



# BIOLOGÍA CELULAR Y TISULAR

## UNIDAD TEMÁTICA III

### NOTAS DE SANGRE Y HEMATOPOYESIS



- ✓ La sangre es un líquido ligeramente alcalino (pH, 7.4), viscoso de color rojo brillante a oscuro, constituye alrededor del 7% del peso corporal.
- ✓ El volumen total de sangre en un adulto es de aproximadamente 5L.
- ✓ La sangre NO es un tejido conectivo especializado ni líquido ya que sus células no secretan ni forman matriz extracelular.
- ✓ Está compuesta de elementos formes- *glóbulos rojos (GR; eritrocitos)*, *glóbulos blancos (GB; leucocitos)* y *plaquetas*- suspendidos en un componente líquido (matriz extracelular) denominado *plasma*.
- ✓ La sangre es un vehículo ideal para el transporte de materiales; principalmente lleva nutrientes del sistema gastrointestinal a todas las células del cuerpo y desplaza subsecuentemente los productos de desecho de estas células a órganos específicos para su eliminación; también transporta otros metabolitos, hormonas, moléculas de señalamiento y electrólitos.
- ✓ La hemoglobina transporta el O<sub>2</sub> dentro de los eritrocitos desde los pulmones para distribuirla a las células del organismo, pero también remueve el CO<sub>2</sub> como ión bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) para eliminarlo por los pulmones.
- ✓ La sangre contribuye a regular la temperatura corporal y mantiene el equilibrio acidobásico osmótico de los líquidos del cuerpo.
- ✓ La sangre actúa como una vía para la migración de glóbulos blancos entre los diversos compartimientos de tejido conectivo del cuerpo.
- ✓ El proceso de *coagulación* (mecanismo protector en caso de daño del árbol vascular) es mediado por plaquetas y factores de origen sanguíneo que transforman la sangre de un estado de sol a otro de gel.
- ✓ El periodo de las células sanguíneas es finito por lo que se tienen que recambiar constantemente; el proceso de formación de células sanguíneas a partir de sus precursores establecidos se conoce como *hemopoyesis* o *hematopoyesis*.

## SANGRE

- ✓ Se integra de un componente líquido (plasma) y elementos formes, constituidos por diversos tipos de células sanguíneas y también por plaquetas.
- ✓ El examen de células sanguíneas circundantes se lleva mediante un frotis utilizando las tinciones de Wright o Giemsa (modificaciones de la técnica de Romanovsky) y la identificación de células sanguíneas se basa en los colores que producen estos colorantes.

## PLASMA

- ✓ Es un líquido amarillento en el cual están suspendidos o disueltos células, plaquetas, compuestos orgánicos y electrólitos.
- ✓ El principal componente del plasma es agua y representa alrededor del 90% de su volumen.
- ✓ Las proteínas forman el 9% y las sales inorgánicas, iones, compuestos nitrogenados, nutrientes y gases el 1% restante.

Proteína.	Fuente	Función
<b>Albumina</b>	Hígado	Conserva la presión osmótica coloide (coloidosmótica) de la sangre.
<b>Globulinas alfa y beta</b>	Hígado	Transporta iones metálicos, lípidos unidos a proteínas y vitaminas liposolubles
<b>Globulinas gamma</b>	Células plasmáticas	Anticuerpos de defensa inmunitaria
<b>Proteínas de coagulación*</b>	Hígado	Formación de filamentos de fibrilina.
<b>Proteínas del complemento C1 aC9</b>	Hígado	Destrucción de microorganismos e inicio de inflamación
<b>Lipoproteínas</b>		
<b>Quilomicrones</b>	Epitelio intestinal	Transporta triglicéridos al hígado
<b>VLDL</b>	Hígado	Transporte de TAG del hígado a células corporales
<b>LDL</b>	Hígado	Transporte de colesterol del hígado a células corporales

\* Por ejemplo: protrombina, fibrinógeno, acelerador de globulina.

## ELEMENTOS FORMES

- ✓ Los elementos formes están constituidos por glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

## ERITROCITOS

- ✓ Son las células más numerosas de la sangre: varones ( $5 \times 10^6$ ), mujeres ( $4.5 \times 10^6$ )
- ✓ Cada eritrocitos semeja un disco de forma bicóncava de  $7.5 \mu\text{m}$  de diámetro,  $2 \mu\text{m}$  de grosor en la región más ancha y menos de  $1 \mu\text{m}$  en su centro.
- ✓ Durante el desarrollo y maduración de las células precursoras del eritrocito se expulsa su núcleo y también todos sus organelos antes de penetrar en la circulación, pero tienen enzimas solubles en su citosol.
- ✓ Con tinción de Giemsa o Wright, los eritrocitos tienen un color rosa salmón.
- ✓ Dentro del eritrocito, la enzima anhidrasa carbónica facilita la formación de ácido carbónico a partir de  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Este ácido se disocia para formar bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) e hidrógeno ( $\text{H}^+$ ). La mayor parte del  $\text{CO}_2$  se transporta a los pulmones como bicarbonato para exhalarse.
- ✓ La capacidad del bicarbonato para cruzar la membrana celular del eritrocito es mediada por la proteína integral de membrana *banda 3*, un transportador acoplado de aniones que intercambia bicarbonato intracelular por  $\text{Cl}^-$  extracelular; este intercambio se conoce como *cambio de cloruro*.
- ✓ Por medio de enzimas de la vía glucolítica (que no requieren de oxígeno) es como el eritrocito produce ATP necesario para sus requerimientos energéticos
- ✓ Los eritrocitos del ser humano tienen un periodo de vida promedio de 120 días, cuando llegan a esta edad se unen a su membrana oligosacáridos. Los macrófagos del bazo, la médula ósea y el hígado destruyen los glóbulos rojos que llevan estos azúcares.

## Hemoglobina.

- ✓ Los glóbulos rojos tienen hemoglobina, una proteína tetramérica grande (68 000 Da) compuesta de cuatro cadenas polipeptídicas, cada una de las cuales se une de manera covalente a un *hem*, que contiene hierro.
- ✓ La hemoglobina que lleva  $\text{O}_2$  se conoce como *oxihemoglobina* y la que transporta  $\text{CO}_2$  se denomina *carbaminohemoglobina* (o *carbamilhemoglobina*).

- ✓ La hemoglobina también une óxido nítrico (NO), un neurotransmisor que causa vasodilatación y permite que los glóbulos rojos liberen más oxígeno y capten más CO<sub>2</sub>.
- ✓ Existen cuatro cadenas polipeptídicas de hemoglobina normales (α, β, γ y δ). La principal hemoglobina del feto, *hemoglobina fetal (HbF)*, compuesta de dos cadenas alfa y dos gamma. Y hay dos tipos de hemoglobina del adulto (HbA) normales: HbA<sub>1</sub> (alfa<sub>2</sub> beta<sub>2</sub>) y más rara HbA<sub>2</sub> (alfa<sub>2</sub> delta<sub>2</sub>). En el adulto hay alrededor de 96% HbA<sub>1</sub>, el 2% HbA<sub>2</sub> y 2% es HbF.

### Membrana celular del eritrocito.

- ✓ La membrana plasmática del glóbulo rojo es una bicapa lipídica típica.
- ✓ Casi todas las proteínas transmembranales, principalmente glucoforina A, canales de iones y el transportador de aniones *proteína de banda 3*, que también actúa como un sitio de fijación para *ancorina*.
- ✓ La proteína *banda 4.1* actúa como un sitio de fijación para glucoforinas.
- ✓ La ancorina y la proteína banda 4.1 fijan el citosqueleto, un enrejado hexagonal compuesto esencialmente de *tetrámeros de espectrina*, *actina* y *aducina*. Este citosqueleto subplasmalemal ayuda a conservar la forma de disco bicóncavo del eritrocito.
- ✓ A fin de deslizarse a través de capilares de luz muy pequeña, el eritrocito modifica su forma y se somete a tremendas fuerzas de deslizamiento.
- ✓ La membrana celular del eritrocito y el citosqueleto subyacente contribuyen a la capacidad del glóbulo rojo para conservar su integridad estructural y funcional.
- ✓ La deficiencia de glucoforina C produce *glóbulos rojos eliptocitos* (son inestables, frágiles y menos capaces de deformarse) con la consiguiente anemia hemolítica.
- ✓ La superficie extracelular del plasmalema del glóbulo rojo tiene cadenas específicas hereditarias de carbohidratos que actúan como antígenos y determinan el grupo sanguíneo de una persona para la transfusión de sangre.
- ✓ Los más notables de éstos son los *antígenos A y B*, que son el origen de los cuatro grupos sanguíneos principales *A, B, AB y O*.
- ✓ Otro grupo sanguíneo importante, el grupo *Rh* (mono rhesus) este grupo complejo comprende más de dos docenas de antígenos, tres de los antígenos Rh (C, D y E) son los más comunes en los eritrocitos de los humanos (85%) por consiguiente se dice que estas personas son *Rh<sup>+</sup>*.

Sistema de grupos sanguíneos ABO			
Grupo sanguíneo	Antígenos presentes	Anticuerpos	Diversos
<b>A</b>	Antígeno A	Vs. Antígeno B	-
<b>B</b>	Antígeno B	Vs. Antígeno A	-
<b>AB</b>	Antígenos A y B	Sin antígenos A y B	Receptor universal
<b>O</b>	Sin antígenos A y B	Vs. Antígeno A y B	Donador universal

### LEUCOCITOS

- ✓ El número de leucocitos es de 6 500 a 10 000 por mm<sup>3</sup> de sangre.
- ✓ Los leucocitos no funcionan dentro del torrente sanguíneo, pero lo utilizan como un medio para viajar de una región del cuerpo a otra.
- ✓ Cuando los leucocitos dejan el torrente sanguíneo y migran entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos (*diapédesis*), penetran en los espacios de tejido conectivo y llevan a cabo su función
- ✓ Por lo general protegen el cuerpo de sustancias extrañas.
- ✓ Los glóbulos blancos se clasifican en dos grupos:
  - *Granulocitos*, que tienen *gránulos* específicos en su citoplasma.
  - *Agranulocitos*, que carecen de gránulos específicos

- ✓ Existen tres tipos de granulocitos, que se diferencian según sea el color de sus gránulos específicos:
  - *Neutrófilos.*
  - *Eosinófilos.*
  - *Basófilos.*
- ✓ Hay dos tipos de agranulocitos:
  - *Linfocitos.*
  - *Monocitos.*

## NEUTROFILOS

- ✓ Constituyen el 60 a 70% del total de la población de leucocitos. Los neutrófilos tienen 9 a 12  $\mu\text{m}$  de diámetro y un núcleo multilobular.
- ✓ En mujeres, el núcleo presenta un apéndice pequeño característico, el “palillo de tambor”, que contiene el segundo cromosoma X inactivo, condensado. También se conoce como *cuerpo de Barr o cromosoma sexual.*
- ✓ Los neutrófilos son unas de las primeras células que aparecen en infecciones bacterianas agudas.

### **Gránulos de neutrófilos.**

- Gránulos pequeños y específicos (0.1  $\mu\text{m}$  de diámetro).
- Gránulos azurófilos e inespecíficos más grandes en neutrófilos (0.5  $\mu\text{m}$  de diámetro).
- Gránulos terciarios recién descubiertos.
- ✓ Los *gránulos específicos* contienen varias enzimas y agentes farmacológicos que ayudan al neutrófilo a llevar a cabo sus funciones antimicrobianas.
- ✓ Los *gránulos azurofilos* son lisosomas, que contienen hidrolasas ácidas, mieloperoxidasa, el agente antibacteriano lisozima, proteína bactericida que incrementa la permeabilidad, catepsina G, elastasa y colagenasa inespecífica.
- ✓ Los *gránulos terciarios* contienen gelatinasa y catepsinas y también glucoproteínas insertadas en el plasmalema.

### **Funciones del neutrófilo.**

- ✓ Interactúan con agentes quimiotácticos para migrar a los sitios invadidos por microorganismos. Para ello penetran en vénulas poscapilares en la región de inflamación y se adhieren a las diversas *moléculas de selectina* de células endoteliales de estos vasos a través de sus *receptores de selectina.*
- ✓ A medida que los neutrófilos desaceleran sus migraciones, la *interleucina 1 (IL-1)* y el *factor de necrosis tumoral (TNF)* inducen a las células endoteliales para que expresen moléculas de adherencia intercelular tipo1 (*ICAM-1*), a las cuales se unen con avidéz las *moléculas de integrina* de los neutrófilos.
- ✓ Los neutrófilos penetran en el compartimiento de tejido conectivo y destruyen los microorganismos mediante fagocitosis y la liberación de enzimas hidrolíticas.
- ✓ Mediante la elaboración y liberación de *leucotrienos*, los neutrófilos ayudan a iniciar el proceso inflamatorio:

1. La unión de agentes quimiotácticos de neutrófilos al plasmalema de estos últimos facilita la liberación del contenido de gránulos terciarios a la matriz extracelular.
2. La gelatinasa degrada la lámina basal y facilita la migración del neutrófilo. Las proteínas que se insertan en la membrana celular ayudan al proceso de fagocitosis.
3. También se libera el contenido de los gránulos específicos a la matriz extracelular, en donde se ataca a los microorganismos invasores y se favorece la migración del neutrófilo.
4. Los microorganismos fagocitados por neutrófilos, quedan encerrados en *fagosomas*. Por lo regular se liberan enzimas y agentes farmacológicos de los gránulos azurofílicos a la luz de estas vacuolas intracelulares, en donde destruyen a los microorganismos ingeridos. Debido a sus funciones fagocíticas, los neutrófilos también se conocen como *micrófagos*, para diferenciarlos de las células fagocíticas más grandes, los *macrófagos*.
5. Las bacterias no solo se destruyen por la acción de enzimas sino también por la formación de compuestos de oxígeno reactivo dentro de los fagosomas de los neutrófilos. Estos son *superóxidos* ( $O_2^-$ ), que se forman por la acción de la oxidasa de NADPH en el  $O_2$  en un brote respiratorio; el *peróxido de hidrógeno*, formado por la acción de la dismutasa de superóxido sobre el superóxido y *ácido hipocloroso* (HOCl), formado por la interacción de mieloperoxidasa (MPO) e iones cloruro con peróxido de hidrógeno.
6. En ocasiones se libera el contenido de los gránulos azurofílicos a la matriz extracelular y causa daño tisular, pero por lo general la *catalasa* y *peroxidasa de glutatión* degrada el peróxido de hidrógeno.
7. Una vez que los neutrófilos llevan a cabo su función de destruir microorganismos, también mueren y ello tiene como efecto la formación de *pus*, la acumulación de leucocitos y bacterias muertos y líquido extracelular.
8. Los neutrófilos no sólo destruyen bacterias, sino también sintetizan *leucotrienos* a partir del ácido araquidónico de sus membranas celulares. Estos leucotrienos recién formados ayudan al inicio del proceso inflamatorio.

## EOSINOFILOS

- ✓ Constituyen menos del 4% de la población total de glóbulos blancos, tienen 10 a 14  $\mu m$  de diámetro y núcleo bilobulado.
- ✓ Los eosinofilos se producen en la médula ósea y su *interleucina 5 (IL-5)* es la que origina la proliferación de sus precursores y su diferenciación en células maduras.

### **Gránulos de los eosinofilos.**

- ✓ Los eosinofilos poseen gránulos específicos y azurofílicos.
- ✓ Las fotomicrografías muestran que los gránulos específicos tienen un centro electrodenso, parecido a un cristal, la *región interna*, rodeado de una *externa* menos electrodensa.
- ✓ La interna contiene *proteína básica mayor*, *proteína eosinofílica catiónica* y *neurotoxina derivada del eosinófilo*, de las cuales las dos primeras son altamente eficaces para combatir parásitos.
- ✓ Los gránulos azurofílicos son lisosomas que contienen enzimas hidrolíticas que funcionan tanto en la destrucción de gusanos parasitarios como en la hidrólisis de complejos de antígeno y anticuerpo internalizados por los eosinófilos.

### **Funciones de los eosinofilos.**

1. La unión de histamina, leucotrienos y factor quimiotáctico de eosinofilos (liberado por células cebadas, basófilos y neutrófilos) a receptores del plasmalema del eosinófilo propicia la migración de eosinófilos al sitio de reacciones alérgicas e inflamatorias o de invasión de gusanos parasitarios.
2. Los eosinófilos degradan su proteína básica mayor o proteína catiónica de eosinofilo en la superficie de los gusanos parásitos y los destruye formando poros en sus cutículas, los que

facilita el acceso de agentes como *superóxidos* y *peróxido de hidrógeno* al interior del parásito; además liberan sustancias que inactivan a los iniciadores farmacológicos de la reacción inflamatoria, como *histamina* y *leucotrienos C*; o engloban complejos de antígeno-anticuerpo.

3. Los complejos de antígeno-anticuerpo internalizados pasan al compartimiento *endosómico* para su degradación final.

## **BASOFILOS**

- ✓ Constituyen menos del 1% de la población total de leucocitos, tienen 8 a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro y un núcleo en forma de S que suele estar oculto por los gránulos grandes específicos que se encuentran en el citoplasma.
- ✓ Los basófilos tienen varios receptores de superficie en su plasmalema, incluidos los *receptores de inmunoglobina E (IgE)*.

### **Gránulos de los basófilos.**

- ✓ Los gránulos específicos de los basófilos se tiñen de color azul oscuro a negro con los colorantes de Giemsa y Wright.
- ✓ Los gránulos contienen histamina, heparina, factor quimiotáctico de eosinófilos, factor quimiotáctico de neutrófilos y peroxidasa.
- ✓ Los gránulos azurófilos inespecíficos son lisosomas que contienen enzimas similares a las de los neutrófilos.

### **Funciones del basófilo.**

1. La unión de antígenos a las moléculas de IgE en la superficie de un basófilo da lugar a que la célula libere el contenido de sus gránulos específicos al espacio extracelular.
2. Además, actúan fosfolipasa en ciertos fosfolípidos del plasmalema del basófilo para formar *ácidos araquidónicos*. Estos últimos se metabolizan para producir leucotrienos  $C_4$ ,  $D_4$  y  $E_4$  (llamados con anterioridad *sustancia de reacción lenta de la anafilaxis*).
3. La liberación de histamina causa vasoconstricción, contracción de músculo liso (en el árbol bronquial) y permeabilidad de vasos sanguíneos.
4. Los leucotrienos tienen efectos similares, pero estas acciones son más lentas y persistentes que las reacciones con la histamina. Además, los leucotrienos activan leucocitos y originan su migración al sitio del reto antigénico.

## **MONOCITOS**

- ✓ Son las células más grandes de la sangre circulante (12 a 15  $\mu\text{m}$ ) y constituyen el 3 a 8% de la población de leucocitos.
- ✓ Tiene un núcleo grande, acéntrico, en forma de riñón.
- ✓ El citoplasma es gris azulado y tiene múltiples gránulos azurofílicos (lisosomas) y espacios ocasionales semejantes a vacuolas.
- ✓ La periferia de la célula muestra microtúbulos, microfilamentos, vesículas pinocíticas y filopodios.
- ✓ Los monocitos sólo permanecen en la circulación unos cuantos días; a continuación migran a través del endotelio de vénulas y capilares al tejido conectivo, en donde se diferencian en *macrófagos*.

### **Función de los macrófagos.**

1. Los macrófagos son ávidos y, como miembros del *sistema fagocítico mononuclear*, fagocitan y destruyen células muertas y agónicas (como eritrocitos senescentes) y también antígenos y material particulado extraño (como bacterias). La destrucción ocurre dentro de fagosomas,

tanto por digestión enzimática como por la formación de superóxido, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso.

2. Los macrófagos producen citocinas que activan la reacción inflamatoria y también la proliferación y maduración de otras células.
3. Ciertos macrófagos, que se conocen como *células presentadoras de antígeno*, fagocitan antígenos y presentan sus porciones más antigénicas, los *epitopos*, junto con las proteínas integrales, *antígeno de leucocitos humanos clase II (HLA clase II)*; también se conocen como *antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad [MHC II]*
4. En respuesta a un material particulado extraño grande, se fusionan entre sí los macrófagos y forman *células gigantes de cuerpo extraño*, que son lo bastante grandes para fagocitar la partícula extraña.

## LINFOCITOS

- ✓ Constituyen el 20 a 25% del total de la población circulante de leucocitos, miden de 8 a 10  $\mu\text{m}$  y tienen un núcleo redondo ligeramente indentado que ocupa la mayor parte de la célula.
- ✓ Los linfocitos pueden subdividirse en tres categorías funcionales, esto es, *linfocitos B (células B)*, *linfocitos T (células T)* y *células nulas*.
- ✓ Alrededor del 80% de los linfocitos circundantes corresponde a células T, un 15% a células B y el resto a células nulas.

### **Funciones de las células B y T.**

- ✓ Los linfocitos en el tejido conectivo se encargan del funcionamiento apropiado del sistema inmunitario.
- ✓ En general, las células B se encargan del sistema inmunitario de reacción humoral, mientras que las células T tienen a su cargo el sistema de mediación celular.
- ✓ A fin de ejercer su capacidad inmunológica, migran a compartimientos específicos del cuerpo para madurar y expresar marcadores de superficie y receptores específicos.
- ✓ Las células B penetran en regiones no identificadas aún de la *médula ósea*, en tanto que las células T se desplazan a la corteza del *timo*.
- ✓ Una vez que se torna inmunológicamente competentes, los linfocitos salen de sus sitios respectivos de maduración, penetran en el sistema linfóide y se dividen por mitosis, formando una *clona* de células idénticas, que van a reconocer y responder al mismo antígeno.
- ✓ Después de la estimulación por un antígeno específico, proliferan tanto las células B como las T y se diferencian en dos subpoblaciones:
  1. *Células de memoria*, que no participan en la reacción inmunitaria pero permanecen como parte de la clona con una “memoria inmunológica” y están preparadas para precipitar una respuesta inmediata contra una exposición subsecuente a un antígeno o sustancia extraña particulares.
  2. *Células efectoras*, que pueden clasificarse como células B y células T (y sus subtipos).

### **Células efectoras.**

- ✓ Las células B tienen a su cargo el *sistema inmunitario de mediación humoral*; es decir, se diferencian en *células plasmáticas*, que producen *anticuerpos* contra *antígenos*.
- ✓ Las células T se encargan del *sistema inmunitario de mediación celular*.
- ✓ Algunas células T se diferencian en *células T citotóxicas (células T asesinas)*, que establecen contacto físico con *células extrañas* o *alteradas viralmente* y las destruyen.
- ✓ Ciertas células T tienen como función el inicio y desarrollo (*células T colaboradoras*) o la supresión (*células T supresoras*) de la mayor parte de las reacciones inmunitarias de mediación humoral y celular.

✓ Para ello liberan moléculas de señalamiento conocidas como *citocinas (linfocinas)*

### Células nulas.

✓ Están compuestas por dos poblaciones distintas:

- *Células madre* circundantes, de las que proceden todos los elementos formes de la sangre.
- *Células asesinas naturales (NK)*, que pueden destruir algunas células extrañas y viralmente alteradas sin la influencia del timo o de células T.

LEUCOCITOS					
	Granulocitos			Agranulocitos	
Características	Neutrófilos	Eosinófilos	Basófilos	Linfocitos	Monocitos
Número/ mm <sup>3</sup> % de GB	3 500- 7 000 60-70%	150-400 2-4%	50-100 <1%	1 500- 2 500 20-25%	200-800 3-8%
Diámetro µm	9-12	10-14	8-10	8-10	12-15
Núcleo	3-4 lóbulos	2 lóbulos (forma de salchicha)	Forma de S	Redondo	Forma de riñón
Gránulos específicos	0.1 µm rosa pálido	1-1.5 µm, rosa oscuro	0.5 µm azul/ negro	Ninguno	Ninguno
Contenido de gránulos	Colagenasa IV, fosfolipasa A2, Lactorerrina, lisozima, fagocitina, fosfatasa alcalina	Arilsulfatasa, histaminasa, glucoronidasa, fosfatasa ácida, fosfolipasa, proteína básica mayor, proteína catiónica de eosinófilo, neurotoxina, ribonucleasa, catepsina, peroxidasa	Histamina, heparina, factor quimiotáctico de eosinófilos, factor quimiotáctico de neutrófilos, peroxidasa	Ninguno	Ninguno
Marcadores de superficie	Receptores Fc, receptor del factor activador de plaquetas, receptor del leucotrieno B4, molécula de adherencia de la c. leucocítica 1	Receptores de la IgE, receptor del factor quimiotáctico de eosinófilos	Receptores de IgE	<i>Células T:</i> Receptores de célula T, moléculas CD, Receptores IL  <i>Células B:</i> Inmunoglobulinas de superficie	HLA clase II, receptores Fc
Periodo de vida	< 1 semana	< 2 semanas	1 a 2 años	Pocos meses a varios años	Pocos días en sangre, varios meses en TC
Función	Fagocitosis y destrucción de bacterias	Fagocitosis del complejo de antígeno-anticuerpo, destrucción de parásitos	Similar a células cebadas para mediar reacciones inflamatorias	<i>Células T:</i> Reacción inmunitaria mediada por células  <i>Células B:</i> Reacción inmunitaria mediada humoralmente	Se diferencia en macrófago: fagocitosis, presentación de antígenos



## PLAQUETAS

- ✓ Tienen alrededor de 2 a 4  $\mu\text{m}$  de diámetro, en fotomicrografías muestran una región clara periférica, el *hialómero*, y una región central más oscura, el *granulómero*.
- ✓ Existen entre 250 000 y 400 000 plaquetas por  $\text{mm}^3$  de sangre, cada una de ellas con un periodo de vida menor de 14 días.

### Túbulos y gránulos de las plaquetas.

- ✓ Las fotomicrografías de las plaquetas muestran 10 a 15 microtúbulos dispuestos en forma paralela entre sí con la forma de un anillo dentro del hialómero.
- ✓ En el hialómero se encuentran dos sistemas tubulares, los *sistemas de abertura de superficie (conexión)* y el *tubular denso*.
- ✓ La ultraestructura del granulómero muestra un número pequeño de mitocondrias, depósitos de glucógeno, peroxisomas y tres tipos de gránulos: *gránulos alfa (gránulos  $\alpha$ )*, *gránulos delta (gránulos  $\delta$ )* y *gránulos lambda (gránulos  $\lambda$ )* [lisosomas].

Túbulos y gránulos de plaquetas			
ESTRUCTURA	LOCALIZACIÓN	CONTENIDOS	FUNCIÓN
Sistema de túbulos de abertura en la superficie	Hialómero	--	Acelera la captación y liberación rápida de moléculas de plaquetas activadas
Sistema tubular denso	Hialómero	--	Probablemente secreta iones de calcio para prevenir viscosidad de las plaquetas
Gránulos $\alpha$ (300-500 nm)	Granulómero	Fibrinógeno, factor de crecimiento derivado de plaquetas, tromboplastina de plaquetas, trombospodina, factores de coagulación	Los factores que contiene facilitan la reparación de vasos, agregación plaquetaria y coagulación de sangre
Gránulos $\delta$ (cuerpos densos) (250-300 nm)	Granulómero	Calcio, ADP, ATP, serotonina, histamina, pirofosfatasa	Los factores que contiene facilitan la agregación y adherencia de plaquetas y la vasoconstricción
Gránulos $\lambda$ (lisosomas) (200-250 nm)	Granulómero	Enzimas hidrolíticas	Las enzimas que contiene ayudan a la resorción del coágulo

### Función de las plaquetas.

- ✓ Cuando se altera el recubrimiento endotelial de un vaso sanguíneo, las plaquetas entran en contacto con la colágena subendotelial, se *activan*, liberan el contenido de sus gránulos, se adhieren a la región dañada de la pared del vaso (*adherencia plaquetaria*) y se agregan unas a otras (*agregación plaquetaria*)

### Características sobresalientes de la coagulación:

1. En condiciones normales, el endotelio intacto produce *prostaciclina* y óxido nítrico (*NO*), que inhiben la agregación plaquetaria. También bloquean la coagulación por la presencia de *trombomodulina* y *molécula parecida a heparina* en su plasmalema luminal. Estas dos moléculas vinculadas con la membrana inactivan factores de coagulación específicos.
2. Las células endoteliales lesionadas liberan *factor de von Willebrand* y *tromboplastina tisular* y cesan la producción y expresión de los inhibidores de la coagulación y agregación plaquetaria. También liberan *endotelina*, un vasoconstrictor potente que reduce la pérdida de sangre.

3. Las plaquetas se adhieren ávidamente a la colágena subendotelial, en especial en presencia del factor de von Willebrand, liberan el contenido de sus gránulos y se adhieren unas a otras. Estos tres fenómenos se conocen en conjunto como *activación plaquetaria*.
4. La liberación de parte de sus contenidos granulares en especial *ADP* y *trombospondina*, torna “pegajosas” a las plaquetas y da lugar a que se adhieran las plaquetas circundantes a las plaquetas unidas a colágena y se desgranulen.
5. El ácido araquidónico, formado en el plasmalema de plaquetas activadas, se convierte en *tromboxano A<sub>2</sub>*, un vasoconstrictor y activador de plaquetas potente.
6. Las plaquetas agregadas actúan como un tapón que bloquea la hemorragia. Además, expresan *factor 3 plaquetario* en su plasmalema, que proporciona el fosfolípido de superficie necesario para el ensamble apropiado de factores de la coagulación (en especial de *trombina*).
7. Como parte de la compleja cascada de reacciones que incluye los diversos *factores de coagulación*, tanto la tromboplastina tisular como la tromboplastina plaquetaria actúan en la *protrombina* circulante y la convierten en *trombina*. Esta última es una enzima que facilita la agregación plaquetaria. En presencia de calcio también convierte el *fibrinógeno* en *fibrina*.
8. Los monómeros de fibrina que se producen en esta forma se polimerizan y forman un *retículo de coágulo*, que conjunta plaquetas adicionales, eritrocitos y leucocitos en un *coágulo sanguíneo (trombo)* gelatinoso y estable. Los eritrocitos facilitan la activación de las plaquetas, en tanto que los neutrófilos y las células endoteliales limitan tanto la activación de la plaqueta como el tamaño del trombo.
9. Aproximadamente una hora después de formarse el coágulo, los monómeros de actina y miosina forman filamentos delgados y gruesos, que interactúan mediante ATP como su fuente de energía. Como resultado, se contrae el coágulo alrededor de la mitad de su tamaño previo y tira de los bordes del vaso acercándolos entre sí y minimiza la pérdida de sangre.
10. Cuando se repara el vaso, las células endoteliales liberan *activadores del plasminógeno*, que convierten el plasminógeno circundante en *plasmína*, la enzima que inicia la lisis del trombo. En este proceso intervienen las enzimas hidrolíticas de gránulos lambda.

## MÉDULA ÓSEA

- ✓ La cavidad medular de los huesos largos y los intersticios entre las trabéculas de los huesos esponjosos alojan el tejido blando y gelatinoso, sumamente vascular y celular, conocido como médula.
- ✓ La médula ósea se encarga de formar las células sanguíneas (*hemopoyesis*) y llevarlas al sistema circulatorio.
- ✓ También proporciona un microambiente para gran parte del procesamiento de maduración de linfocitos B y la maduración inicial de linfocitos T.
- ✓ Las venas, arterias y sinusoides forman el *compartimiento vascular* y los espacios intermedios están llenos de *islotas de células hemopoyéticas* pleomorfas que se funden unas con otras para formar el *compartimiento hemopoyético*.
- ✓ Los sinusoides están recubiertos de células endoteliales y rodeados por filamentos delgados de *fibras reticulares* y un gran número de *células reticulares adventicias*.
- ✓ Los islotas de células hemopoyéticas se integran con células sanguíneas en diversas etapas de maduración, así como *macrófagos*, que destruyen los núcleos expulsados de precursores de eritrocitos, células mal formadas y exceso de citoplasma.

# HEMOPOYESIS

## HEMOPOYESIS PRENATAL

- ✓ La formación de células sanguíneas se inicia dos semanas después de la concepción (*fase mesoblástica*) en el mesodermo del saco vitelino, donde se agregan células mesenquimatosas conocidos como *islotos sanguíneos*.
- ✓ La fase mesoblástica se reemplaza por la *fase hepática* alrededor de la sexta semana de la gestación. Los eritrocitos aún tienen núcleo y aparecen los leucocitos alrededor de la octava semana del embarazo.
- ✓ La *fase esplénica* se inicia durante el segundo trimestre y continúa hasta el final de la gestación.
- ✓ La hemopoyesis se inicia en la médula ósea (*fase mieloide*) al final del segundo trimestre.

## HEMOPOYESIS POSNATAL

- ✓ Debido a que todas las células sanguíneas tienen un periodo de vida finito, deben reemplazarse de manera continua. Esta sustitución se lleva a cabo por hemopoyesis a partir de una población común de células madre dentro de la médula ósea.
- ✓ Durante la hemopoyesis, las células madre sufren múltiples divisiones celulares y se diferencian a través de varias etapas intermedias, que finalmente dan lugar a las células hematológicas maduras.

## CÉLULAS MADRE, PROGENITORAS Y PRECURSORAS

- ✓ Todas las células sanguíneas provienen de las *células madre hemopoyéticas pluripotenciales (PHSC)*.
- ✓ De estas células derivan dos tipos de *células madre hemopoyéticas multipotenciales (MHSC)*:
  - (CFU-GEMM) células formadoras de colonias de unidades de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos, antes conocidas como formadoras de colonias de unidades esplénicas (CFU-S)
  - *Unidad formadora de colonias linfoides (CFU-Ly)*- tienen a su cargo la formación de varias células progenitoras.
- ✓ Las células de la CFU-S son predecesoras por tanto de las *líneas celulares mieloides* (eritrocitos, granulocitos, monocitos y plaquetas); las de CFU-Ly lo son de las *líneas celulares linfoides* (células T y B).
- ✓ Las células *progenitoras* son *unipotenciales* (sólo forman una línea celular). Su actividad mitótica y diferenciación dependen de factores hemopoyéticos específicos.
- ✓ Las *células precursoras* proceden de células progenitoras y no son capaces de renovarse por sí mismas.
- ✓ Por lo tanto todas las células sanguíneas derivan de una célula madre pluripotencial.

## FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYETICOS (FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS)

- ✓ Múltiples factores de crecimiento elaborados por diversos tipos de células regulan la *hemopoyesis*, induciendo su mitosis, diferenciación o ambas.
- ✓ Para llevar factores de crecimiento a sus células blanco se utilizan tres vías:
  - a) transporte a través del torrente sanguíneo (como hormonas endocrinas)
  - b) secreción por células estromales de la médula ósea cerca de las células hemopoyéticas (como las hormonas paracrinas) y
  - c) contacto directo de célula con célula (como moléculas de señalamiento de superficie).
- ✓ Algunos factores de crecimiento- sobre todo tres *interleucinas (IL-1, IL-3, IL-6)*- estimulan la proliferación de células madre pluripotenciales y multipotenciales, lo que hace posible conservar así sus poblaciones.

- ✓ La *eritropoyetina* activa células de la serie eritrocítica, en tanto que la *trombopoyetina* estimula la producción de plaquetas.
- ✓ Al *factor de Steel (factor de célula madre)*, que actúa en células madre pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales, lo elaboran células del estroma de la médula ósea.

## ERITROPOYESIS

- ✓ Eritropoyesis o formación de glóbulos rojos, genera  $2.5 \times 10^{11}$  eritrocitos todos los días.
- ✓ Surgen dos tipos de células progenitoras unipotenciales de la CFU-S: las *unidades formadoras de brote-eritocitos (BFU-E)* y *unidades formadoras de colonias-eritocíticas (CFU-E)*
- ✓ Cuando la cantidad circulante de glóbulos rojos es baja, el riñón produce una elevada concentración de *eritropoyetina* que, presencia de IL-3, IL-9, factor de Steel y factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), activa las CFU-S para que se diferencien en BFU-E.
- ✓ Estas células sufren un “brote” de actividad mitótica y forman un gran número de CFU-E (esta transformación exige la pérdida de receptores de IL-3).
- ✓ La CFU-E requiere una concentración baja de eritropoyetina no sólo para sobrevivir sino también para formar el primer precursor de eritrocitos identificable, el *proeritoblasto*.
- ✓ Los proeritoblastos y su progenie forman agrupamientos esféricos alrededor de macrófagos (*células nodrizas*), que fagocitan los núcleos expulsados y el exceso de eritrocitos o los deformes.

Células de la serie eritropoyética				
Célula	Núcleo, mitosis	Nucleolo	Citoplasma	Fotomicrografías
<b>Proeritoblasto</b> 14- 19 $\mu$	Redondo, rojo borgoña, red de cromatina fina, mitosis	3-5	Gris- Azul, agrupado en la periferia	RER escaso, muchos polisomas, pocas mitocondrias, ferritina
<b>Eritroblasto basófilo</b> 12- 17 $\mu$	Igual que el anterior, red de cromatina más gruesa, mitosis	1- 2 ¿?	Similar al anterior pero con fondo rosado	Similar al anterior pero con un poco de hemoglobina
<b>Eritroblasto policromatófilo</b> 12- 15 $\mu$	Redondo de tinción densa, cromatina muy gruesa, mitosis	Ninguno	Rosa amarillento en fondo azulado	Similar al anterior, más hemoglobina
<b>Eritroblasto ortocromatófilo</b> 8- 12 $\mu$	Pequeño, redondo, excéntrico o en expulsión, sin mitosis	Ninguno	Rosa en un fondo azulado claro	Pocas mitocondrias y polisomas, mucha hemoglobina
<b>Reticulocito</b> 7- 8 $\mu$	Ninguno	Ninguno	Igual que el GR maduro	Grupos de ribosomas, célula llena con hemoglobina
<b>Eritrocito</b> 7.5 $\mu$	Ninguno	Ninguno	Rosa	Solo hemoglobina

## GRANULOPOYESIS

- ✓ En realidad los tres tipos de granulocitos derivan de sus propias células madre unipotenciales.
- ✓ Los mieloblastos son precursores de los tres tipos de granulocitos y no pueden diferenciarse entre sí.
- ✓ No se sabe si un mieloblasto aislado puede producir los tres tipos de granulocitos o si existe un mieloblasto específico para cada tipo de granulocito.

## MONOCITOPOYESIS

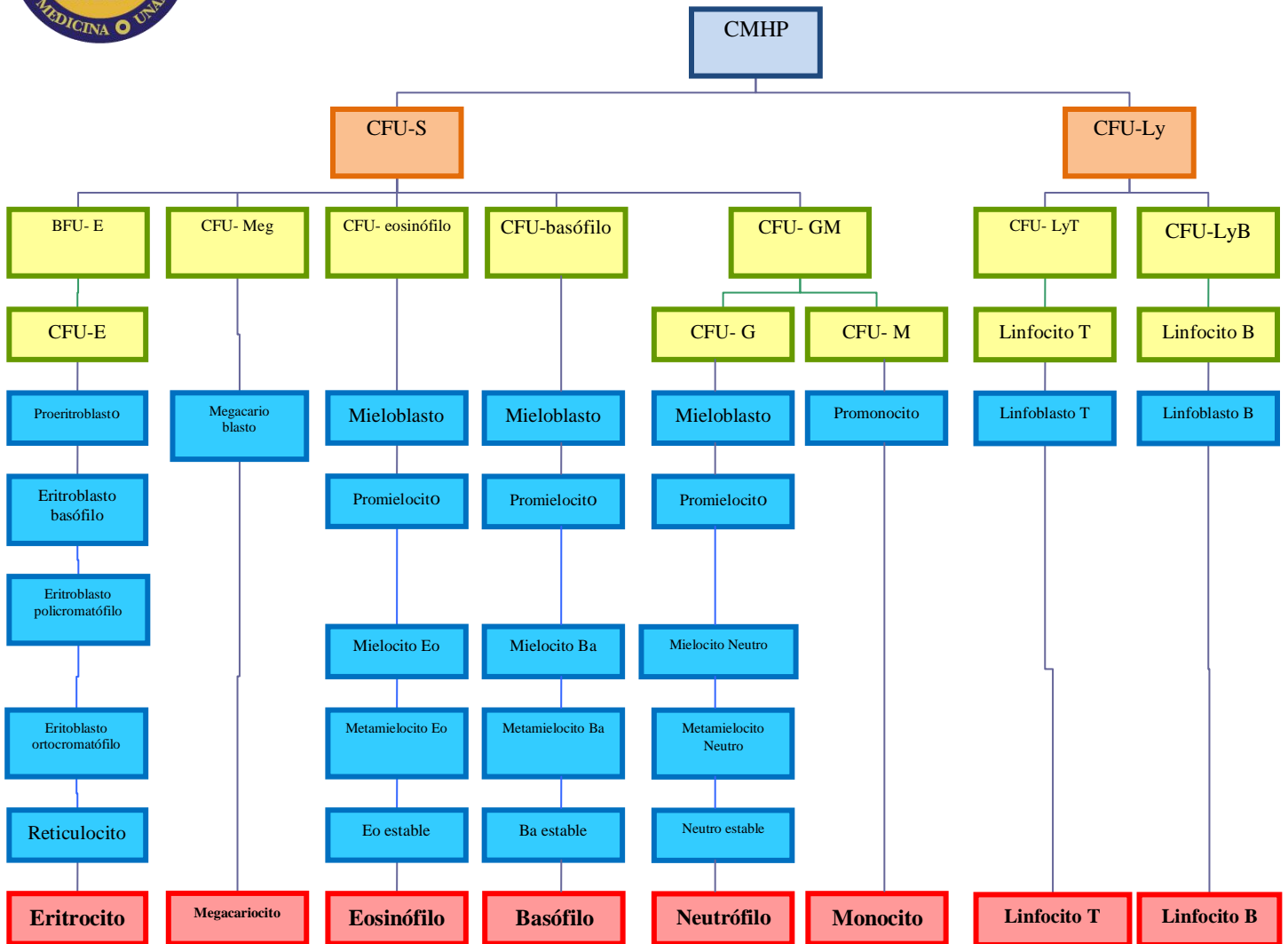
- ✓ La CFU-GM sufre mitosis y da lugar a CFU-G y *CFU-M (monoblastos)*. La progenie de CFU-M son los promonocitos, células grandes que tienen un núcleo en forma de riñón, localizado en forma acéntrica.
- ✓ Todos los días, el adulto promedio forma más de  $10^{10}$  monocitos. En el transcurso de un día o dos, los monocitos recién formados penetran en espacios del tejido conectivo del cuerpo y se diferencian en *macrófagos*.

## FORMACIÓN DE PLAQUETAS

- ✓ El progenitor unipotencial de plaquetas, CFU-Meg da lugar a una célula muy grande (25 a 40  $\mu\text{m}$ ), el *megacarioblasto*, cuyo núcleo único tiene varios lóbulos. Estas células se someten a endomitosis, la célula se torna más grande y el núcleo se vuelve poliploide, hasta de 64 N.
- ✓ Estas células reciben el estímulo de la trombopoyetina para que se diferencien y proliferen.
- ✓ Los megacarioblastos se diferencian en *megacariocitos*, que son células grandes (10 a 100  $\mu\text{m}$ ) cada uno con un núcleo lobulado único.
- ✓ Los megacariocitos localizados junto a sinusoides tienen procesos citoplásmicos, estos procesos se fragmentan a lo largo de invaginaciones estrechas y complejas del plasmalema, que se conocen como *conductos de demarcación*, en racimos *proplaquetarios*.
- ✓ Poco después se dividen las proplaquetas y se dispersan en plaquetas individuales. El citoplasma y el núcleo restantes del megacariocito se degeneran y los macrófagos los fagocitan.

## LINFOPOYESIS

- ✓ La célula madre multipotencial *CFU-Ly* se divide en la médula ósea para formar las dos células progenitoras unipotenciales, CFU-LyB y CFU-LyT. Ninguna de las dos tiene capacidad inmunitaria.
- ✓ La CFU-LyB se divide varias veces y da lugar a linfocitos B con *capacidad inmunitaria* que expresan marcadores de superficie específicos, incluidos los anticuerpos. Todo este proceso se lleva a cabo en la médula ósea.
- ✓ Las células CFU-LyT se someten a mitosis y forman células T con capacidad inmunitaria que viajan a la corteza del timo en donde proliferan, maduran y comienzan a expresar marcadores de superficie celular.
- ✓ A medida que aparecen estos últimos en el plasmalema de la célula T, las células se convierten en linfocitos T con capacidad inmunitaria.
- ✓ Casi todas estas células T recién formadas se destruyen en el timo y las fagocitan los macrófagos residentes.
- ✓ Tanto los linfocitos B como los T prosiguen hacia órganos linfoides (como el bazo y los ganglios linfáticos), en donde forman clones de células T y B con capacidad inmunitaria en regiones bien definidas de los órganos.



**BIBLIOGRAFÍA:** Gartner L, Hiatt J, Texto Atlas de Histología, 3ª Ed, México, Mc. Graw Hill – Interamericana, 2008.