

# Patología Celular

Julio Pérez Márquez

---

**Patología celular**

Julio Pérez Márquez

Esta obra ha sido publicada por su autor a través del servicio de autopublicación de EDITORIAL PLANETA, S.A.U. para su distribución y puesta a disposición del público bajo la marca editorial Universo de Letras por lo que el autor asume toda la responsabilidad por los contenidos incluidos en la misma.

No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea éste electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del autor. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (Art. 270 y siguientes del Código Penal).

© Julio Pérez Márquez, 2020

Diseño de la cubierta: Equipo de diseño de Universo de Letras

Imagen de cubierta: ©Shutterstock.com

[www.universodeletras.com](http://www.universodeletras.com)

Primera edición: 2020

ISBN: 9788418036330

ISBN eBook: 9788418034824

---

*Dedicado a aquellos a quienes amo y amé y a aquellos  
de los que aprendo y aprendí. A Daniel, a Alex y a la  
naturaleza de las cosas.*



# Índice

<b>Prefacio.....</b>	<b>13</b>	Los aminoácidos son nutrientes celulares .....	56
<b>Capítulo 1: Introducción. Una visión celular de la</b>		La glucosa es un nutriente celular .....	58
<b>patología .....</b>	<b>15</b>	Lípidos.....	60
Contenidos.....	15	La glucosa, los lípidos y los aminoácidos	
Concepto.....	15	convergen en el metabolismo oxidativo	
Factores etiológicos de daño celular .....	16	mitocondrial y producen energía celular .....	63
Patología celular .....	17	Los factores nutricionales y el estatus	
Orgánulos afectados en la patología celular .....	21	energético regulan el inicio de	
Técnicas utilizadas en patología celular .....	24	procesos celulares .....	65
Bibliografía.....	24	El oxígeno es un nutriente celular fundamental .....	70
		Patología mitocondrial.....	76
		Efectos de la hipoxia y la anoxia en el peroxisoma .....	78
		Los factores nutricionales son un factor	
		etiológico de una variedad de	
		patologías celulares.....	79
		Anexos .....	80
		Bibliografía.....	84
		Bases de Datos .....	85
<b>Parte 1: Factores de daño y homeostasis</b>		<b>Capítulo 4: Factores físicos .....</b>	<b>87</b>
<b>celular</b>		Contenidos.....	87
<b>Capítulo 2: Factores genéticos .....</b>	<b>27</b>	Concepto.....	87
Contenidos.....	27	Radiación .....	87
Bases genéticas de la patología celular.....	28	Temperatura.....	92
Origen de las mutaciones .....	28	Descargas eléctricas .....	96
Los cromosomas celulares.....	29	Anexo.....	98
Clasificación de las mutaciones desde el punto		Bibliografía.....	99
de vista citológico.....	29	<b>Capítulo 5: Radicales libres y antioxidantes.....</b>	<b>101</b>
Herencia de las mutaciones .....	37	Contenidos.....	101
Enfermedades mitocondriales .....	45	Concepto.....	102
Expresividad, penetrancia y factores poligenéticos.....	50	Equilibrio celular redox.....	102
Anexos .....	51	¿Qué son los radicales libres? .....	102
Bibliografía.....	52		
Bases de datos .....	52		
<b>Capítulo 3: Factores nutricionales.....</b>	<b>53</b>		
Contenidos.....	53		
Concepto.....	54		
¿Cuáles son los nutrientes celulares? .....	55		

Los radicales libres se forman en distintos órganulos celulares .....	104	Patologías celulares relacionadas con el déficit energético .....	167
Sistemas celulares antioxidantes y de eliminación del peróxido de hidrógeno .....	112	Anexo.....	168
Patologías celulares relacionadas con los radicales libres .....	122	Bibliografía.....	170
Bibliografía.....	123	<b>Capítulo 9: Autofagia, atrofia e hipertrofia.....</b>	<b>171</b>
<b>Capítulo 6: Tóxicos y detoxificación celular.....</b>	<b>125</b>	Contenidos.....	171
Contenidos.....	125	Concepto.....	172
Concepto.....	126	Autofagia y atrofia.....	172
Tóxico. Definición y tipos.....	126	La autofagia es un proceso celular regulado llevado a cabo por proteínas y orgánulos específicos .....	174
Sistemas de detoxificación celular.....	126	Los mismos factores de daño celular pueden activar la autofagia y la atrofia.....	179
Sistemas de eliminación celular de tóxicos .....	135	La autofagia y la atrofia están relacionadas con otras patologías celulares.....	182
Regulación de la expresión de proteínas de los sistemas de detoxificación .....	137	La autofagia y la atrofia se puede observar en una variedad de enfermedades.....	184
Citotoxicidad .....	138	Hipertrofia .....	185
Bibliografía.....	138	Bibliografía.....	189
<b>Capítulo 7: El factor ion calcio y su regulación celular.....</b>	<b>141</b>	Bases de datos .....	190
Contenidos.....	141	<b>Capítulo 10: Estrés oxidativo.....</b>	<b>191</b>
Concepto.....	141	Contenidos.....	191
Orgánulos celulares y proteínas implicadas en la patología y regulación de la concentración de Ca <sup>++</sup> .....	142	Concepto.....	192
Citosol .....	143	Diferentes factores de daño pueden producir estrés oxidativo .....	192
Retículo endoplásmico .....	146	Enfermedades donde se describe un estrés oxidativo .....	193
Mitocondria .....	149	Daño molecular de los radicales libres.....	193
Núcleo .....	150	Patología celular del estrés oxidativo .....	197
Homeostasis de calcio y patologías celulares relacionadas.....	151	Patologías celulares relacionadas con el estrés oxidativo .....	201
Anexo.....	152	Anexo.....	202
Bibliografía.....	156	Bibliografía.....	206
<b>Parte 2: Patología Celular</b>		<b>Capítulo 11: Citotoxicidad.....</b>	<b>207</b>
<b>Capítulo 8: Patología celular del déficit energético.....</b>	<b>159</b>	Contenidos.....	207
Contenido .....	159	Concepto.....	208
Concepto.....	160	Tóxicos de acción directa .....	209
Un déficit energético se observa en las células de una variedad de enfermedades .....	160	Tóxicos de acción directa y pleiotrópica.....	215
La mitocondria es una diana de diferentes factores de daño celular que producen un déficit energético .....	160	Tóxicos derivados del metabolismo .....	218
Características de las células con déficit energético	162	Detoxificación celular y estrés oxidativo.....	222
		Anexo.....	223
		Bibliografía.....	224
		Bases de datos .....	224

<b>Capítulo 12: Patología celular de la elevación de calcio y de la excitotoxicidad .....225</b>	<b>Capítulo 15: Apoptosis .....327</b>
Contenidos..... 225	Contenidos..... 327
Concepto..... 226	Concepto..... 329
Factores de daño celular que alteran la concentración de calcio ..... 226	Apoptosis y enfermedad ..... 330
Daño celular producido por la elevación de calcio 229	Equilibrio celular entre supervivencia y apoptosis . 330
Papel del calcio en la inflamación ..... 234	Factores de daño celular y apoptosis ..... 330
Excitotoxicidad neuronal..... 236	Señalización de la apoptosis..... 351
Anexo..... 238	Núcleo: regulación de la transcripción de genes apoptóticos ..... 367
Bibliografía..... 240	Finalización de la apoptosis ..... 369
Bases de datos ..... 240	Fagocitosis de los cuerpos apoptóticos..... 377
<b>Capítulo 13: Acúmulos celulares y de la matriz ....241</b>	Otros tipos de muerte celular ..... 378
Contenidos..... 241	Anexo..... 379
Concepto..... 242	Bibliografía..... 381
Factores de daño y acúmulo molecular ..... 243	Bases de datos ..... 383
Membrana plasmática: acúmulos de proteínas ..... 244	<b>Capítulo 16: Necrosis y necroptosis .....385</b>
Acúmulos citosólicos ..... 245	Concepto..... 385
Acumulación patológica de carbohidratos en el citosol ..... 252	Enfermedad y necrosis ..... 385
Acumulación de elementos químicos simples ..... 254	Cambios estructurales en la célula necrótica..... 386
Acúmulos nucleares..... 259	Factores de daño celular que causan necrosis..... 387
Acúmulos mitocondriales de hierro..... 259	Procesos celulares determinantes de la necrosis ..... 387
Los acúmulos de proteínas en el retículo endoplásmico producen un estrés celular ..... 260	Finalización de la necrosis e inflamación..... 396
Acumulación de proteínas en el aparato de Golgi.. 267	Necrosis o apoptosis ..... 398
Acúmulos lisosomales..... 267	Anexo..... 401
Acúmulo de ácidos grasos en el peroxisoma ..... 273	Bibliografía..... 402
Acúmulos en la matriz ..... 273	<b>Índice de enfermedades .....403</b>
Anexos ..... 279	
Bibliografía..... 283	
<b>Capítulo 14: Proliferación celular patológica: hiperplasia, displasia, neoplasia y metaplasia...285</b>	
Contenidos..... 285	
Concepto..... 286	
Hiperplasia, displasia y neoplasia: características comunes y diferenciales..... 286	
Hiperplasia ..... 288	
Displasia ..... 292	
Neoplasia..... 294	
Metaplasia..... 316	
Anexos ..... 320	
Bibliografía..... 325	
Bases de datos ..... 326	



## Prefacio

El ser humano está hecho de células. Esta afirmación, realizada desde la perspectiva de un biólogo celular, podría ser contestada por alguno de nuestros colegas que afirmarían que el ser humano está conformado por órganos, y tienen razón, si tenemos en cuenta que esos órganos están hechos por células. Por otro lado, nuestros compañeros bioquímicos explican que, en realidad, el ser humano está hecho de moléculas. Estando absolutamente de acuerdo con tal afirmación, recordaría que las moléculas que nos conforman no poseen una distribución aleatoria en nuestro organismo y que se organizan en una estructura que denominamos célula.

Una alteración de la estructura o de alguna función celular es un denominador común de la mayoría de las enfermedades. Existen enfermedades de curso temporal gracias a la capacidad de adaptación y reparación de nuestras células; otras dolencias, de carácter irreversible, otras afecciones, de carácter irreversible, se explican por la activación irregular de la muerte o la proliferación celular. En cualquier caso, la alteración de la biología de las células es suficiente para alterar la función de un tejido, un órgano e, incluso, afectar al individuo completo. El conocimiento de los procesos que concurren en la patología celular es útil para la comprensión de las enfermedades del ser humano, pero también sirve para el desarrollo de tratamientos que palien la enfermedad.

La biomedicina estudia mecanismos moleculares, celulares e histológicos que originan o participan en el desarrollo de una enfermedad. En los últimos años ha habido un esfuerzo considerable en pos de determinar cuáles son las bases biológicas de la patología en paralelo a los estudios de medici-

na y biología clásicos. Especialmente en nuestro país se han desarrollado grados universitarios específicos que están dedicados a la enseñanza de la biomedicina a nuestros alumnos. El desarrollo de esta línea de conocimiento e investigación proviene del simple hecho de que muchos de nosotros, en algún momento, sentimos curiosidad por saber cuál era la base biológica subyacente a una enfermedad, y cuando la aprendíamos nos sorprendía más ese conocimiento que cualquier otro de los tantos aspectos interesantes que nos enseña la biología. Ese interés y el haber tenido la fortuna de poder desarrollar esos conocimientos en la actividad docente e investigadora son los acicates que me llevaron a crear este libro. Existe una extensa y muy buena bibliografía que explica la enfermedad analizando los órganos y sistemas, pero según mi conocimiento, no existe ningún libro dedicado a la patología celular que compile el conocimiento que explica los cambios que han sido descritos durante años en la observación de las células de los tejidos dañados. Un poderoso aliciente ha sido desarrollarlo para los posibles lectores, colegas y alumnos.

Este libro tiene el fundamento del conjunto de libros de citología y biología celular y de artículos científicos de relevancia internacional que con el tiempo cayeron en mis manos. En su desarrollo he descubierto el esfuerzo de mis colegas en la generación de sus obras y solo me queda agradecimiento y admiración. Muchísimas gracias al catedrático y compañero Dr. Juan M. González Triguero por su revisión del capítulo de los factores genéticos.

Muchísimas gracias al Dr. Juan M. González Triguero por su revisión del capítulo 2 y a la

Dra. María Isabel Arenas por su revisión del capítulo 14.

Por último, pido disculpas al lector por los posibles errores que encontrará en esta primera edición.

Una serie de recursos relativos a los contenidos y figuras de este libro pueden encontrarse en:

[http://www3.uah.es/biologia\\_celular/JPM/PatologiaCelular/Indice.html](http://www3.uah.es/biologia_celular/JPM/PatologiaCelular/Indice.html)



# Capítulo 1

## Introducción

### Una visión celular de la patología

## Contenidos

### CONCEPTO

#### FACTORES ETIOLÓGICOS DE DAÑO CELULAR

#### PATOLOGÍA CELULAR

Tipos de patologías celulares

Variables de la respuesta celular patológica

Variables relacionadas con los factores

Variables celulares

Variables individuales

Dinámica de la patología celular. Patogenia: correlación entre factores, tipos celulares y patología celular y el valor umbral

Concepto de homeostasis

#### ORGÁNULOS AFECTADOS EN LA PATOLOGÍA CELULAR

Convergencia del efecto de los factores de daño celular en la patología celular

#### TÉCNICAS UTILIZADAS EN PATOLOGÍA CELULAR

#### BIBLIOGRAFÍA

## Concepto

Este capítulo contiene una visión general de la patología celular que se desarrolla en próximos apartados de este libro. El ser humano está hecho de células, y un denominador común de la mayoría de las enfermedades es que se produce un cambio en la estructura o en la función celular. La alteración de la biología de las células es suficiente para alterar la función de un tejido, de un órgano y afectar al individuo completo. En este capítulo se analizan los tipos de factores que causan daño, las diferentes patologías celulares y las variables a considerar en el estudio celular de las enfermedades. Finalmente, se revisan cuáles son los orgánulos celulares que están principalmente afectados en las enfermedades humanas.

La etimología de la palabra patología deriva del estudio (*logos*) del sufrimiento (*pathos*) y se define como aquella parte de la medicina que estudia las enfermedades. La medicina realiza una subclasificación de esta área de conocimiento en tres disciplinas: la etiología o patogénesis, que es la parte de la patología que estudia las causas y los factores responsables del inicio de una enfermedad. Segundo, la patogenia, que estudia la secuencia de los eventos que ocurren en las enfermedades como respuesta a los factores etiológicos y, en

tercer lugar, la patología propiamente dicha, que es la parte que estudia los cambios morfológicos y funcionales de las estructuras biológicas como resultado del efecto de una enfermedad. Los datos obtenidos por los patólogos son utilizados en la clínica para hacer un diagnóstico, indicar un tratamiento y pronosticar una posible evolución de la enfermedad.

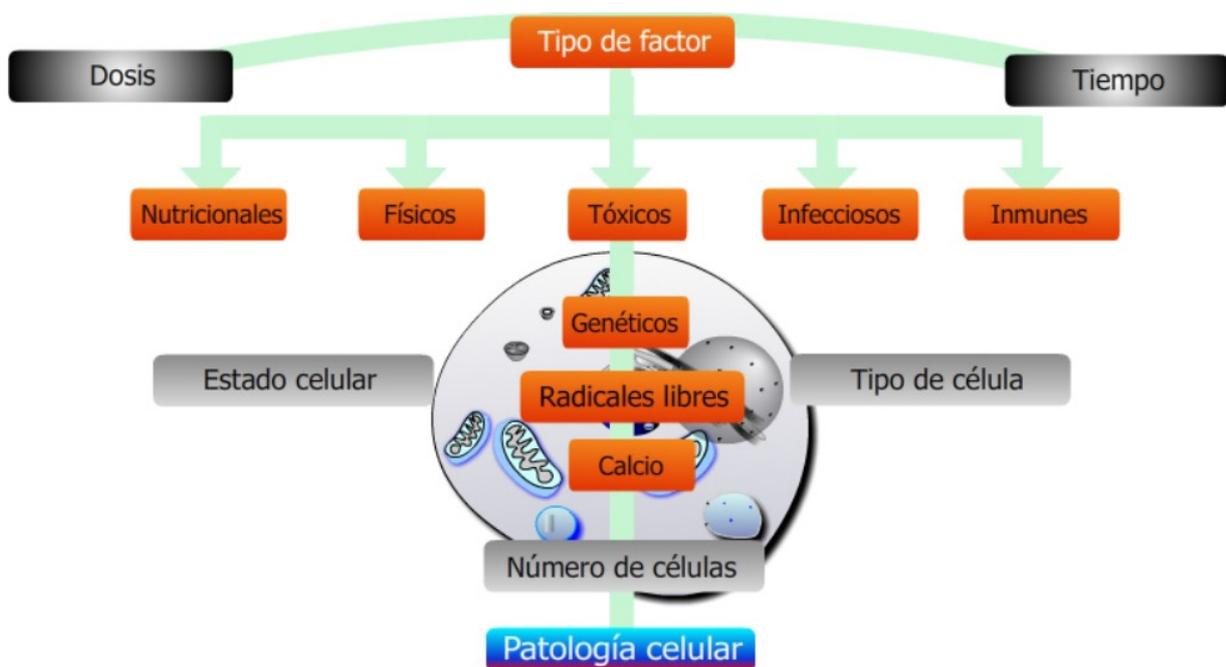
Las células de nuestro organismo pueden quedar expuestas a diferentes tipos de factores lesivos que en algunos casos alteran su fisiología y su estructura, y bajo determinadas condiciones, inducir la muerte celular. Si nuestro organismo está compuesto de células, la enfermedad puede concebirse también como la expresión de la alteración celular, al igual que un aparato no funciona cuando alguno de sus componentes básicos está averiado. Más aún, el fundamento de los fármacos y de un buen número de tratamientos, incluyendo los preventivos, radica en el conocimiento preciso de su mecanismo de acción a nivel molecular y celular. Por ello, en relación a la patología, los mismos conceptos que subyacen a la clasificación médica se pueden aplicar a nivel celular incluyendo la parte clínica, pues la terapia celular es utilizada ya como tratamiento para una variedad

de enfermedades. Del conjunto de estos conceptos surge el título, el contenido y la justificación de este libro: la patología celular.

## Factores etiológicos de daño celular

El desarrollo de los procesos que conducen a la patología celular está determinado por el tipo de factor lesivo que incide sobre la célula. La primera parte de este libro está dedicada al estudio de los factores intrínsecos y extrínsecos que causan daño celular. Se estudian cuáles son las dianas celulares y la patogenia que incluye mecanismos celulares de compensación. De forma general veremos en el conjunto de estos capítulos cómo cada tipo de factor inicia una respuesta celular diferencial, pero también encontraremos casos de convergencia en los diferentes tipos de patologías celulares (Figura 1). De todos los factores de daño que se conocen y que se indican en la figura, este libro no describe los efectos de los factores infecciosos ni inmunológicos sobre las células por existir suficiente bibliografía específica.

Una célula se caracteriza por contener un conjunto de los genes que posee contenidos en el núcleo



**Figura 1.** Tipos de factores de daño celular (naranja) y variables (gris) implicados en la patología celular.

y la mitocondria. La mutación de un gen, o de una cantidad de ellos, es un factor etiológico de la patología celular con el que iniciamos el libro en el capítulo 2. Los factores genéticos son responsables de las enfermedades hereditarias y del cáncer; la mutación en algunos de ellos es suficiente para explicar la patología que presenta la célula, pero por otro lado las mutaciones también nos permiten conocer cuál es la función de esas proteínas en los diferentes procesos de la biología celular y qué genes son clave para la supervivencia y la muerte celular. A lo largo de este libro, cuando se explica la función de alguna proteína que interviene en la patología celular, también se cita, si existe, la o las enfermedades derivadas de su mutación.

Todas las células vivas requieren de moléculas extrínsecas nutritivas que son fuente de un metabolismo que está destinado a obtener energía, a la síntesis de otras moléculas, a la construcción de la arquitectura celular, etc. Estas moléculas, con una variada composición química, como son el oxígeno, la glucosa, aminoácidos y lípidos, se estudian en este libro como factores nutricionales que se describen en el capítulo 3. Ese capítulo también muestra ejemplos de los procesos metabólicos de homeostasis que las células de nuestro organismo pueden desplegar para contrarrestar los casos de desnutrición e hipoxia.

Una variedad de factores físicos como la temperatura, la radiación o las descargas eléctricas causan daño en las células de los tejidos, bien de forma local o en el organismo completo; el efecto de este tipo de factores se estudia en el capítulo 4. La concentración de radicales libres que una célula contiene es una característica intrínseca de la célula que puede cambiar por el efecto de algunos factores extrínsecos como los físicos o tóxicos. En el capítulo 5 se explica qué son los radicales libres, dónde se producen, cuáles son los sistemas antioxidantes que regulan su concentración y cuáles son las dianas celulares que explican la patología ocasionada por este factor.

La toxicología es un área de investigación relacionada con la química, la medicina o la farmacología. El conocimiento de los tóxicos puede ser diferencial para cada área y así puede interesar saber cuál su estructura química, o las características por las que reacciona con una determinada molécula. En el capítulo 6 abordamos el estudio de los diversos sistemas de detoxificación y de eliminación de tóxicos con los que cuenta la célula.

Aunque existe una alta concentración de calcio en la matriz, una de las características intrínsecas de la célula es que mantiene una muy baja concentración de este ion en su citosol gracias a un exquisito sistema de homeostasis celular. Como veremos en el capítulo 7, la regulación de los niveles de calcio es fundamental para la función de algunos tipos celulares que nos conforman, como las células secretoras de las glándulas o las células musculares y nerviosas, pero también es un factor etiológico de la patología celular.

## Patología celular

El segundo grupo de capítulos de este libro analiza los diferentes tipos de respuestas que se desarrollan en las células expuestas a los factores que las causan daño y que están relacionados con la enfermedad. La patogenia celular que se deriva de la presencia de un factor etiológico lesivo no siempre conlleva una alteración de la morfología o de los procesos celulares; el daño puede ocurrir a nivel molecular y puede consistir, por ejemplo, en un cambio de la regulación de rutas bioquímicas, de la movilización de los ácidos grasos, de la actividad de citocromos, etc. Este tipo de respuestas celulares están muy poco desarrolladas en este libro, pues existe ya una bibliografía excelente sobre patología molecular y metabólica. Por el contrario, el libro se enfoca en el estudio de la patogenia que resulta en un cambio de la actividad de los diferentes orgánulos y que provoca una alteración de funciones celulares. Si es el caso, se describe la secuencia de cambios estructurales que se observan en las células como consecuencia de la patología y

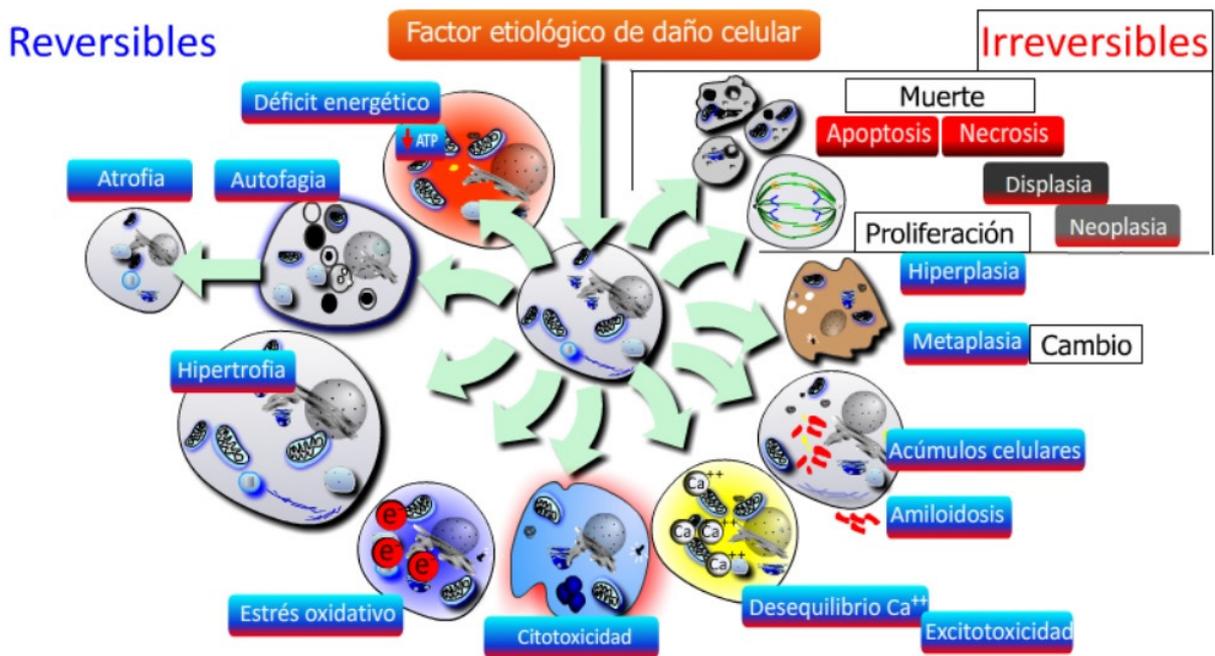
que pueden ser observables por un patólogo o un biólogo celular.

## Tipos de patologías celulares

Los cambios que una célula experimenta ante la presencia de un factor dañino pueden ser de naturaleza reversible o irreversible (Figura 2). El término reversible indica que existe una capacidad celular de recuperar la fisiología original llevando a cabo procesos de adaptación o una vez que un determinado factor dañino se ha retirado; constituyen la mayoría de los tipos de patologías celulares que se describen. Se sugiere que algunos tipos de patologías que son inicialmente reversibles pueden ser estadios intermedios hacia procesos irreversibles cuando aumentan las dosis de los factores de daño celular o cuando perduran de forma crónica en el tiempo. Por el contrario, el término irreversible denota un daño del que la célula no se puede recuperar; en este grupo encontramos las patologías que afectan a la proliferación celular y aquellas que conducen a la muerte celular. Finalmente, y como veremos, algunas patologías celulares están relacionadas y ocurren simultánea o progresivamente en las

enfermedades humanas; por ejemplo, el déficit energético puede activar la autofagia que quizás derive en una atrofia; también están relacionadas la hiperplasia, la displasia y la neoplasia, y una elevación de los niveles de calcio citosólicos y de radicales libres son concomitantes en la patología de numerosos tipos celulares.

La primera patología que analizamos es la del déficit energético celular que puede ser originada por varios factores de daño; se describen los orgánulos y procesos celulares que están principalmente implicados y, además, se describen características citológicas que permiten reconocer a las células que no pueden producir la energía suficiente para realizar sus funciones (capítulo 8). La autofagia es solo un proceso de eliminación de moléculas y de orgánulos que forma parte de la homeostasis fisiológica de la célula; sin embargo, se encuentra alterado en algunas enfermedades humanas resultando en una patología celular que conduce a una atrofia celular. Si la atrofia parece reflejar una disminución de la actividad y el tamaño celular, la hipertrofia es, por el contrario, una patología que aparece con la sobreactivación de procesos que conducen al incremento de



**Figura 2.** Los tipos de patologías celulares que se describen como resultado de la presencia de factores que causan un daño celular pueden ser reversibles (azul) o irreversibles (negro y rojo). Algunas de las respuestas reversibles son consideradas como estadios celulares intermedios de las patologías irreversibles de muerte o proliferación celular.

tamaño celular; veremos que en esas dos patologías están diferentemente afectadas vías de transducción celular comunes (capítulo 9).

El aumento de radicales libres produce un estrés oxidativo, una patología que tiene características específicas y que puede aparecer también en las patologías de carácter irreversible; el capítulo 10 explica cuáles son algunos de los procesos celulares que pueden verse afectados por los radicales que están relacionados con un número cada vez más creciente de enfermedades.

Cada función celular conocida puede ser inducida o inhibida por al menos un tóxico. La descripción de los efectos celulares de los tóxicos conocidos podrá ser suficiente para un libro; no obstante, describimos en el capítulo 11 algunos ejemplos del efecto de algunos tóxicos bien conocidos.

El calcio regula numerosos procesos celulares, algunos realmente importantes; por ejemplo, para el movimiento de sus ojos mientras usted lee este texto y para la transmisión sináptica que le permite entenderlo. Algunos tipos celulares puede perder su función por una disminución de la concentración de ese ion; de hecho, ese es el efecto de alguno de los venenos más dañinos que conocemos y se observa en algunas enfermedades cardiovasculares. Más sutil es el impacto del aumento de los niveles de calcio que se han descrito en la patología neuronal excitotóxica (capítulo 12) que está relacionado con la pérdida de la función y con la muerte celular en enfermedades neurodegenerativas.

En numerosas enfermedades humanas se observa una patología celular que se caracteriza por la formación de acúmulos de moléculas en distintos orgánulos de la célula. Si es en la matriz, la acumulación molecular se conoce como amiloidosis. En este capítulo, más que una descripción de la composición de todos los tipos de inclusiones conocidas, se ha intentado determinar aquí qué procesos celulares los originan y hacer una revisión de lo que se conoce sobre las consecuencias patológicas de los acúmulos celulares (capítulo 13).

Dentro de las respuestas patológicas e irreversibles de las células se encuentra la desregulación de la proliferación celular: la hiperplasia que es un aumento de proliferación celular no tumoral, la displasia con cambios estructurales de las células y la neoplasia o tumor que supone un cambio del fenotipo celular que explica la enfermedad del cáncer (capítulo 14).

Los capítulos finales del grupo de patologías celulares que se describen en este libro están dedicadas a los diferentes tipos de muerte celular: la apoptosis en el capítulo 15 y la necrosis, y la recientemente descrita necroptosis, en el capítulo 16.

## Variables de la respuesta celular patológica

La patogenia es la fenomenología que transcurre en los procesos de daño celular; depende de una serie de variables cualitativas y cuantitativas que distinguen a los procesos reversibles e irreversibles de la patología celular. Al menos hay tres niveles de variabilidad que determinan cómo será la evolución celular que se desarrollará en respuesta a un factor etiológico dañino: un nivel se refiere a las variables relacionadas con el factor que incide sobre la célula, el segundo nivel se refiere a las cualidades de las células y el tercero al individuo.

### Variables relacionadas con los factores

Para comprender las distintas respuestas de cada tipo de factor causante de lesión celular existen dos variables a considerar: la dosis del factor y el tiempo que incide sobre la célula (Figura 1). Son variables de naturaleza cuantitativa que pueden ser evaluadas experimentalmente con unidades fisicoquímicas. Respecto a la dosis, los diferentes factores son evaluados cuantitativamente utilizando diferentes unidades, por ejemplo, la unidad Sievert (Sv) de radiación o la concentración de los tóxicos. Respecto al tiempo, los factores lesivos pueden actuar sobre las células de forma tempo-

ral y de forma crónica o permanente, lo que determina también diferentes tipos de patologías celulares.

## VARIABLES CELULARES

Un segundo nivel de variabilidad que determina las diferentes respuestas patológicas a los factores lesivos depende de las cualidades celulares. No conocemos ninguna enfermedad que ejerza un efecto sobre todos los tipos y células que componen nuestro organismo, y si existe alguna probablemente es letal antes del nacimiento; por el contrario, las enfermedades afectan a un grupo limitado de las células de los tejidos y de los órganos. Un ejemplo claro son las enfermedades genéticas hereditarias causadas por mutaciones en genes que están presentes en todas y cada una de las células del individuo y que, sin embargo, causan un daño celular sobre un grupo limitado de células. Incluso en las patologías multisistémicas, que afectan a varios órganos, no todos los tipos celulares que los componen están similarmente afectados.

A nivel celular, la respuesta a un determinado factor dañino depende de variables como son el tipo de célula, su estadio de diferenciación o el número de células que se ven afectadas en un tejido. Las cualidades de los diferentes tipos de células de nuestro organismo como neuronas o miocitos están determinadas por patrones de expresión génica; aun teniendo todas nuestras células el mismo genoma, cada tipo celular expresa genes diferentes que las confieren cualidades y funciones diferenciales.

El estado celular se refiere al momento de la vida celular o su grado de diferenciación; por ejemplo, veremos que las células germinales indiferenciadas son especialmente sensibles a la radiación. Finalmente, la patología celular puede estar determinada por una variable como es la localización de las diferentes células en nuestro organismo; por ejemplo, las células de nuestra piel están más expuestas a la radiación solar que las células de

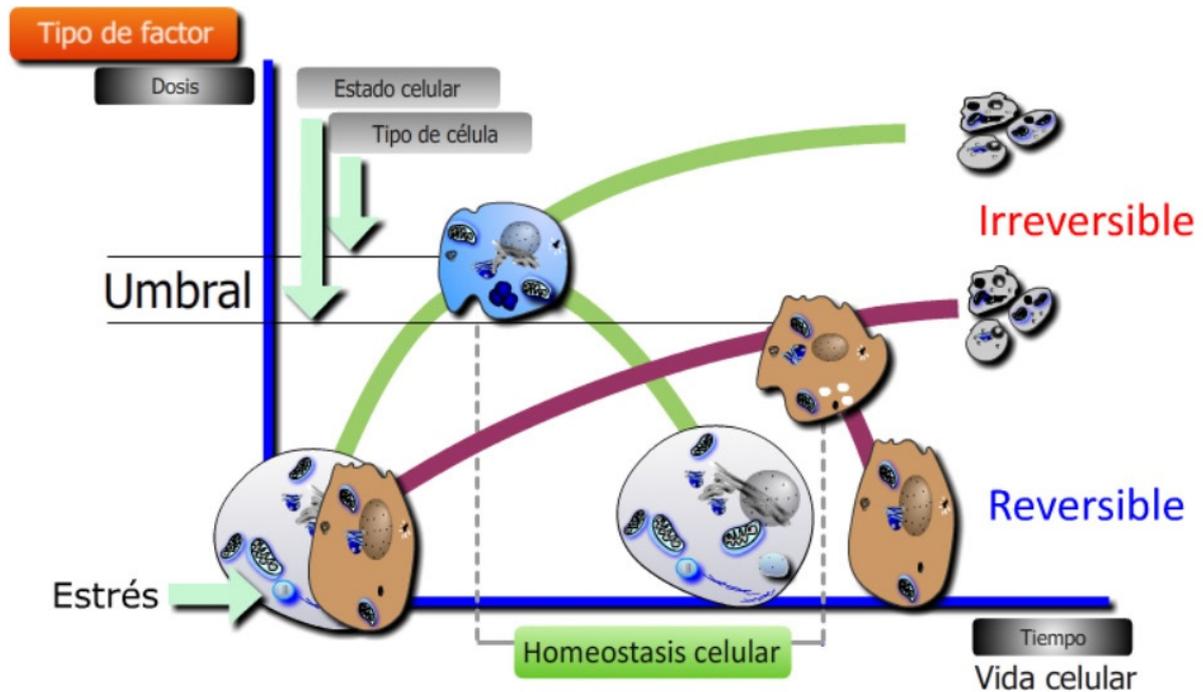
los órganos internos. Estos parámetros de índole celular se tienen en cuenta en numerosos ejemplos de este libro y, ocasionalmente, explican el efecto selectivo de un determinado tipo de factor lesivo sobre tipos de células específicas de nuestro organismo.

## VARIABLES INDIVIDUALES

La variabilidad de la distribución de genes que son polimórficos en la población puede explicar también las diferencias patológicas que ejerce el mismo factor sobre las mismas células de individuos diferentes. Existen ejemplos del efecto de alelos de proteínas en el SIDA y en **Alzheimer** que explican esta diferencia.

## DINÁMICA DE LA PATOLOGÍA CELULAR. Patogenia: correlación entre factores, tipos celulares y tipos de patología celular y el valor umbral

La patología celular depende de variables determinadas por el factor lesivo y por el tipo de célula (Figura 3). Para un determinado tipo de factor, y dependiendo de la dosis o del tiempo de exposición, el efecto en el tiempo vital de una célula puede ser diferente. Existe un valor umbral de dosis o de tiempo de actuación del factor por debajo del cual el daño celular es reversible; ese tipo de respuesta demuestra la capacidad celular de adaptación a la situación o de homeostasis; una respuesta reversible se produce también cuando desaparece el factor de estrés. Por encima de ese valor umbral, las células carecen de mecanismos de adaptación y se inician los procesos irreversibles de la patología celular.



**Figura 3.** En el tiempo, las respuestas celulares pueden tener un carácter reversible o irreversible dependiendo de la dosis o tiempo de exposición a un tipo de factor que causa daño celular y dependiendo también de variables de carácter celular, como son el estadio de diferenciación o el tipo de célula.

## Concepto de homeostasis

La homeostasis o adaptación celular es el conjunto de procesos que una célula despliega para responder a la transformación de las condiciones del medio externo; es una respuesta que se desarrolla tanto en los procesos fisiológicos como en las situaciones patológicas. Se trata de un mecanismo que recuerda por analogía al principio físico de acción-reacción, donde la acción es la presencia de un estímulo y la reacción es la respuesta celular. En una fase inicial la célula responde a los factores que causan daño celular adquiriendo un nuevo fenotipo que puede caracterizarse por una transformación de la síntesis o de la degradación de las moléculas que la componen. En ocasiones, esta adaptación se acompaña de una alteración estructural, incluso la eliminación de algunos orgánulos celulares. Estos cambios están dirigidos a neutralizar el efecto de los factores dañinos a los que se ve expuesta la célula. Precisamente el conocimiento de esta respuesta celular temprana puede contener muchas de las claves para el diseño de fármacos que potencien los mecanismos de defensa

celular que prevengan o neutralicen el desarrollo de un proceso patológico.

Las diferencias entre los tipos celulares de nuestro organismo hacen que, para un determinado factor, el valor umbral que determina si el daño celular es reversible o irreversible no sea un valor único para todas las células que nos componen. Ese valor umbral depende también del estado celular y existen factores que solo dañan a tipos celulares específicos o que afectan de forma diferencial a la misma célula en estadios de diferenciación diferentes.

## Orgánulos afectados en la patología celular

Existe una extensa y muy buena bibliografía que explica la enfermedad desde la patología molecular. De forma general, los daños o cambios moleculares que se describen más frecuentemente en las enfermedades son en el ADN, incluyendo las mutaciones, y la pérdida o alteración de la función de proteínas, como las enzimas que producen una alteración del metabolismo. Este libro

se centra en explicar los procesos celulares que están afectados por ese daño molecular.

Cada orgánulo de la célula está involucrado en una variedad de enfermedades de muy diferente índole, por ello la organización de los temas de este libro no se realiza por orgánulos. Varias enfermedades diferentes se han agrupado y denominado con el nombre de un orgánulo específico de la célula: las enfermedades lisosomales, las mitocondriales y las del peroxisoma. Todas ellas tienen en común una etiología genética, son hereditarias y afectan a la función de enzimas y proteínas que están contenidas en esos orgánulos. Algunas de ellas también se incluyen en el grupo de enfermedades «raras» porque son minoritarias en la población humana y a pesar del poco conocimiento científico sobre ellas, se ha puesto cierta atención en mostrar los pocos efectos celulares que se han observado en estas enfermedades. En la patología celular se puede afirmar que es el aparato de Golgi el orgánulo que parece menos afectado en las enfermedades humanas; por el contrario, la membrana plasmática, la mitocondria y el núcleo celular son los orgánulos más comúnmente involucrados en la patología celular de la mayoría de nuestras enfermedades (Tabla 1).

La integridad biofísica de la membrana plasmática es una característica fundamental de las células vivas. La membrana mantiene el equilibrio osmótico y es responsable de la permeabilidad selectiva de moléculas entre la célula y el medio. El potencial de membrana de una célula se establece por la diferencia de cargas de los iones y moléculas con carga a un lado y otro de esta estructura, en las células muertas el valor del potencial es 0. Diferentes tipos de factores de daño celular convergen en afectar a este elemento celular; la integridad y funcionalidad de la membrana se ve afectada por procesos como la peroxidación lipídica, por la acción de proteasas y por factores físicos y químicos, por la actividad de enzimas de tipo fosfolipasas, por la

incorporación de proteínas que actúan como canal para la entrada en la célula de toxinas bacterianas, por proteínas virales y por la actividad de los linfocitos de nuestro sistema inmune, etc. La muerte celular apoptótica puede comenzar por procesos de señalización de moléculas que son reconocidas por receptores en la membrana y un fenómeno distintivo de la muerte celular necrótica es la degradación de la membrana plasmática. Al igual que la membrana plasmática, la de los orgánulos celulares, como la mitocondria, el lisosoma, etc., también pueden estar alteradas en procesos de la patología celular. De forma general, se puede afirmar que la viabilidad celular está determinada por la integridad de las membranas que la conforman.

En la célula eucariota, el principal proceso de obtención de energía es la fosforilación oxidativa que ocurre en la mitocondria y que produce ATP (adenosina trifosfato), la molécula de intercambio energético. La actividad de numerosas enzimas celulares requiere ese ATP, así como requieren energía todos los procesos metabólicos de la célula, incluidos los fundamentales como la replicación del ADN, la transcripción, la traducción o la división celular. Diferentes factores de daño celular convergen en tener un efecto mitocondrial. Numerosos factores provocan disfunción mitocondrial como son los genéticos, los tóxicos y los nutricionales; aunque existen procesos celulares que pueden paliar de forma temporal la disminución de energía derivada del daño mitocondrial, su efecto en el tiempo ocasiona un colapso energético que conlleva una pérdida de funciones y finalmente la muerte celular. Como veremos, la mitocondria ocupa una posición central en los diferentes tipos de muerte celular.

La mayor parte del ADN que una célula eucariota posee se encuentra en el núcleo de la célula y una pequeña parte en la mitocondria. Una gran cantidad de respuestas celulares a factores de supervivencia o de daño celular confluyen en cambios

en la regulación de la transcripción de genes en el ADN. El daño en el ADN nuclear es responsable de los procesos irreversibles de la neoplasia y de la muerte celular, pero aún se conoce poco sobre el efecto celular del daño en el ADN mitocondrial. En relación a los genes en el ADN destacan las patologías que derivan de las mutaciones genéticas, que se adquieren o se heredan, y que ocasionan una ganancia o pérdida de la función de las proteínas que codifican.

Más allá de los genes, en la comprensión de la base de la patología celular están ganando importancia los procesos que están relacionados con el metabolismo de proteínas: la traducción (síntesis) que ocurre en ribosomas del citosol, mitocondrias y asociados al retículo endoplásmico; la regulación de la actividad y procesos de modificación de proteínas y los procesos de degradación proteica por la vía del proteasoma (o proteosoma) o de las proteasas. Entre los grupos de proteínas que tienen un papel relevante en la patología celular cabría destacar aquellas que conforman el citoesqueleto. Se trata de una variedad de proteínas que tiene en común la capacidad de polimerizar en estructuras filamentosas en el citosol: microtúbulos, filamentos intermedios y microfilamentos. El citoesqueleto tiene la función de mantener la arquitectura que da la forma a las células; el que está localizado bajo la membrana plasmática es responsable de la organización de proteínas en la superficie celular y participa en la adhesión entre células que se requiere para conformar la estructura y función de nuestros tejidos; estas proteínas también mantiene la organización interna de los diferentes orgánulos del citoplasma y participa de procesos celulares como es la mitosis o la contracción de miocitos. La alteración de la arquitectura o de la adhesión celular por modificación o desorganización del citoesqueleto es una característica común en diferentes tipos de patologías celulares y con la muerte celular.

**Tabla 1.** Diferentes orgánulos celulares están implicados en el desarrollo de los tipos de patologías celulares que se estudian en este libro; en algunos casos, diferentes orgánulos pueden converger en producir una misma patología celular.

Orgánulo	Patología celular
Membrana plasmática	Desequilibrio de Ca <sup>++</sup> ; excitotoxicidad. Apoptosis. Necrosis.
Citosol	Hipertrofia. Atrofia. Estrés oxidativo. Desequilibrio de Ca <sup>++</sup> . Excitotoxicidad. Acúmulos celulares.
Núcleo	Hiperplasia. Displasia. Neoplasia. Apoptosis.
Mitocondria	Déficit energético. Estrés oxidativo. Desequilibrio de Ca <sup>++</sup> . Excitotoxicidad. Apoptosis. Necrosis.
Retículo endoplásmico	Desequilibrio de Ca <sup>++</sup> . Acúmulos celulares. Estrés del retículo.
Peroxisoma	Estrés oxidativo. Acúmulos celulares
Lisosoma	Autofagia. Necrosis.

## Convergencia del efecto de los factores de daño celular y la enfermedad

A lo largo de los capítulos de este libro veremos cuáles son las diferentes respuestas celulares que se desencadenan por los diferentes tipos de factores de daño. En el estudio de la patología celular se observan varios fenómenos de convergencia: primero y desde el punto de vista celular se observa que un orgánulo puede ser diana de diferentes factores de daño; por ejemplo, la mitocondria puede ser una diana de tóxicos o de la radiación. Otro ejemplo, los radicales libres y el calcio son dos factores que pueden dañar las membranas celulares por distintos mecanismos: mientras que los radicales libres producen una peroxidación de los fosfolípidos de las bicapas lipídicas, la elevación del calcio en el citoplasma de las células se corresponde con la activación de algunos tipos de fosfolipasas, enzimas que degradan los fosfolípidos. Se observa que diferentes or-

gánulos pueden estar implicados en el desarrollo de un tipo de patología celular —por ejemplo, la apoptosis puede iniciarse en la membrana plasmática o en la mitocondria—. Pero quizá la convergencia más interesante del conocimiento de la patología celular es que se aprende que un número limitado de patologías celulares pueden explicar una gran cantidad, probablemente la mayoría, de las enfermedades humanas.

## Técnicas utilizadas en patología celular

La biomedicina es una ciencia que combina la ciencia básica y experimental con la clínica y desarrolla una investigación que es de utilidad diagnóstica y farmacológica. De la gran variedad de técnicas biológicas útiles para el estudio de las enfermedades apuntamos algunas como:

- Técnicas para la observación tisular y celular: la microscopía óptica y electrónica combinadas con técnicas como la histoquímica o de inmunohistoquímica que utiliza anticuerpos que reconocen proteínas específicas.
- Los cultivos celulares, que son un método de mantenimiento o de reproducción de células que han sido aisladas de los tejidos en placas de cultivo. Es una técnica útil en el conocimiento de los efectos celulares y moleculares de tratamientos hormonales o nutritivos, pero también son de especial relevancia en el análisis celular del efecto de tóxicos y fármacos y en la terapia celular.
- Las técnicas de biología molecular se usan en el diagnóstico clínico de las enfermedades genéticas (PCR, análisis de polimorfismos, mapeo genético, etc.), las bioquímicas para las patologías de enfermedades que afectan a enzimas y las modernas técnicas de *microarrays* usadas para la investigación de cientos de genes y proteínas.

## Bibliografía

- Feroze N. Ghadially. Ultrastructural Pathology of the Cell and Matrix. A Text and Atlas of Physiological and Pathological Alterations in the Fine Structure of Cellular and Extracellular Components (Third Edition).
- Kumar V., Cotran R. S., Robbins S. L. Patología estructural y funcional. 9.<sup>a</sup> Ed. McGraw-Hill. 2015.
- Linda M. McManus, Richard H. Mitchel. Pathobiology of human disease. Elsevier. 2014.
- Raphael C. Lee (Editor), Kimm J. Hamann (Editor), Florin Despa (Editor). Cell Injury: Mechanisms, Responses, and Therapeutics. Wiley-Blackwell. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008.
- Smith L. H., Thier S. O. Fisiopatología. Principios Biológicos de la Enfermedad. Editorial Médica Panamericana S. A., 1988.