b>
<b>HIPERPLASIA</b>	<b>Hiperplasia de células corticotrópicas hipofisarias (con Enf. de Cushing)</b>	<b>Elevación de ACTH</b>	<b>Incremento de la producción hormonal por parte del mayor número de células corticotropas primaria o secundaria a tumor hipotalámico productor de CRH</b>
<b>NECROSIS</b>	<b>Necrosis de miocardio</b>	<b>Incremento sérico de enzimas y proteínas contráctiles</b>	<b>Liberación de enzimas y proteínas intracelulares por alteraciones de las membranas plasmáticas.</b>
<b>NECROSIS</b>	<b>Necrosis hepatocitaria</b>	<b>Incremento de transaminasas (TGO, TGP)</b>	<b>Liberación de enzimas intracelulares por alteraciones de las membranas plasmáticas.</b>

## ACUMULACIONES CELULARES

En las células pueden acumularse cantidades anómalas de distintas sustancias que

- pueden ser inocuas para la célula
- o pueden causarle daños

Estas sustancias pueden acumularse en:

- Citoplasma
- Organelas (preferentemente lisosomas)
- Núcleo

El material se puede acumular:

- Permanentemente
- Transitoriamente

Las sustancias que se acumulan pueden tener origen:

- **Endógeno:**
  - A partir de sustancias que se producen a ritmo normal o aumentado, pero para las cuales el metabolismo celular funcionando es insuficiente como para producir su eliminación. Ej. acúmulos grasos en el hígado
  - A partir de sustancias normales o anómalas para las cuales el individuo tiene una deficiencia congénita o adquirida que le impide su procesamiento en forma adecuada. Ej. déficit enzimáticos genéticos en una vía metabólica específica (“TESAURISMOSIS”: the-saurismo=almacenar, depositar, atesorar), mutaciones que provocan plegamientos anómalos y defectos de transporte y acumulación de proteínas.

A su vez estas sustancias pueden proceder

- De la propia célula
- De otros sitios del organismo
- **Exógena:** a partir de acúmulos de sustancias anómalas para las cuales las células carecen de mecanismos metabólicos capaces de procesarlas. Ej. partículas de carbón o de sílice.

El acúmulo de sustancias puede ocurrir en el interior de células parenquimatosas pero hay otros tipos de acumulaciones que se pueden producir en células del estroma o en los espacios intercelulares

Según el tipo de sustancia las acumulaciones pueden interesar a:

- **Lípidos :**
  - Triglicéridos
  - Colesterol y ésteres del colesterol
  - Fosfolípidos
- **Proteínas**
- **Glucógeno**
- **Mucopolisacáridos**

- Pigmentos (“sustancias coloreadas”)
- Calcio

## ACÚMULOS GRASOS

Los lípidos pueden acumularse en forma de:

- Triglicéridos
- Colesterol y ésteres del colesterol
- Fosfolípidos

Los lípidos pueden acumularse

- En las células
  - Parenquimatosas
  - Fagocitarias
  - Del estroma
- En los espacios extracelulares



## ACÚMULOS DE TRIGLICÉRIDOS: ESTEATOSIS O CAMBIO GRASO

La esteatosis es la acumulación anormal de grasa, mayoritariamente en forma de triglicéridos, en el citoplasma de células parenquimatosas.

Es un tipo especial de acúmulo graso que involucra un tipo especial de lesión celular reversible.

Es más frecuente en el hígado aunque puede ocurrir también en corazón, músculo esquelético, riñón y otros órganos **involucrados con el metabolismo graso**.

Las gotas grasas pueden tener distinto tamaño; incluso pueden ocupar todo el

citoplasma rechazando y comprimiendo al núcleo.

Es un tipo intracelular de ACÚMULO GRASO.

La aparición de gotas de grasa en la célula puede entenderse como expresión de un desequilibrio entre la oferta y utilización.

Los triglicéridos se utilizan como material energético y de estructura, para ello se requiere una previa fosforilación. En la fosforilación intervienen diversos factores, entre ellos los aminoácidos colina y metionina. Para su utilización como material energético se necesita, además, oxígeno

Los mecanismos generales de producción de esteatosis involucran:

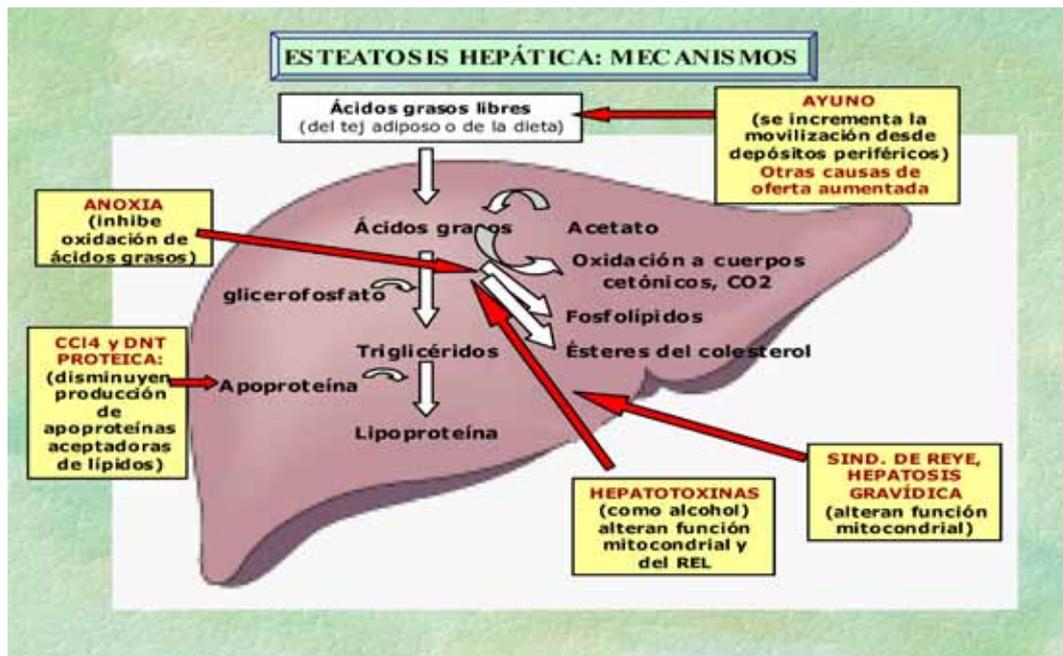
- **oferta aumentada**
- **disminución en la utilización** (por falta de oxígeno, como en la anemia crónica o en la hiperemia pasiva, o de factores lipotrópicos, como en el alcoholismo).
- Otras causas de **lesión celular** que impiden a la célula utilizar las grasas.

CAUSAS:

- **Toxinas:** ejemplos:
  - La **exotoxina diftérica** induce cambios grasos en las células musculares cardíacas.
  - El **tetracloruro de carbono** en que disminuye la producción de apoproteínas aceptadoras de lípidos en hepatocitos
  - **Alcohol** u otras toxinas que alteran la función mitocondrial y del retículo endoplásmico liso con esteatosis hepática y miocárdica
  - **Tetraciclinas, salicilatos, fósforo amarillo.**
- **Hipoxia / Anoxia:** ejemplos:
  - **Hipoxia hepática** (en que se inhibe la oxidación de ácidos grasos dando lugar a acúmulos de triglicéridos en los hepatocitos)
  - **Hipoxia miocárdica** (que puede producir cambios grasos en el miocardio ventricular izquierdo)
- **Desnutrición** en que disminuye la producción de apoproteínas aceptadoras de lípidos produciéndose esteatosis grasa hepática
- **Ayuno:** en que la movilización de depósitos periféricos aumenta la oferta de ácidos grasos libres al hepatocito generando esteatosis grasa.
- **Alteración de la función mitocondrial hepatocitaria** como en el Síndrome de Reye (hígado graso con encefalopatía de causa desconocida ¿viral? ¿relacionada al AAS?, se presenta solo en menores de 15 años, produce hipoglucemia), y en la hepatitis gravídica (o esteatosis aguda del embarazo o hígado graso agudo del embarazo, que aparece en el tercer trimestre de gestación, con microvesículas grasas y generalmente con atrofia hepática, se puede asociar con un déficit de 3-hidroxiácil-COH-deshidrogenasa de cadena larga, produciéndose ictericia, aumento de transaminasas, hiperuricemia, hiperlactacidemia, amonio aumentado, plaquetas gigantes e hipoglucemias, 1/3 de los casos evoluciona rápidamente a insuficiencia hepática grave y muerte)

- **Diabetes**
- **Obesidad**
- **Hiperlipemias.**
- **Enfermedad de Wilson:** trastorno en metabolismo del cobre (aparece disminución de ceruloplasmina sérica y elevación del cobre urinario)

### ESTEATOSIS HEPÁTICA:



### *FORMAS DE ESTEATOSIS HEPÁTICA:*

De acuerdo a los grupos hepatocitarios afectados pueden distinguirse las siguientes formas de esteatosis:

- **Focal y de células aisladas:** grupos de hepatocitos con infiltración grasa irregularmente distribuidos; este tipo de afectación puede presentarse en algunos tipos de lesión por algunos tipos de intoxicaciones y es la forma de infiltración transitoria normal después de ingestión de alimentos.
- **Centrolobulillar:** se presenta en casos de anemias crónicas, o en algunos procesos tóxico-infecciosos; también (pero de manera inconstante) puede producirse secundariamente al daño celular hipóxico en casos de hiperemia pasiva.
- **Perilobulillar:** se presenta en la hiperemia pasiva. Se explica, por una parte, por una hipoxia de intensidad insuficiente como para producir necrosis (como suele ocurrir en la zona centrolobulillar) y, por otra parte, porque la eventual infiltración grasa centrolobulillar queda encubierta por la hemorragia de esta zona. También puede ocurrir en algunas intoxicaciones.
- La forma **difusa** corresponde al hígado grasoso.

De acuerdo al tamaño de las vacuolas grasas la esteatosis hepática puede ser:

- **Microvacuolar:** se produce por exposición a tetraciclinas, salicilatos, fósforo amarillo y etanol, sind Reye; hígado graso agudo del embarazo, otros..
- **Macrovacuolar:** se da por etanol, metrotexato, amiodarona, Síndrome X (con obesidad, DBT, HTA e hipertrigliceridemia), disbetalipoproteinemias, resistencia a la insulina, malnutrición protéica, otros

**ESTEATOSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA:** Tras la ingesta moderada de alcohol se produce esteatosis microvacuolar. Ante el consumo crónico se produce una esteatosis macrovacuolar que inicialmente se presenta en forma centrolobulillar y finalmente en forma difusa. Esta lesión es reversible si se suspende el consumo alcohólico. Luego se desencadena un proceso de fibrosis irreversible

**ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA:** Se asocia a obesidad, a diabetes mellitus tipo II, a intolerancia a la glucosa y a estados de hiperlipemias. No es frecuente que evolucione a fibrosis. Se manifiesta con aumento de aminotransferasas.

#### **OTROS CUADROS CON ESTEATOSIS HEPÁTICA:**

**Síndrome de Reye:** afecta a niños; aparece luego de una infección vírica. Es discutida su relación con la ingesta de ácido acetil salicílico. Se debería a una alteración en la función mitocondrial. Se caracteriza por esteatosis hepática microvacuolar y encefalopatía con edema cerebral. Se puede encontrar también esteatosis en músculos y riñones. En etapas avanzadas se presentan aumentos séricos de bilirrubina, aminotransferasas y en especial de amoníaco.

Puede presentarse en la **Enfermedad de Wilson:** trastorno genético del gen ATP7B que codifica el transportador del cobre dependiente de ATP del complejo de Golgi de los hepatocitos. Por tal defecto el cobre no es excretado hacia la bilis y se acumula en distintos tejidos tales como hígado, encéfalo (con degeneración hepatolenticular) y ojos. Allí favorece la formación de radicales libres, se une a proteínas y desplaza a otros metales de las metaloenzimas produciendo lesiones tóxicas y hemólisis. Se pueden evidenciar disminuciones de la ceruloplasmina sérica aunque no siempre (en hígado el cobre se une a  $\alpha_2$  globulina para formar ceruloplasmina que se secreta al plasma, paso alterado en esta afección) y aumento de excreción urinaria de cobre, suele producir anemia hemolítica.

#### **ESTEATOSIS MIOCÁRDICA: FORMAS**

En el miocardio pueden distinguirse las siguientes formas de esteatosis:

- **Difusa** ocurre por acción del alcohol, en la difteria y en otras intoxicaciones e hipoxias graves.
- **“Corazón atigrado”** corresponde a una infiltración grasosa zonal por hipoxia moderada prolongada (como en la anemia grave); aparecen bandas de miocardio afectadas amarillentas alternadas con bandas mas oscuras no afectadas.

## ACÚMULOS DE COLESTEROL Y ESTERES DEL COLESTEROL

**La ester de colesterol pueden acumularse anormalmente en células (generalmente macrófagos) que se sobrecargan de estos lípidos en varios procesos patológicos diferentes.**

Los macrófagos pueden fagocitar restos lipídicos, formas oxidadas de lípidos plasmáticos o células necróticas formándose vacuolas rodeadas de membranas que pueden dar un aspecto espumoso al citoplasma (“*células espumosas*”)

**Entre los procesos en los que se producen acúmulos de colesterol o sus esterres pueden citarse:**

- **Ateroesclerosis:** Las células musculares lisas y macrófagos de la íntima de arterias de gran y mediano tamaño se llenan de vacuolas lipídicas. La ruptura de estas células produce también acúmulos de esterres de colesterol extracelulares que se cristalizan
- **Inflamación:** Pueden acumularse macrófagos espumosos en sitios de lesión e inflamación debido a la fagocitosis del colesterol de las membranas celulares lesionadas
- **Xantomas:** Se producen en síndromes hiperlipémicos hereditarios o adquiridos en que los macrófagos espumosos acumulados producen masas en el tejido conectivo subepitelial de piel o en tendones (**los xantomas son tumoraciones histiocitarias**)
- **Xantelasma o pseudoxantoma** Son plaquitas amarillentas que se presentan especialmente en los párpados. Pueden estar asociados a hipercolesterolemia.
- **Colesterosis Vesicular:** Macrófagos cargados de colesterol en la lámina propia de la vesícula biliar
- **Colesteatoma del oído medio** es secundario a la ruptura del tímpano por inflamación o trauma; el revestimiento del oído externo, con sus glándulas sebáceas se extiende al oído medio, donde se acumula material rico en colesterol y sus ésteres.
- **Enfermedad de Niemann-Pick tipo C:** Debida a mutación de una enzima lisosomal implicada en el transporte de colesterol. Es una enfermedad lisosómica de almacenamiento

## ACÚMULOS DE FOSFOLÍPIDOS

Pueden producirse como ejemplo en la necrosis

## INFILTRACIÓN GRASA

**Se denomina de esta manera a la acumulación anormal de grasa en el citoplasma de células del tejido conectivo en el estroma o en el intersticio de los tejidos**

La infiltración grasosa no debe confundirse con la **lipomatosis** (aumento local de

tejido adiposo). La lipomatosis más frecuente se presenta como tejido de reemplazo en órganos atróficos, como ganglios linfáticos. En otros casos, como en el corazón (“lipomatosis cordis”) no hay una explicación clara.

### ACÚMULOS DE PROTEÍNAS

La acumulación visible de proteínas en el interior celular pueden deberse a:

- Aporte aumentado de proteínas a la célula
- Mayor síntesis de proteínas por parte de la misma célula
- Lesiones celulares

Son ejemplos de procesos en los que se producen acúmulos de proteínas en las células:

- **Gotas “hialinas” en células del túbulo contorneado proximal del riñón:** Se producen en procesos que presentan proteinuria, en estos las células del T:C:P reabsorberán proteína por pinocitosis. Las vesículas de pinocitosis se fusionan con lisosomas primarios produciendo gotas que adoptan color rosado (“hialino”) con las técnicas de tinción habitual.
- **Cuerpos de Russell:** Son acumulaciones de grandes cantidades de inmunoglobulinas recién producidas en células plasmáticas
- **Cuerpos de Mallory:** Se forman por acumulación de filamentos intermedios de prequeratina en los hepatocitos en casos de hepatopatía alcohólica y de cirrosis hepática de Laennec, rara vez en otras lesiones hepáticas. Por lo tanto, la presencia de cuerpos de Mallory significa, con alta probabilidad, daño hepático alcohólico.
- **Ovillos neurofibrilares de la Enfermedad de Alzheimer:** Son agregados de proteínas asociadas a los microtúbulos y neurofilamentos a consecuencia del defecto del citoesqueleto neuronal

### DEFECTOS EN EL PLEGAMIENTO DE PROTEÍNAS

Los ribosomas fabrican cadenas polipeptídicas que se disponen en hélices  $\alpha$  o en láminas  $\beta$ . El plegamiento normal de estas disposiciones es muy importante para la función y transporte de la proteína elaborada.

Durante el plegamiento surgen formas intermedias parcialmente plegadas que normalmente son estabilizadas por “chaperonas moleculares” que ayudan al plegamiento y al transporte. Algunas de estas chaperonas se producen constitutivamente. Otras solo se producen en situaciones de stress (como por ejemplo el stress inducido por el calor) y “rescatan” a las proteínas erróneamente plegadas. Las chaperonas también facilitan la degradación de proteínas dañadas (proceso en que interviene la ubiquitina).

La presencia de proteínas mal plegadas induce:

- Activación de vías de señalización que intentan disminuir la producción de

la proteína mal plegada

- Activación de vías de señalización que ralentizan la traducción proteica
- Activación de vías que incrementan la producción de chaperonas
- Activación de vías que activan caspasas que inducen apoptosis

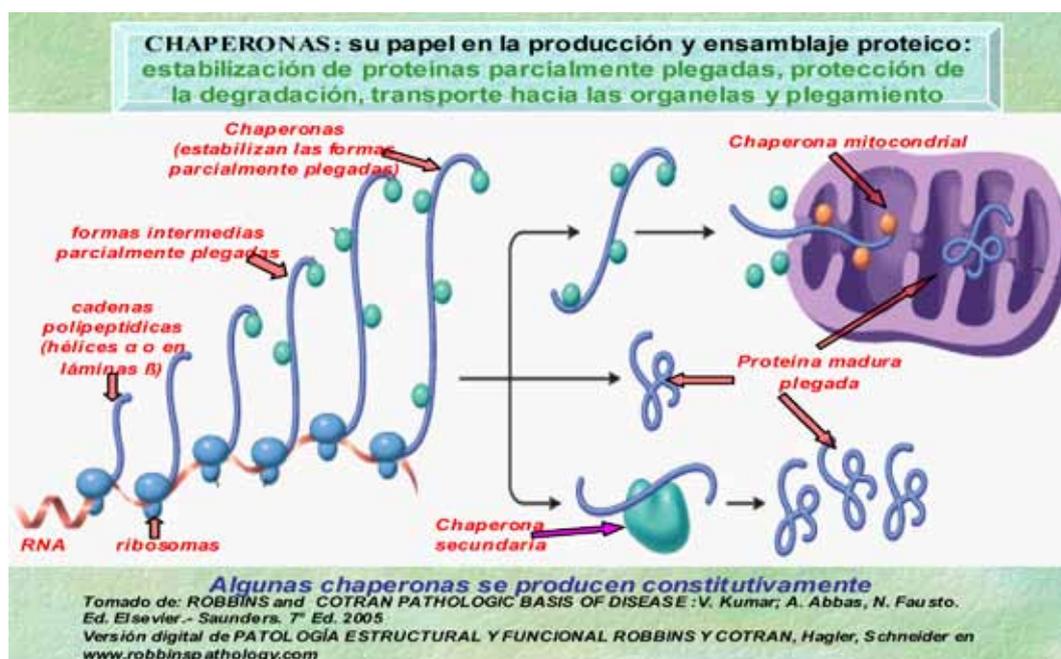
Defectos en estos sistemas pueden determinar la presencia de depósitos de proteínas anormales o mal plegadas. Estos depósitos pueden presentarse a nivel intracelular y/o a nivel extracelular.

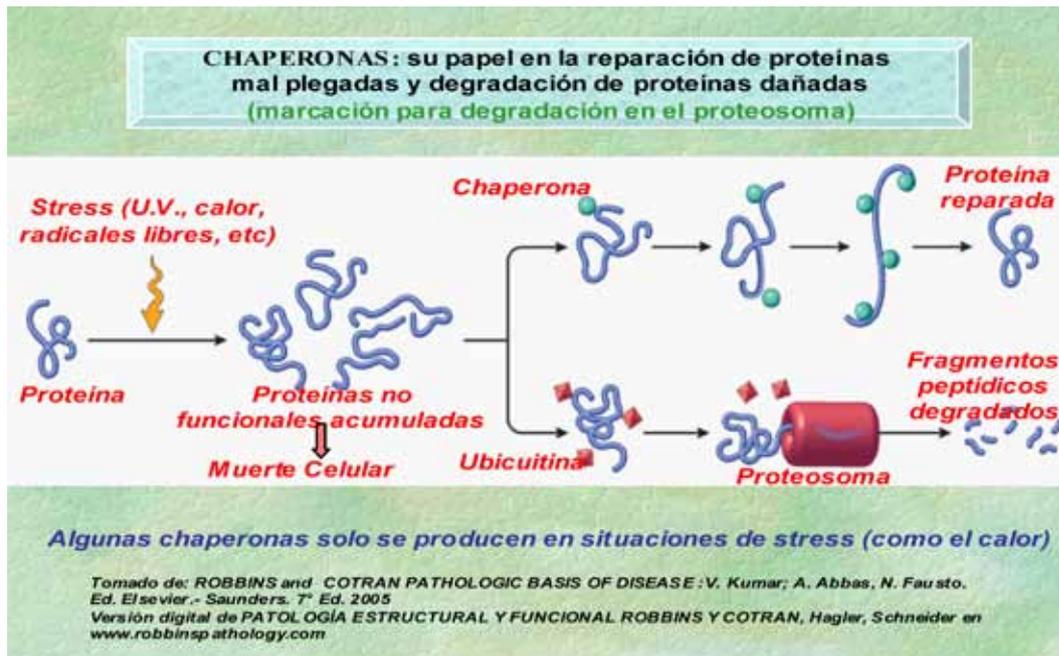
En el **déficit de  $\alpha 1$  antitripsina** se hace lento el plegamiento proteico produciéndose intermediarios que no pueden ser eliminados por el RE del hepatocito.

En la **fibrosis quística** hay una mutación genética que retrasa la disociación de una molécula del canal de Cloro de una de sus chaperonas produciéndose un plegamiento anormal y pérdida de la función

La agregación de proteínas mal plegadas por mutaciones genéticas, envejecimiento u otros factores pueden ser característicos de enfermedades como las de **Alzheimer, Huntington y Parkinson** y quizás la **Diabetes tipo II**.

Algunos tipos de **amiloidosis** se caracterizan por agregación de proteínas anormales





## ACÚMULOS DE GLUCÓGENO

La acumulación de glucógeno intracelular puede presentarse en cuadros que cursan con anomalías en los metabolismos de la glucosa o del glucógeno.

Como ejemplo de estas situaciones se pueden citar las acumulaciones de glucógeno que ocurren en células del epitelio tubular renal, en miocitos y en islotes de Langerhans de pacientes con **diabetes**.

También puede producirse este tipo de acumulaciones en un grupo de cuadros conocidos bajo el nombre de **glucogenosis** (“grupo de trastornos genéticos que afectan a enzimas que intervienen en la síntesis o el desdoblamiento del glucógeno caracterizándose por acumulaciones y depósitos masivos del mismo”).

**Fisiopatológicamente las glucogenosis se pueden agrupar en:**

- **Formas hepáticas**

- Se producen por afección en alguna de las enzimas hepáticas que participan en la síntesis de glucógeno para su almacenamiento o en su degradación para formar glucosa libre. Estas afecciones producen almacenamiento hepático de glucógeno con hepatomegalia y falla en la síntesis de glucosa con hipoglucemia.

El ejemplo mas importante de este tipo de glucogenosis es la **Enfermedad de von Gierke (glucogenosis tipo I)** debida a déficit de glucosa-6-fosfatasa. En ella se acumula glucógeno en el citoplasma de hepatocitos y de células epiteliales tubulares corticales del riñón con hepato y nefromegalia. En los hepatocitos también hay acúmulos intranucleares. Se producen tendencia hemorrágica por disfunción plaquetaria, convulsiones hipoglucémicas y trastornos del desarrollo y del crecimiento,. El laboratorio de análisis clínicos puede mostrar: hipoglucemia por la imposibilidad de movilizar la

glucosa, hiperlactacidemia, hipocetonemia, hiperlipemia e hiperuricemia por la alteración en el metabolismo de la glucosa.

- **Formas miopáticas**

- Se producen por trastornos en enzimas que participan en la glucólisis por lo cual este proceso se bloquea (no se produce lactato durante el ejercicio muscular). Se producen entonces depósitos de glucógeno en músculo esquelético, debilidad muscular y calambres.

El ejemplo mas importante de este tipo de glucogenosis es la **Enfermedad de von Mc Arde (glucogenosis tipo V)** por déficit de una fosforilasa muscular. Puede aparecer en ella mioglobinuria por rbdomiolisis.

- **Otras Formas (caracterizadas por deficiencia de  $\alpha$ -glucosidasa –o maltasa ácida- o ausencia de enzima ramificante):**

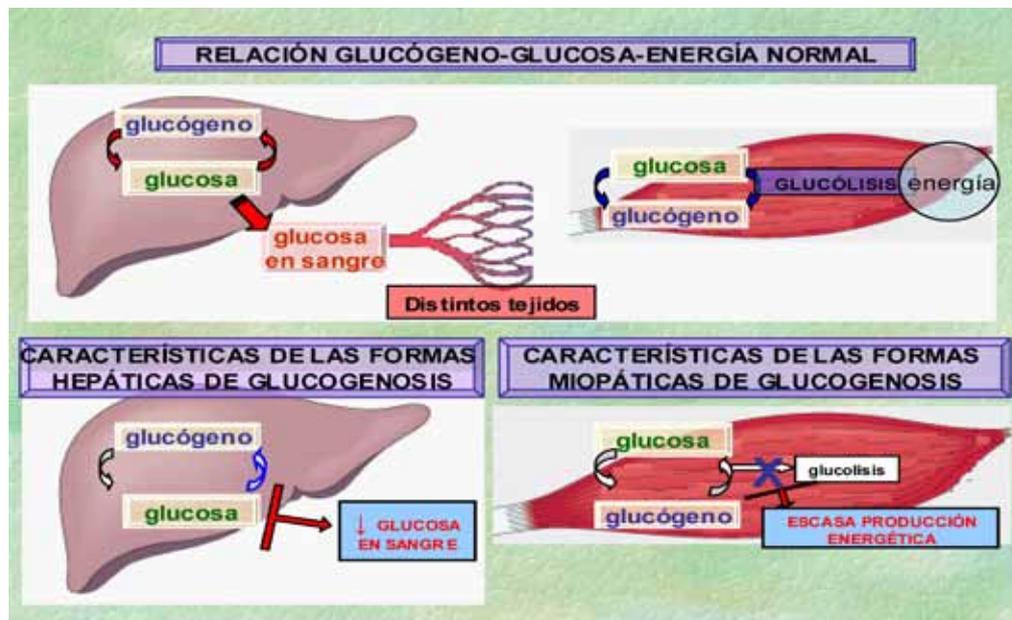
Entre ellas :

- **Glucogenosis tipo II o Enfermedad de Pompe**

Debida a déficit de maltasa ácida lisosómica. Se producen depósitos de glucógeno lisosomal (almacenamiento lisosomal) en todos los órganos. Se caracteriza por cardiomegalia (con hipertrofia masiva), hepatomegalia y trastornos musculares con insuficiencia cardiorrespiratoria en los primeros años de vida. En casos leves los trastornos se manifiestan casi exclusivamente en músculo esquelético.

- **Glucogenosis tipo IV de Brancher o de Andersen**

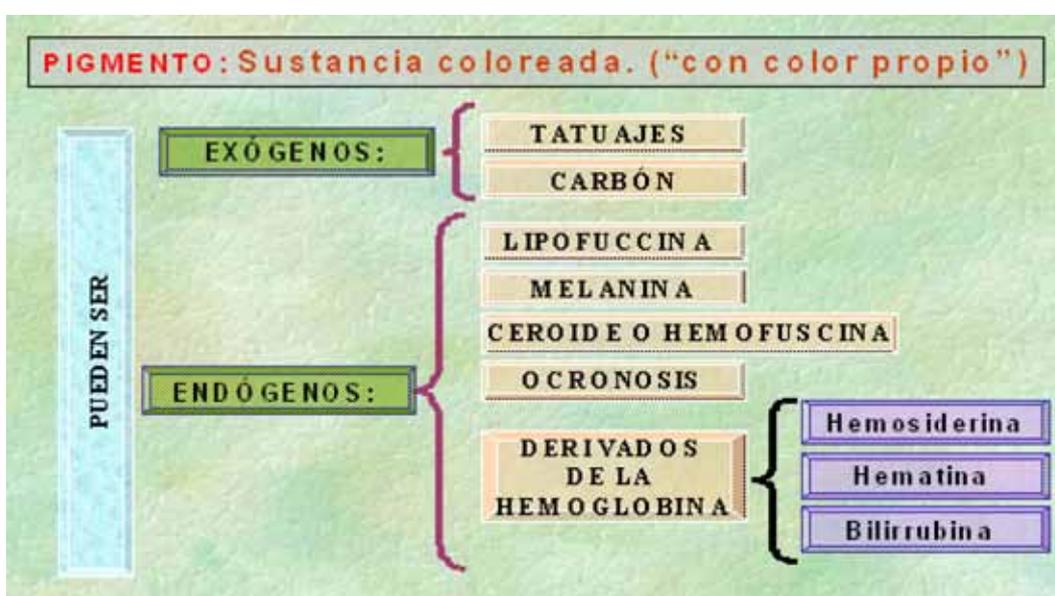
Se debe a déficit en la enzima ramificante por lo que se deposita una forma anómala de glucógeno en hígado, corazón y músculos.



## ACUMULACIÓN DE MUCOPOLISACÁRIDOS DEGENERACIÓN MIXOIDE

Consiste en la acumulación de mucopolisacáridos ácidos en el tejido conectivo con alteración de los elementos fibrilares. Las fibras colágenas y elásticas se fragmentan y desaparecen, las fibras musculares lisas se alteran y pueden también desaparecer. Suelen producirse, además, cavitaciones que contienen mucopolisacáridos. La alteración se debe probablemente a la liberación de estas sustancias normalmente unidas a proteínas. Las localizaciones más frecuentes son: sinovia, aorta y válvulas cardíacas. En la aorta suele constituir el substrato anatómico del aneurisma disecante de la túnica media.

## ACÚMULOS DE PIGMENTOS



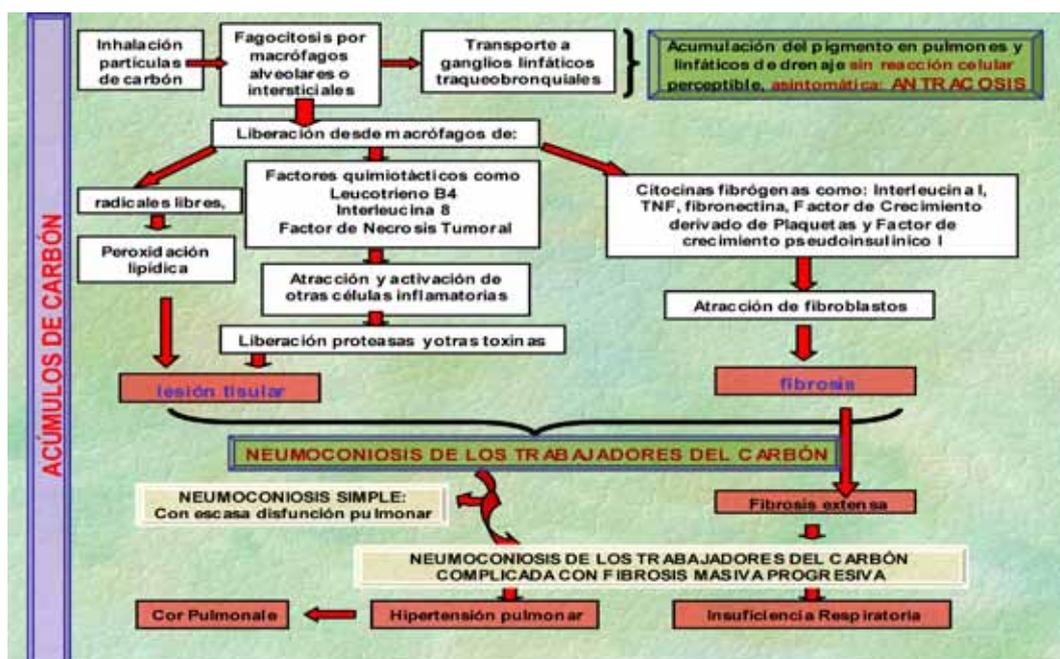
**PIGMENTOS EXÓGENOS:** Procedentes del exterior del cuerpo. Como

- **Tatuajes:** En los tatuajes los pigmentos exógenos inoculados son fagocitados por macrófagos dérmicos en los cuales residen durante el resto de la vida en el sujeto.
- **Carbón:** La inhalación de partículas de carbón produce acúmulos de este pigmento a nivel pulmonar y en los ganglios de drenaje. De acuerdo a la reacción celular y la sintomatología producida por este hecho se diferencian dos situaciones: la **antracosis** (acumulación pulmonar y ganglionar sin reacción celular perceptible, asintomática) y la **neumoconiosis de los trabajadores del carbón** (acumulación con lesión tisular y fibrosis). La neumoconiosis puede manifestarse con escasa disfunción pulmonar (antracosis simple) o con fibrosis pulmonar extensa (neumoconiosis de los trabajadores del carbón) que lleva a hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria que se manifiesta

analíticamente con alteraciones de gases en sangre.

Los mecanismos de producción pueden observarse en el cuadro de la siguiente página..

Originalmente el término “neumoconiosis” se utilizó para las reacciones ante polvos minerales presentes en el lugar de trabajo; hoy se incluyen (además de las reacciones al carbón) también a procesos inducidos por partículas orgánicas, inorgánicas humos y vapores como enfermedades producidas por sílice, amianto, berilio, heno fermentado, óxido nitroso, amoníaco y otros.



**PIGMENTOS ENDÓGENOS:** Pigmentos sintetizados en el propio organismo. Como

- **Lipofuccina:** Producto de la peroxidación lipídica de lípidos insaturados de las membranas que no pueden ser metabolizados y/o eliminados. Se pueden encontrar en neuronas, músculo esquelético y cardíaco, glándulas suprarrenales, hígado y vesículas seminales (*ver catabolismo lisosómico, autofagia*). La patogenia de su acumulación se describió con la descripción de autofagosomas.
- **Ceroide o Hemofuccina:** Similar a la lipofuccina, fruto de grasas insaturadas fagocitadas por macrófagos, se observa en hemorragias o bien puede formarse en relación a focos necróticos y destrucciones traumáticas de tejido con grandes liberaciones de grasa insaturada. Corresponden a heterofagosomas, (más precisamente a heterolipofagolisosomas, a diferencia de la lipofuccina que corresponde a autofagosomas), en los que la mayoría de los lípidos son hidrolizados y degradados con formación de ácidos grasos insaturados (peroxidación lipídica). Finalmente estos lípidos pierden su estructura molecular y solubilidad por lo que permanecen como cuerpos residuales.

- **Melanina:** (*de mélas, negro*) pigmento endógeno formado por los melanocitos. Las funciones principales de la melanina son dos: protección frente a radiaciones (particularmente ultravioleta) y el poder de captación de radicales citotóxicos.

Los melanocitos se originan en la cresta neural, de la cual, en forma de melanoblastos, migran a tres sitios: la piel (epidermis y bulbos pilosos), el ojo (coroides, iris y retina) y, unos pocos, a la aracnoides. La melanina se produce en los melanosomas a partir de la tirosina. La reacción crítica es la conversión de la tirosina en dopa (3,4-hidroxifenilalanina) por hidroxilación catalizada por la tirosinasa. El melanosoma pasa por diversos estados a lo largo de una cadena de reacciones que terminan en la melanina (melanosoma IV). Los melanocitos secretan los gránulos de melanina, que son fagocitados por queratinocitos, que los degradan y redistribuyen. La melanina también es transferida a la dermis, donde es captada por macrófagos (melanófagos). El número de melanocitos de la piel por unidad de área es similar en las distintas razas. El color de la piel depende fundamentalmente de la cantidad y distribución de los corpúsculos de melanina en las capas superficiales de la epidermis.

- Hiperpigmentación Melánica: En general la hiperpigmentación de melanina puede resultar principalmente de dos mecanismos: 1) ***aumento de la producción de melanina en la epidermis*** (la radiación ultravioleta, especialmente la B, induce la proliferación e hipertrofia de los melanocitos, incremento del número de melanosomas, aumento de la actividad de la tirosinasa, e intensificación de la transferencia de melanina) y 2) ***incontinencia de melanina en los melanocitos*** (liberación del pigmento por trastorno de su transferencia a los queratinocitos o por lesión de la capa basal de la epidermis).

**La hiperpigmentación melánica puede ser:**

***Difusa:*** Generalmente debida a aumento de la producción de melanina. Ejemplos: trastornos endocrinos como la enfermedad de Addison (estimulación aumentada por ACTH y b-MSH); tumores funcionantes de la adenohipófisis, diversos trastornos metabólicos como desnutrición acompañadas de carencias vitamínicas (probablemente por aumento de la actividad de la tirosinasa), enfermedades hepáticas crónicas (aumento de estrógenos), hemocromatosis (liberación de tirosina al unirse el hierro depositado con el grupo sulfidrilo), ingestión de ciertas drogas y metales (aumento de la actividad de la tirosinasa).

***Local:*** Se puede producir por los dos mecanismos antes indicados.

El aumento de la producción de melanina se encuentra involucrado como mecanismo de hiperpigmentación en el melasma (hiperpigmentación macular de la cara y línea abdominal media en las embarazadas), en las efélides (pecas), en las manchas café con leche de la neurofibromatosis, en las máculas del síndrome de Peutz-Jehgers (ciertos tipo particular de pólipos intestinales e hiperpigmentación macular de labios y mucosa bucal) y en el síndrome de Albright (caracterizado por displasia fibrosa

poliostótica, pubertad precoz e hiperpigmentación macular). Puede verse también en algunos tumores benignos (nevus pigmentarios) y de forma muy evidente en los tumores malignos de los melanocitos (melanomas). En las esfélides el acúmulo se produce en los queratinocitos basales adyacentes a la piel

La “incontinencia de melanina o pigmentaria” se produce principalmente en la melanosis postinflamatoria, especialmente tras las dermatitis que cursan con lesión de la capa basal de la epidermis (liquen y dermatitis liquenoides por ingestión de drogas). En esta situación, la melanina es fagocitada por melanófagos en la dermis superficial.

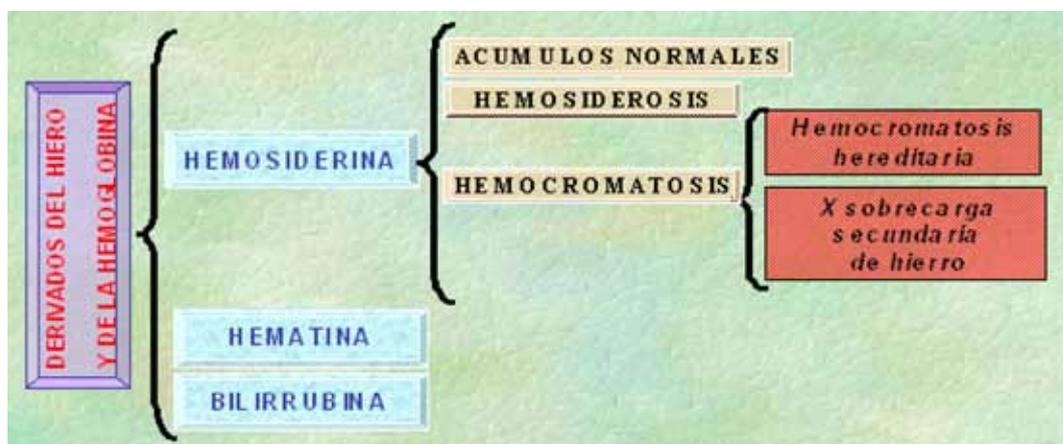
- Hipopigmentación Melánica: La hipopigmentación puede obedecer a mecanismos diversos. Entre los ejemplos de hipopigmentación melánica pueden citarse:

*Albinismo parcial* (piebaldismo): caracterizado por áreas cutáneas hipomelanóticas congénitas debidas a una migración melanoblástica o a diferenciación melanocítica anormales.

*Albinismo* (oculocutáneo): caracterizado por una disminución o ausencia de melanina en ojos, pelo y piel, corresponde a un grupo genéticamente heterogéneo, en el cual la forma mejor conocida es la clásica, debida a falta de tirosinasa (por mutaciones del gen de la tirosinasa).

*Vitiligo*: trastorno adquirido que consiste en máculas despigmentadas que se agrandan y coalescen formando extensas áreas de leucoderma (afecta preferencialmente a piel de cara, dorso de manos, axila, ingle, ombligo, genitales, rodilla y codo, 25% de los pacientes tienen un trastorno autoinmunitario),

- **Ocronosis (alcaptonuria):** Falta la oxidasa homogentísica por lo que se bloquea el metabolismo de la fenilalanina-tirosina a nivel del ácido homogentísico por lo que este ácido se acumula en el organismo y al excretarse por orina produce en esta color negro (si se la deja reposar). Se encuentra en cartílagos de la oreja, laringe, tráquea, tendones y cartílagos articulares pigmentando estos tejidos de un color azul oscuro. Invalidante por la artropatía que produce.
- **Derivados de la hemoglobina:**



– **Hemosiderina:**

Se acumula cuando hay exceso local o generalizado de hierro. Representa agregados extensos de miscelas de ferritina.



Es **normal** la presencia de pequeñas cantidades de hemosiderina en los macrófagos de **médula ósea, bazo e hígado**.

Pueden ocurrir **excesos locales** producto de **hemorragias** (en los lisosomas de los macrófagos se catabolizan residuos de la hemoglobina de los eritrocitos lisados y el hierro del grupo hem se acumula en hemosiderina que toma color amarillo dorado a pardo).

Si existe una **sobrecarga sistémica de hierro** la hemosiderina se deposita inicialmente en los macrófagos de distintos órganos para luego depositarse también en células parenquimatosas (principalmente en hígado, páncreas, corazón y glándulas endócrinas). Los cuadros leves que no alteran la función del órgano se denominan **HEMOSIDEROSIS**.

Los cuadros en que las acumulaciones de hierro son extensas pueden desencadenar el desarrollo de lesiones hícticas (tales como fibrosis hepática, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitas) se denominan **HEMOCROMATOSIS**. La lesión tisular por acumulo de hierro se debe a peroxidación lipídica (producto de reacciones de radicales libres catalizadas por el hierro), a estimulación de la síntesis de colágeno y a interacciones del hierro con el ADN. El laboratorio puede mostrar aumento en la saturación de hierro y en la ferritina sérica.



La hemocromatosis puede deberse a:

**Hemocromatosis hereditaria:** a consecuencia de la alteración autosómica recesiva del gen *HFE* (que codifica una proteína que interactúa con el receptor de transferrina de la membrana plasmática); la entidad se

caracteriza por una excesiva absorción intestinal de hierro, acompañada de cirrosis hepática, diabetes (por alteración pancreática) y pigmentación cutánea las que se manifiestan en el quinto o sexto decenio de la vida (preferencialmente en varones). Puede depositarse también en el interior de fibras cardíacas. La tríada clásica es: ***cirrosis hepática, hiperpigmentación cutánea y diabetes (“diabetes bronceada”)***

**Sobrecarga de hierro secundaria:** Por aumento de la ingesta (como en la siderosis bantú); por sobrecarga parenteral de hierro (transfusiones, inyección de hierro dextrano); por cuadros con eritropoyesis ineficaz y aumento de actividad eritroide; otras.

– **Hematina.**

La hematina es un pigmento que procede de la hemoglobina, su color es amarillo pardo granular, suele observarse después de crisis hemolíticas masivas, como ocurre en las reacciones por transfusión o en el paludismo.

– **Bilirrubina.**

La bilirrubina es un pigmento amarillo o verde que proviene de la hemoglobina., normal en la bilis. Su exceso produce un cuadro conocido como ictericia (“color amarillenta de piel y mucosas debido a aumento de la bilirrubina en sangre”). Se presenta en el hígado en forma de grumos intracitoplasmáticos y de cilindros en los canalículos biliares. En las ictericias acentuadas se deposita también en otras células como las del epitelio tubular renal. El pigmento biliar (especialmente la bilirrubina directa libre) puede tener una acción citotóxica y producir necrosis de ciertas células, en particular de neuronas.

#### ACÚMULOS CÁLCICOS: CALCIFICACIÓN PATOLÓGICA HETEROTÓPICA

##### CONCEPTO:

Se entiende por **calcificación patológica heterotópica** al **depósito anormal de sales de calcio** que ocurre fuera del esqueleto y dientes (generalmente se deposita junto a cantidades más pequeñas de hierro, magnesio y otros minerales). Se considera prudente denominar a estos cuadros bajo la categorización de “**heterotópicos**” ya que permite diferenciar este tipo de situaciones a otros cuadros que también se caracterizan por patologías de la calcificación (es decir “calcificaciones patológicas”) pero que ocurren en tejidos que normalmente están calcificados (como ejemplo de estas situaciones se puede citar a la osteoporosis).

Sus formas pueden ser:

- **Calcificación distrófica**
- **Calcificación metastásica**

## CALCIFICACIÓN DISTRÓFICA

### CONCEPTO:

Es el “**depósito de calcio que se produce en tejidos no viables**” (en tejidos muertos o en vías de ello). Aparece en ausencia de hipercalcemia, sin trastornos del metabolismo cálcico. Los depósitos son localizados.

Estos depósitos pueden ser::

- **Intracelulares**
- **y/o extracelulares**

Las sales se depositan como gránulos ó grumos; puede incluso producirse osificación.

**Ejemplos de Situaciones en que pueden ocurrir calcificaciones distróficas:** tuberculosis, toxoplasmosis, fiebre reumática, ateromas, cáncer de mama.

### **Mecanismos:**

- “fase de iniciación (o nucleación)”: En los casos de calcificación extracelular el depósito se inicia en células en degeneración por la afinidad del calcio con los fosfolípidos ácidos de membrana y los fosfatos se depositan por la acción de fosfatasa unidas a la membrana. La calcificación intracelular se inicia en las mitocondrias de células desvitalizadas por pérdida de las mismas para regular el calcio
- “fase de propagación” se producen cristales de fosfatos de calcio que se conforman por fosfatos, calcio, colágeno y otras proteínas. El colágeno y la “osteopontina” incrementan la velocidad del proceso

## CALCIFICACIÓN METASTÁSICA

### CONCEPTO:

Es el “**depósito de calcio que se produce en tejidos vivos**”; casi se produce a consecuencia de algún trastorno del metabolismo cálcico que produzca **hipercalcemia**.

La calcificación metastásica se produce predominantemente en lugares de excreción de ácidos (estómago: ácido clorhídrico; riñón: ácido úrico; pulmón: anhídrido carbónico) en los que precipita el calcio por alcalinización. Aparentemente, la calcificación metastásica se produce por un mecanismo dependiente de energía. Se evidencia calcificación metastásica sobretodo en sitio como intersticio vascular, riñones, pulmones y mucosa gástrica.

Las **hipercalcemias** (carbonatos y fosfatos) se produce en estados como:

- **Hiperparatiroidismo primario.**
- **Hiperparatiroidismo secundario** (como en insuficiencia renal crónica).
- **Trastornos de vitamina D:** intoxicación de vitamina D, sarcoidosis (en que los macrófagos activan un precursor de la vitamina D)
- **Destrucción ósea o recambio óseo acelerado** (Enfermedad de Paget ósea,

tumores como mieloma, leucemias, metástasis osteoclásticas, inmovilización ósea, etcétera).

## CONCRECIONES CÁLCICAS, CÁLCULOS (LITIASIS)

Se denominan “**concreciones**” a las **calcificaciones que se desarrollan en glándulas, conductos u órganos huecos producidas sobre sustancias anormales; se pueden observar macroscópicamente como arenilla (próstata, mama);** Reciben el nombre de “**cálculos o piedras**” cuando son muy duros y de mayor tamaño. En cambio, **cuando son pequeños aproximadamente 20 mm, se llaman calcosferitos.** Son frecuentes los cálculos de la vía biliar, urinaria, parótida y páncreas.



## DEGENERACION HIALINA

El término “**hialino**” (*hyalos*, vidrio) tiene como significado descriptivo al material de aspecto **homogéneo, vítreo, amorfo**, que en preparaciones histológicas tradicionales de hematoxilina/eosina toma tinte **rosado** (eosinófilo) La alteración puede aparecer en el espacio intracelular o en el espacio extracelular. En este sentido el amiloide también es una sustancia hialina

La mayor parte de la sustancia hialina consiste en precipitados de proteínas plasmáticas que han escapado a través del endotelio dañado hacia la pared arteriolar, ocurriendo engrosamiento de la membrana basal de las arteriolas. Otro ejemplo de sustancia hialina extracelular es la hialinización de los glomérulos renales cuando experimentan un daño crónico, en este caso la sustancia hialina se debe a una

conglomeración de proteínas plasmáticas, sustancias de membrana basal y matriz mesangial.

#### **“DEGENERACIÓN HIALINA” DEL TEJIDO CONECTIVO**

Puede observarse en las serosas tras la organización de fibrina (en pleuras y serosa esplénica o en el endocardio tras la organización de trombos murales). También se observa en zonas cicatrizales. No siempre se trata de un proceso patológico ya que puede verse en órganos con zonas involutivas como en los cuerpos blancos del ovario. La hialinización del colágeno IV puede producir ensanchamiento de las membranas basales: se la observa en túbulos renales, seminíferos y mucosa bronquial. El mismo carácter tiene el engrosamiento de la pared capilar en los glomérulos renales y los pequeños vasos en la diabetes mellitus (microangiopatía diabética).

#### **“DEGENERACIÓN HIALINA” VASCULAR**

En la íntima y entre las fibras musculares de la túnica media de arteriolas se pueden depositar sustancias proteicas del plasma. La pared arteriolar se engrosa, las fibras musculares se atrofian, y la arteriolar comprometida aparece como un anillo grueso, pobre en núcleos y de luz estrecha. La hialinización arteriolar se observa en la senectud, en la diabetes mellitus y en las arteriolas renales como consecuencia de hipertensión arterial.

#### **OTRAS ALTERACIONES**

##### **DEGENERACIÓN FIBRINOIDE**

Al microscopio de luz, las fibras colágenas con esta alteración aparecen tumefactas y homogéneas y tienden a fragmentarse. Esto se debe a una insudación de líquido rico en proteínas (entre éstas fibrina) entre las fibrillas normales. Se observa en enfermedades del mesénquima, en los nódulos reumatoide y reumático, en el nódulo de Aschoff, y en varias otras enfermedades.

#### **CRECIMIENTO, DIFERENCIACIÓN Y REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR NORMAL. MATRIZ EXTRACELULAR E INTERACCIONES CÉLULA-MATRIZ.**

Para poder interpretar la fisiopatología de situaciones tales como las adaptaciones celulares (hipertrofia o hiperplasia), la reparación tisular o la carcinogénesis se requiere el conocimiento de aspectos propios de la replicación celular, del desarrollo tisular embrionario, de la diferenciación celular, de la intervención de células madre

y de ciertas interacciones de las células con la matriz extracelular (M.E.C.).

## **DIFERENCIACIÓN CELULAR A PARTIR DE CAPAS EMBRIONARIAS. CÉLULAS MADRE**

Hasta la etapa de blastocisto los embriones están constituidos por células que presentan capacidades a las que denominaremos **totipotenciales**, es decir que **cada una de estas células es capaz de dar lugar a todos los tejidos del cuerpo: “células madre embrionarias”**. La capacidad “totipotencial” de estas células se relacionaría a la expresión de factores de transcripción propios y exclusivos de ellas.

En el periodo de blastocisto las células madre embrionarias sufren un proceso de diferenciación y maduración celular. A partir de este proceso se conforman tres capas embrionarias (ectodermo, mesodermo y endodermo). A partir de las células madres que conforman cada una de estas capas (cuya capacidad de diferenciación es más restringida, ya que han perdido la capacidad “totipotencial” en su proceso de maduración y diferenciación) se generaran tejidos derivados del linaje celular correspondiente a la capa que le da origen (son células “pluripotentes”). Existen reservas de estas células que se encuentran en nichos de tejidos adultos. Las células madres adultas localizadas en órganos procedentes de esas capas embrionarias solo tendrán capacidad de producir células específicas de los órganos donde residen. Las reservas de células madre adultas residentes en tejidos extra medulares se conocen como **“células madre tisulares”** y son capaces (según el estado de diferenciación del tejido, ver mas adelante) de generar las células maduras del órgano en que residen

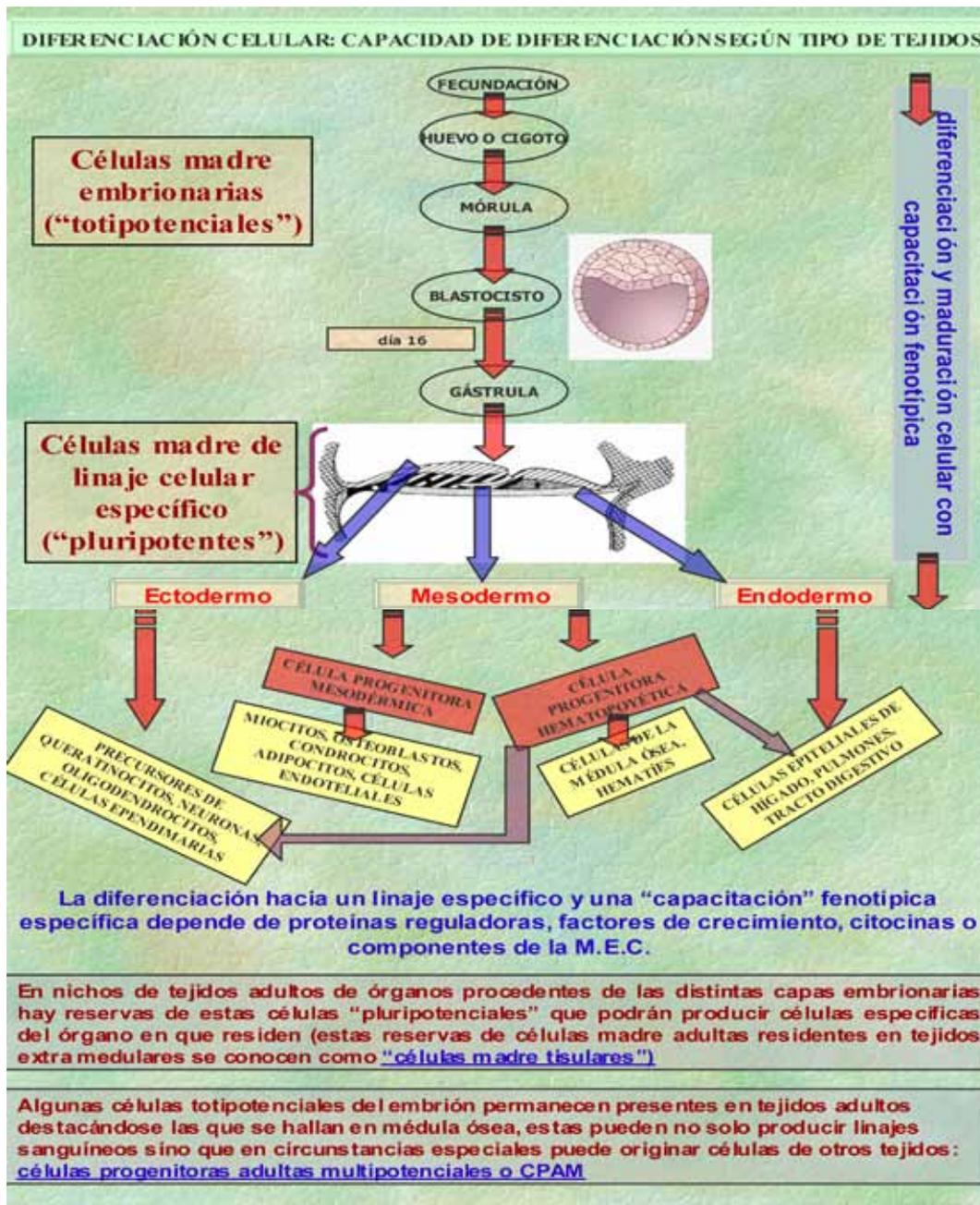
La diferenciación de las distintas células madre hacia un linaje específico con una “capacitación” fenotípica específica en que adquieren mayor especificidad funcional y estructural (correspondiente al tejido del que forman parte) depende de la activación de proteínas reguladoras, de factores de crecimiento, de citocinas o de componentes de la matriz extracelular (M.E.C.).

En este proceso las células van perdiendo su capacidad reproductiva de manera tal que en células como las neuronas o los miocitos la posibilidad de reproducción se ha perdido totalmente (por lo general las células con mayor grado de diferenciación tienen menor capacidad de proliferación y viceversa.). Estas células que se encuentran en un estadio final de diferenciación y que no son capaces de replicarse se conocen como **células con diferenciación terminal**. En algunos tejidos las células maduras se encuentran terminalmente diferenciadas siendo incapaces de replicarse pero pueden ser reemplazadas por nuevas células provenientes de células madre (tejidos proliferativos como médula ósea).

Algunas de las células **madre totipotenciales** del embrión permanecen presentes en tejidos adultos destacándose las que se hallan presentes en médula ósea (son células que mantienen amplia plasticidad de desarrollo: capacidad totipotencial). Este tipo de células madre puede (por esta capacidad) no solo producir linajes sanguíneos sino que en circunstancias especiales puede dar origen a células correspondientes a otros tipos de tejidos. Se conocen como **células progenitoras adultas**

**multipotenciales o CPAM** (serían equivalentes de las células madre embrionarias en el adulto).

Las células madre se caracterizan por una **prolongada capacidad de autorrenovación** y por una **replicación asimétrica**. Se entiende por replicación asimétrica al proceso por el cual de cada división celular surge una célula que mantiene su capacidad regenerativa mientras que la otra entra en una vía de diferenciación que pierde su capacidad reproductiva (en verdad el concepto de replicación asimétrica no involucra a una célula madre en forma individual sino a conjuntos de células madres en sentido poblacional: algunas se replican, otras se diferencian).



La replicación celular es estimulada por diversos factores (factores de crecimiento o señales de la matriz extracelular a través de integrinas)

Para lograr la replica del DNA la célula sigue una secuencia de sucesos o fases conocido como “ciclo celular” controlado por factores activadores e inhibidores que actúan en distintas etapas del ciclo.

Además, el proceso de replicación celular presenta distintos mecanismos de comprobación. Existen puntos de este ciclo que funcionan como pasos limitantes a la velocidad de replicación (“punto de restricción” en G1 antes de seguir a fase S: una vez superado este punto la división celular sigue adelante sin requerir de estímulos exógenos adicionales). Este paso se halla regulado por proteínas denominadas ciclinas y por enzimas denominadas cinasas dependientes de ciclinas (CDK), ambas forman complejos que adquieren una actividad catalítica que fosforila proteínas indispensables para la transición en el ciclo.

La actividad del complejo ciclina/CDK es, a la vez, regulada por acción de inhibidores de CDK (ver mas adelante). Existen también “puntos de control o de chequeo” en que el ciclo puede detenerse para corregir errores antes de proseguir.

La mayoría de los tejidos maduros contienen cierta combinación de células en constante división, células terminalmente diferenciadas, células madre y células quiescentes que ocasionalmente entran en el ciclo celular.

Los tipos celulares presentes determinarán la capacidad reproductiva de cada tejido.

Clásicamente, según esta capacidad reproductiva, los tejidos pueden clasificarse en:

- **Tejidos lábiles:** sus células “prolifera” a lo largo de toda la vida. En realidad, en la mayoría de ellos las células maduras se encuentran terminalmente diferenciadas y son incapaces de replicarse, pero son reemplazadas por células nuevas procedentes de células madre que están permanentemente en ciclo celular cuya progenie puede seguir diferentes caminos de diferenciación. Ejemplos: epitelios de superficie (como el epitelio pavimentoso estratificado de piel, de la cavidad oral, de la vagina, del cuello uterino), la capa mucosa de todos los conductos de glándulas excretoras (glándulas salivales, páncreas, tracto biliar), el epitelio columnar del tracto digestivo y del útero, el epitelio transicional urinario, las células de la médula ósea y de los tejidos hematopoyéticos.
- **Tejidos estables o quiescentes** que normalmente tienen un bajo nivel de replicación, sus células se encuentran en fase G0 del ciclo (y solo en situaciones especiales ingresan a la fase G1). Ejemplos: células parenquimatosas del riñón, del hígado y del páncreas; células mesenquimales como fibroblastos y músculo liso; condrocitos y osteocitos; células endoteliales vasculares; linfocitos y otros leucocitos en reposo.

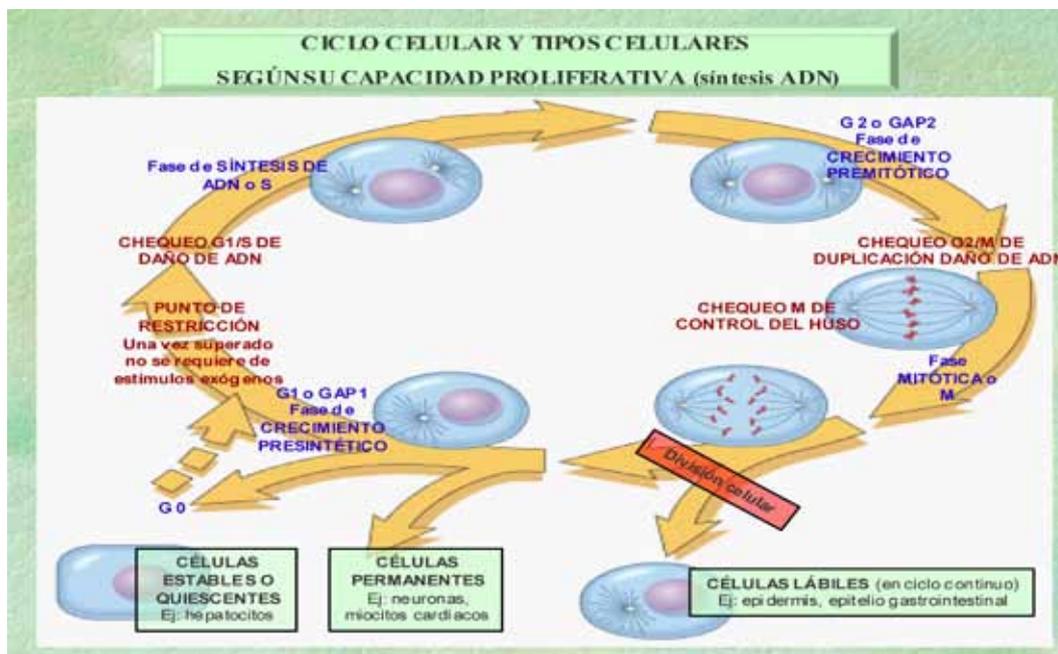
En la regeneración hepatocitaria ocurre una situación particular: en la mayoría de los casos la replicación celular depende hepatocitos quiescentes que ingresan al ciclo celular para multiplicarse. Sin embargo cuando la proliferación hepatocitaria está bloqueada se activan nichos de unas células madre titulares presentes en los canales de Hering (“células ovales”)

progenitoras “bipotenciales” capaces de diferenciarse hacia hepatocitos y hacia células biliares.

- **Tejidos permanentes o perennes (sin división)** formados por células que han salido del ciclo celular y que no pueden dividirse en la vida postnatal, han perdido (en condiciones normales) la capacidad de reingresar al ciclo celular. Corresponden a este tipo las células del músculo (esquelético y cardíaco) y las neuronas. Se considera que los miocitos y las neuronas están en etapa de diferenciación terminal. Actualmente se ha visto que puede haber cierto grado de neurogénesis en el adulto a partir de células madre y que el músculo esquelético tiene también cierta capacidad regenerativa a través de la diferenciación de células satélite que se encuentran unidas a las vainas del endomisio.

El conocimiento del tipo de células presente en cada tejido permite interpretar los motivos por los que, ante un aumento de las demandas funcionales, predominan, en algunos casos las respuesta adaptativas de hipertrófia (cuando la capacidad de replica es inexistente o mínima) y en otros casos las respuestas hiperplásicas (en tejidos con capacidad de replicación):

Las células LÁBILES tienden a responder generalmente con hiperplasia. Las células ESTABLES O QUIESCENTES tienen tendencia a responder con hipertrofia





## CICLO CELULAR

Como se ha expresado anteriormente para lograr la replica del DNA la célula sigue una secuencia de sucesos o fases (“ciclo celular”) controlado por diversos factores. Recordaremos sintéticamente algunos procesos básicos de este ciclo.

El ciclo consta de las siguientes fases:

- **G<sub>1</sub>**: GAP1 Fase de CRECIMIENTO PRESINTÉTICO
- **S**: Fase de SÍNTESIS DE ADN
- **G<sub>2</sub>**: GAP2 Fase de CRECIMIENTO PREMITÓTICO
- **M**: Fase MITÓTICA
- **G<sub>0</sub>**: reposo

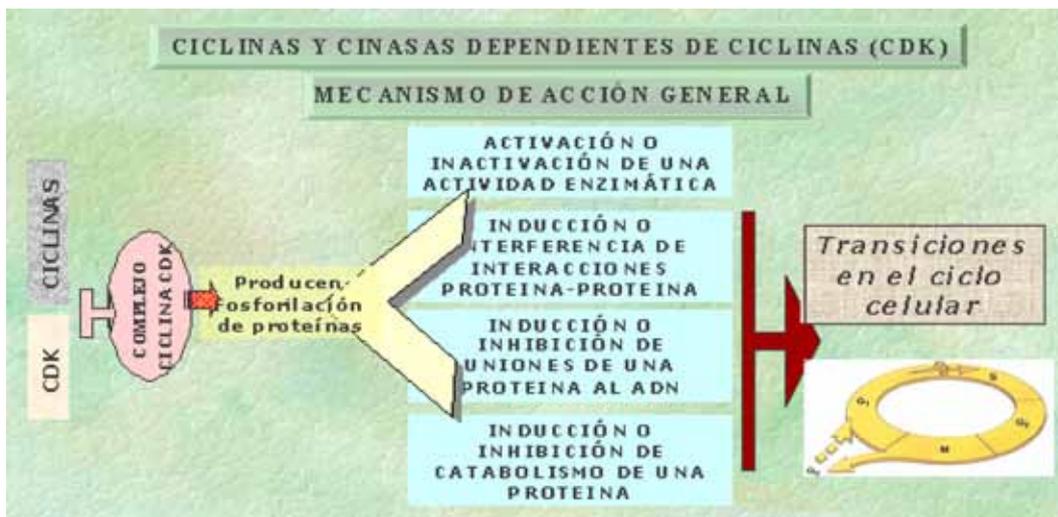
Las sustancias más relevantes que intervienen en el ciclo celular son:

- **Ciclinas**: familia de proteínas que controla la entrada y progresión de células en el ciclo celular, cada una de ellas se sintetiza en fases específicas del ciclo y se degradan rápidamente cuando la célula atraviesa el ciclo. Su función principal es la activación de cinasas dependientes de ciclina. Existen más de 15 ciclinas identificadas. Se destaca las ciclinas D, E, A y B que aparecen secuencialmente durante el ciclo celular
- **Cinasa dependientes de ciclinas (CDK)**: grupos de proteínas sintetizadas en forma constitutiva que forman complejos con las ciclinas para inducir en el ciclo celular distintas respuestas. Los complejos formados por ciclinas y CDK (complejos ciclina/CDK) producen fosforilación de distintas proteínas

induciendo de esa manera diversas acciones que intervienen en las transiciones del ciclo celular “dirigiéndolo”.

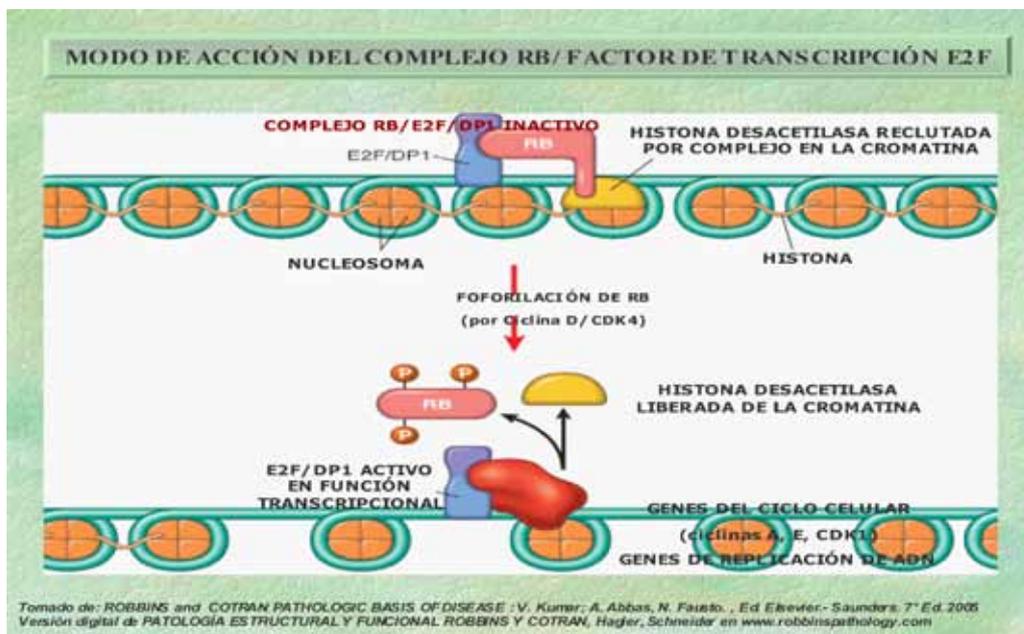
- **Inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas (inhibidores de CDK):** sustancias que regulan algunos pasos de las fases del ciclo celular luego de “percibir” que la duplicación de ADN es suficiente y si se han reparado sus errores (intervienen en los cambios de etapa del ciclo). Existen dos familias de inhibidores de CDK:
  - Familia CIP/KIP: constituida por p21 (también conocida como CDK!A), p27, p57.
  - Familia INK4/RF
- **Proteínas Contrarreguladoras Fosfatasas:** defosforilan las proteínas fosforiladas por el complejo ciclina/CDK

El modo general de acción de las ciclinas y las CDK se esquematizan a continuación:

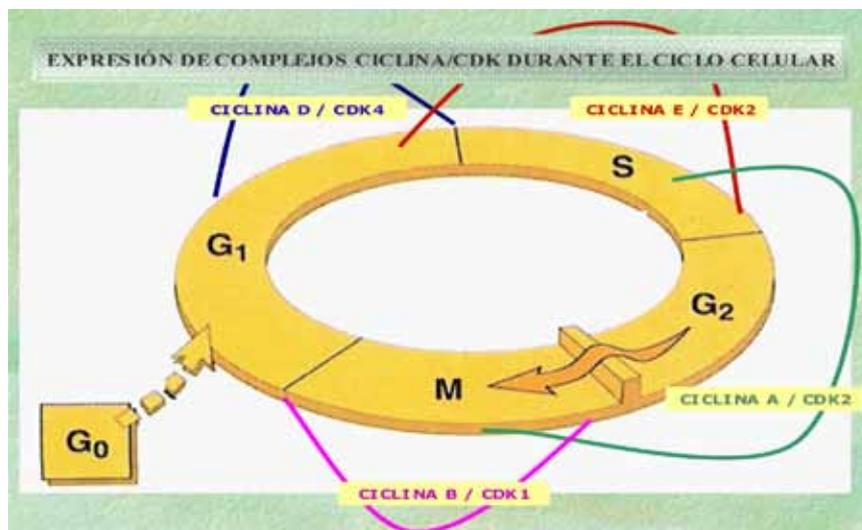


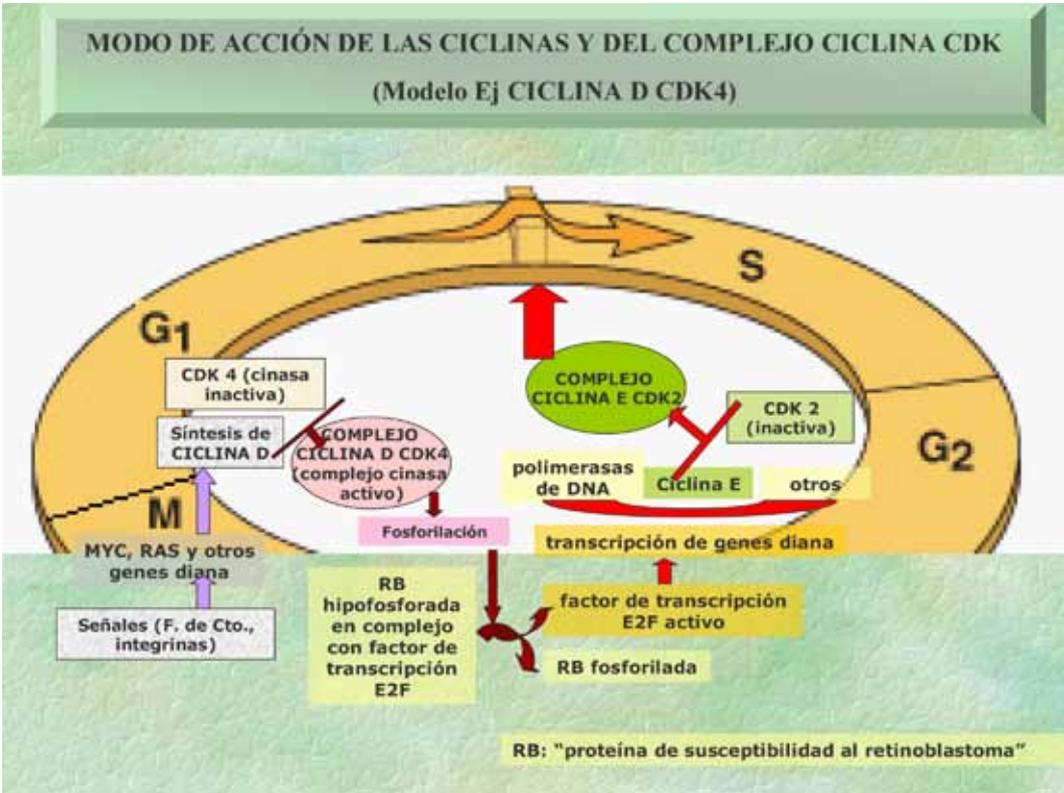
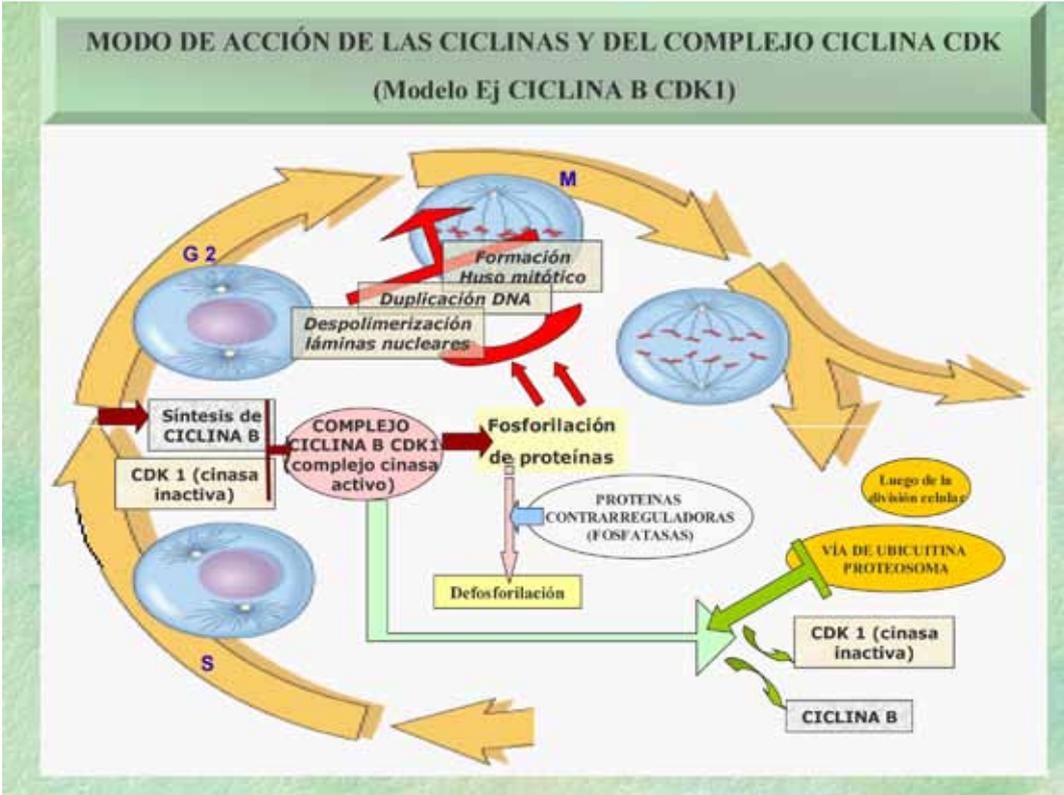
A objeto de recordar sucintamente el modo de acción de las ciclinas y las cinasas tomaremos como primer ejemplo el accionar de la ciclina B y la cinasa CDK1 (intervienen en el paso G<sub>2</sub>-M). El paso de la Fase S a la Fase G<sub>2</sub> induce la síntesis de CICLINA B, la misma se une a CDK 1 (inactivo) de manera tal que se conforma el COMPLEJO ACTIVO DE CINASA CICLINA B / CDK 1. Este complejo produce fosforilaciones de proteínas que activan distintas acciones (entre ellas despolimerización de las láminas nucleares, duplicación del ADN y formación del uso mitótico) permitiendo de esta forma el paso a la siguiente etapa del ciclo celular (la etapa M de mitosis). Estas acciones serán reguladas por fosfatasas que producen la defosforilación de aquellas proteínas que fueran fosforiladas por el complejo activo CICLINA B / CDK 1. Por último, luego de la división celular, por vía del complejo ubiquitina/proteosoma se produce el desdoblamiento del complejo activo en CICLINA B por un lado y CDK 1 (inactiva) por otro.

En las fases G1–S intervienen la ciclina D (primera que aparece en el ciclo) formando complejo con CDK 4 y la ciclina E que forma complejo con CDK 2. Distintas señales (factores de crecimiento, integrinas) activan (*ver mas adelante señalizaciones*) genes diana (*MYC, RAS* y otros) que inducen la síntesis de ciclina D que, como se cito anteriormente, conformará complejo activo con CDK 4. La actividad de fosforilación del COMPLEJO CICLINA D/CDK4 actúa sobre otro complejo formado por RB (“proteína de susceptibilidad al retinoblastoma”) hipofosforilada y el factor de transcripción E2F (que en complejo con RB se encuentra inactivo). La fosforilación de RB libera E2F activo que actúa sobre genes diana induciendo producción de polimerasa de ADN, ciclina E y otros compuestos. La ciclina E en complejo activo con CDK2 induce el paso de G1 a S.



La expresión de los distintos complejos ciclina/CDK a lo largo del ciclo celular se muestra en el siguiente gráfico:





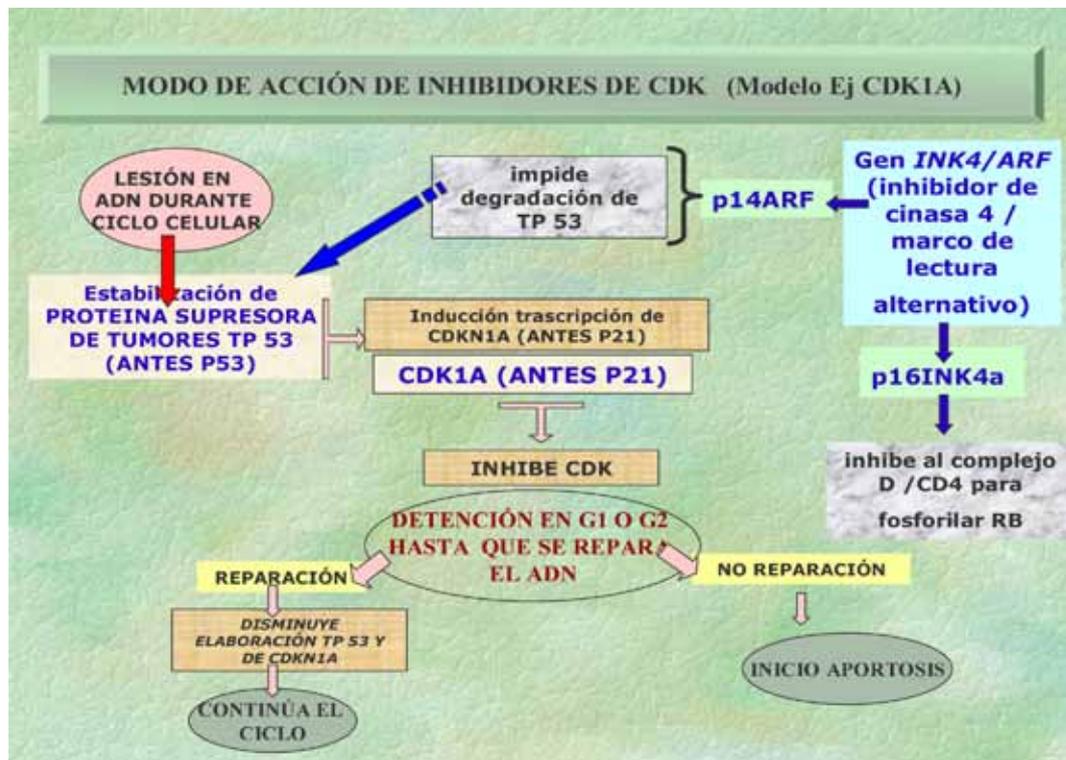
Se presentan a continuación esquemas gráficos de los modos de acción específicos del complejo ciclina B / CDK1 y del complejo ciclina D / CDK4  
 Como ejemplo de la acción de los inhibidores de CDK recordamos esquemá-

ticamente que p21, p27 y p57 inactivan al complejo ciclina/CDK. La activación transcripcional de CDK1A (o p21) está bajo control de p53 (o TP53, gen supresor de tumores).

Si la célula detecta lesión del ADN se produce estabilización de la proteína supresora de tumores TP53, esto induce la transcripción de p21, sustancia que, finalmente, producirá inhibición. De esta manera el p53 es una de las moléculas efectoras de la reparación y/o inhibición del ciclo celular al inducir al inhibidor del ciclo p21 (en el punto de control G1/s).

El gen de las INK4/ARF (inhibidor de cinasa 4 / marco de lectura alternativo) codifica 2 proteínas: una de ellas (p16INK4a) inhibe al complejo D /CD4 para fosforilar RB, la otra (p14ARF) impide la degradación de p53

Los principales puntos de control del ciclo celular son las transiciones G1/S y G2/M. Entre los sensores de estos puede citarse a proteínas de la familia RAD. Como transductores puede nombrarse a las familias CHK cinasas.



## CRECIMIENTO Y PROLIFERACIÓN CELULAR. REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO

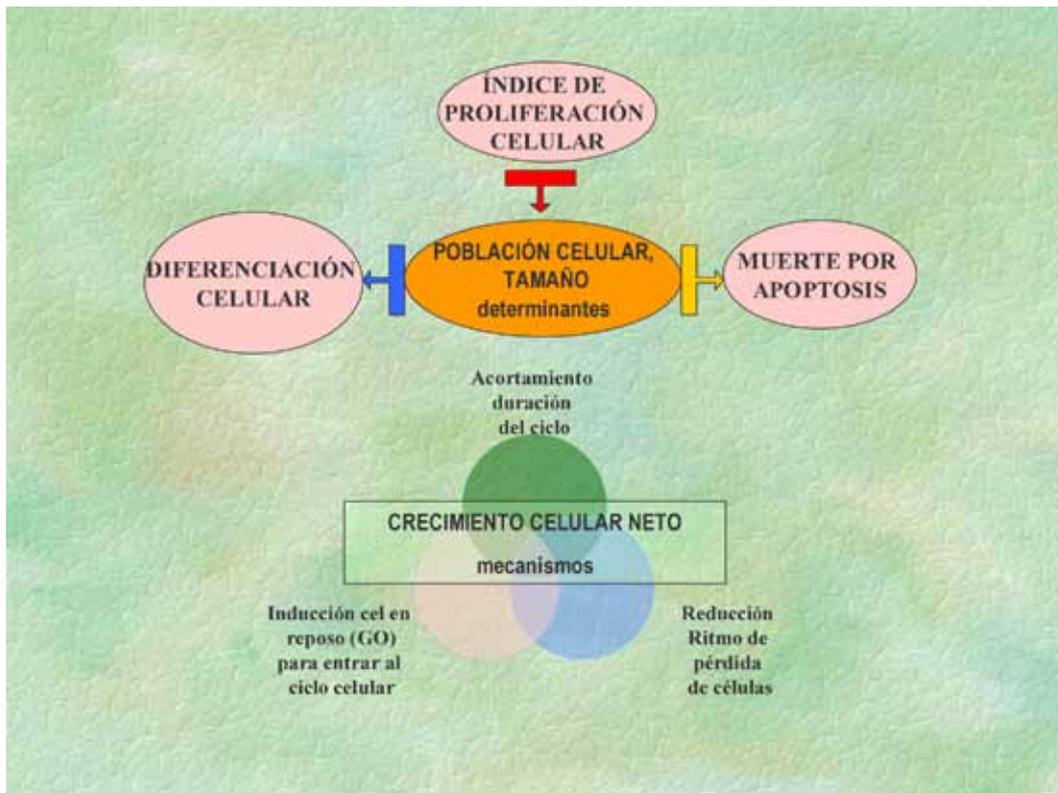
El tamaño de una población celular está determinado básicamente por:

- el número basal de células que conforma la población
- el número de células que muere (en condiciones no patológicas por apoptosis)
- el número de células que deja de pertenecer a esa población tras haberse

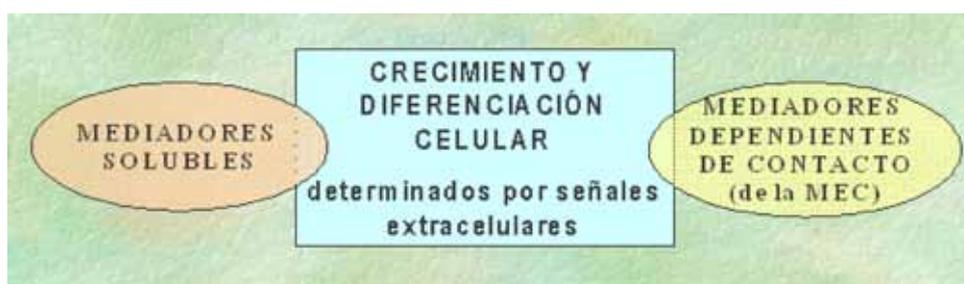
diferenciado a otro tipo celular

- la replicación celular que implica incremento de la población celular

La mayor celeridad (o acortamiento) del ciclo celular, la reducción del ritmo de pérdida celular y el ingreso de células quiescentes al ciclo celular son situaciones que incrementan las poblaciones celulares.



La diferenciación y el crecimiento celular están controlados por factores solubles y mediadores dependientes de contacto. El suceso que inicia la proliferación celular es la unión de una molécula de señalización (“ligando”) a un receptor celular específico para dicha molécula. Los ligandos típicos son factores de crecimiento y proteínas de la matriz extracelular. La unión de estos ligando a su receptor inicia una cascada de sucesos que determinan la expresión de genes específicos que podrán concluir con la división celular.



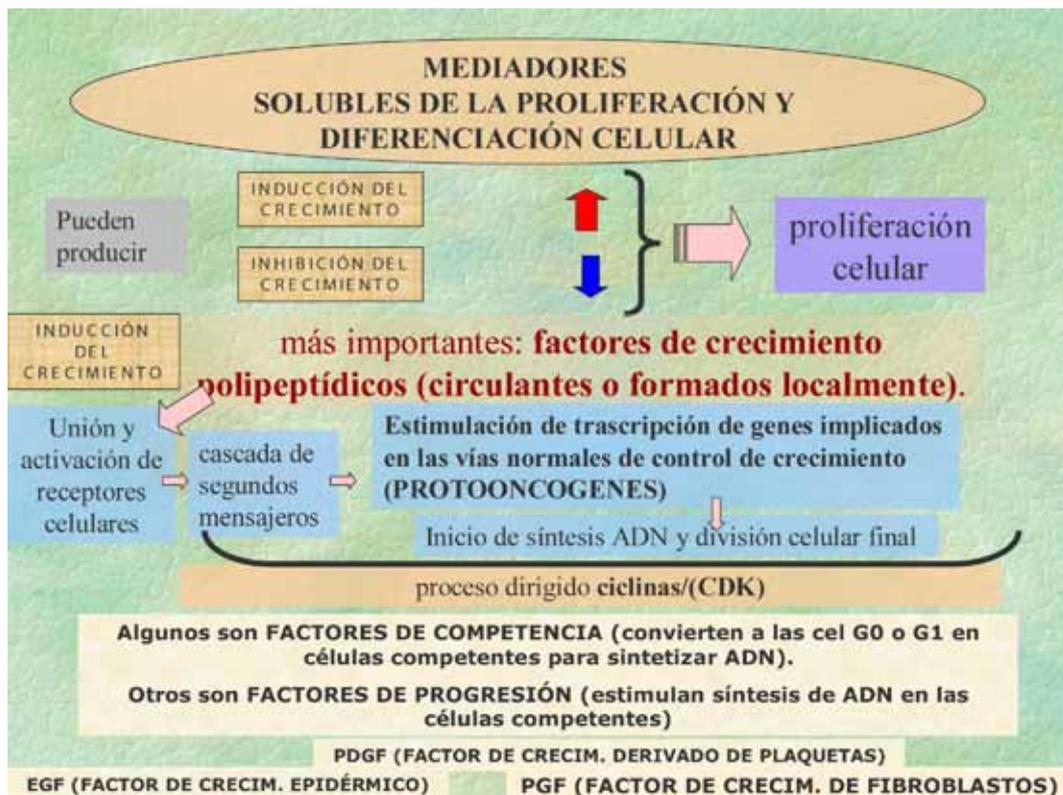
Entre los mediadores solubles de la proliferación y diferenciación celular se encuentran sustancias que:

- Estimulan el crecimiento celular.
- Inhiben el crecimiento celular.

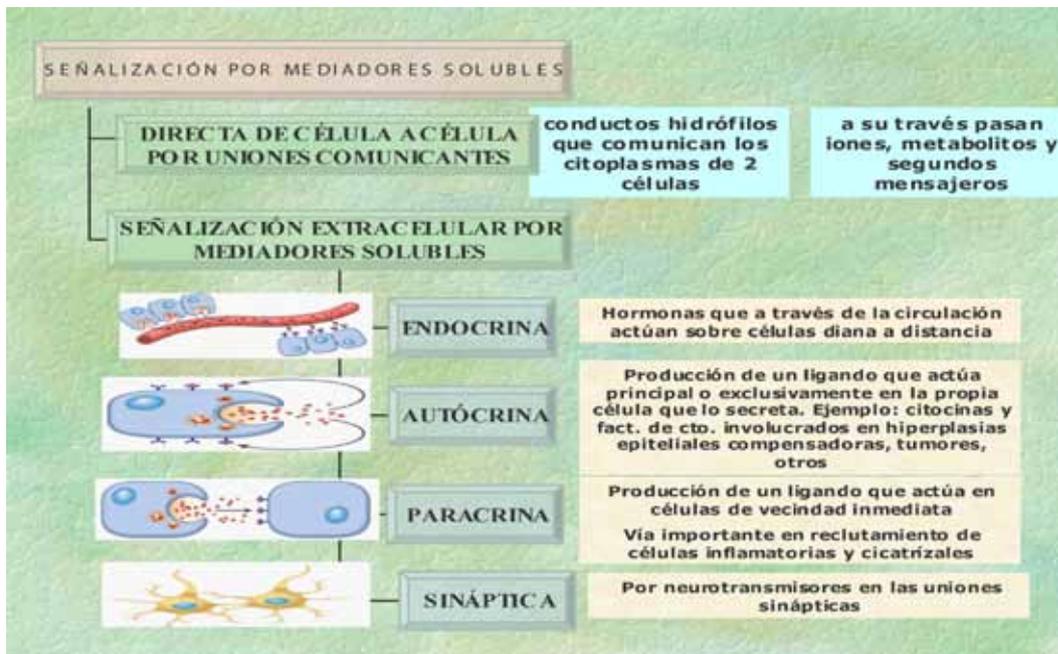
Tanto el aumento de los factores estimulantes como la disminución de los inhibidores darán como resultado un incremento en la proliferación celular.

Los mediadores solubles más importantes son **los factores de crecimiento polipeptídicos circulantes o formados localmente**. Estos se unen y activan a sus correspondientes receptores en células diana generando una cascada de segundos mensajeros que estimulan la transcripción de genes (muchos de ellos implicados en el crecimiento: **protooncogenes**) iniciando así la síntesis de ADN y la división celular final. El proceso está dirigido por las **ciclinas** y sus complejos con las **CDK**.

Entre los factores que inducen inhibición del crecimiento se puede nombrar al **factor transformador del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ )** cuyo receptor (con actividad cinasa intrínseca) una vez activado **fosforila proteínas SMAD** que incrementan la síntesis de **CDK inhibitoras** y bloquean la actividad de factores de transcripción



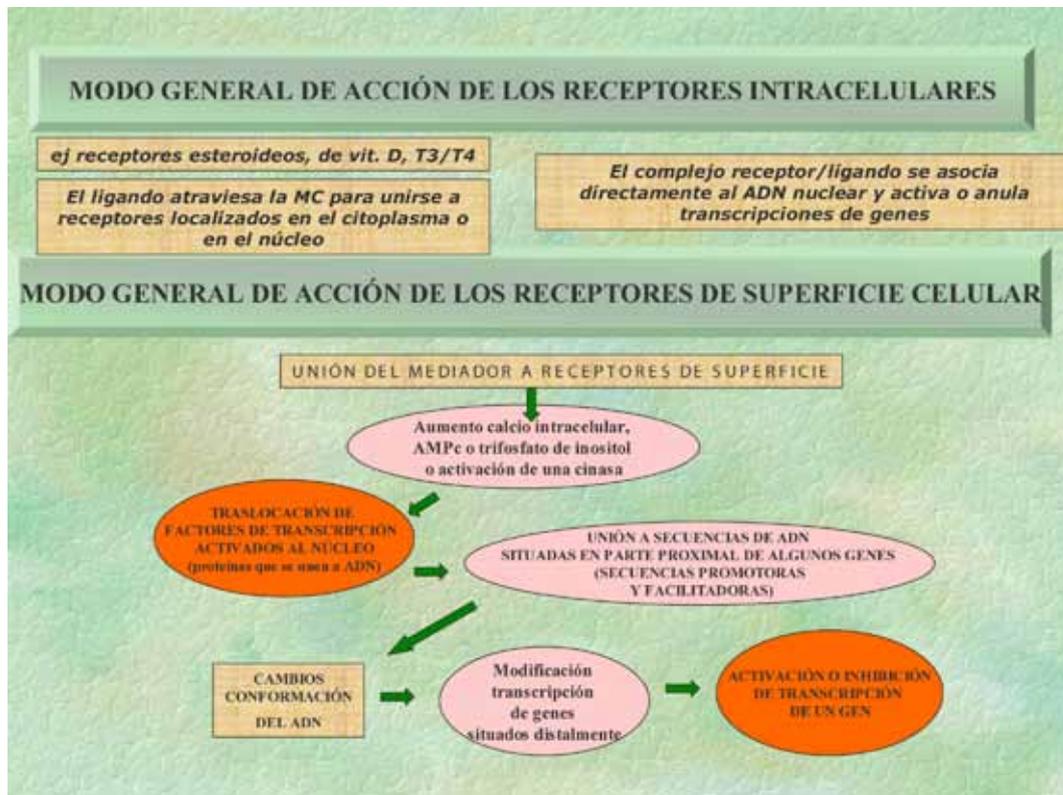
Las señales a través de mediadores solubles pueden ser:



Estas sustancias actúan sobre receptores que tienen especificidad de unión a ligandos particulares. Según sus propiedades y la manera en que transmiten señales al interior de las células los receptores pueden ser:



Se pueden sintetizar los mecanismos generales de acción de los receptores a través del siguiente esquema:



A continuación se señalan resumidamente los mecanismos específicos de transmisión de señales utilizados por los principales tipos de receptores y los ligandos involucrados:

- Los ligandos que actúan a través de **receptores intracelulares** atraviesan la membrana celular y se unen a receptores ubicados en el citoplasma o en el núcleo. Estos receptores **son factores que una vez activados por su ligando activan la transcripción**. Ejemplos de ligandos que actúan a través de receptores intracelulares: **hormonas esteroideas, hormona tiroidea, vitamina D, retinoides**.
- La unión del ligando a **receptores de canal aniónico** induce el **pasaje de iones** a través de la membrana celular iniciando cascadas de **activaciones enzimáticas** ejecutoras de las acciones.
- La unión del ligando a **receptores con actividad cinasa intrínseca** (que se caracterizan por ser moléculas transmembranas con una región extracelular) induce **dimerización** del receptor, **fosforilación de tirosina** y **activación de tirosín cinasa** que a su vez activa diversas moléculas ulteriores. Las moléculas efectoras pueden activar:
  - A la **Fosfolipasa C $\gamma$  (PL C $\gamma$ )** que acciona la **vía del inositol 3 fosfato (Vía IP3)** la que a su vez activa diversos factores de transcripción

- **La vía de la Cinasa PI-3** que acciona intermediarios implicados en la proliferación celular e inhibición de la apoptosis
- A través del accionar de la **proteína RAS** se produce la **activación de la cascada de la proteína cinasa activada por mitógenos (vía de la MAP cinasa)**; una vez activada esta vía se precipita la actividad de factores retranscripción como FOS y JUN. Es una vía importante en la actividad insulínica (vía defectuosa en algunos pacientes con diabetes tipo II)

Ejemplos de ligandos que actúan a través de receptores con actividad cinasa intrínseca: **EGF (F. de crecimiento epidérmico), TGF- $\alpha$  (F. de Crecimiento Transformador  $\alpha$ ), HGF (F. de Crecimiento Hepatocitario), PDGF (F. de Crecimiento Derivado de Plaquetas), VEGF (F. de Crecimiento del Endotelio Vascular), FGF (F. de Crecimiento de Fibroblastos), insulina.**

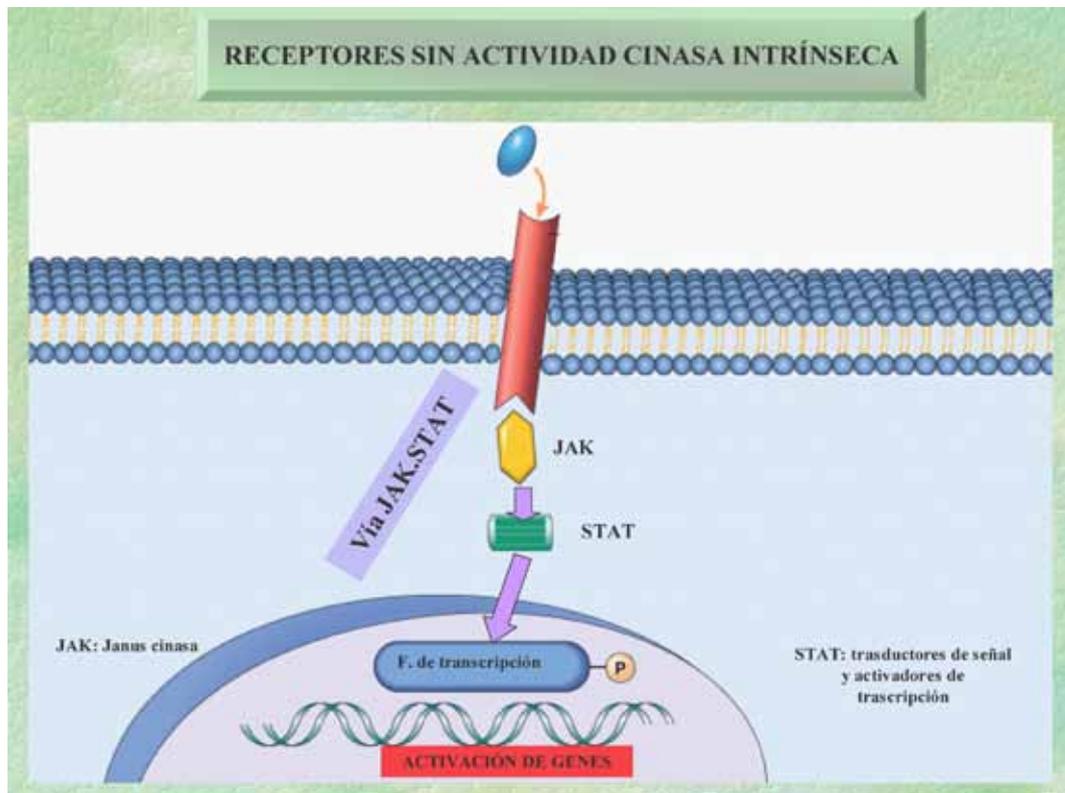
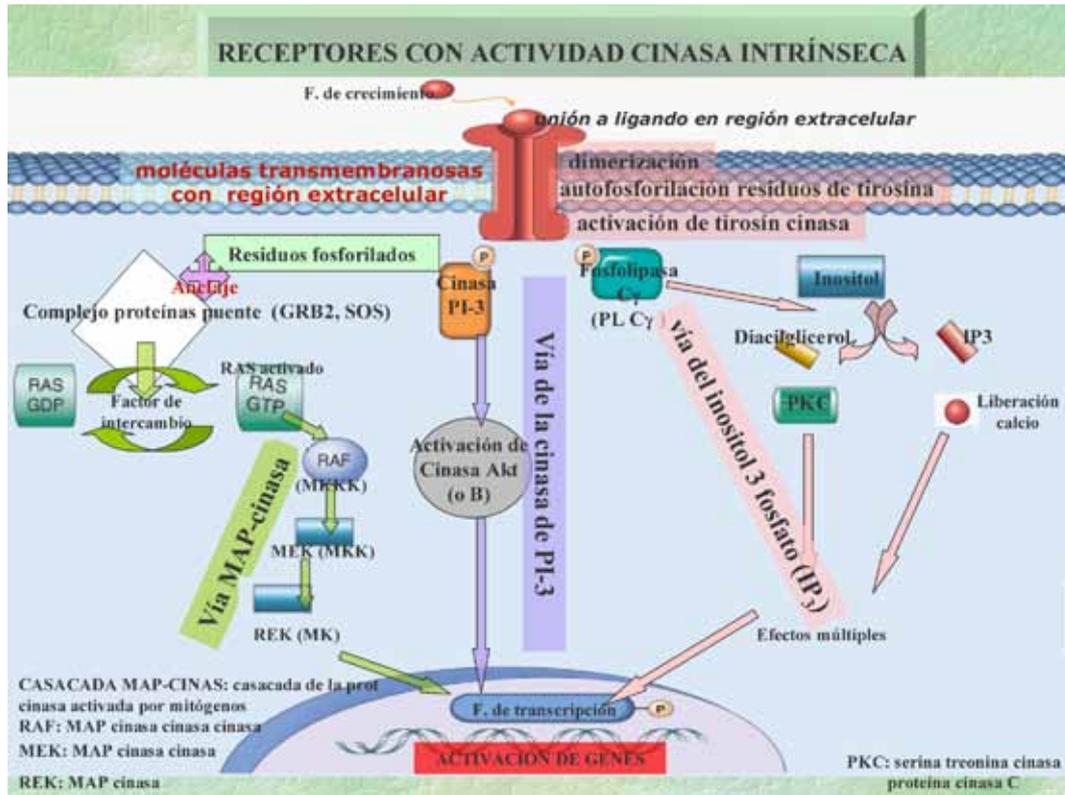
- La unión del ligando a **receptores sin actividad enzimática tirosin cinasa intrínseca** activa miembros de la familia de proteínas **JAK** (Janus cinasa) que activan factores de transmisión citoplásmica **STAT** (trasductores de señal y activadores de transcripción) que ingresan al núcleo activando la transcripción génica (vía JAK-STAT)

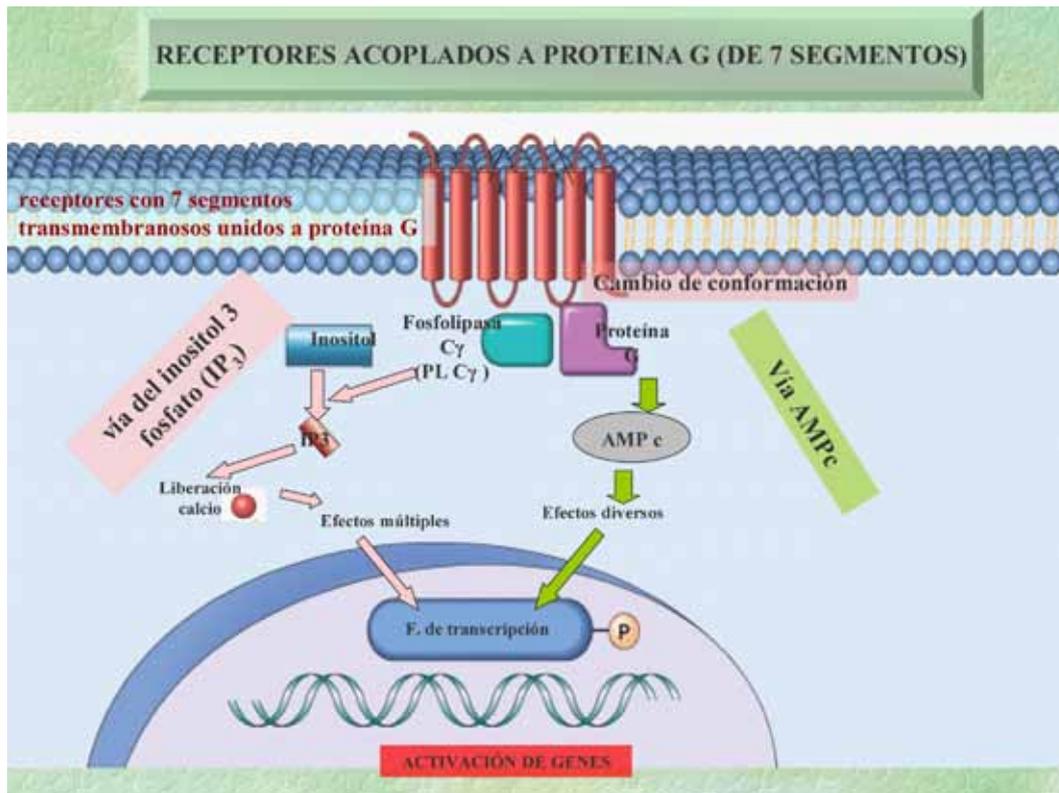
Ejemplos de ligandos que actúan a través de receptores sin actividad cinasa intrínseca: **IL-2 (interleucina 2), IL 3 (interleucina 3), otras citocinas, interferón  $\alpha$ , interferón  $\beta$ , interferón  $\gamma$ , eritropoyetina, factor estimulador de colonias de granulocitos, hormona de crecimiento, prolactina**

- La unión del ligando a **receptores acoplados a proteína G** (GPCR, receptores con **7 segmentos** transmembranosos unidos a proteína G) produce cambios en la conformación de los receptores activándolos y permitiendo su **interacción con distintas proteínas G** (GDP cambia a GTP). Estas a su vez pueden:
  - Producir **inositol 3 fosfato** activando esta vía con liberación de calcio (tal como sucede al activarse la PL C $\gamma$  en los receptores con actividad cinasa) lo que induce múltiples efectos.
  - Activar adenosín monofosfato cíclico (AMPc) como segundo mensajero el que, a su vez, activa distintas dianas (como la protein cinasa A y los canales iónicos unidos a AMPc).

Ejemplos de ligandos que actúan a través de receptores acoplados a proteína G: **vasopresina, serotonina, histamina, adrenalina, noradrenalina, calcitonina, glucagón, hormona paratiroidea, corticotropina.**





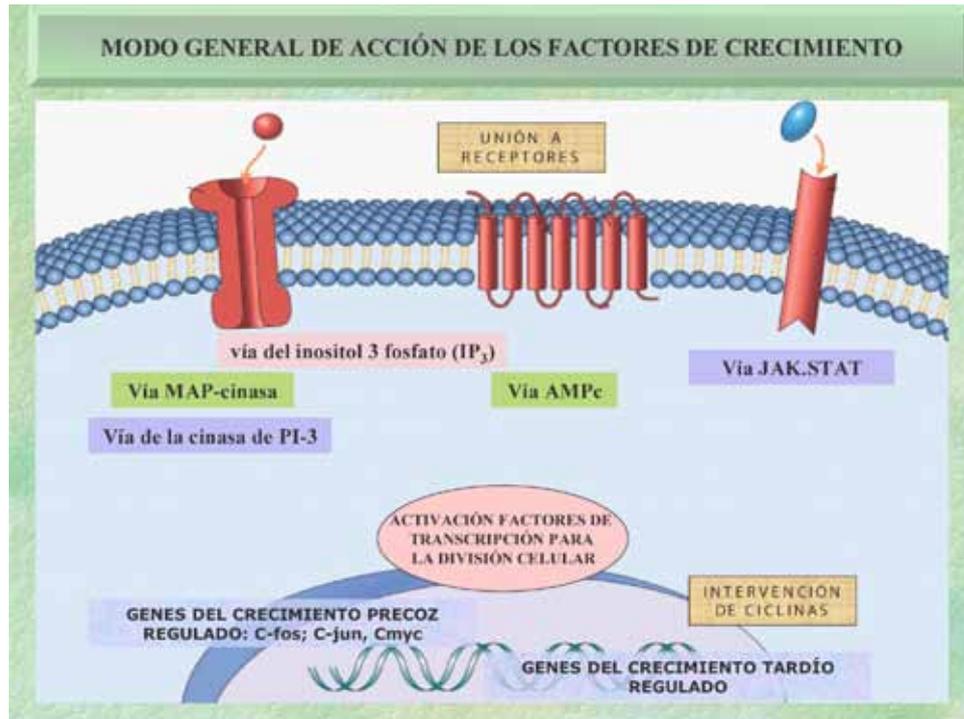


La transferencia de la información y la modulación de las señales se realizan a través de **factores de transcripción**. Estos factores tienen dominios para la **unión a ADN y para la transcripción**

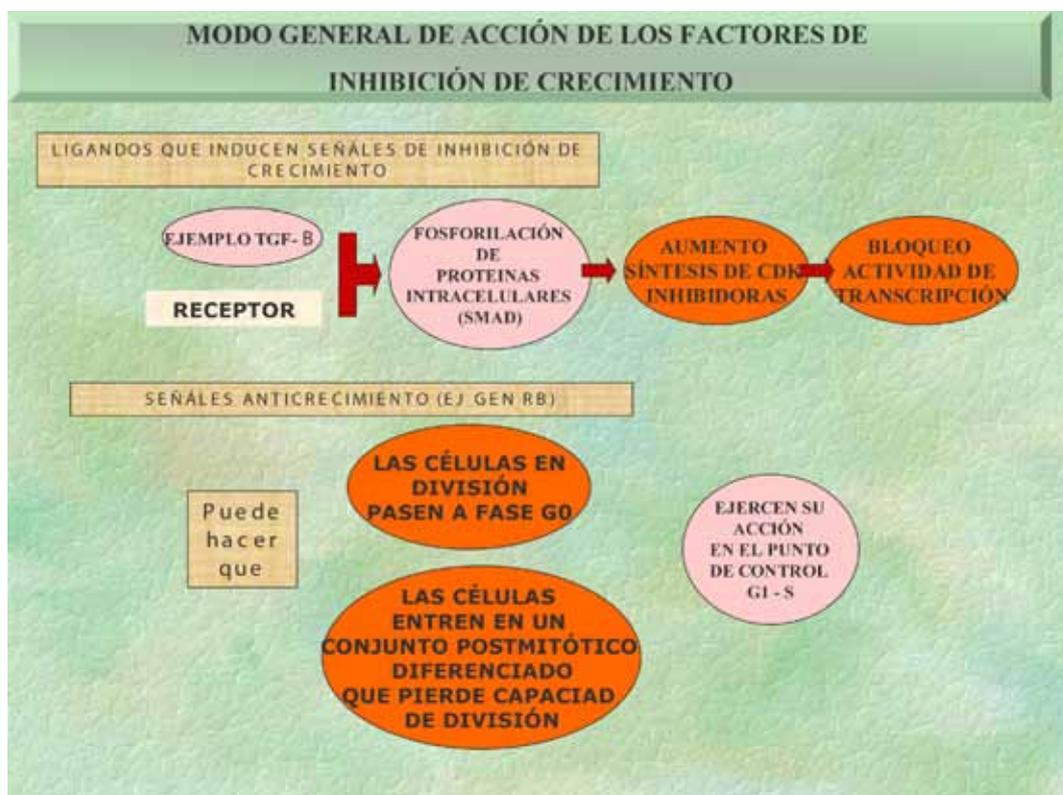
Entre los factores que intervienen en la regulación de la proliferación celular encontramos como ejemplos:

- Factores promotores de crecimiento: productos de genes *c-MYC*; *c-JUN*
- Factores que inhiben el ciclo celular: productos del gen *p53*

Finalmente se sintetiza a continuación los mecanismos de acción de los factores que inducen el crecimiento celular a través de la activación de los receptores más importantes



Sintéticamente el accionar de las sustancias inhibidoras del crecimiento se esquematiza de la siguiente forma



## **MATRIZ EXTRACELULAR en la REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO**

Las células crecen y se diferencian en contacto con moléculas que constituyen la matriz extracelular (MEC).

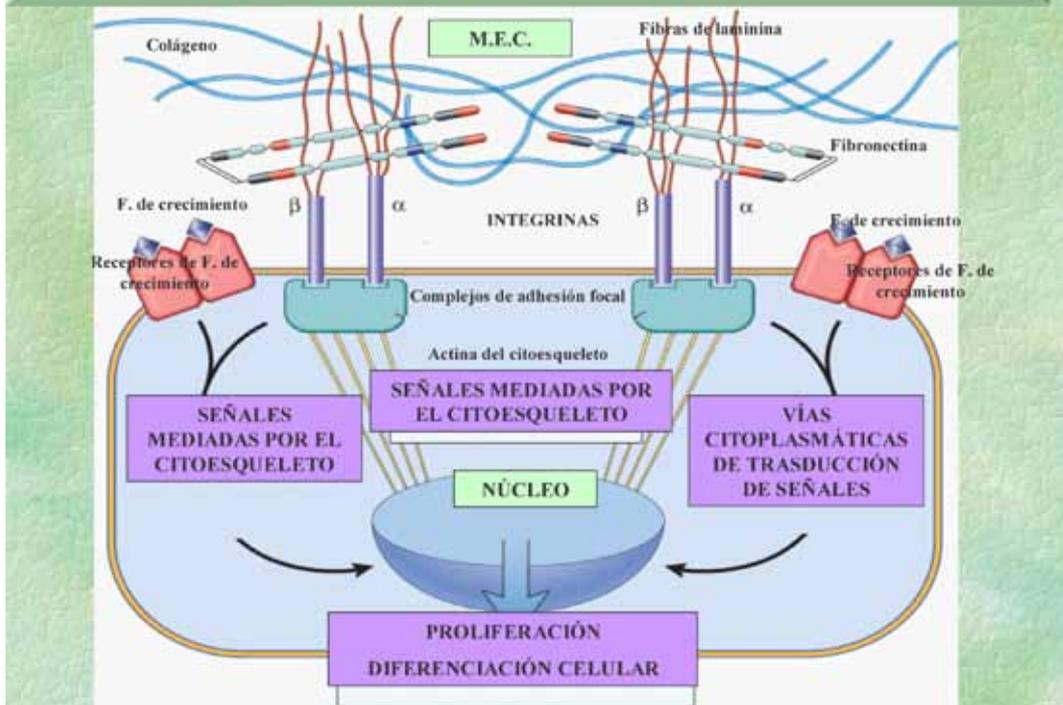
Una parte importante de la regulación del crecimiento y la diferenciación celular está determinada por distintos componentes de esta matriz. Entre ellos citaremos aquí

- Que algunos proteoglicanos a través de su unión a otras proteínas y a factores de crecimiento de fibroblastos modulan algunos aspectos del crecimiento y la diferenciación celular
- Que la Fibronectina es una molécula que se une a otras (tales como colágeno, fibrina, proteoglicanos y a receptores de superficie celular); a través de estas uniones influye en la modulación del crecimiento.

Entre las proteínas de adhesión cabe resaltar la acción de cadherinas y de integrinas.

- Las Cadherinas (proteínas de adhesión dependientes de calcio) unen (al igual que integrinas) la superficie celular con el citoesqueleto y participan en la interacción de células del mismo tipo. Se unen al citoesqueleto a través de 2 tipos de cateninas. La  $\beta$ -catenina une a la cadherina con una  $\alpha$  catenina que la conecta con la actina del citoesqueleto. La interacción célula-célula mediada por cadherinas y cateninas regula la motilidad, proliferación y diferenciación celular y es responsable de la inhibición de la proliferación celular al contactar las células entre sí (inhibición por contacto). La  $\beta$ -catenina es un importante regulador de factores de la transcripción nuclear.
- Las integrinas favorecen la interacción célula-matriz o célula-célula, se unen a proteínas adhesivas de otras células o a proteínas de la matriz (como fibronectina y laminina). Tienen dominios extracelulares que se unen a varios ligandos. Sus dominios citoplasmáticos interactúan con el citoesqueleto. Estas uniones pueden activar vías de transducción intracelular de señales. Los complejos integrina-citoesqueleto funcionan como receptores activados que desencadenan activación de vías como de la MAP cinasa, PI.3 cinasa y PKC (es decir que comparten acciones con receptores de factores de crecimiento). También tienen una interacción con los receptores de factores de crecimiento para transmitir señales ambientales a la célula que permiten la regulación de la proliferación celular, la apoptosis y la diferenciación celular.

## M.E.C : FACTORES DE REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO





## BIBLIOGRAFÍA

- Kumar V., Abbas A.K., Fausto N.; “ROBBINS Y COTRAN: PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL”; 7º Ed.; Madrid- España; Ed. Elsevier-Saunders; año 2005.
- Capítulos consultados:**
- Kumar V., Abbas A.K., Fausto N.; *Cap. 1: Adaptaciones celulares, lesión celular y muerte celular*; pag 3- 46.
  - Kumar V., Abbas A.K., Fausto N.; *Cap. 3: Renovación y reparación tisular: regeneración, curación y fibrosis*; pag 87-107.
  - Kumar V., Abbas A.K., Fausto N.; *Cap. 5: Enfermedades genéticas*; pag 161-170.
  - Kumar V., Abbas A.K., Fausto N.; *Cap. 7: Neoplasias*; pag 293-297.
  - Schoen F.J., *Cap. 12: El corazón*; pag 566-568.
  - McAdam A.J, Sharpe A.H.; *Cap. 8: Enfermedades infecciosas*; pag 736-738.
  - Husain A.N., Kumar V.; *Cap. 15: El pulmón*; pag 360-363.
  - Maitra A., Abbas A.K.; *Cap. 24: El sistema endocrino*; pag 1211-1218.
- Robbins S. L., Cotran R.S, Kumar V.; “ROBBINS: PATOLOGÍA HUMANA”; 7º Ed.; Madrid- España; Ed. Elsevier España; año 2004.
- Capítulos consultados:**
- Mitchell R.N., Cotran R.S; *Cap. 1: Lesión, adaptación y muerte celular*; pag 3-31.
  - Mitchell R.N., Cotran R.S; *Cap. 3: Reparación de los tejidos: regeneración celular y fibrosis*; pag 61-70.
  - Robbins S. L., Cotran R.S, Kumar V.; *Cap. 6: Neoplasias*; pag 179-188.
- Farreras Valentí P., Rozman C., Cardelach F.; “MEDICINA INTERNA”; 15º Ed.; Madrid- España; Ed. Elsevier España S.A.; año 2006.
- Capítulos consultados:**
- Gruguera Cortada M.; *Vol I, Cap 51: Hígado y embarazo*; pag 400.
  - Navarro-Lopez F.; Vol I, Cap. 66: *Miocardiopatías*; pag 580-581.
  - Baiget Bastús M., Palau Martínez F., Volpini Bertrán V., Ayuso García C.; Vol I, Cap 157: *Patología molecular hereditaria (II). Enfermedades Neuromusculares, neurodegenerativas y neurosensoriales*; pag 1235-1236.
  - Chabás Bergón A., Pámpols Ros T.; Vol II, Cap. 229: *Enfermedades por depósito en los lisosomas*; pag. 1897-1905.
  - Briones Rodino P., Girós Blasco M.L.: Vol II , Cap. 233: *Glucogenosis y otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono*; pag 1936-1940.
  - Halperin Rabinovich I., Puig Domingo M., Simó Canonge R., Ricarte Engel W.; Vol II, Cap 243: *Enfermedades de las glándulas suprarrenales*; pag 2100-2117.
- Kasper D. L., Braunwald E.; Fauci A. S., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J.L., “HARRISON: PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA”; 16º Ed.; México D.F.- México; Ed. McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.(impreso en Chile por RR Donnelley); año 2006.

**Capítulos consultados:**

- Barbieri R. L., Repke J.T.; Vol I, Cap. 6: *Trastornos médicos durante el embarazo*; pag 41.
- Ghany M., Hoofnagle J. H.; Vol II, Cap 282: *Estudio del paciente con enfermedad hepática*; pag 1995.
- Podolsky D. K.; Vol II, Cap 290: *Enfermedades infiltrativas, genéticas y metabólicas que afectan el hígado*; pag. 2058-2061
- Brewer G. J; Vol II; Cap 339: *Enfermedad de Wilson*; pag. 2546-2548
- Hopkin R.J., Grabowski G.A.; Vol II, Cap 340: *Enfermedades por almacenamiento lisosómico*; pag. 2548-2552.
- Chen Y-T; Vol II, Cap 341: *Enfermedades por depósito de glucógeno y otros trastornos hereditarios del metabolismo de los carbohidratos*; pag.2552-2557.
- Brown R.H., Mendell J.R.; Vol II, Cap. 368: *Distrofias musculares y otras enfermedades musculares*; pag 2783-2785.

Chuaqui B., Duarte I., Gonzales S. y Rosemberg H.; “MANUAL DE PATOLOGÍA GENERAL” Universidad Católica de Chile; 2° Ed ; Ed. <http://escuela.med.puc.cl/publ/PatologiaGeneral>.(visitada marzo 2008)

Gabaudan, F.C; “DICCIONARIO MÉDICO-BIOLÓGICO (HISTÓRICO Y ETIMOLÓGICO) DE HELENISMOS”. Departamento de Filología Clásica e Indoeuropeo. Universidad de Salamanca. Ed. <http://www.dicciomed.es/> Junio 2004.

Robbins S. L.; Cotran R.S, Kumar V.; “BASIC PATHOLOGY”; 5° Ed.; Philadelphia-Pensilvania-USA; Ed. W.B. Saunders Company; año 1992.

**Capítulos consultados:**

- Robbins S. L.; Cotran R.S, Kumar V.*Cap. 1: Cell Injury and Adaptation*; pag 3-23.
- Robbins S. L.; Cotran R.S, Kumar V.*Cap. 3: Repair: Cell Growth, Regeneration, and Wound Healing*; pag 47-56.

Robbins S. L.; Cotran R.S, Kumar V.; “PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL”; 3° Ed.; Mexico D.F.; Ed. Nueva Editorial Interamericana; año 1987.

**Capítulos consultados:**

- Robbins S. L.; Cotran R.S, Kumar V.; *Cap. 1: Lesión y adaptación celular*; pag 1-38.
- Robbins S. L.; Cotran R.S, Kumar V.; *Cap. 2: Inflamación y reparación*; pag 68-69.

Pfreundschuh M., Schölmerich J.; “FISIOPATOLOGÍA Y BIOQUÍMICA: PFREUNDSCHUH. SCHÖLMERICH”; 1° Ed; Elsevier Science-Ediciones Harcourt, año 2002.

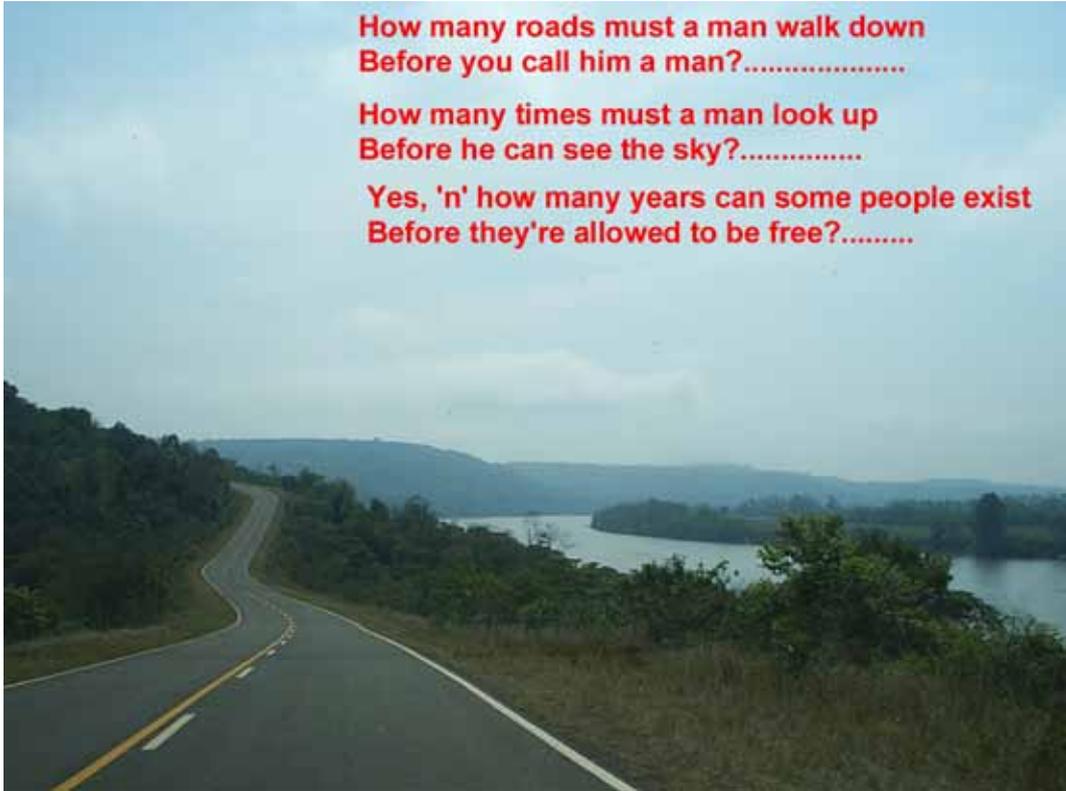
El material adjunta imágenes modificadas de:

CD-ROM based electronic versión “PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL, ROBBINS Y COTRAN”. Kumar, Hagler y Schneider Ed. Elsevier Saunders 7° Ed. Web site ”ROBBINS & COTRAN PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE”;

**How many roads must a man walk down  
Before you call him a man?.....**

**How many times must a man look up  
Before he can see the sky?.....**

**Yes, 'n' how many years can some people exist  
Before they're allowed to be free?.....**



**How many deaths will it take till he knows  
That too many people have died?.....**

**The answer, my friend, is blowin' in the wind,  
The answer is blowin' in the wind.....**

**Blowin' in the Wind- Bob Dylan**

