

M.C. Rubiano

TEMA 3: Adaptaciones celulares. Crecimiento celular. Interacción célula matriz.

Enero de 2007. Revisado en Enero de 2008.

- Adaptación celular: Definición
- Tipos de adaptaciones celulares:
  - Hiperplasia: Fisiológica y patológica.
  - Hipertrofia.
  - Atrofia.
  - Metaplasia.
- Causas de la metaplasia.
- Variedades de metaplasia: directa e indirecta
- Morfología de la metaplasia: M. epitelial, M. mesenquima, M. paradójica.
- Crecimiento celular:
  - Control del crecimiento celular.
  - Mecanismos moleculares.
  - Inhibición del crecimiento celular.
- Factores de crecimiento.
- Matriz extracelular e interacción célula matriz.

## Adaptación celular

Se podría definir como la respuesta de las células ante estímulos fisiológicos excesivos o patológicos, mediante la cual consiguen mantener, aunque algo alterado un estado de equilibrio relativo que les permite preservar la viabilidad y función de la propia célula. Las adaptaciones implican cambios en el crecimiento celular (hiperplasia, atrofia, hipertrofia y metaplasma). También pueden incluir el almacenamiento intracelularmente de diversas sustancias en cantidades anómalas, entre las que distinguimos 2 clases: pigmentos endógenos y pigmentos exógenos. Por último hacer una mención a que estas adaptaciones celulares pueden ser debidas a numerosos mecanismos: por la estimulación o inhibición de receptores celulares específicos implicados en el metabolismo, por la estimulación directa de las células por factores producidos por otras células o por la misma célula (crecimiento celular), inducción de síntesis de nuevas proteínas producidas por células efectoras y también pueden estar relacionadas con el cese de alguna familia de proteínas y su sustitución por otra.

## Adaptaciones celulares del crecimiento y diferenciación.

### Hiperplasia:

Esta clase de diferenciación se caracteriza por un incremento en el número de células de un órgano o tejido, que a su vez se puede acompañar de un aumento del volumen. Este fenómeno sólo tiene lugar en las células con capacidad de división, ya que un aumento en el número de células implica mitosis, por lo tanto sólo se produce si la población celular es capaz de sintetizar ADN.

A su vez podemos distinguir dos tipos de hiperplasia:

#### - Hiperplasia fisiológica:

- *Hiperplasia hormonal* (un ejemplo es la proliferación del epitelio glandular de la mama femenina durante la pubertad y el embarazo), así como un aumento de la hormona ACTH que provoca un aumento del número de células en la corteza suprarrenal.
- *Hiperplasia compensadora*. Se produce cuando se extirpa quirúrgicamente una parte del hígado, ante esto tiene lugar un mecanismo de regeneración para compensar la masa de tejido perdida, que consiste en que todas las poblaciones celulares maduras que constituyen el hígado empiezan a proliferar, en especial los hepatocitos.

En esta proliferación celular intervienen diversos factores de crecimiento como por ejemplo el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF y su receptor c-met), así como, citocinas como la (IL6, TNF- $\alpha$ ), diversas señales de cebado

entre las que se incluyen la degradación de la matriz extracelular que activa el HGF y una vez realizada la proliferación celular participan inhibidores de crecimiento como TGF-BETA (sintetizado por células no parenquimatosas del hígado).

#### - Hiperplasia patológica:

Se produce en casos de estimulación hormonal excesiva (por ejemplo en la hiperplasia del endometrio, en la que se produce una gran proliferación potenciada por hormonas hipofisarias y estrógenos ovaricos. Otro ejemplo se produce en la glándula paratiroides, que se hiperplasia en todas las situaciones en las que hay una disminución de la calcemia como en los casos por deficiencia de vitamina D, malabsorción del calcio, o tubulopatía con aumento de la calciuria..., o también por los efectos de factores de crecimiento sobre glándula efectoras (en las que destaca el papel de la hiperplasia en las células del tejido conjuntivo concretamente en la curación de las heridas, así como ciertas infecciones virales (papiloma virus).

#### Hipertrofia:

La hipertrofia esta relacionada con un aumento en el tamaño de las células, y que a su vez desencadena un aumento del tamaño del órgano al que afecta, acompañado de un aumento de su capacidad funcional, a sí como síntesis de componentes estructurales. Suele aparecer en tejidos permanentes, en los que no hay capacidad de división celular, como el cardíaco y el músculo esquelético. La hipertrofia puede ser fisiológica o patológica:

#### - Hipertrofia fisiológica:

Un ejemplo sería el crecimiento fisiológico masivo del útero durante el embarazo, debido a una gran estimulación de hormonas estrogénicas a través de receptores estrogenitos del músculo liso, que interactúan con el ADN y permiten la síntesis de proteínas del músculo liso.

#### - Hiperplasia patológica:

Es la hipertrofia que sufren las células del músculo estriado, tanto el cardíaco como el esquelético, el estímulo que causa está hipertrofia es la cantidad de trabajo, como ocurre en el corazón (en el que hay una alteración del tamaño y del fenotipo de cada miocito, así como un aumento de las síntesis de proteínas y miofilamentos, lo que permite una mayor capacidad de trabajo por parte del corazón). Además se inducen algunos genes como el *anf*, y un cambio en la síntesis de proteínas contráctiles, así como genes que codifican factores reguladores iniciales, factores de crecimiento (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), agentes vasoactivos (ENDOTELINA 1, ANGIOTENSINA 2), y diversos componentes implicados en las vías de señal mediadas por receptor y por cinasas.

Por lo tanto los desencadenantes de hipertrofia en el corazón son dos: desencadenantes mecánicos (estiramiento), y desencadenantes tróficos (factores de crecimiento polipeptídicos y sustancias vasoactivas).

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

#### Metaplasia:

Se denomina así a un cambio reversible mediante el cual una célula adulta es sustituida por otra célula adulta de un tejido diferente, es decir, sería la sustitución adaptativa de unas células sensibles a una determinada causa por otras que son capaces de resistir mejor la patología.

Se origina por la reprogramación de células madre que se encuentran en los epitelios y se conocen con el nombre de “células reserva”, o bien células mesenquimales indiferenciadas del tejido conjuntivo, las cuales sufren una modificación, que está desencadenada por: señales de citocinas, factores de crecimiento (que inducen factores de transcripción específicos que activan genes que forman el fenotipo de la nueva célula), componentes de la matriz extracelular en el ambiente de la célula, así como varios genes de especificidad tisular y diferenciación.

#### - Causas de Metaplasia

La metaplasia se podría decir que posee una etiología multifactorial, en la que influyen sobre todo: agentes físicos, tales como el roce de un DIU sobre la mucosa endometrial o los cálculos sobre la mucosa de los conductos biliares o el uréter, agentes químicos como el consumo de tabaco, o el déficit de vitamina A, agentes inflamatorios como la bronquitis que causa una metaplasia escamosa del epitelio bronquia, Envejecimiento de los tejidos, afecta sobre todo a personas ancianas causando una metaplasia ósea en los cartílagos, isquemia crónica, como en las cicatrices en las que hay un déficit vascular puede aparecer una metaplasia cartilaginosa y los infartos de glándulas exocrinas como páncreas, próstata o glándulas salivales. Hormonas: El tratamiento con estrógenos del carcinoma de próstata favorece la aparición de metaplasia escamosa en las glándulas, Factores de crecimiento como el TGF- $\beta$  y ciertos fármacos citostáticos producen errores en la mutación del ADN, afectando sobre todo a células mesenquimales.

#### - Variedades de metaplasia

En las variedades de metaplasia podemos distinguir tres tipos:

- *Metaplasia a partir de células primigenias*: en la que las células primitivas de un tejido lábil son sustituidas por otras, como ocurre en el endocervix en el que hay una metaplasia escamosa, o en las células mesenquimales que causan la metaplasia ósea de las cicatrices.
- *Metaplasia directa*: transformación de células maduras en otras maduras como ocurre en el riñón en la metaplasia de células de músculo liso que se convierten en células productoras de renina.
- *Metaplasia indirecta*: tiene lugar en células diferenciadas que proliferan y se transforman en otras diferenciadas (metaplasia escamosa del epitelio bronquial).

#### - Morfología de la metaplasia

1. *Metaplasia epitelial*: Se produce como proceso adaptativo a la acción de una noxa. Y dentro de esta clase de metaplasia tenemos las siguientes divisiones:
  - (1) **Metaplasia escamosa**: Suele presentarse epitelios de mucosas, conductos o glándulas como bronquios, cervix, endometrio, urotelio, epitelio de los conductos excretores del páncreas y próstata.
  - (2) **Metaplasia apocrina**: en glándulas exocrinas de la mama.
  - (3) **Metaplasia intestinal**: Aparece en las gastritis crónicas en estómago, en las colecistitis crónicas en vesícula biliar y en el esófago de Barrett.
  - (4) **Metaplasia antral**: Se observa en inflamaciones crónicas del cuerpo gástrico y de la vesícula biliar.
2. *Metaplasia mesenquimal*: Tiene menos relación de adaptación a una noxa, que la metaplasia epitelial. Dentro de la cual podemos hacer diferentes subdivisiones.
  - (1) **Metaplasia cartilaginosa**. La metaplasia cartilaginosa es frecuente en cicatrices, tejidos de pseudoartrosis y en la cápsula sinovial.
  - (2) **Metaplasia ósea**: Puede aparecer en cualquier tejido donde se deposite calcio o sobre cualquier cartílago. El mecanismo por el cual se produce este tipo de metaplasia es a partir de fibroblastos con capacidad de transformación en osteoblastos y osteoclastos, formando una serie de trabéculas entre las que se forma tejido graso y hematopoyético.
3. *Metaplasia paradójica*: La metaplasia paradójica es la metaplasia de un tejido que aparentemente se transforma en otro tejido de una hoja blastodér-

mica diferente. Son poco frecuentes, mal conocidas y que presentan muchas dudas patogénicas. Algunos ejemplos se producen en: epitelio pigmentario de la retina, donde se pueden producir cicatrices subretinianas por células de aspecto fibroblástico, que realmente son células epiteliales metaplásicas. En la "ptisis bulbi" aparece una metaplasia de hueso que probablemente se forma a partir de los fibroblastos de la cicatriz que se origina en la retina. En las glomerulonefritis proliferativas endo y extracapilares se forman semilunas epiteliales en la cápsula de Bowman que terminan por fibrosarse. El mesotelio de las cavidades pleurales y peritoneales tiene una gran capacidad metaplásica.

### Atrofia

La atrofia se entiende como una disminución del tamaño de la célula por pérdida de sustancias celulares. Es una forma de respuesta adaptativa que suele afectar casi siempre a un número significativo de células de un órgano o tejido, y consiste en la reducción de los componentes estructurales de la célula.

Entre las causas más frecuentes de la atrofia podemos señalar: la disminución de la cantidad de trabajo puede provocar atrofia de un músculo al inmovilizar un tejido (hueso), se puede producir por pérdida de la inervación, por disminución del aporte sanguíneo, debido a una nutrición insuficiente, a una pérdida de la estimulación endocrina, a un envejecimiento y a una mayor presión ejercida sobre un órgano o tejido que poco a poco va causando su destrucción.

En relación con los mecanismos bioquímicos responsables no se conocen, aunque pueden afectar al equilibrio entre la síntesis y degradación de las proteínas, sobre todo la regulación de la degradación de las proteínas a través de los lisosomas y por la vía de la ubiquitina -proteasoma que está relacionada con una proteólisis acelerada.

La atrofia a su vez puede ser fisiológica y patológica.

- La *atrofia fisiológica* es frecuente durante las primeras fases del desarrollo, así durante el desarrollo fetal algunas estructuras como la notocorda y el conducto tirogloso sufren atrofia, la disminución del útero después del embarazo, la involución del timo, la pérdida de algunos caracteres sexuales secundarios y las alteraciones que se producen en el envejecimiento se consideran ejemplos de atrofia fisiológica.
- La *atrofia patológica* puede ser generalizada o local según afecte a todo el organismo o sólo a un órgano o tejido. La atrofia patológica generalizada se produce en estados de desnutrición por hambre o en enfermedades del aparato digestivo, en enfermedades caquetizantes del tipo de las neoplasias y en el hipopituitarismo.

La atrofia patológica localizada, como la anemia anaplásica, en la que hay una atrofia del tejido hematopoyético principalmente debido a tóxicos y a fármacos.

Por último destacar que también suele afectar al hígado, donde produce unos surcos de atrofia en la superficie y también aparece ligada a enfermedades como la osteoporosis que causa la atrofia del tejido óseo cortical y medular.

### Control del crecimiento celular

En el control del crecimiento celular entran en juego dos fenómenos, uno es la fosforilación de las proteínas donde intervienen las ciclinas, y otro son los puntos de control del ciclo.

Las células a lo largo de todo el crecimiento y ciclo celular son controladas por unas proteínas que son las *ciclinas*, de las cuales existen varias clases (a, b y e), y que realizan su función formando una serie de complejos con las *quinasas dependientes de ciclinas* (CDK), así cada paso del ciclo celular se asocia a distintas combinaciones de ciclinas y CDK. Por ejemplo, la unión entre la ciclina b y CDK1 controla el paso de la fase G2 a M. Además señalar que estos compuestos

de CDK también son reguladas por inhibidores de las CDK como son el p21 y el p27, equilibrando el ciclo celular.

La otra forma de control es a través de una serie de puntos de control que representan mecanismos de vigilancia, que permiten detectar problemas en la replicación del DNA, reparación y separación de los cromosomas. Al activarse estos puntos de control el ciclo celular queda detenido para que la célula pueda corregir la alteración del DNA e impide seguir avanzando en el ciclo celular. Un ejemplo es la activación del gen de supresión tumoral p53 por un daño en el DNA.

## Mecanismos moleculares

Los acontecimientos moleculares que se observan durante el crecimiento celular son bastante complejos, y consisten en la activación de una serie de moléculas y vías intracelulares.

Entre los fenómenos moleculares cabe destacar 4 aspectos:

### 1. Medios de señalización intercelular, que son tres:

- *Autocrino*: en el que las células responden a moléculas de señalización que ellas mismas excretan, así actúan diversos factores de crecimiento en las hiperplasias epiteliales y tumores.
- *Paracrino*: la célula produce sustancias que sólo actúan en las células diana más cercanas a la célula que liberó la sustancia.
- *Endocrino*: las hormonas son sintetizadas por células de órganos endocrinos, y actúan en células diana situadas lejos de las que elaboraron la hormona. Suelen llegar a otras células diana a través de la sangre.

### 2. Receptores de las superficie celular:

Aquí podríamos señalar que el crecimiento celular comienza con la unión de un producto de señalización (factor de crecimiento) a un receptor específico. Hay varias clases de receptores en la superficie celular:

- con actividad intrínseca cinasa: poseen una región extracelular destinada a unirse el ligando y una región citosólica que puede tener actividad tirosina cinasa.
- En estos receptores se unen sobre todo factores de crecimiento como (FGF, PDGF), de los cuales muchos son proteínas diméricas, que al unirse al receptor provocan su dimerización, a la cual precede la autofosforilación del receptor, con lo cual aparecen sitios de unión hacia determinadas proteínas citosólicas como (la fosfolipasa c de la vía proteína cinasa, miembros de la familia src de tirosina cinasas, proteínas adaptadoras con la vía del ras y las de la vía fosfonositido 3-cinasa).
- sin actividad catalítica intrínseca: tienen una porción extracelular donde se une el ligando, y una porción citosólica con actividad tirosina cinasa, que fosforila al receptor.
- ligados a proteínas G: tienen siete unidades que atraviesan la membrana, que al recibir al ligando son activados liberando una serie de segundos mensajeros. A este grupo pertenecen receptores de quimiocinas inflamatorias y ciertas hormonas como la epinefrina y el glucagón.

### 3. Sistemas de transmisión de señales: sirve para identificar las señales extracelulares y transformarlas en señales intracelulares para que desencadenen una serie de respuestas específicas.

- *Proteínas cinasas activadas por mitógenos*: a este grupo pertenecen el grupo de las cinasas MAP que tras su fosforilación activan a otras proteínas que son las Ras (pertenecen a las proteínas guanosina trifosfatasa) que tiene a su vez dos formas de estado. Un es el estado inactivado en la que el ras se encuentra unido al GDP, y otro estado que es el activo, en el que el GDP se sustituye por GTP y esto desencadena la fosforilación de la RAF, que a su vez fosforila a MEK, y así continúa la señal hasta que se fosforila a la última cinasa del MAP (ERK), que penetra en el núcleo

y fosforila a determinados factores de transcripción (c-jun y c-fos) que a su vez activan la expresión de genes.

- *Vía de la fosfoinositol 3 cinasa*: produce mediadores lipídicos asociados a la membrana, que actúan como segundos mensajeros activando a una serie de cinasas intracelulares (akt), que provocan unas respuestas celulares relacionadas con la supervivencia celular.
- *Inositol-lípidos*: aquí participa el sistema de señalización IP3 que se acopla a los receptores con actividad tirosina quinasa, o a los receptores de las proteína G, esto activa a la fosfolipasa c que a su vez desdobla el PIP2 en PIP3 Y DAG. El PIP3 se introduce en el citoplasma y se asocia a los canales de calcio que existen en la membrana del retículo endoplásmico, y el DAG y el calcio activan a la proteína cinasa c que fosforila diversos componentes celulares.
- *Monofosfato adenosina cíclico*: en este intervienen la unión de hormonas como la epinefrina o el glucagón que se unen a los receptores acoplados a las proteínas G, obteniéndose AMPC que hace que aumenten en el citoplasma las concentraciones de proteína cinasa.
- *Vía JAK/STAT*: Cuando se une el ligando a los receptores de las citocinas, el receptor fosforila a unas proteínas situadas en el citosol, que son las JAK, estas a su vez fosforilan a otras proteínas más distales que se llaman STAT (transmisoras de señales y activadoras de la transcripción).

#### 4. Factores de Transcripción:

En la regulación están implicados una serie de factores que son los factores de transcripción, cuyo papel principal es controlar la regulación del crecimiento celular.

Estos factores presentan una porción destinada a unirse al ADN y otras encargadas de regular la transcripción (que permite que aumente o disminuya la transcripción).

Estos factores son fosforilados por unas cinasas específicas proximales, que pueden modificar la localización del factor de transcripción o su afinidad por el DNA, lo que puede alterar los genes.

#### Inhibición del crecimiento celular

Se podría definir como uno de los mecanismos de control del ciclo celular, que mantienen la integridad de un tejido.

También destacar que los mecanismos moleculares que inhiben el ciclo de crecimiento celular son parecidos a los que lo estimulan. Podemos señalar: el factor polipeptídico de crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que envía señales a través de receptores con actividad cinasa de la superficie celular, quien fosforila su dominio citoplásmico y una serie de proteínas conocidas como SMAD.

Además el TGF- $\beta$  puede alterar el funcionamiento de los factores de transcripción y de las proteínas que controlan el ciclo celular, e inhibe el paso a la fase S de dicho ciclo, aumentando la expresión de un inhibidor de las CDK que a su vez provoca una disminución de la CDK2, y esto ocasiona que se no se fosforile la proteína RB al final de la fase G1.

#### Factores de crecimiento

Destacar que algunos pueden actuar sobre diferentes clases de células, y otros son más específicos (actúan sobre una en concreto).

También señalar que existe un grupo muy variado de factores de crecimiento, de los cuales algunos están relacionados con procesos patológicos:

- **EGF/TGF- $\alpha$** . El EGF se descubrió en su capacidad para provocar la erupción de los dientes y apertura de párpados en ratones recién nacidos. Se encuentra en líquidos titulares (sudor, saliva) y secreciones, y actúa uniéndose a un receptor con actividad tirosina cinasa. Tras su unión provoca diversos tipos de mitosis de diversas células epiteliales y fibroblastos, y además multiplica las células hepáticas.

El TGF se obtuvo de células transformadas del virus del sarcoma, y se creyó que participaba en la secreción de células normales en cancerosas.

- **PDGF**. Es un grupo de varios dímeros afines, formados por 2 cadenas A y B, y además se concreto en tres formas isomorfas (AA, AB, BB) las cuales se unen a receptores de la superficie celular específicos.

Este factor se suele encontrar en los gránulos alfa de las plaquetas, aunque también lo pueden fabricar otras células como algunos macrófagos, células endoteliales, fibras musculares lisas, y muchas células tumorales. Produce la migración y proliferación de los fibroblastos de células musculares lisas y monocitos, así como posee propiedades inflamatorias.

- **FGF**. Es un factor de crecimiento que suele estar asociado al heparán sulfato de la ECM que sirve de reservorio de los factores de crecimiento que controlan la proliferación celular, y lo reconocen una serie de receptores de la superficie celular con actividad tirosina -cinasa y se le atribuyen aspectos como: la formación de neovasos o angiogénesis, reparación de herida, desarrollo del músculo esquelético y maduración del pulmón y hematopoyesis.

- **Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)** el cual favorece la formación de nuevos vasos durante las primeras etapas del desarrollo, pero su papel principal es el crecimiento de los neovasos, procesos inflamatorios crónicos y la curación de heridas.

- **TGF- $\beta$** . Pertenece a la familia de los polipéptidos homólogos y consta de tres formas isomorfas, de las cuales el más característico es el TGF- $\beta$ 1 la cual se forma en diversas clases de células como los linfocitos, macrófagos, plaquetas y células endoteliales.

Por último señalar que este factor puede actuar como inhibidor o estimulador del ciclo de crecimiento celular, dependiendo de la concentración. A concentraciones bajas favorece la mitosis porque provoca la síntesis de PDGF, y a elevadas concentraciones inhibe el crecimiento celular.

## MATRIZ EXTRACELULAR E INTERACCIONES CÉLULA MATRIZ

Para que se forme la ECM, se pueda dar consistencia a los tejidos, sustrato a las células y reservorio de los factores de crecimiento, son necesarias tres moléculas.

Entre ellas podemos destacar las proteínas estructurales fibrosas (colágeno y elastinas), glicoproteínas de adhesión (fibronectina y laminina) y gel de proteoglucanos y hialuronato. Todas estas macromoléculas se unen y dan lugar a la matriz intersticial y a la membrana basal.

### Proteínas fibrosas.

— *Colágeno*: Es la proteína más abundante del reino animal y forma el esqueleto extracelular de todos los organismos pluricelulares.

Esta formado por una triple espiral de cadenas alfa de tres polipeptidos con secuencia repetida glu-x-y, además estas cadenas alfa forman al menos 14 clases de colágeno diferentes, de entre los que destacamos el I-II-III que son los más abundantes y se denominan colágenos intersticiales o fibrilares, y los tipos 4,5,6 que son no fibrilares y se encuentran en los tejidos intersticiales o en las membranas basales.

En cuanto a su síntesis podemos decir que las cadenas alfa se sintetizan en los ribosomas y acto seguido tiene lugar la hidroxilación de prolina y lisina, para lo cual es necesario vitamina c, a continuación las cadenas de procolágeno se alinean formando una triple espiral y acto seguido unas peptidasas obtienen una serie de fibrillas que forman el tropocolágeno, esta formación de fibrillas se acompaña de la oxidación de la lisina e hidroxilisina, lo cual favorece entrecruzamientos entre las fibrillas las cuales le confieren la resistencia a la tensión al colágeno.



- *Elastina*: Se encuentra en tejidos como las arterias, la piel, útero y pulmón. Estas fibras tienen capacidad para estirarse y alcanzar varias veces su longitud, para recuperar su tamaño normal cuando cese la fuerza. Morfológicamente constan de un núcleo central formado por elastina rodeado de microfibrillas formadas por fibrilina que sirve de armazón para depósito de elastina y ensamblaje de fibras elásticas .

### Glucoproteínas e Integrinas de adhesión

Son varias proteínas cuya principal propiedad es la capacidad para unirse, por un lado, a los componentes de la ECM y por otro a ciertas proteínas integrantes de la membrana celular, entre ellas destacamos:

- *La Fibronectina*: su función es la de fijar las células a una serie de matrices. Está formada por dos cadenas que se mantienen por puentes disulfuro. Se encuentra en la superficie de las células, las membranas basales, y es elaborada por fibroblastos, monocitos. La fibronectina se une a componentes de la ECM tales como el (colágeno, fibrina y proteoglicanos) en determinadas regiones y a las células por sus receptores; los cuales reconocen el tripeptido arginina-glicina-aspartico que desempeña un papel clave en la adhesión de la célula con la matriz.
- *Laminina*: Proteína que más abunda en las membranas basales, abarcando mediante entrecruzamientos casi todo su espesor, y esta unida a receptores de la superficie celular y por otro lado al colágeno tipo IV. Su función es unir la célula al tejido conjuntivo, alterar el crecimiento, supervivencia, diferenciación y motilidad de algunas células.
- *Integrinas*: son la principal familia de receptores de la superficie celular , formadas por cadenas alfa y beta capaces de unirse a distintos componentes de la matriz.

Son proteínas que están expresadas en casi todas las superficies celulares.

Señalar la función que desempeñan en una serie de procesos biológicos, gran papel en la adhesión que las convierte en elementos importantes para la extravasación leucocitaria, agregación plaquetaria y curación de las heridas.

En cuanto a sus receptores son importantes en la organización del citoesqueleto celular de la actina y para transmitir las señales desde la ECM hasta el interior de la célula. Esta unión entre el receptor de la integrina y la matriz extracelular da lugar a la formación de adhesiones locales donde las integrinas se fijan junto a otras proteínas como la vinculina , alfa actina etc.

### Proteoglicanos e Hialuronanos

Son el tercer componente de la matriz extracelular.

En primer lugar destacamos los proteoglicanos que están formados por una proteína central unida a varios polisacáridos.

Se caracterizan por su gran diversidad en la matriz extracelular y se designan en función de la estructura del disacárido principal que se repite, podemos distinguir: *heparán sulfato*, *condroitín sulfato* y el *dermatán sulfato*.

En cuanto a su función es regular la estructura y permeabilidad del tejido conjuntivo, aunque también pueden intervenir en la regulación del crecimiento y diferenciación celular (sindecanes).

En segundo lugar tenemos el hialuronano que es una gran molécula formada por múltiples repeticiones, desde un extremo al otro de un disacárido sencillo, y actúa como ligando de las proteínas centrales, tales como la proteína de unión al cartílago (agrecano ) y el versicano, o sirve de eje para grandes proteoglicanos.

Además se adhiere a receptores de la superficie celular, y fija gran cantidad de agua, formando un gel viscoso hidratado que proporciona al tejido conjuntivo una gran turgencia y capacidad para resistir las fuerzas de compresión.

## Bibliography

- [1] Vinay Kumar MD. Ramzi Cotran S. Tucker Collins, M.D.(2000) Patología Estructural y Funcional Humana, editorial Mc Graw Hill. Interamericana S.A., España.
- [2] F.J. Pardo Mindan (1998), Anatomía patológica, Editorial Hardcourt Brace, España.
- [3] Campus Virtual. Asignatura de Anatomía Patológica General. Tema 3. Adaptaciones Celulares, consultado el día 30/12/2006 a las 19:00 horas.