

CAPÍTULO 5

Tejido conectivo y tejido adiposo

Carolina N. Zanuzzi, Francisco Acuña y Gonzalo Carrettoni

Introducción

El concepto de tejido conectivo incluye un conjunto muy heterogéneo de variedades tisulares. El tejido conectivo presenta diferencias muy marcadas con el tejido epitelial, previamente descrito. En primer lugar, se caracteriza por estar formado por distintas **poblaciones de células** no polarizadas, morfológica y funcionalmente diferentes entre sí; en segundo lugar, estas poblaciones celulares se encuentran rodeadas por una abundante **matriz extracelular (MEC)** cuya constitución es relevante para comprender las propiedades que tiene cada variedad del tejido. Estas variedades se diferencian fácilmente en los cortes histológicos en función de los tipos celulares presentes, su abundancia relativa y las particularidades de la MEC (proporciones relativas de sus constituyentes: fibras y sustancia fundamental) (**Fig. 1**).

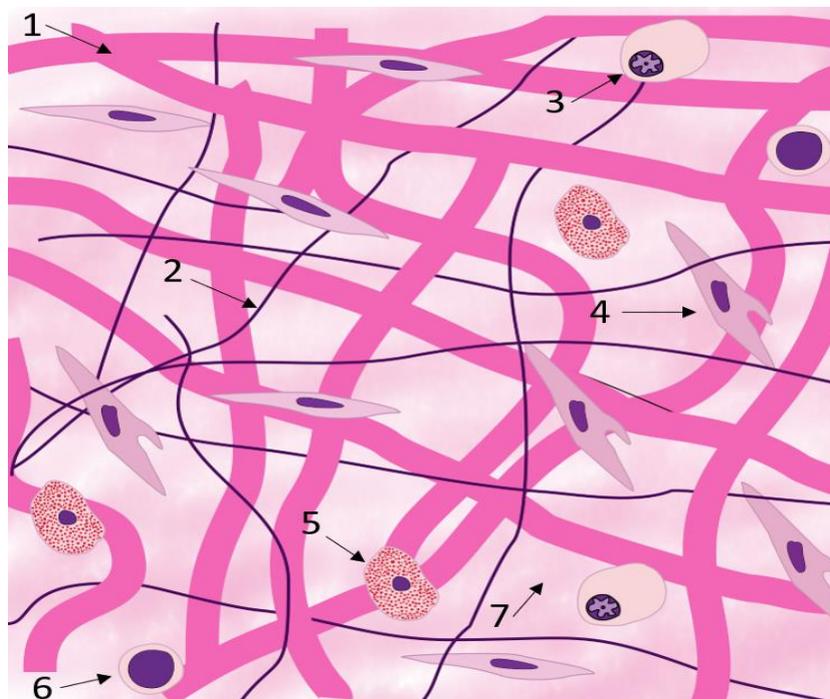


Figura 1. Componentes celulares y de la matriz extracelular de una variedad de tejido conectivo ordinario. 1. Fibra colágena. 2. Fibra elástica. 3. Célula plasmática. 4. Fibroblasto. 5. Mastocito. 6. Linfocito. 7. Sustancia fundamental de la matriz extracelular. Autores: Lic. Francisco Acuña, Dra. Carolina Zanuzzi, Gonzalo Carrettoni (FA-CZ-GC).

En casi todo el cuerpo el tejido conectivo deriva de la hoja embrionaria mesodérmica. Este **mesodermo** forma al **mesénquima**, que contiene células indiferenciadas que dan origen a distintos tipos celulares del tejido conectivo. Sin embargo, en la cara el tejido conectivo se forma a partir de un **ectomesénquima**, constituido por células derivadas de las crestas neurales. Las variedades de tejido conectivo dependen del camino de diferenciación que sigan estas células mesenquimáticas. En la vida posnatal, algunas células mesenquimáticas persisten y conservan el potencial para diferenciarse hacia otros tipos celulares.

Este capítulo se centra en la descripción del **tejido conectivo ordinario**, también llamado tejido conectivo propiamente dicho, y en el **tejido adiposo**. El tejido conectivo ordinario es la variedad más usual en la mayoría de los órganos y es a la que se hace referencia cuando se describen las generalidades del tejido conectivo. Sin embargo, algunas variedades de tejido conectivo cumplen funciones específicas y, por lo tanto, se clasifican como **tejidos conectivos especializados**. Entre ellos se encuentran el tejido adiposo y los tejidos cartilaginoso y óseo. Asimismo, el tejido sanguíneo también puede ser considerado como una variedad de tejido conectivo. Ciertas estructuras específicas, como por ejemplo el cemento y la dentina dentarios y la íntima sinovial articular son formas de tejido conectivo cuya organización no responde totalmente a las variedades tisulares mencionadas. Todas estas variedades y estructuras se describen en los capítulos correspondientes.

Pese a que hoy se conoce su multiplicidad de funciones, la denominación del tejido como “conectivo”³⁸ se debe a que funciona como nexo, unión o enlace. Por lo tanto, permite la **cohesión** y se lo encuentra en todos los órganos del cuerpo junto a otros tejidos, como al epitelial, al muscular y al nervioso. Además, provee **sostén y resistencia** a los órganos, por ejemplo, formando las cápsulas que los revisten externamente y las trabéculas que los dividen internamente.

El tejido conectivo está vascularizado y, por lo tanto, **nutre** a otros tejidos y posibilita los intercambios metabólicos. Otras funciones más especializadas son el **almacenamiento energético**, la **termorregulación**, la **defensa** y la **reparación**. En relación con estas dos últimas, el tejido conectivo es el sitio donde ocurren los procesos inflamatorios.

Todos los tejidos constan de células y de MEC. En el tejido conectivo existe mayor diversidad de tipos celulares que en el epitelial y una abundante MEC que es sintetizada por algunas de sus células. Existen dos grupos de poblaciones celulares en el tejido conectivo: las células propias o residentes y las células migrantes. Las primeras residen en forma constante en el tejido y se originan por diferenciación local a partir de células mesenquimáticas. En este grupo celular encontramos a los fibroblastos y sus variedades (miofibroblastos y células reticulares), los adipocitos y las células mesenquimáticas indiferenciadas. Por otro lado, las células migrantes no se originan en el lugar, sino que la mayoría llega a él por la sangre. Los tipos celulares de este último

³⁸ También denominado conjuntivo.

grupo poseen distintos orígenes y funciones, entre ellos se encuentran los macrófagos, los mastocitos, las células plasmáticas y los leucocitos. También se incluyen en este grupo a los melanocitos, células pigmentarias que derivan directa o indirectamente de las crestas neurales.

Por su parte, la MEC está compuesta por elementos que poseen una estructura microscópica definida, las fibras, y por la sustancia fundamental, que no se reconoce cuando se observa con el microscopio óptico, pero que posee gran complejidad molecular. En la sustancia fundamental se encuentra el líquido intersticial.

Poblaciones celulares del tejido conectivo ordinario

Células propias

Células mesenquimáticas

Las células mesenquimáticas del tejido conectivo embrionario poseen numerosas y delgadas prolongaciones que contactan con las de las células vecinas mediante uniones nexos (**Fig. 11**, variedades de tejido conectivo). Persisten en el tejido posnatal y forman nichos de células madre. Su función es originar a otros tipos celulares mediante su diferenciación.

Un tipo de células madre mesenquimática es el **pericito** (también conocido como célula periendothelial). Los pericitos se localizan en el tejido conectivo que forma parte de la pared de los vasos sanguíneos de pequeño calibre, como capilares y vénulas, y se ubican entre el endotelio vascular y la lámina basal. En determinadas circunstancias pueden diferenciarse a células musculares lisas (por ejemplo, cuando se forman nuevos vasos sanguíneos), a fibroblastos (que posibilitan que haya mayor cantidad de MEC en determinadas ocasiones), o a otras células de los tejidos conectivos especializados, como adipocitos, osteoblastos y condroblastos. Comparten características con los miofibroblastos y con las células musculares lisas, como la presencia de filamentos contráctiles. Además de poseer el potencial de diferenciarse a otros tipos celulares, intervienen en la regulación de la función endotelial y en el mantenimiento del tono y la permeabilidad de la pared vascular.

Fibroblastos y sus variedades

Los fibroblastos son las células más abundantes en el tejido conectivo ordinario; de hecho, se consideran el principal tipo celular, debido a que son las que sintetizan los componentes de la MEC. Son células no polarizadas cuya forma varía según su grado de actividad, con cambios nucleares y citoplasmáticos evidentes. Así, cuando se encuentran en estado activo (con gran transcripción y traducción durante la síntesis de glicoproteínas de la MEC) su citoplasma es abundante y basófilo, y su núcleo oval y laxo (**Fig. 2**). Como estas células pueden desplazarse, mediante contactos temporarios con proteínas fibrosas de la MEC, es frecuente que en su forma activa posean abundantes y finas prolongaciones que le dan forma estrellada. Cuando se reduce su actividad se tornan más fusiformes o ahusados y su citoplasma se vuelve acidófilo porque

disminuye notablemente la extensión del RER y la cantidad de ribosomas libres. El núcleo se hace más oval, aplanado y denso; habitualmente a estos fibroblastos inactivos se los denomina **fibrocitos** (**Fig. 2**). Ante ciertos estímulos los fibrocitos pueden volver al estado activo; en ese caso, no solo recuperan su actividad de síntesis sino también su capacidad de división. Esta plasticidad funcional es importante durante los procesos de remodelación de tejidos, tanto en situaciones habituales como en el proceso de cicatrización de las heridas.

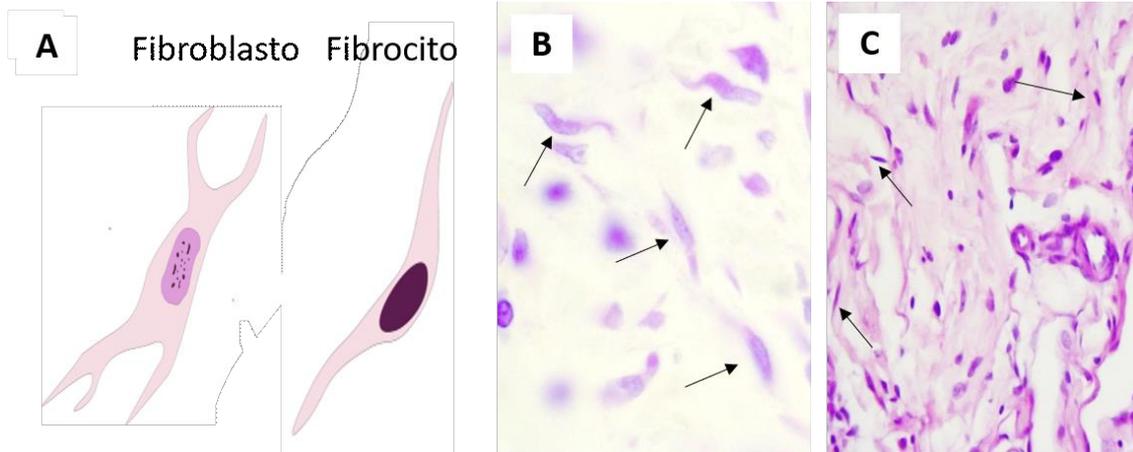


Figura 2. A. Esquema de un fibroblasto (forma activa) y un fibrocito (forma inactiva). B. Microfotografía de fibroblastos (flechas) en un tejido conectivo 100X. C. Microfotografía de fibrocitos (flechas) en un tejido conectivo. 40X. HE. A: FA-CZ-GC (ver ref.). B, C: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Como los fibroblastos son células secretoras de glicoproteínas, poseen extensas cisternas del RER, abundantes ribosomas libres y un prominente complejo de Golgi. Dado que el producto de secreción más abundante de estas células es el colágeno, que no se almacena, sino que se libera a medida que se produce, los fibroblastos no poseen vesículas de almacenamiento, como otras células secretoras de glicoproteínas. Entre las sustancias de la MEC que sintetizan los fibroblastos se destacan las distintas variedades de **colágeno** (en mayor cuantía el tipo I), la **elastina** y otros componentes de las fibras elásticas, las **proteínas multiadhesivas**, como la fibronectina, y los **glicosaminoglicanos** (GAG) y **proteoglicanos** que forman parte de la sustancia fundamental. Cabe aclarar que otras células que no son del tejido conectivo, como las células musculares lisas, también pueden secretar algunos de estos componentes de la MEC. Por otro lado, los fibroblastos también secretan otras sustancias como **citocinas** y **factores de crecimiento**.

Entre las variedades de fibroblastos se encuentran los **miofibroblastos**; ellos son fibroblastos que, como su nombre lo sugiere (mio, de *myós*: músculo), comparten algunas características ultraestructurales y funcionales con las células musculares lisas. Se encuentran en forma aislada o asociados entre sí mediante medios de unión. Son fusiformes, difíciles de diferenciar de otros fibroblastos en un corte histológico convencional. Pueden secretar moléculas de la MEC y otras sustancias, además de tener funciones relacionadas con sus propiedades contráctiles. Estas funciones varían según los procesos fisiológicos o patológicos que pueden ocurrir en el tejido conectivo de los distintos órganos. Ultraestructuralmente, poseen las características típicas de

los fibroblastos junto con otras propias de las células musculares lisas, como el perfil ondulado de su núcleo (consecuente a la contracción *posmortem*) y los fascículos de filamentos de actina dispuestos longitudinalmente en su citoplasma y unidos a cuerpos densos. Los miofibroblastos poseen también otros miofilamentos, como los de miosina (diferentes a los del tejido muscular) y filamentos intermedios de desmina. Todos estos componentes del citoesqueleto permiten transmitir las fuerzas de contracción intracelulares a la MEC, con la que presentan uniones específicas. En respuesta a ciertas señales, se produce el reclutamiento y la diferenciación de nuevos miofibroblastos a partir de los fibroblastos locales. Son células fundamentales para la secreción de MEC durante la remodelación y reparación tisulares. Además, intervienen en otros procesos, tales como las cicatrizaciones excesivas.

Las **células reticulares** son otra variedad de fibroblastos que se localizan en los órganos linfoides y hematopoyéticos (**Fig. 3**). Se asemejan a los fibroblastos, y secretan al colágeno tipo III que forma a las fibras reticulares y otros componentes de la MEC. Las células y fibras reticulares se disponen como una red, de ahí su denominación, y contribuyen a generar estructuras de sostén que funcionan como un almacén o andamio que facilita las interacciones eficientes con otras células.

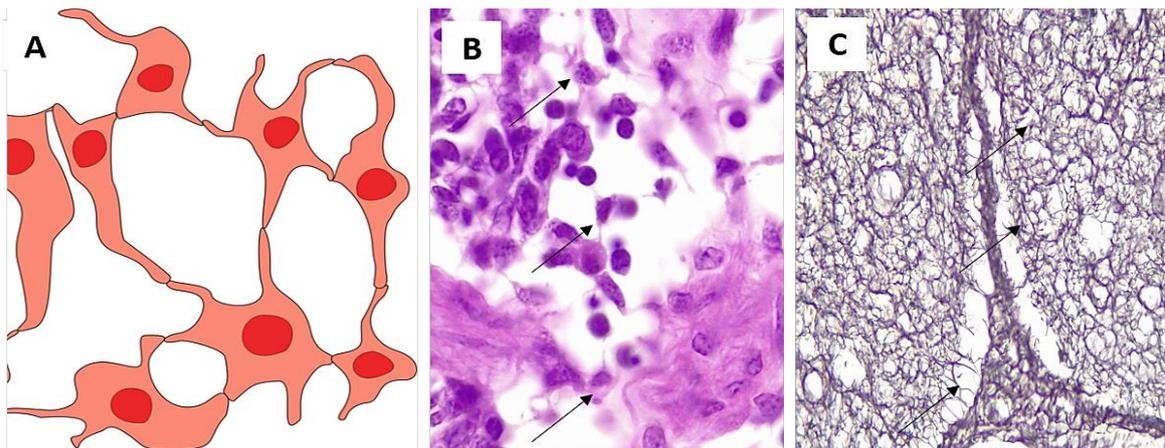


Figura 3. A. Esquema de células reticulares. B. Microfotografía de células reticulares en un órgano linfóide (linfonodo) conectadas mediante prolongaciones. 100X. HE. C. Microfotografía de fibras reticulares en el mismo órgano que B. Flechas: fibras reticulares. 40X. Impregnación argéntica. A: FA-CZ-GC (ver ref.). B, C: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Adipocitos (células adiposas)

Los adipocitos pueden encontrarse como células aisladas (o formando pequeños grupos) en el tejido conectivo ordinario o como el componente celular más abundante de una variedad especial de tejido conectivo: el tejido adiposo.

Los adipocitos almacenan lípidos, especialmente triglicéridos, en su citoplasma. Como se explicó en el capítulo “Técnica histológica”, los lípidos se disuelven en los solventes utilizados durante el procesamiento histológico; por lo tanto, no persisten en los preparados. Sin embargo, con métodos de fijación y corte por congelación y el uso de colorantes específicos —colorantes Sudán—, pueden ponerse en evidencia.

Existen adipocitos uniloculares³⁹ y multiloculares. Estas denominaciones refieren al aspecto microscópico, por lo tanto, son más específicas de la histología. En ocasiones se los llama adipocitos blancos y pardos (respectivamente), pero estos términos aluden al color del tejido que forman, observable macroscópicamente.

Los adipocitos que se encuentran como células libres dentro del tejido conectivo son casi exclusivamente los **uniloculares**. Poseen gran tamaño (constituyen uno de los tipos celulares más grandes, de hasta alrededor de 120 μm) suelen ser esféricos, aunque en algunos casos son poliédricos. Su citoplasma contiene una única y gran gota de lípidos que ocupa la mayor parte de su volumen, y una región periférica libre en la que se encuentran escasas organelas y un núcleo excéntrico y aplanado (**Fig. 4A-B**). La gota lipídica es una inclusión que no está rodeada por membrana sino por filamentos intermedios de vimentina. Los triglicéridos son los lípidos más abundantes; sin embargo, hacia la periferia de la gota, se encuentran algunos lípidos anfipáticos como fosfolípidos y colesterol. Alrededor de cada adipocito existe una región de la MEC que forma una lámina externa, equivalente a la lámina basal.

Los adipocitos **multiloculares** son de menor tamaño, poseen varias gotas pequeñas de lípidos en su citoplasma y un núcleo más esferoidal y menos excéntrico que el de los adipocitos uniloculares (**Fig. 4C-D**). El citoplasma es pardo, debido a los citocromos de sus numerosas mitocondrias.

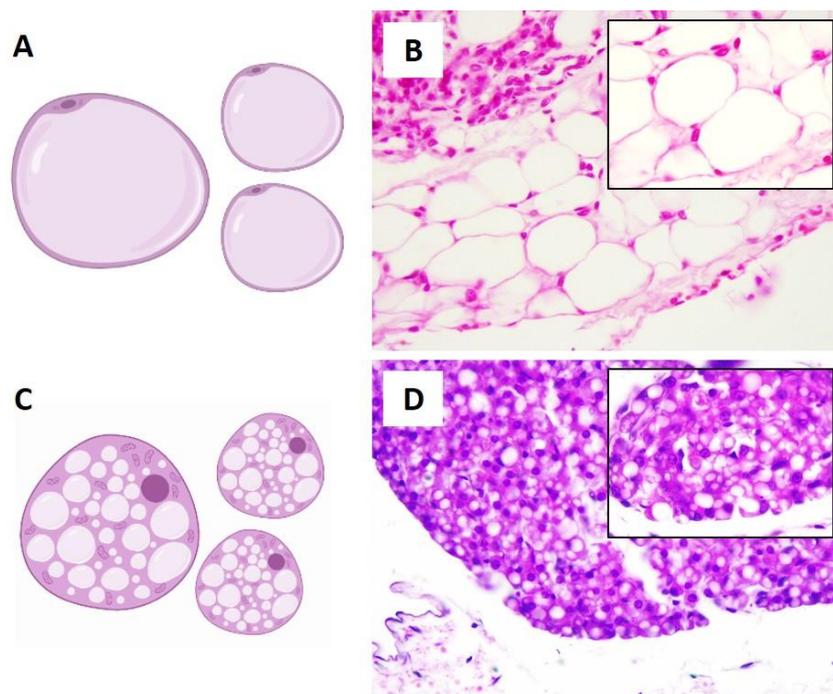


Figura 4. **A.** Esquema de adipocitos uniloculares. **B.** Microfotografía de adipocitos uniloculares en tejido adiposo blanco. 40x. Recuadro: magnificación de adipocitos uniloculares. 100X. **C.** Esquema de adipocitos multiloculares. **D.** Microfotografía de adipocitos multiloculares en tejido adiposo pardo. 40x. Recuadro: magnificación de adipocitos multiloculares. 100X. HE. A, C: FA-CZ-GC (ver ref.). B, D: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

³⁹ Unilocular significa “con una sola cavidad o cámara”.

La mayor parte de los adipocitos multiloculares son aquellos que se encuentran en grupos formando el tejido adiposo pardo, presente desde etapas prenatales. Se originan a partir de un precursor específico. Otros adipocitos multiloculares se denominan adipocitos multiloculares inducibles, a veces llamados *beige*, que poseen características morfológicas y funcionales muy parecidas al resto de los adipocitos multiloculares. Pueden originarse a partir del mismo precursor que los adipocitos uniloculares o por un proceso de transdiferenciación reversible a partir de adipocitos uniloculares maduros (**Fig. 5**). Las funciones de los adipocitos se describen con más detalle en el apartado de tejido adiposo.

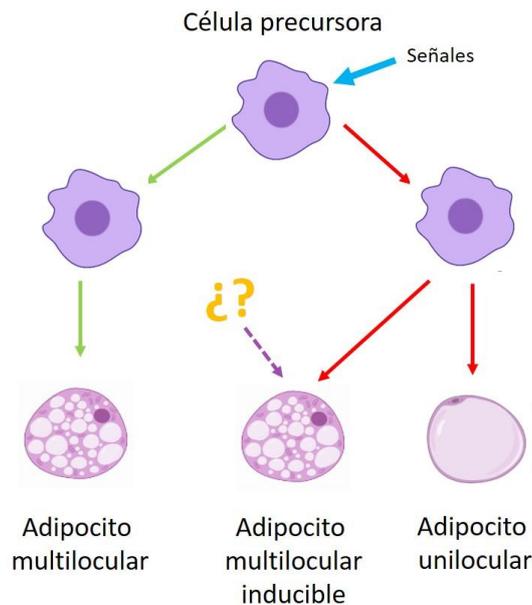


Figura 5. Diferenciación de los adipocitos a partir de un mismo precursor celular. FA-CZ-GC (ver ref.).

Células migrantes del tejido conectivo ordinario

Macrófagos: sistema fagocítico mononuclear

Los macrófagos se diferencian a partir de los monocitos, que son un tipo de leucocito que se origina en la médula ósea y circulan en la sangre. Cuando los monocitos salen de los vasos sanguíneos y llegan al tejido conectivo, se diferencian a macrófagos. Sin embargo, los macrófagos también pueden originarse en el mismo tejido conectivo por mitosis de macrófagos preexistentes. Entre sus funciones se encuentra la **fagocitosis** de microorganismos, de células dañadas o muertas, de restos celulares, de componentes de la MEC y de partículas inanimadas. Cuando fagocitan y degradan eritrocitos (proceso conocido como hemocateresis⁴⁰) participan en el reci-

⁴⁰ Se denomina hemocateresis a la eliminación de los eritrocitos que han cumplido su tiempo de vida media; son reemplazados por otros desde la médula ósea.

claje del hierro de la hemogloblina contenida en su interior. También intervienen en el **procesamiento** y la **presentación de antígenos**, al igual que las células dendríticas y los linfocitos B (capítulo 13), y en la **secreción** de distintas sustancias, como citocinas y factores de crecimiento. Los macrófagos pueden encontrarse en forma no activada o activados.

Los **macrófagos no activados** del tejido conectivo ordinario poseen características morfológicas variables y particulares según su localización. Algunos pueden ser ahusados, o tener forma estrellada, por lo que es difícil distinguirlos de los fibroblastos, excepto por su núcleo que es más pequeño, denso y con forma ligeramente arriñonada (**Fig. 6A-B**). Otros son más redondeados, de mayor tamaño, con un citoplasma que muestra indicios de actividad fagocítica.

Los macrófagos se activan en respuesta a señales, como factores de crecimiento y citocinas. Durante la activación experimentan cambios funcionales y morfológicos y se convierten entonces en **macrófagos activos o activados**. Este incremento de la actividad se refleja en el aumento de su tamaño. Además, la gran cantidad de lisosomas y vesículas secretoras que poseen le otorga a su citoplasma una marcada acidofilia.

En ciertas condiciones patológicas (como por la presencia de agentes que no pueden ser degradados) los macrófagos se diferencian a **macrófagos epitelioides** o a **células gigantes multinucleadas**. Los macrófagos epitelioides son células poligonales o alargadas y pueden disponerse en láminas, como las células epiteliales, de ahí su denominación. Las células gigantes multinucleadas surgen por la fusión de varios macrófagos. Ambas poseen importantes funciones secretoras durante la inflamación crónica (**Fig. 6D**).

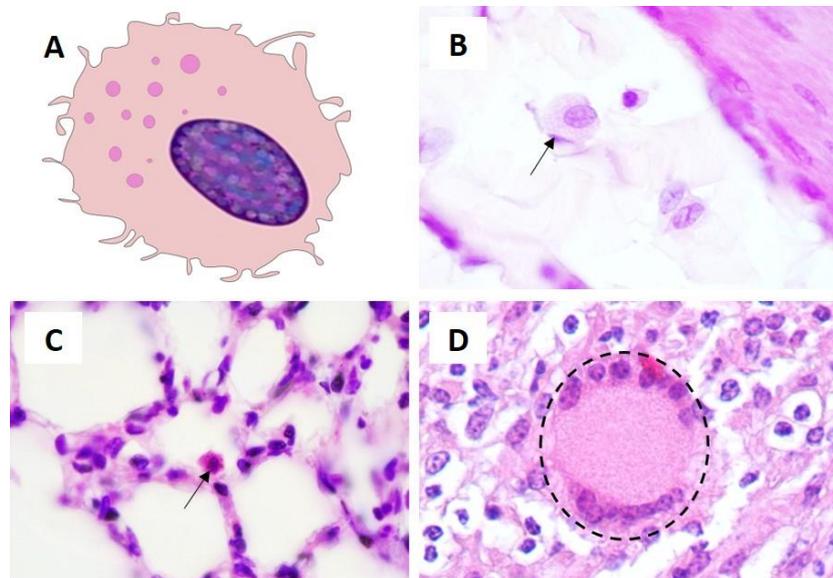


Figura 6. A. Esquema de un macrófago. Microfotografía de un macrófago en una variedad de tejido conectivo. 100X. C. Microfotografía de un macrófago (flecha) en el interior de la luz de un alvéolo pulmonar. 100X. HE. D. Microfotografía de una célula gigante multinucleada. 20X. A: FA-CZ-GC (ver ref.). B, C: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. D. Gentileza: Laboratorio Patología Especial Veterinaria, FCV-UNLP. HE.

La denominación **sistema fagocítico mononuclear (SFM)** refiere al grupo de células que comparten el origen a partir de los monocitos sanguíneos o sus células precursoras, además de

su capacidad fagocítica. Según su localización reciben denominaciones específicas: osteoclastos, en el tejido óseo; macrófagos alveolares, en el pulmón (**Fig. 6C**); macrófagos perisinusoidales hepáticos o células de Kupffer, en el hígado; macrófagos de los linfonodos, del bazo y la médula ósea; células de la microglia en el tejido nervioso, entre otras.

Mastocitos (células cebadas)

Los mastocitos se originan a partir de células precursoras localizadas en la médula ósea, las que luego de circular por la sangre alcanzan el tejido conectivo y se diferencian a mastocitos. Se localizan, habitualmente, próximos a los vasos sanguíneos de pequeño calibre y a los nervios. Son abundantes en el tejido conectivo de la piel y de órganos de los sistemas respiratorio y digestivo, entre otras localizaciones.

Los mastocitos son células ovales o poliédricas, de tamaño variable (en general pueden alcanzar los 30 μm), con un pequeño núcleo esférico (**Fig. 7A-B**). La característica morfológica distintiva es la abundancia de gránulos secretorios que ocupan la mayor parte de su citoplasma, incluso pueden ocultar al núcleo. Con la técnica habitual de HE, los gránulos pueden ser basófilos; además, su contenido (principalmente la heparina y otros GAG) determina una característica tintorial llamada metacromasia, que es la cualidad de tomar un color diferente al del colorante que se utilizó (por ejemplo, se tiñen de violeta o rojo con colorantes azules como el azul de toluidina o con la coloración de Giemsa) (**Fig. 7B**). Comparten algunas características morfológicas y funcionales con un tipo de leucocito, el basófilo, pero derivan de diferentes precursores y difieren en otros aspectos. Los mastocitos secretan sustancias que intervienen en el reclutamiento de otras células de la inflamación, aumentan la permeabilidad vascular, estimulan la proliferación en distintos tipos celulares, la secreción en otros y también contribuyen a la formación de nuevos vasos sanguíneos. Algunos componentes se sintetizan y almacenan en gránulos cuando la célula está inactiva (componentes preformados), mientras que otros no se almacenan en los gránulos, sino que se sintetizan y secretan cuando la célula se activa (componentes sintetizados *de novo*).

Entre los componentes preformados de los gránulos se encuentra la **histamina**, principal desencadenante del inicio de la respuesta inflamatoria, que produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, de la secreción de moco y de la contracción del músculo liso de las vías aéreas. Otras sustancias relevantes son la **heparina**, que es un glicosaminoglicano sulfatado anticoagulante, **enzimas** (como la tripsina y la quimasa) y **factores quimiotácticos**⁴¹ para eosinófilos y neutrófilos. Entre las sustancias sintetizadas *de novo* se encuentran los **leucotrienos** (con algunas funciones compartidas con la histamina y que se forman a partir del ácido araquidónico, un fosfolípido de membrana) y numerosas **citocinas**.

Los mastocitos participan tanto en la inmunidad innata como adquirida (capítulo 13). En su membrana poseen receptores para una clase de anticuerpos (inmunoglobulina E) y ante la unión

⁴¹ Quimioatrayentes.

antígeno-receptor se produce una exocitosis masiva de sus gránulos; esto ocurre en las reacciones de hipersensibilidad (alergias), en ciertas parasitosis y enfermedades autoinmunes.

En medicina veterinaria son frecuentes las neoplasias (tumores) de mastocitos, que se denominan mastocitomas, cuyo comportamiento es generalmente maligno. En algunos casos, la metacromasia de sus células permite distinguirlos de otros tumores.

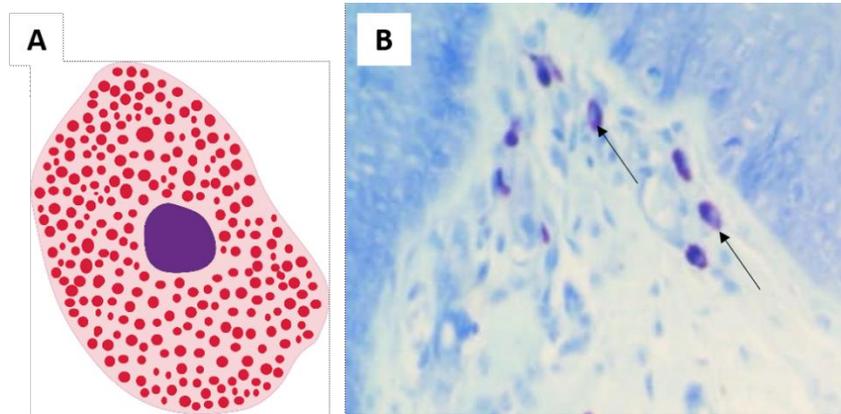


Figura 7. A. Esquema de un mastocito. B. Microfotografía de mastocitos (flechas) en la dermis. Citoplasma con gránulos metacromáticos. 40X. Azul de toluidina. A. FA-CZ-GC (ver ref.). B. Gentileza: Prof. Dra. M. A. Flamini.

Leucocitos (glóbulos blancos)

Los leucocitos sanguíneos son un grupo de células que intervienen en la respuesta inmune. Ellos son: los **neutrófilos**, los **eosinófilos**, los **basófilos**, los **linfocitos** y los **monocitos**. Se originan a partir de células precursoras en la médula ósea (por un proceso llamado leucopoyesis), circulan por los vasos sanguíneos y luego atraviesan la pared vascular y alcanzan el tejido conectivo, donde llevan a cabo sus funciones específicas. En general no retornan a la circulación, sino que mueren en el tejido conectivo (excepto los linfocitos, que pueden recircular). La clasificación y descripción detallada de las características morfológicas y funcionales de este grupo de células migrantes se encuentran en el capítulo 8.

Células plasmáticas (plasmocitos)

Estas células se diferencian en el tejido conectivo a partir de los linfocitos B, un tipo de leucocito sanguíneo⁴². Son ovales, con un citoplasma intensamente basófilo, debido a la gran extensión del RER y los numerosos ribosomas libres. Poseen un área citoplasmática menos teñida próxima al núcleo, que corresponde a la localización del complejo de Golgi, de gran tamaño. El núcleo es esférico y excéntrico, posee un nucléolo central y la heterocromatina forma gránulos que se disponen radialmente desde ese nucléolo (**Fig. 8A-C**).

⁴² Las células plasmáticas se denominan así porque secretan un tipo de proteína que circulará por el plasma (las inmunoglobulinas), no porque ellas circulen, habitualmente, por la sangre.

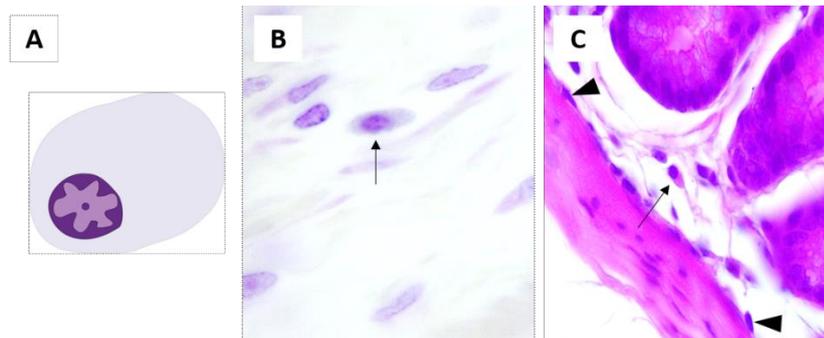


Figura 8. A. Esquema de una célula plasmática. B y C. Microfotografía de células plasmáticas (flechas) en el tejido conectivo ordinario de la piel (dermis) bovina (B) y en el tejido conectivo laxo del intestino delgado (C). Puntas de flecha: fibroblastos. 100X. HE. A: FA-CZ-GC (ver ref.). B, C: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Las células plasmáticas son secretoras de glicoproteínas: las inmunoglobulinas o gammaglobulinas conocidas comúnmente como anticuerpos, que se localizan en vesículas secretorias y de almacenamiento. Estas células se encuentran en el tejido conectivo laxo de diversos órganos, como aquellos de los tractos gastrointestinal y genitourinario, del sistema respiratorio, y en las glándulas salivales. Su cantidad puede aumentar en el tejido conectivo de cualquier órgano en respuesta a diversos procesos, como durante inflamaciones crónicas. Además de considerarse células del tejido conectivo, las células plasmáticas forman parte del tejido linfoide.

Melanocitos

Estas células sintetizan el pigmento melanina. Sus precursores son los melanoblastos, células originadas en las **crestas neurales** que migran hacia distintos órganos y se diferencian a melanocitos. Son muy abundantes en la piel (capítulo 22) y en estructuras oculares (capítulo 23); también pueden encontrarse en el tejido conectivo de otros órganos.

Matriz extracelular del tejido conectivo ordinario

La MEC consta principalmente de dos componentes: uno **fibrilar** y otro **no fibrilar** (la sustancia fundamental). La composición y proporción particular de estos componentes fibrilares y no fibrilares definen variedades de tejido conectivo con propiedades bioquímicas y biomecánicas específicas. Asimismo, en un mismo tejido pueden ocurrir cambios en la composición de estos componentes, en respuesta a procesos tanto fisiológicos como patológicos.

Los componentes fibrilares de la MEC son, principalmente, las fibras **colágenas, elásticas y reticulares**. El término **fibra**, en el tejido conectivo, se refiere al componente proteico extracelular y reconocible en la observación microscópica, alargado y de diámetros variables, y no a una célula. En cambio, en otros tejidos, el término fibra es sinónimo de célula o de una parte de ella, estos usos del término se retoman en los capítulos correspondientes. Lo que el concepto de **fibra** en distintos tejidos tiene en común es que alude a un objeto alargado.

Fibras colágenas, reticulares y elásticas

Las **fibras colágenas y reticulares** están formadas por algunas variedades de la familia de proteínas de los colágenos. Las fibras elásticas tienen una composición diferente.

Los colágenos constituyen las proteínas fibrosas más abundantes de la MEC, representan alrededor del 30 % de las proteínas totales en los animales. La molécula de colágeno es una triple hélice formada por tres cadenas polipeptídicas con una gran cantidad de los aminoácidos prolina, lisina y glicina. Posee formas hidroxiladas de prolina y lisina características de los colágenos y muy raras en otras proteínas. La síntesis del colágeno comienza en el citosol: los propeptidos traducidos en el RER son modificados y se forman las moléculas de procolágeno, que continúan modificándose en el complejo de Golgi y finalmente son secretadas. Debido a que cada cadena polipeptídica puede ser codificada por diferentes genes, existen un gran número de combinaciones posibles de cadenas que se unirán para formar triples hélices. Por este motivo, existen más de veintinueve variedades de colágeno. En el medio extracelular las moléculas de procolágeno se polimerizan (sería imposible la polimerización en el citoplasma debido al gran tamaño de los complejos) y se forma el colágeno maduro. Según el patrón de polimerización de estas moléculas secretadas, el colágeno forma fibrillas, fibras o redes (**Fig. 9**). En la siguiente tabla se resumen algunos de los tipos de colágeno más representativos, junto con su patrón de polimerización (fibrilar o reticular) y con ejemplos de localización.

Tabla. Tipos de colágenos

Tipo de colágenos	Patrón de polimerización	Ejemplo de localización
I	Fibrilar	Piel (dermis), tendones, huesos, dientes
II		Cartílago (hialino), ojo (humor vítreo)
III (fibras reticulares)		Piel (dermis), tejido adiposo, tejido muscular, órganos linfoides, tejidos conectivos inmaduros
IV	Reticular	Láminas basales
V		
VI		
VII		
VIII		Membrana de Descemet (córnea)
IX		Cartílago inmaduro (interactúa con el tipo II)
X		Cartílago (en calcificación)

Existen otros tipos de colágenos, como el **I, XII, XIV, XX, XXI**, y el **XXII**, que están **asociados con las fibrillas** y otros, llamados **multiplexinas**, que se vinculan con los componentes de las membranas basales, particularmente con las láminas basales. Las variedades de colágeno que forman a la lámina basal, como el colágeno tipo IV, son sintetizados por las células epiteliales.

Las **fibras colágenas** se encuentran en el tejido conectivo ordinario, el tejido cartilaginoso y el tejido óseo, y están conformadas por **colágeno tipo I**. Cuando son abundantes otorgan tonalidad blanquecina macroscópica a los órganos, como por ejemplo a los tendones y a la mayoría

de los ligamentos. Su principal función es otorgar resistencia a la tensión, a las fuerzas de tracción y a la compresión. Se colorean con colorantes ácidos, como la eosina (**Fig. 8**), y también con colorantes usados en técnicas tricrómicas que les otorgan una coloración distintiva. Las fibras de colágeno poseen un bandeo transversal ultramicroscópico, en el que se alternan bandas claras y oscuras. Esta característica se relaciona con la disposición de las moléculas de tropocolágeno dentro de las fibrillas que forman a las fibras (**Fig. 9**).

Si bien las fibras colágenas en el animal adulto suelen ser estables, en algunas localizaciones en ciertos momentos de la vida, o en situaciones especiales en que el tejido se remodela, estas fibras se degradan. La degradación del colágeno es catalizada, principalmente, por enzimas proteolíticas específicas denominadas metaloproteinasas, secretadas por los fibroblastos, los neutrófilos y los macrófagos, entre otras células. Por la acción de estas enzimas pueden degradarse también otros componentes no colagenosos de la matriz, como la elastina, y proteínas de la sustancia fundamental. Existen otras moléculas que contrarrestan la actividad de las enzimas proteolíticas, las inhiben y regulan la degradación de la MEC.

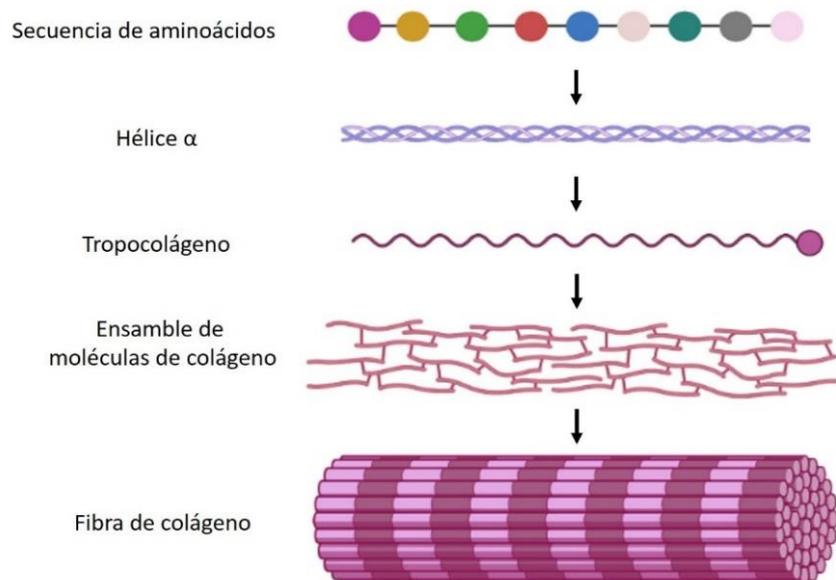


Figura 9. Esquema de la organización de las moléculas de tropocolágeno en la formación de una fibra. A: FA-CZ-GC (ver ref.).

Las **fibras reticulares**, al igual que las fibras colágenas, están formadas por la polimerización extracelular de tropocolágeno, pero, en este caso, de colágeno tipo III. Son sintetizadas principalmente por los fibroblastos y las células reticulares. Se forman fibrillas que normalmente no llegan a organizarse en fibras de gran diámetro como las de colágeno tipo I. En los cortes histológicos coloreados con HE es difícil reconocerlas, debido a que son muy delgadas, sin embargo, al tener un mayor contenido de carbohidratos que las fibras colágenas, se evidencian con la técnica histoquímica de PAS. Asimismo, mediante técnicas de impregnación con sales de plata (por ellos se las denomina argirófilas) se observan como estructuras negruzcas, alargadas y delgadas (**Fig. 3**). Ultraestructuralmente, presentan el mismo patrón de estriaciones que el de las fibras colágenas.

Las fibras reticulares son abundantes en los inicios de la histogénesis y en los primeros momentos de la cicatrización de las heridas, pero luego son reemplazadas por fibras colágenas. Sin embargo, en la vida posnatal se encuentran normalmente en el tejido conectivo laxo, como parte de la membrana basal de los epitelios, alrededor de las láminas externas que rodean a las células musculares y adiposas, y en el estroma de los órganos linfoides secundarios y de la médula ósea, entre otras localizaciones.

Las **fibras elásticas** están compuestas, principalmente, por una proteína diferente del colágeno: la elastina. Suelen ser más delgadas que las fibras colágenas, con las que se entremezclan, y contribuyen a dar elasticidad a los tejidos. La elasticidad implica que el tejido se estira en respuesta a una fuerza de sentido contrario y vuelve a su estado inicial al cesar este estímulo. Cuando se encuentran en gran cantidad confieren una tonalidad macroscópica amarillenta al tejido, un ejemplo es el ligamento amarillo de la columna. Son abundantes en los órganos que experimentan cambios de volumen, como los pulmones, el intestino y el estómago, también en las cuerdas vocales y en algunos ligamentos, como el ligamento de la nuca. Otra localización es en el tejido cartilaginoso elástico del pabellón auricular y en la epiglotis.

En los cortes histológicos coloreados con HE son muy difíciles de reconocer debido a su delgadez, pero pueden ponerse en evidencia mediante coloraciones especiales como la orceína, que les otorga color pardo. En algunas localizaciones, como las arterias, la elastina se dispone formando gruesas láminas acidófilas. Estas láminas refractan la luz del microscopio, lo que las vuelve brillantes. (**Fig. 10**).

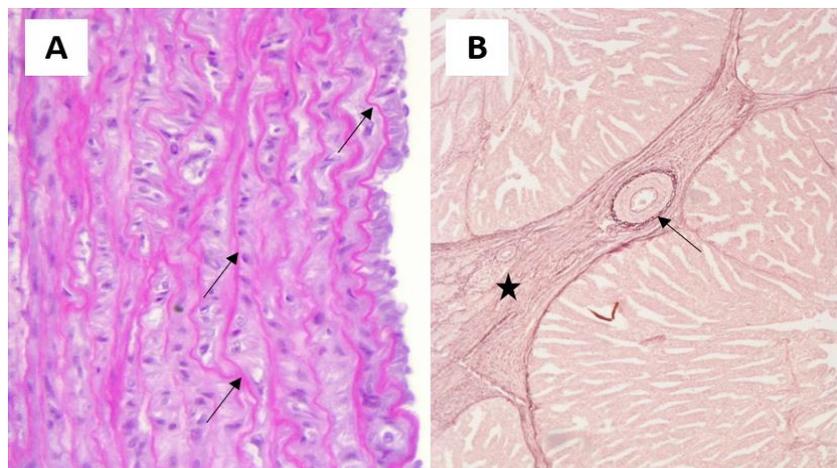


Figura 10. Fibras elásticas. **A.** Microfotografía de un sector de la pared de una arteria elástica con láminas elásticas eosinófilas y brillantes (flechas). 40X. HE. **B.** Microfotografía del estómago glandular de una gallina. Estrella: fibras elásticas en el tejido conectivo. Flecha: lámina elástica en la pared de una arteria. 10X. Orceína. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La elastogénesis (formación de fibras elásticas) consiste en la síntesis inicial del núcleo de elastina. Esta proteína contiene abundantes cantidades de glicina y prolina (al igual que el colágeno) y de desmosina e isodesmosina, aminoácidos que no aparecen en otras proteínas e intervienen en la formación de enlaces covalentes entre las moléculas. Además del núcleo de elastina, las fibras elásticas poseen microfibrillas formadas por otras proteínas (fibrilina y emilina),

que son los primeros componentes secretados y sirven como andamio para el depósito central de la elastina. En un principio las microfibrillas se disponen periféricamente; y a medida que la fibra se va formando y madurando quedan atrapadas dentro de la elastina recién depositada.

Sustancia fundamental

La **sustancia fundamental** de la MEC ocupa los espacios entre las células y los componentes fibrilares con los que interactúa. Está formada por agua, iones, GAG, proteoglicanos y glicoproteínas multiadhesivas. Habitualmente no se conserva durante la técnica histológica, por ello los sitios ocupados por la sustancia fundamental aparecen vacíos en los cortes (**Fig. 12A-B**). La sustancia fundamental posee una gran complejidad bioquímica y funcional. Los GAG y los proteoglicanos poseen numerosos grupos polares que los hacen muy hidrófilos y, por lo tanto, retienen agua dentro del tejido y generan un medio que permite la difusión de nutrientes, desechos y gases. A su vez, la hidratación de estas moléculas aumenta la viscosidad de la matriz y, como consecuencia, la retención y el filtrado de ciertas sustancias. La mayoría de los GAG no están libres, sino que se encuentran como parte de los proteoglicanos. Una excepción es el hialuronato, que no forma parte de los proteoglicanos, pero contribuye a organizarlos en grandes agregados moleculares hidrófilos.

Algunas **glicoproteínas multiadhesivas** son la **fibronectina**, la **laminina** y la **entactina**. Estas moléculas poseen sitios de unión para receptores celulares, para proteínas fibrilares y para otros componentes de la sustancia fundamental. De esta forma, regulan las funciones de la MEC relacionadas con el crecimiento, la migración, la diferenciación y la supervivencia celular, la morfogénesis y la reparación.

Debido a la importancia de la MEC, todo desbalance en su composición no solo altera sus funciones, sino que, además, puede contribuir al desarrollo o a la progresión de diversas enfermedades, por ejemplo, el desarrollo de neoplasias. Asimismo, algunos microorganismos patógenos producen enzimas, como la hialuronidasa (que degrada al hialuronato) como mecanismo invasivo; de esta manera degradan el hialuronato de la MEC y se desplazan por el tejido conectivo.

Variedades de tejido conectivo

Tejido conectivo mesenquimático

Este tejido aparece en la vida prenatal y da origen a las distintas variedades del tejido conectivo posnatal. Está formado por las células mesenquimáticas descritas previamente. La MEC contiene gran cantidad de sustancia fundamental viscosa. El estrés mecánico al que está some-

tido este tejido es mucho menor que el del tejido conectivo posnatal, por ello posee, generalmente, fibras reticulares. Las fibras colágenas que puede tener son escasas y delgadas, en coincidencia con la inmadurez del tejido (**Fig. 11A-B**).

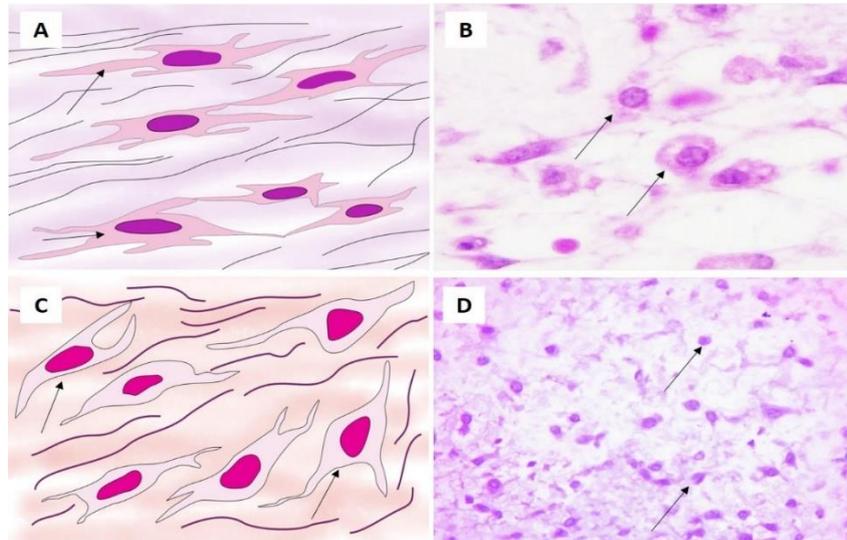


Fig.11. A. Esquema de las células del tejido conectivo mesenquimático. **B.** Microfotografía del tejido conectivo mesenquimático que forma parte de la placenta. Flechas: células mesenquimáticas unidas mediante sus prolongaciones. 40X. **C.** Esquema del tejido conectivo mucoide. **D.** Microfotografía del tejido conectivo mucoide que forma parte del cordón umbilical. Flechas: células indiferenciadas. 40X. HE. A, C: FA-CZ-GC (ver ref.). B, D: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Tejido conectivo mucoide

El tejido conectivo mucoide se encuentra en la hipodermis del embrión (zona localizada profundamente con respecto a la piel) y como parte central del cordón umbilical, donde recibe el nombre de gelatina de Wharton. Sus células se asemejan a las mesenquimáticas, pero están más separadas entre sí que en el tejido mesenquimático; la MEC es abundante, gelatinosa, metacromática, con alto contenido de hialuronato, y las fibras son escasas y delgadas (**Fig. 11C-D**). La sustancia fundamental tiene la misma afinidad tintorial que el moco, debido a la abundancia de GAG (por eso se lo denomina mucoide).

En la vida posnatal este tejido se conserva, por ejemplo, en la pulpa de los dientes, la cresta de los gallos, la zona de los isquiones de los mandriles, el glande del pene bovino y ciertas regiones del omaso y del retículo de los ruminantes. Poseen células que tienen la potencialidad de diferenciarse a distintos tipos celulares; esta es una propiedad de interés creciente en la actualidad para su uso en diversos tratamientos para la regeneración de tejidos.

Tejido conectivo ordinario posnatal

Tejido conectivo colagenoso (laxo y denso)

Con la denominación **colagenoso** se hace referencia a los tejidos conectivos ordinarios posnatales en los que, en su componente fibrilar, predominan las fibras colágenas. En menor cantidad se encuentran fibras elásticas y reticulares.

Según la proporción de fibras colágenas, sustancia fundamental y células, y a la variedad de células, surgen las siguientes categorías de tejido conectivo colagenoso: laxo y denso. El **tejido conectivo laxo (Fig. 12A-B)** es aquél en el que existe mayor cantidad y variedad de células y de sustancia fundamental, en relación con las fibras. Suele estar muy vascularizado. Además de estar formado por células residentes, posee células migrantes que intervienen en respuestas a diversos agentes como mecanismo de protección. Se localiza subyacente a los epitelios que revisten externamente al cuerpo, y a los que cubren la superficie interna de los órganos huecos (forma la lámina propia de las tunicas mucosas).

Por su parte, el **tejido conectivo denso** es aquel que posee mayor proporción de fibras que de células y de sustancia fundamental. Por otra parte, sus células son mayoritariamente fibroblastos inactivos. Sus abundantes fibras permiten que los órganos sean más resistentes a esfuerzos mecánicos a los que pueden verse sometidos. Según la disposición de las fibras, el tejido conectivo denso se subclasifica en: **irregular** —o no modelado— y **regular** —o modelado—. El **tejido conectivo denso irregular** posee fibras que se disponen en diferentes direcciones, sin ordenamiento específico (**Fig. 12C-D**). Este tipo de tejido se encuentra formando las cápsulas que rodean y contienen a muchos órganos; el patrón aparentemente desordenado de sus fibras posibilita resistir fuerzas multidireccionales; también se encuentra en la zona más profunda de la piel, y en parte del tejido conectivo que rodea a los músculos, nervios, huesos y cartílagos. En los órganos huecos contribuye a evitar distensiones excesivas.

Por el contrario, en el **tejido conectivo denso regular** las fibras colágenas se disponen en una misma dirección (**Fig. 12E-F**), de manera que se maximiza una propiedad biomecánica que es la resistencia a la tracción. Esta variedad de tejido predomina en los tendones, ligamentos, fascias y aponeurosis, estructuras que son sometidas a fuerzas deformantes de una dirección determinada. Esta variedad de tejido conectivo también forma parte de la córnea, un sector de la túnica más externa del globo ocular; la disposición ordenada de las fibras contribuye a darle transparencia a la córnea lo que, en conjunto con otras características, posibilita el paso de la luz.

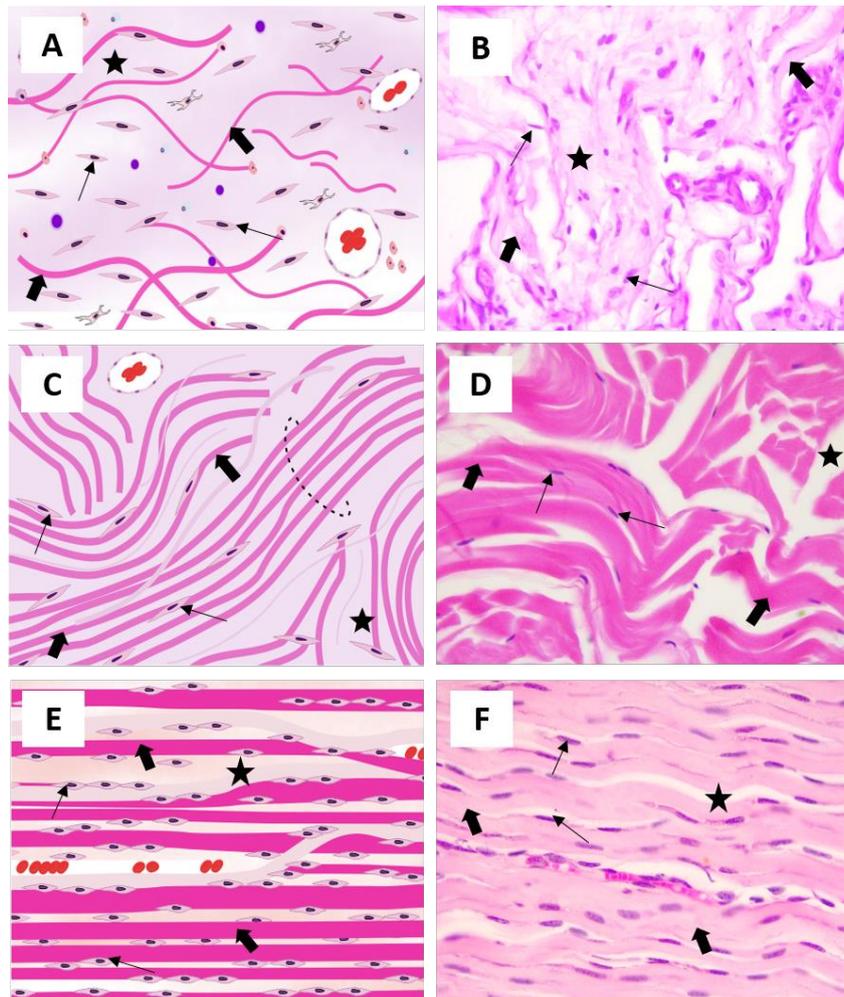


Figura 12. Fibras colágenas en distintas variedades de tejido conectivo. Esquema (izquierda) y microfotografía (derecha) del tejido conectivo laxo (A-B), tejido conectivo denso irregular (C-D), y tejido conectivo denso regular (E-F). Todas las microfotografías tienen un aumento de 40X. Fibras colágenas: flechas gruesas. Fibroblastos: flechas delgadas. Estrellas: sustancia fundamental. Semicírculo de líneas punteadas: haz de fibras colágenas sin una disposición definida. A, C, E: FA-CZ-GC (ver ref.). B, D, F: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Tejido conectivo ordinario no colagenoso (reticular y elástico)

Los tejidos conectivos no colagenosos son aquellos que poseen, como principales componentes fibrilares, a las fibras reticulares o elásticas, por lo que se denominan tejido conectivo reticular o tejido conectivo elástico, respectivamente. Se encuentran en localizaciones específicas. Así, el tejido conectivo reticular forma parte de la médula ósea y de los órganos linfoides secundarios. La red de fibras que lo compone junto con las células reticulares forman el sostén de otras células que llevan a cabo las principales funciones de esos órganos. Además de su función estructural, pueden tener otras, por ejemplo, este tejido es un componente de la respuesta inmune innata y adaptativa en los órganos linfoides. Por su parte, el tejido conectivo elástico se localiza en algunos ligamentos, como el ligamento nucal y de la columna vertebral, y en las cuerdas vocales.

Tejido adiposo

El tejido adiposo es un tejido conectivo especializado, cuyo principal tipo celular es el adipocito. La forma, el color, las funciones metabólicas y los patrones de expresión génica de sus células varían. En función de algunas de estas características el tejido adiposo se clasifica como: blanco y pardo (marrón). Si bien este tejido es conocido vulgarmente como “grasa”, este término no debe utilizarse porque grasa es la denominación común para los triglicéridos de origen animal.

El tejido adiposo no solo posee adipocitos. Existen otros tipos celulares, como fibroblastos, pericitos y algunos mastocitos. La matriz extracelular es escasa, con abundantes fibras reticulares que sostienen la red vascular y rodean a la lámina externa que se encuentra por fuera de los adipocitos individuales.

El **tejido adiposo blanco (Fig. 4A-B)**, se denomina así por su coloración macroscópica (generalmente blanca, sin embargo, puede ser amarilla cuando la dieta es rica en carotenos, por ejemplo, en los pollos alimentados con maíz). Su principal tipo celular es el adipocito unilocular. Se localiza en las vísceras y la hipodermis. El tejido adiposo blanco tiene como función almacenar triglicéridos (reserva energética). Participa en la oxidación de triglicéridos en momentos de ayuno o en circunstancias en las que se requiera más energía. Se encuentra tanto bajo regulación hormonal (insulina, noradrenalina, adrenalina, entre otras hormonas) como nerviosa (por parte del sistema nervioso autónomo simpático), tanto para la oxidación de triglicéridos como para su síntesis. En algunas regiones, como alrededor de los riñones, en las órbitas o en el pericardio (que rodea al corazón), contribuye a brindar protección y sostén. Además de estas funciones, en el tejido adiposo se sintetizan hormonas (entre ellas la leptina, relacionada con la regulación del apetito y peso corporal), factores de crecimiento y citocinas. Por ejemplo, se ha observado en la especie humana que la producción de determinadas moléculas proinflamatorias por parte del tejido adiposo aumenta la predisposición a enfermedades cardiovasculares en casos de obesidad. Recientemente se descubrió que, intercalados en este tejido, pueden encontrarse adipocitos multiloculares inducibles, que se originan como consecuencia de la acción inductora de ciertas señales. A esas zonas se las puede llamar tejido adiposo *beige* o *brite* (del inglés, *brown in white*, pardo en blanco).

Por otro lado, el **tejido adiposo pardo o marrón** posee lobulillos y se encuentra mucho más irrigado que el blanco (**Fig. 4C-D**). Es abundante durante la etapa prenatal y el inicio de la posnatal; sin embargo, en el adulto persiste únicamente en la parte craneal del tronco, en la región cervical, paravertebral, pericárdica, perirrenal y áreas mediastínicas y mesentéricas. El tejido adiposo pardo tiene como función principal la liberación de energía como calor. Sus abundantes mitocondrias poseen la proteína desacoplante o termogenina (UCP-1, siglas en inglés de *uncoupling protein*) en su membrana interna. Las UCP desacoplan el transporte de electrones, que ocurre en la cadena respiratoria y, en consecuencia, la energía producto del regreso de protones a la matriz mitocondrial es liberada como calor. Así, el calor liberado incrementa la temperatura de la sangre que circula por este tejido y mantiene la temperatura corporal en el momento del nacimiento, el despertar de la hibernación y durante la exposición al frío. Recientemente, se ha

demostrado que el tejido adiposo pardo no solo se relaciona con la termogénesis, sino que también tiene una función protectora contra la obesidad.

Referencias

- Brüel, A., Christensen E.I., Trantum-Jensen, J., Qvortrup, K., Genneser, F. (2015) Geneser Histología. 4^{ta} ed. México D.F: Editorial Médica Panamericana.
- Clause, K. C. y Barker T. H. (2013) Extracellular matrix signaling in morphogenesis and repair, *Current Opinion in Biotechnology*, 24(5), pp. 830-833. DOI: 10.1016/j.copbio.2013.04.
- Darby, I. A., Zakuan, N., Billet, F. y Desmoulière, A. (2016) The myofibroblast, a key cell in normal and pathological tissue repair, *Cellular and Molecular Life Science*, 73(6), pp. 1145-1157. DOI: 10.1007/s00018-015-2110-0.
- Davies, L. C., y Taylor, P. R. (2015) Tissue-resident macrophages: then and now, *Immunology*, 144(4), pp. 541-548. DOI: 10.1111/imm.12451.
- Eurell, J.A. y Frappier, B.L. (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Frantz, C., Stewart, K. M. y Weaver, V. M. (2010) The extracellular matrix at a glance, *Journal of Cell Science*, 123(24), pp. 4195-4200. DOI: 10.1242/jcs.023820.
- Gelse, K., Pöschl, E. y Aigner, T. (2003) Collagens- structure, function, and biosynthesis, *Science Direct*, 55(12), pp. 1531-1546. DOI: 10.1016/j.addr.2003.08.002.
- Ikeda, K, Maretich, P. y Kajimura, S. (2018) The common and distinct features of brown and beige adipocytes, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 29(3), pp. 191–200. DOI: 10.1016/j.tem.2018.01.001.
- Junqueira, L.C., y J. Carneiro, (2015) *Histología Básica. Texto y atlas*. 12^{ma} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Kershaw, E. E., y Flier, J. S. (2004) Adipose tissue as an endocrine organ, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), pp. 2548–2556. DOI: 10.1210/jc.2004-0395.
- Langevin, H. M., Nedergaard, M. y Howe, A. (2013) Cellular control of connective tissue matrix tension, *Journal of Cellular Biochemistry*, 114(8), pp. 1714-1719. DOI: 10.1002/jcb.24521.
- Paulina, W., (2015) *Ross-Histología. Texto y atlas. Correlación con biología celular y molecular*. 7^{ma} ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Pisani, D. F., Barquissau, V., Chambard, J. C., Beuzelin, D., Ghandour, R. A., Giroud, M., Mairal, A., Pagnotta, S., Cinti, S., Langin, D. y Amri, E. Z. (2018) Mitochondrial fission is associated with UCP1 activity in human brite/beige adipocytes, *Molecular metabolism*, 7, pp. 35-44. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.11.007.
- Vlodavsky, I., Lozzo, R.V. y Sanderson, R. D. (2013) Heparanase: multiple functions in inflammation, diabetes and atherosclerosis, *Matrix Biology*, 32(5), pp. 220-222. DOI: 10.1016/j.matbio.2013.03.001.
- Wynn, T.A. y Vannella, K. M. (2016) Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis, *Immunity*, 44(3), pp. 450-462. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.015.

Referencias de figuras

Figuras 1 y esquemas en figuras 2, 3, 6-8, 11, 12. Lic. Francisco Acuña, Dra. Carolina Zanuzzi, Gonzalo Carretoni (FA-CZ-GC).

Figuras 5, 9 y esquemas en figura 4. FA-CZ-GC sobre la base de imágenes de Biorender (<https://biorender.com/>).

Figura 10 y microfotografías en figuras 2-4, 6B, 6C, 8, 11, 12. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV, UNLP.

Figura 6D: Microfotografía gentileza del Laboratorio de Patología Especial Veterinaria, FCV, UNLP.

Figura 7B: Microfotografía gentileza de la Prof. Dra. Alicia Flamini.