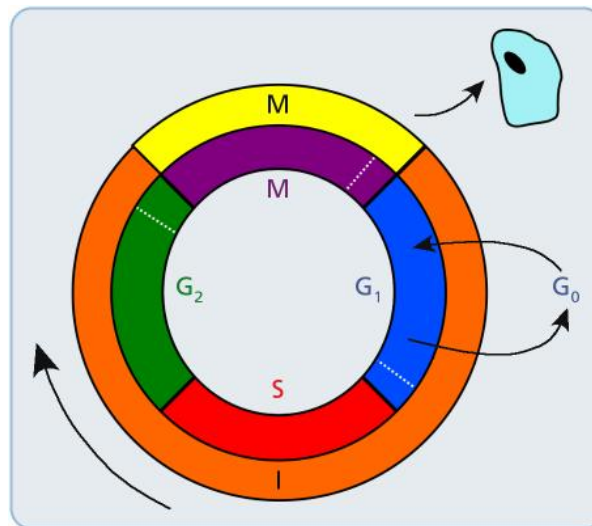


## CRECIMIENTO Y DIFERENCIACIÓN CELULAR

### CICLO CELULAR

El ciclo celular se describe como la secuencia general de acontecimientos que se producen durante la vida de una célula eucariota y se divide en cuatro fases diferenciadas:

- 1) La mitosis o fase M, corresponde a la fase de división celular.
- 2) Luego viene la fase G<sub>1</sub> (del término *gap* o intervalo) que ocupa la mayor parte del ciclo.
- 3) Le sigue la fase S, o fase de síntesis de ADN.
- 4) Durante la fase G<sub>2</sub> se prepara la mitosis con una célula tetraploide que entra en la fase M y en el comienzo de un nuevo ciclo celular.



Stages of the cell cycle (© Sulai).

La duración temporal del ciclo es variable, y aunque en un cultivo de laboratorio, es de 16 a 24 horas, en las células de un organismo pluricelular puede ir de 8 horas a más de 100 días. Algunas células muy diferenciadas como las neuronas o las células musculares nunca se dividen y asumen un estado quiescente conocido como fase G<sub>0</sub>.

El arranque y desarrollo del ciclo es regulado por, señales tanto internas como externas, y dispone de varios puntos de control que determinan su progreso y si el estado de la célula es correcto, deteniéndole si no se desarrolla de manera exacta.

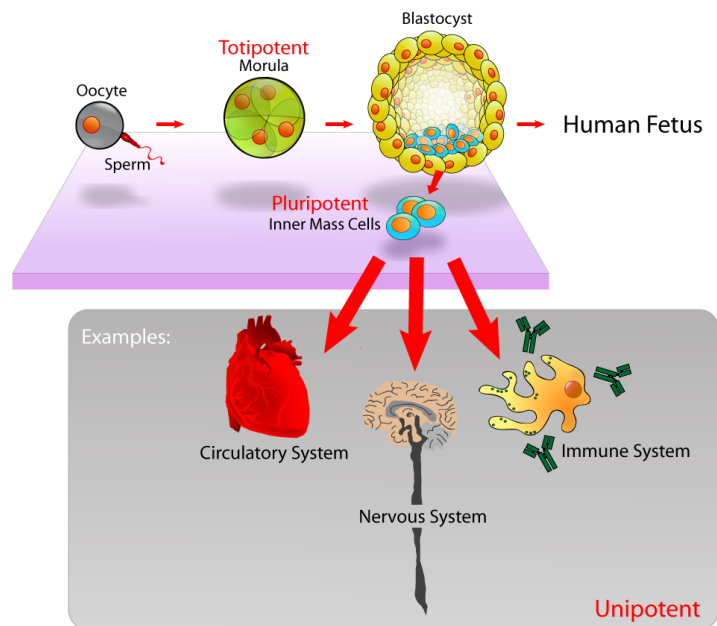
Las proteínas que regulan estos procesos reciben el nombre de ciclinas y proteincinasas dependientes de ciclinas. Se sintetizan durante una fase del ciclo y se degradan por completo en la fase siguiente. Una ciclina se une específicamente a su o sus proteincinasas dependientes y fosforilan proteínas nucleares como las histonas para reorganizar el material nuclear y el citoesqueleto y permitir que la fase se desarrolle. Hay también inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina que detienen el ciclo celular en respuestas a señales contrarias a la proliferación, como el contacto con otras células, el daño del DNA, la diferenciación terminal y la senescencia (o detención definitiva).

## DIFERENCIACIÓN NORMAL

La diferenciación celular es el proceso por el cual una célula cambia su estructura de manera que pueda realizar una función específica. Las células bien diferenciadas son células maduras, completamente relacionadas que están listas para cumplir con su función particular. Cada tipo celular tiene características, funciones, y lapsos de vida específicos, aunque todos se han diferenciado de la célula original o cigoto.

Las primeras células de un ser humano procedentes del cigoto son denominadas células **totipotenciales**, por ser capaces de diferenciarse en todo tipo de células especializadas; proceso que comienza a los 4 días de desarrollo. De una célula totipotencial se puede obtener un organismo funcional. A medida que se diferencian restringen su potencial y se convierten en células **pluripotenciales**, que pueden desarrollarse en varios, pero ya no en todos los tipos celulares. De estas células ya no es posible obtener un organismo.

A medida que avanza la diferenciación se van desarrollando los distintos tipos de tejidos del cuerpo. Con la especialización y la maduración muchas células pierden la capacidad de reproducción. En cambio otras denominadas **células troncales o células madre** conservan la capacidad de división. En los adultos estas células sólo, pueden diferenciarse en un tipo concreto de célula especializada (ej.: las células sanguíneas). A estas células troncales indiferenciadas de un tejido que pueden desarrollarse a células especializadas de dicho tejido se las denomina **multipotenciales**. (Ej. Las de la médula ósea que darán lugar a células sanguíneas).



Pluripotent, embryonic stem cells originate as inner mass cells within a blastocyst (© Mike Jones).

## Patrones de desarrollo

Están mediados por los genes de los cuales hay varios grupos:

- a) Genes de efecto materno: que definen la polaridad del embrión, es decir sus ejes antero-posteriores y dorsoventrales.
- b) Genes de segmentación: que definen el número correcto y la polaridad de los segmentos corporales del embrión
- c) Genes selectores homeóticos: que especifican la identidad de los segmentos, las mutaciones de estos transforman una parte del cuerpo en otra. Algunos de estos se conocen en conjunto como genes Hox y codifican factores de transcripción.

Los factores de crecimiento estimulan la mitosis y la diferenciación celular. Si una célula necesita ser reemplazada (a causa de daño, apoptosis natural, o alguna otra razón), segregará factores de crecimiento que estimulan que la célula se someta a mitosis o se diferencie.

La inhibición del contacto hace que las células dejen de proliferarse. Normalmente, las células individuales mantienen una pequeña cantidad de "espacio personal". Bajo ciertas condiciones, las células que se vuelven atestadas y comienzan a tocarse entre sí, simplemente dejarán de crecer. Exactamente cómo funciona la inhibición de contacto todavía se desconoce. Sin embargo, los científicos creen que el contacto entre las células estimula la liberación de los factores inhibitorios del crecimiento. A diferencia de los factores de crecimiento, los factores de inhibición de crecimiento le dicen a las células que dejen de dividirse.

## **CONTROL DEL CRECIMIENTO CELULAR**

El estudio de los genes ha permitido conocer el control del crecimiento. Cuando se descubrió que ciertos virus podían provocar cáncer se llegó a la conclusión de que el origen del mismo dependía de determinados genes que se denominaron oncogenes. Estos son mutantes de genes que participan en el control del crecimiento celular. En muchos casos la mutación permite a los productos del gen eludir los mecanismos de control que normalmente regulan su actividad, de manera que se encuentran activados permanentemente. En consecuencia provocan un crecimiento sin restricciones, es decir, de naturaleza tumoral.

El estudio de los oncogenes ha servido para descubrir mucha información sobre el control del crecimiento celular, así como las vías a través de las cuáles se lleva a cabo.

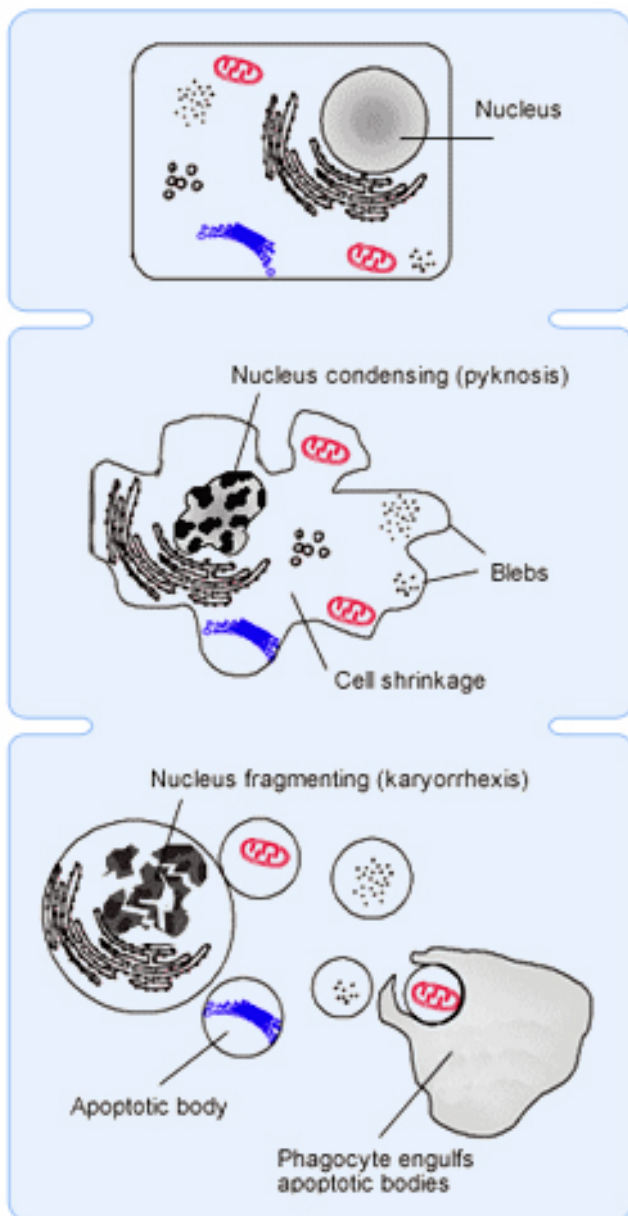
En una situación normal el crecimiento celular está sometido a un estricto control debido fundamentalmente a la inhibición por contacto. Las células cancerosas se caracterizan por no estar sujetas a este tipo de inhibición. En este tipo de control intervienen señales de comunicación celular.

## REMODELACIÓN TISULAR

El crecimiento es un proceso que parece asociarse al periodo que se extiende desde el nacimiento hasta alcanzar el estado adulto. Sin embargo, las células nacen, se desarrollan y mueren permanentemente durante la vida de una persona. Los tejidos corporales constantemente cambian sus células reemplazándolas a medida que mueren.

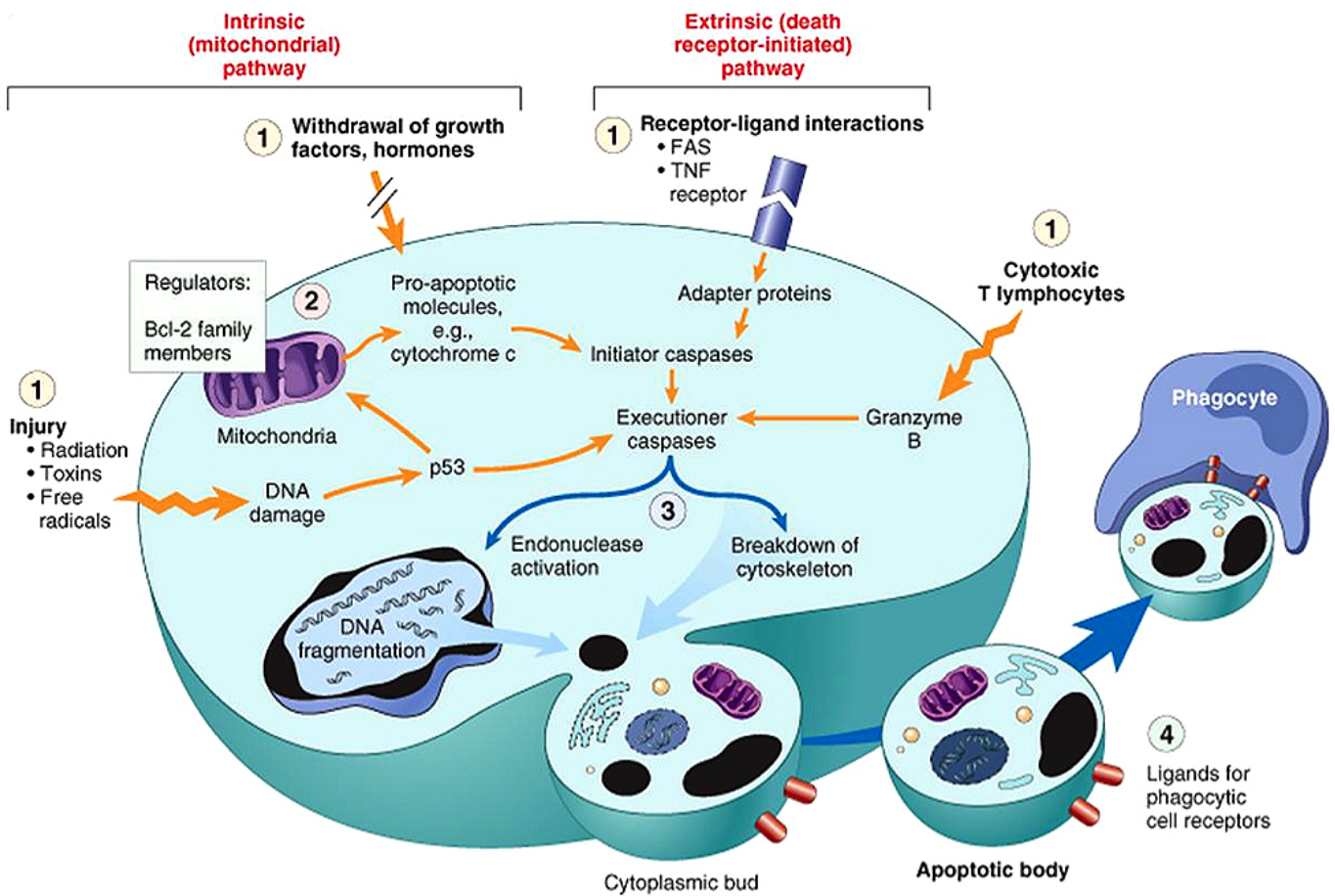
La muerte celular puede producirse de dos formas; una **desordenada** y otra **ordenada**: necrosis y apoptosis respectivamente.

En la necrosis las células mueren por acción de un traumatismo físico, toxinas, falta de oxígeno, etc. Las células necróticas se hinchan, a medida que el agua entra a través de sus membranas dañadas, y liberan enzimas que degradan el contenido celular hasta que la célula explota liberando su contenido. Dentro de éste están las enzimas que dañan las células adyacentes desencadenando una respuesta inflamatoria.



Por el contrario, las células que experimentan la muerte celular programada o apoptosis, no alteran a las células vecinas cuando mueren. La apoptosis, también llamada suicidio celular, es un proceso complejo regulado por múltiples señales químicas. Algunas señales impiden que se produzca la apoptosis, mientras que otras inducen a la célula a que se destruya. Cuando prevalecen las señales de suicidio, la cromatina se condensa en la región periférica del núcleo, se disuelve la membrana nuclear, se desestructura el citoesqueleto, la célula se encoge alejándose de las células vecinas, y por último, se rompe dentro de ordenadas burbujas rodeadas por membranas (cuerpos apoptóticos) que son engullidas por las células adyacentes o por células errantes del sistema inmunitario sin derramar su contenido y por tanto sin generar respuesta inflamatoria.

Labelled diagram of a cell undergoing apoptosis  
 (© Emma Farmer).



(© Elsevier 2005)

La apoptosis es un fenómeno normal en la vida de un organismo. Durante el desarrollo fetal se eliminan las células innecesarias, como la mitad de las células del cerebro en desarrollo o las membranas interdigitales entre los dedos de las manos y de los pies. En los adultos, las células sujetas a un fuerte deterioro por exposición al medio ambiente externo viven sólo uno o dos días antes de iniciar el proceso de apoptosis.

La apoptosis involucra una familia de proteasas conocidas como caspasas (10 diferentes en humanos), que rompen más de 60 proteínas celulares (del citoesqueleto, ciclinas, factores de transcripción, etc.).

La apoptosis de una célula dada puede ser inducida por señales provenientes del entorno en la denominada vía extrínseca (muerte por comisión) o por la ausencia de señales externas que inhiben la apoptosis en la llamada vía intrínseca (muerte por omisión).