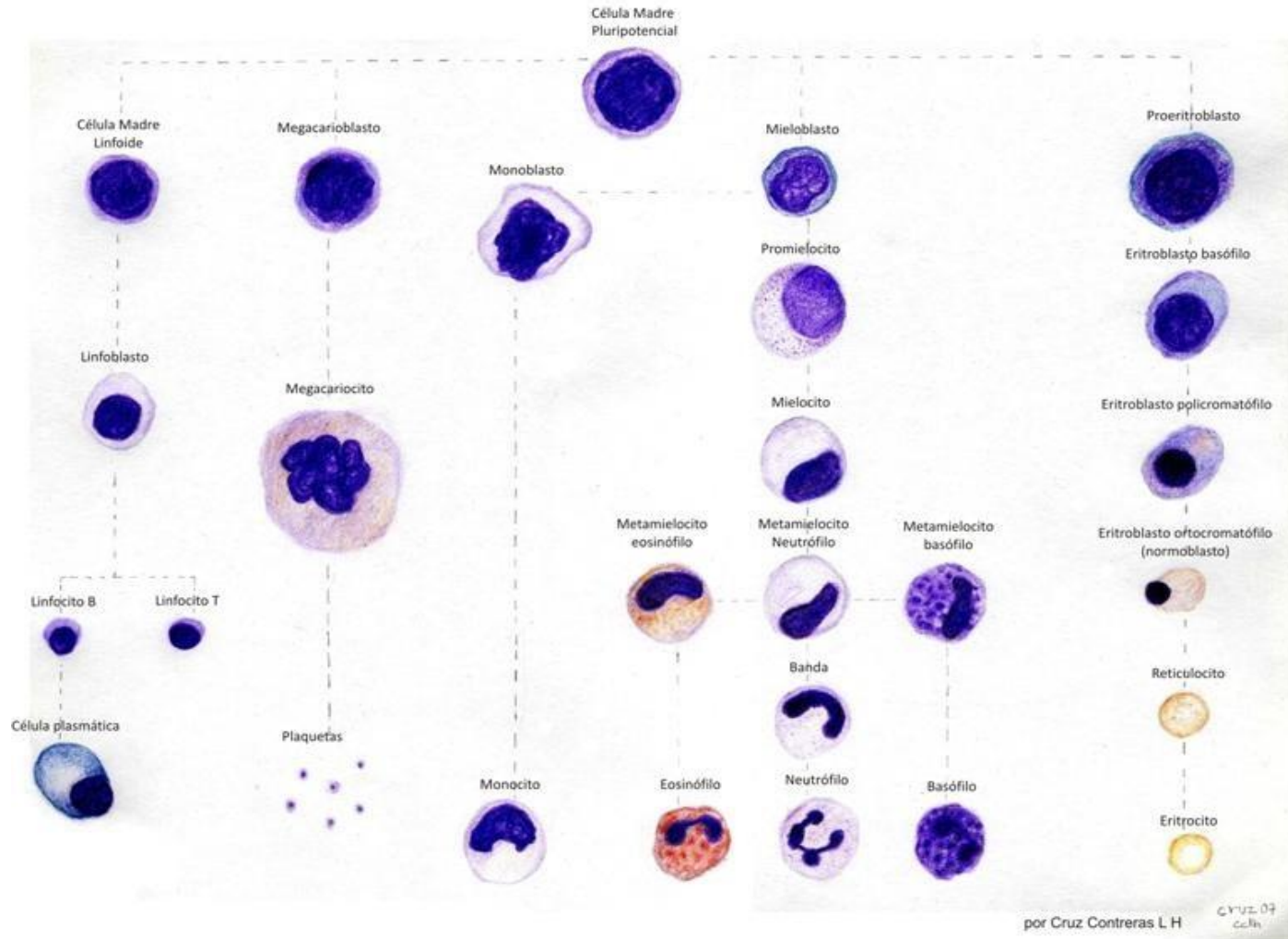


Hematopoyesis



La hematopoyesis es el proceso de formación, desarrollo y maduración de los elementos formes de la sangre a partir de un precursor celular común e indiferenciado: *célula madre hematopoyética multipotente, unidad formadora de clones, hemocitoblasto o stem cell.*

Las células madre de la médula ósea, en adultos, son las responsables de formar todas las células y derivados celulares que circulan por la sangre.

Las células sanguíneas son degradadas por el bazo y los macrófagos del hígado (SER).

Permite el mantenimiento del volumen total de sangre (volemia):

- 8 % del peso corporal. 5-6 L en adulto.
- 175 billones glóbulos rojos/día.
- 70 billones granulocitos/día.
- 175 billones plaquetas/día.



Hematopoyesis

Mesoblástico. Primer trimestre

Islote eritroide (saco vitelino):

Eritroblastos embrionarios (HbF, Hb, GowerIy II, Hb Portland).

Hepato-esplénico. Segundo y tercer trimestre

Eritroblastos—Eritrocitos (HbA,HbA2,HbF).

Megacarioblastos—Megacariocitos—Plaquetas.

Mieloblastos—Granulocitos (Neutrófilos, Eosinófilos y Basófilos).

Monoblastos—Monocitos—Células plasmáticas.

Linfoblastos—Linfocitos T y B.

Médula ósea. A partir del quinto mes

Hematopoyesis

- ADULTO**
- cuerpos vertebrales
 - esternón
 - costillas
 - pelvis
 - cráneo
 - epífisis huesos largos

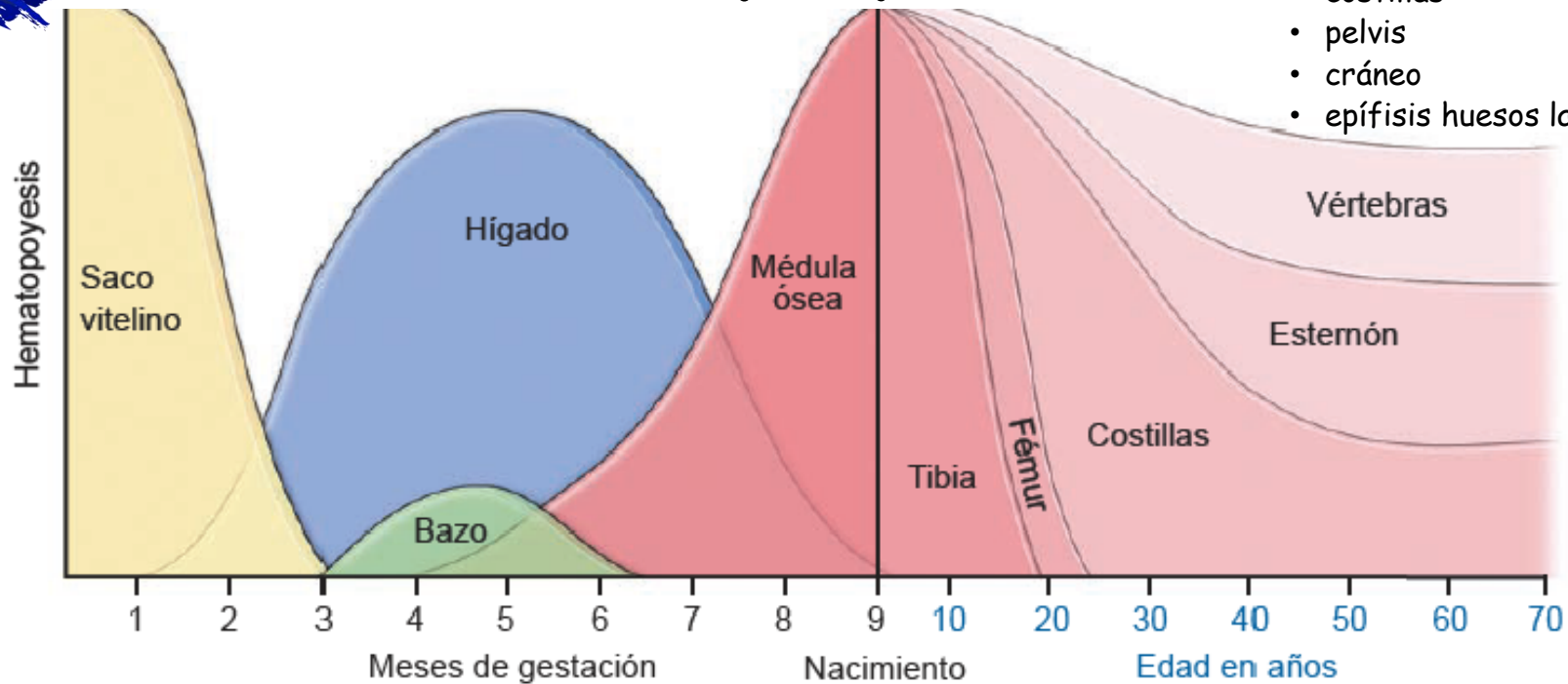


FIGURA 10-21 ▲ Dinámica de la hematopoyesis desde la vida embrionaria hasta la vida adulta. Durante la vida embrionaria y fetal los eritrocitos se forman en varios órganos. En esencia, los órganos principales que intervienen de manera secuencial en la hematopoyesis son tres: el saco vitelino en las etapas iniciales del desarrollo del embrión, el hígado en el segundo trimestre de la gestación y la médula ósea durante el tercer trimestre. El bazo participa en grado muy limitado durante el segundo trimestre del embarazo. Para el momento del nacimiento, la mayor parte de la hematopoyesis ocurre en la médula ósea roja. En niños y adultos jóvenes, se produce la hematopoyesis en la médula ósea roja de todos los huesos, incluso los huesos largos como el fémur y la tibia. En los adultos, la hematopoyesis se mantiene principalmente en huesos planos (p. ej., huesos de la pelvis, sacro, costillas, esternón, cráneo y vértebras).

La médula ósea se encarga de formar las células sanguíneas y llevarlas al sistema circulatorio.

Esta función la desempeña desde el 5º mes de vida prenatal y concluye hasta la muerte.

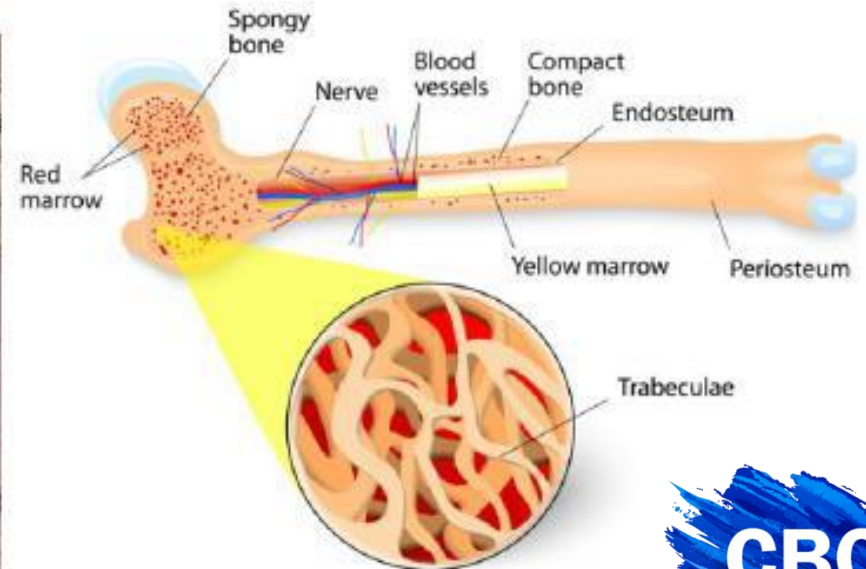
Según la teoría monofilética de la hematopoyesis, las células de la sangre derivan de una célula madre hematopoyética en común.

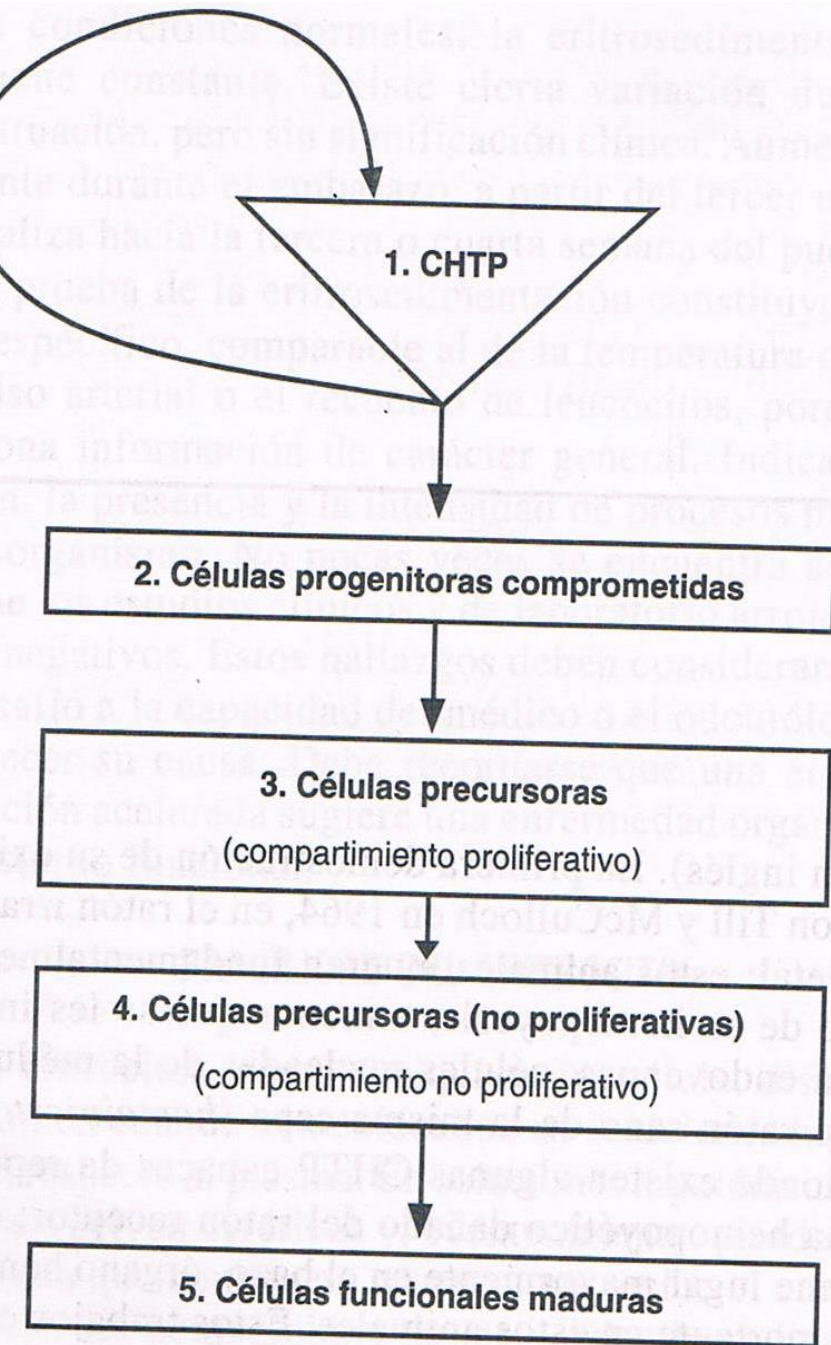
Célula madre hematopoyética (**HSC** = *hemopoietic stem cell*).

La HSC, también conocida como citoblasto pluripotencial, es capaz de autorrenovarse (autosustentación).

Médula ósea roja: abundancia de eritrocitos y hemoglobina. Predomina en infancia

Médula ósea amarilla: abundancia de adipocitos con alto contenido de carotenos. Predomina en los adultos





Potencia: capacidad de una célula para diferenciarse en otros tipos celulares.

Totipotencia: habilidad de una célula para dividirse y producir todas las células diferentes en el organismo.

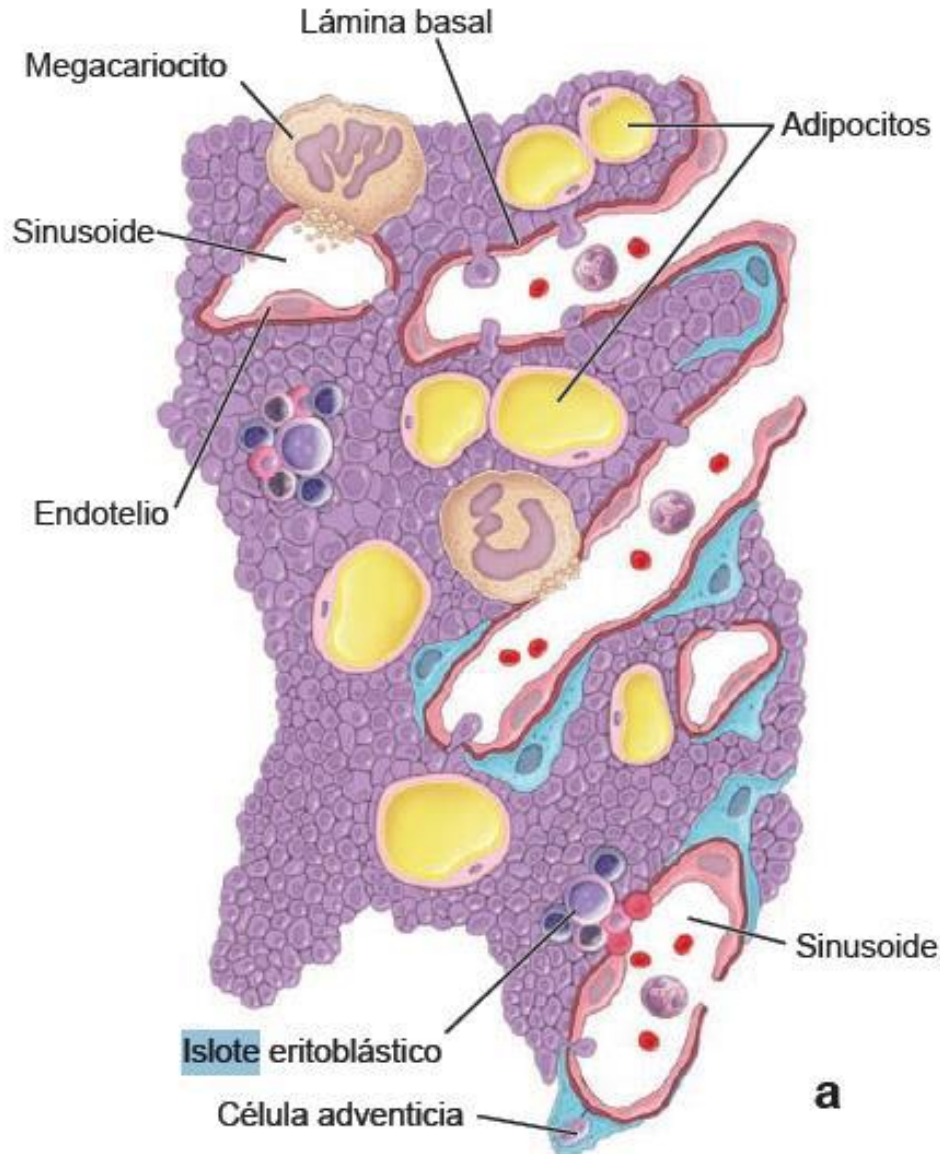
Célula madre pluripotencial hematopoyética: tiene capacidad de autorrenovación, proliferación y diferenciación en otras células progenitoras progresivamente comprometidas hacia una línea de células sanguíneas específica

Multipotencia: células progenitoras que tienen el potencial de activación génica para diferenciarse en múltiples, pero limitados, tipos celulares.

La célula hematopoyética es una célula sanguínea multipotente.

Puede diferenciarse en cualquier tipo de célula sanguínea diferenciada como linfocitos, monocitos, neutrófilos, pero no puede diferenciarse en neuronas, células hematopoyéticas u otros tipos distintos al sanguíneo.

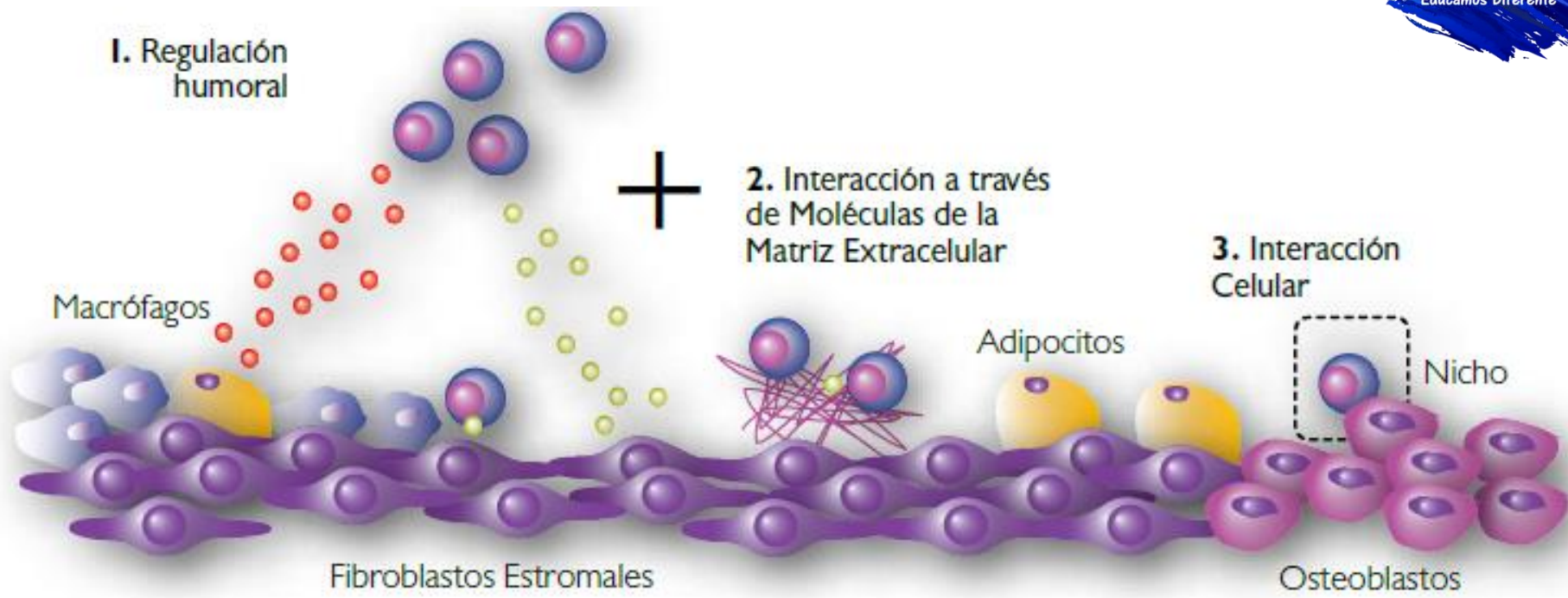
El intercambio de componentes entre la médula ósea y la circulación sólo tiene lugar a través de la paredes de los *sinusoides*.



Estroma

Es el microambiente necesario para la supervivencia y la diferenciación de las células.

Citoquinas hematopoyéticas (factores de crecimiento, hormonas)



La proliferación, supervivencia, maduración, autorrenovación y migración de las células hematopoyéticas a través de tres mecanismos:

- (1) humoral, a través de la secreción de citocinas y quimiocinas,
- (2) interacción a través de matriz extracelular
- (3) contacto célula-célula a través de moléculas de adhesión y morfógenos.

Dentro del microambiente hematopoyético, los osteoblastos forman el nicho hematopoyético, regulando a las células troncales hematopoyéticas

Citoquinas reguladoras de la producción de células hematopoyéticas

- *G-CSF*: Es un factor humoral producto de muchos tejidos.
- *GM-CSF*: Se sintetiza en diferentes tejidos y células.
- *EPO*: Eritropoyetina. Se sintetiza en el tejido renal.



ABREVIATURAS USADAS FRECUENTEMENTE

CFC	Célula formadora de colonias
CHTP	Célula hemopoyética troncal pluripotente
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
HPP-CFC	Célula formadora de colonias de alto potencial proliferativo
IFN	Interferón
IL	Interleuquina
LIF	Factor inhibidor de la leucemia del ratón
M-CSF	Factor estimulante de colonias de macrófagos
SCF	Factor promotor de la multiplicación de CHTP
TGF	Factor transformador del crecimiento
TNF	Factor de necrosis tumoral

Citoquinas reguladoras de la producción de células hematopoyéticas

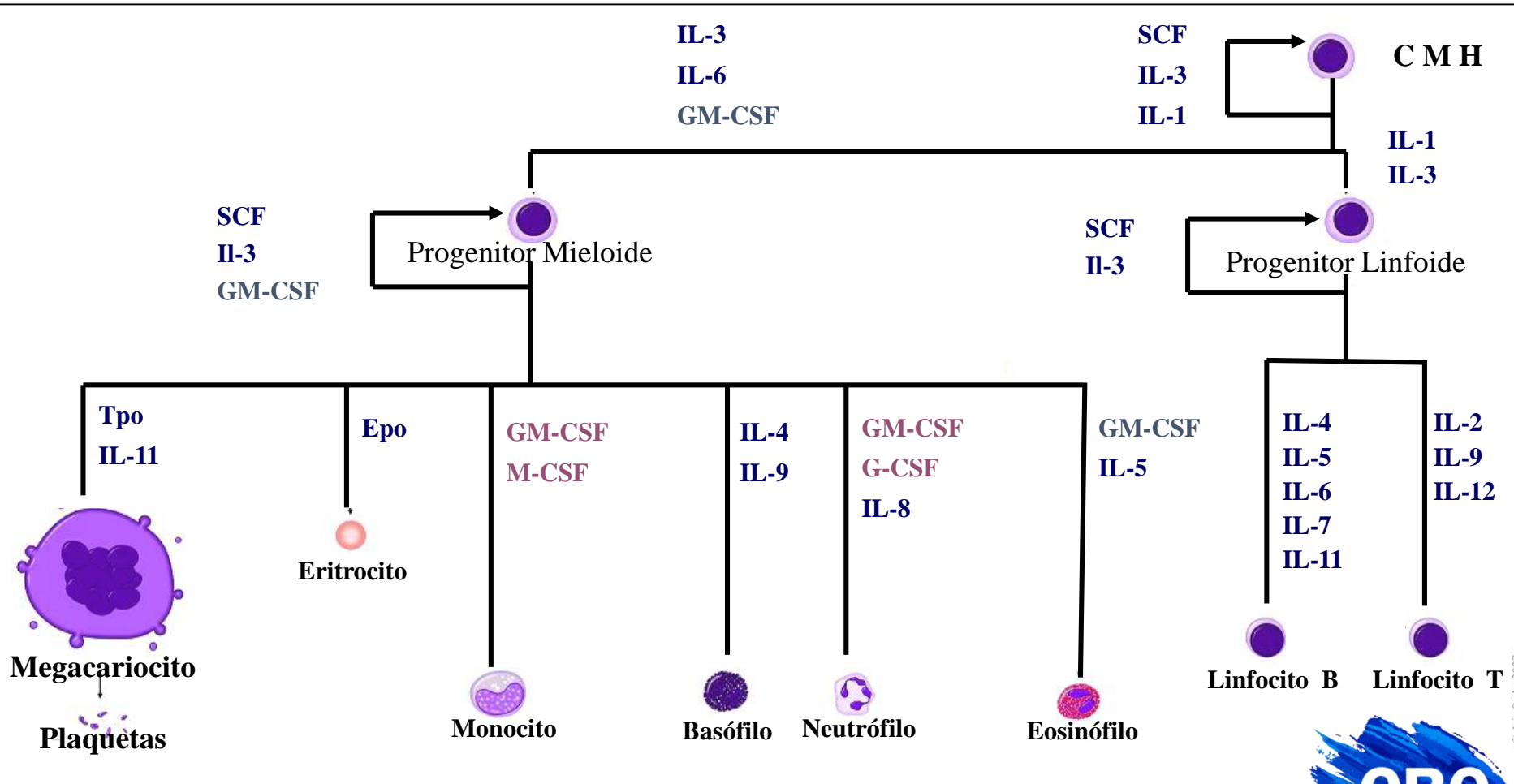
Factor**	Células productoras	Acción hemopoyética
SCF	Células de la estroma de la médula ósea	Multiplicación de CHTP —en acción sinérgica con IL-1 e IL-6— y células progenitoras muy primitivas Multiplicación de células progenitoras y diferenciación de células cebadas
GM-CSF	Macrófagos, linfocitos, fibroblastos, células endoteliales	Multiplicación de células progenitoras y diferenciación de neutrófilos y monocitos-macrófagos (y eosinófilos). Factor multilínea
G-CSF	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliales	Multiplicación de células progenitoras y diferenciación de neutrófilos
M-CSF o CSF-1	Monocitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, astrocitos, etc.	Multiplicación de células progenitoras y diferenciación de monocitos-macrófagos. Acción sinérgica para células primitivas
IL-1 α , IL-1 β	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliales	Acción sinérgica en la multiplicación de células muy primitivas. Inductor de IL-2 en linfocitos
IL-2	Linfocitos T	Activación de linfocitos T e inducción de la secreción de factores hemopoyéticos
IL-3	Linfocitos T	Multiplicación de células progenitoras muy primitivas, sin diferenciación celular: <i>factor multilínea</i>
IL-4	Linfocitos T	Acción sobre linfocitos T y B. Diferenciación de células cebadas. Inhibe la secreción de IL-1 α , IL-6 y TNF
IL-5	Linfocitos T	Multiplicación y diferenciación de linfocitos B y eosinófilos
IL-6	Linfocitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales	Cofactor de SCF. Pasaje de CHTP a ciclo celular. Acción sobre neutrófilos

**Redundantes
Polifuncionales**

* La eritropoyetina se describe en el capítulo 7. La trombopoyetina en el capítulo 8 (Plaquetas). Ambas son hormonas en el sentido clásico.

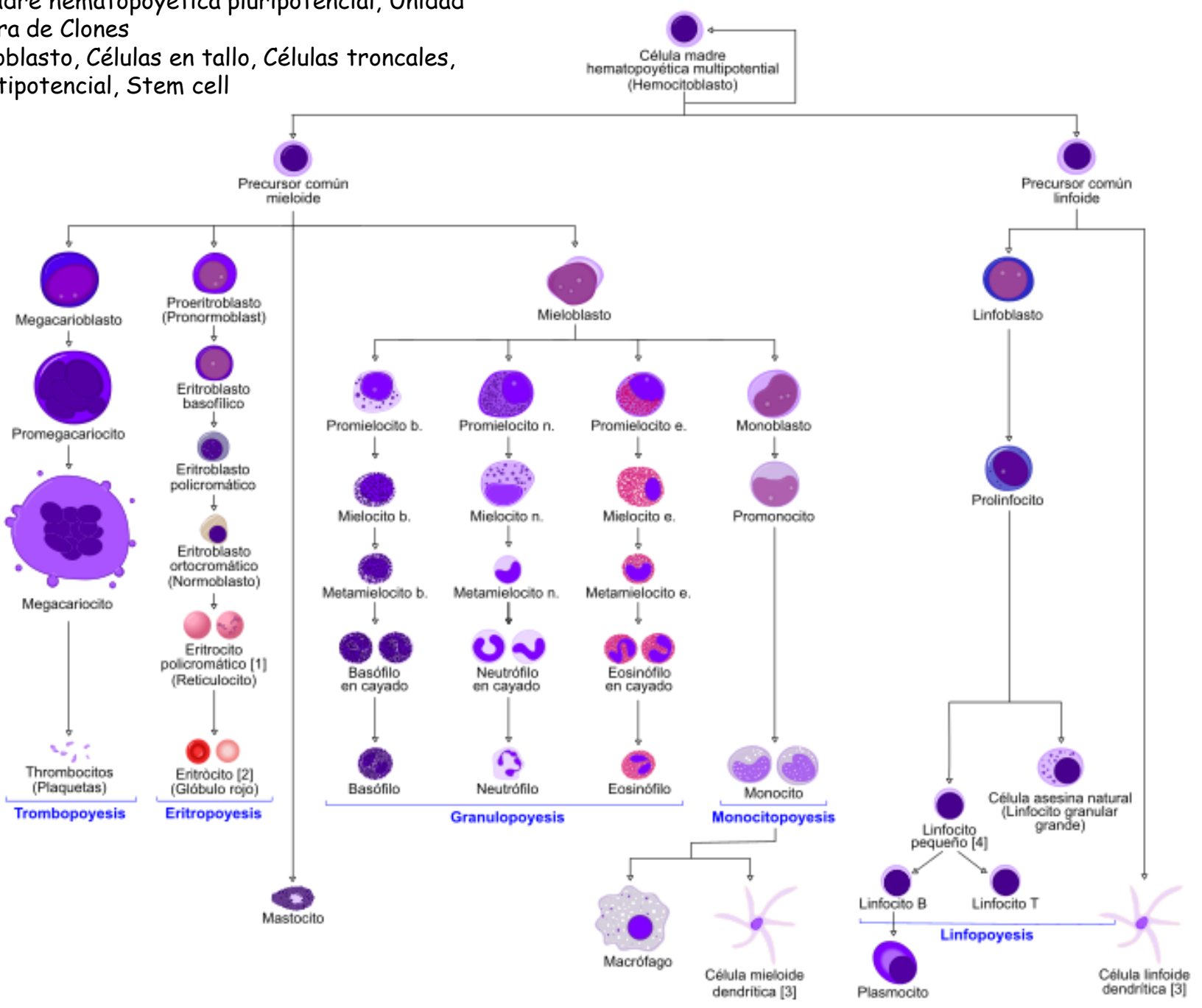
** Las abreviaturas de los factores se explican en el texto.

Citoquinas reguladoras de la producción de células hematopoyéticas



Célula madre hematopoyética pluripotencial, Unidad Formadora de Clones
 Hemocitoblasto, Células en tallo, Células troncales, Célula totipotencial, Stem cell

Médula ósea
 Sangre
 Tejido

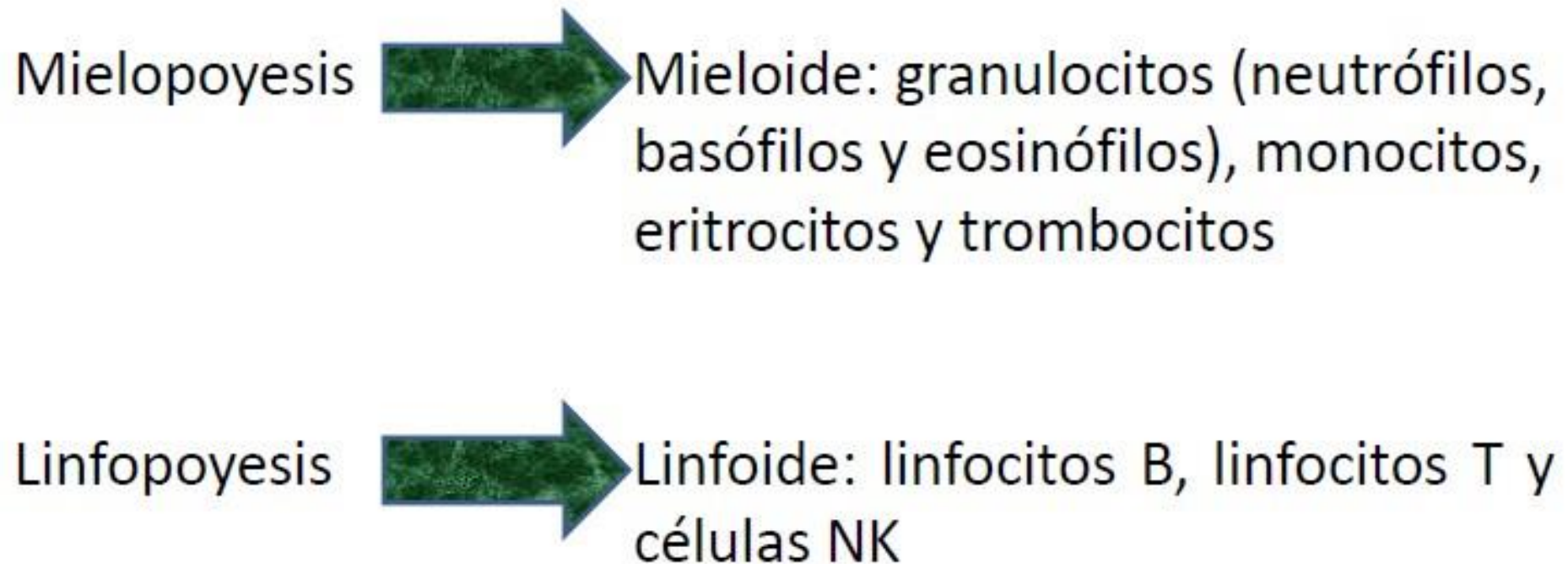


Células madre
 Células precursoras
 Células maduras

Linajes hematopoyéticos



Se generan a partir
de dos procesos:



Perdida de la capacidad de auto-renovación y adquisición de
identidad específica

Linaje Mieloide

Genes

PU.1
Hox
C/EBPa
C/EBPb
C/EBPe
RUNX1
SCL

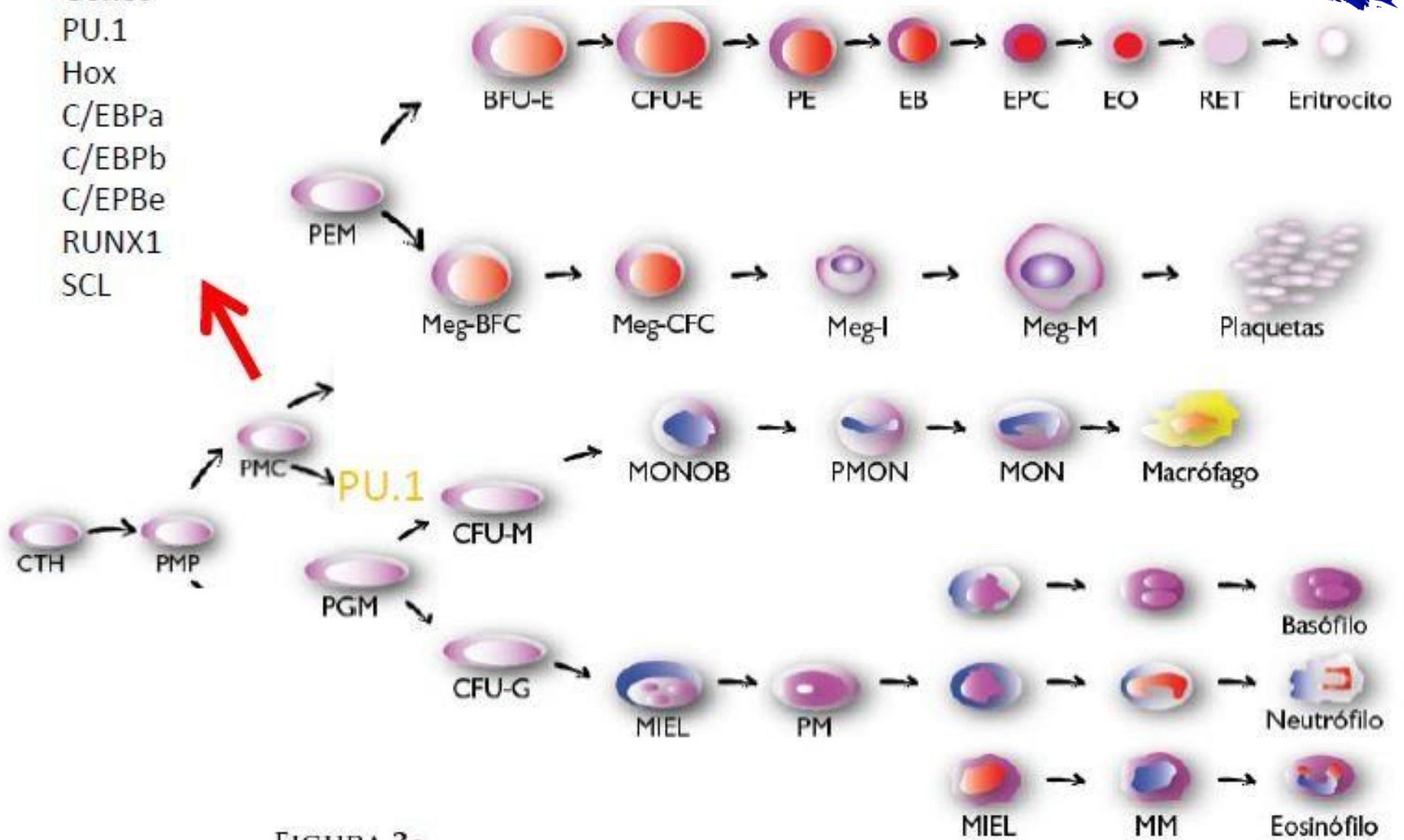


FIGURA 2.

Eritropoyesis

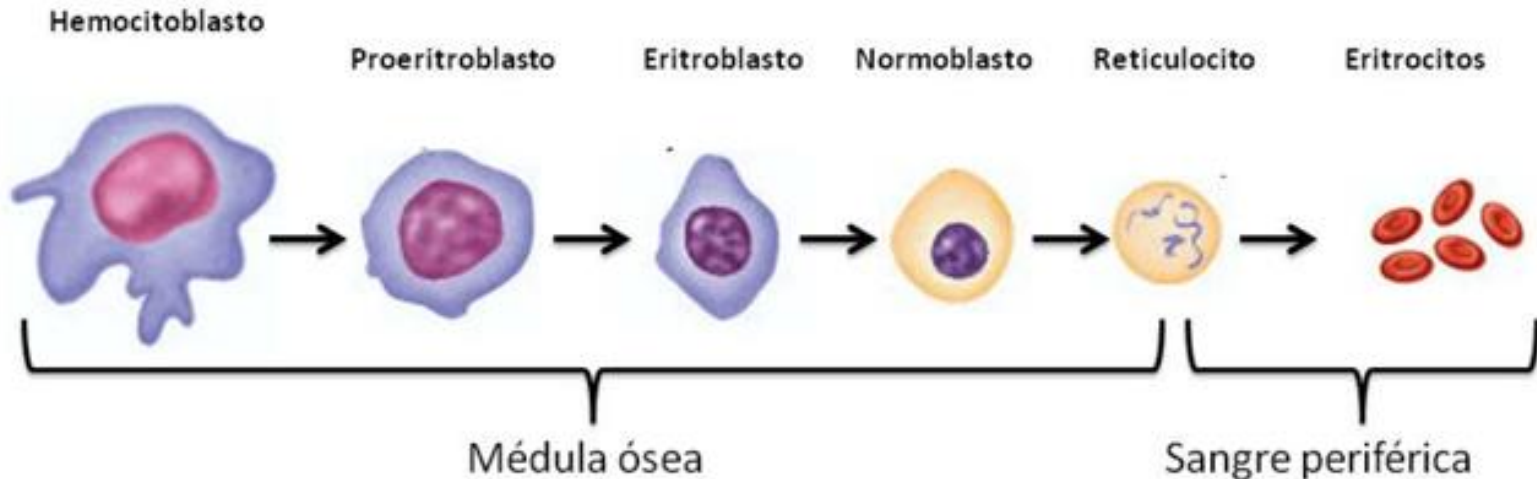
Formación de eritrocitos que, en el adulto, se realiza en médula ósea.

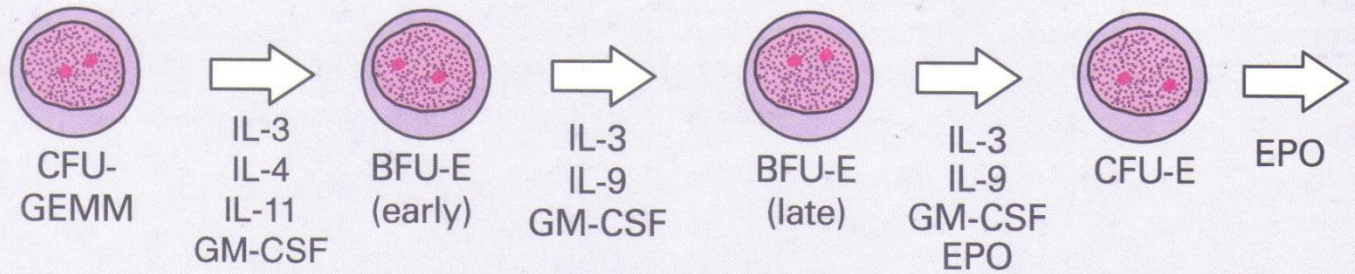
Duración: 5-7 d

A partir de células madre pluripotentes, se producen células progenitoras morfológicamente indiferenciadas:

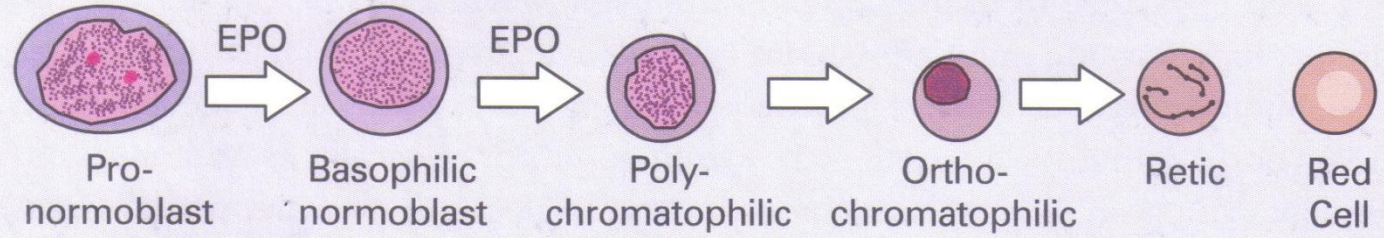
- BFU-E (formadoras de colonias eritroides grandes y abundantes)
- CFU-E (formadoras de colonias eritroides pequeñas y escasas),

y células precursoras ya diferenciadas.

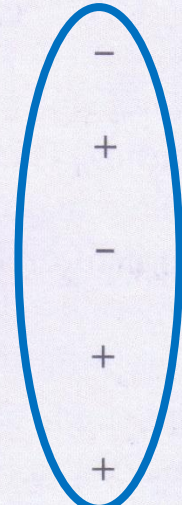
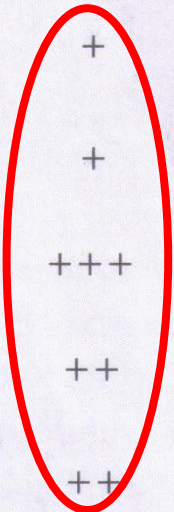




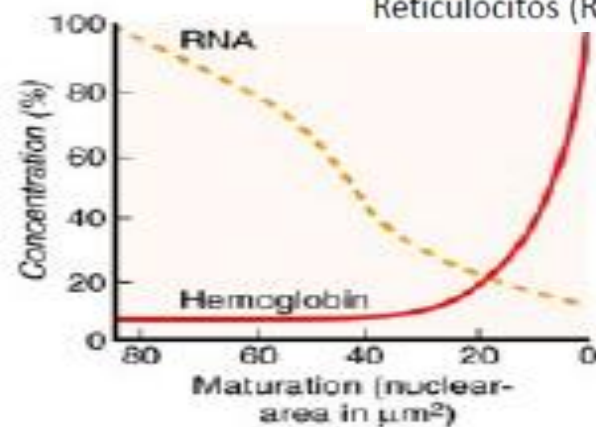
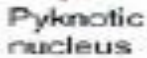
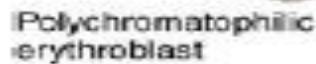
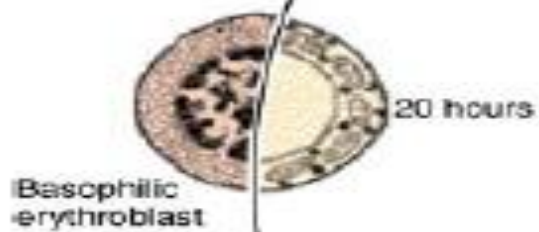
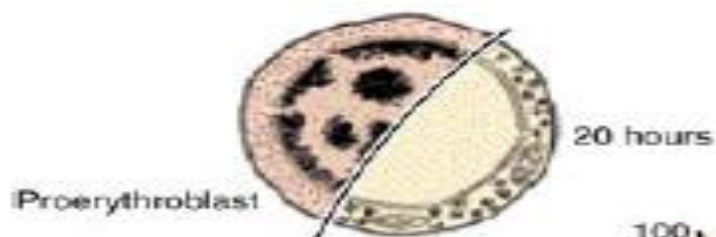
EPO Receptor	-	+/-	+	+++
Transferrin Receptor	+	+	+	++
Hemoglobin Synthesis	-	+/-	+	+



Cell Division	+	+	+	-	-	
RNA Present	+	+	+	+	+	-
EPO Receptor	+++	++	+/-	-	-	-
Transferrin Receptor	++	++	++	++	+	-
Hemoglobin Synthesis	++	++	++	++	+	-



- Progenitor eritroide-megacariocítico (PEM)
- Unidades Formadoras de Brote Eritroide (BFU-E)
- Unidades Formadoras de Colonias Eritroides (CFU-E)
- Proeritroblastos (PE)
- Eritroblastos basofílicos (EB)
- Eritroblastos policromatófilicos (EPC)
- Eritroblastos ortocromáticos (EO)
- Reticulocitos (RET)



Mitosis occurs in these stages

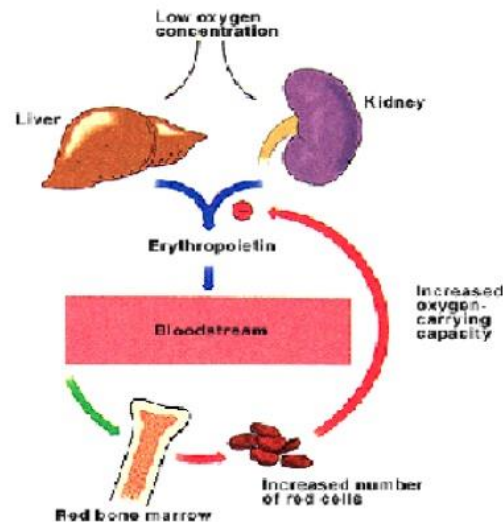
No mitosis occurs in these stages

ERITROPOYETINA

Es una citocina glucoproteica que estimula la formación de eritrocitos. Es producida principalmente por el riñón en las células intersticiales peritubulares, células mesangiales (del 85 al 90 %), el resto en el hígado y glándulas salivales (del 10 al 15 %).

- Estimula la proliferación y diferenciación de células progenitoras.
- Reduce tiempo de maduración celular.
- Eleva concentración de hemoglobina.
- Facilita la liberación de reticulocitos.
- Produce hiper celularidad eritroblastica en médula ósea.

ERITROPOYETINA



Estímulo: **HIPOXIA**

Organo blanco: **MO**

Célula Blanco: **UBF-E**

Efecto: **ESTIMULA LA ERITROPOYESIS**



Trombopoyesis

MEGACARIOBLASTO. Núcleo grande, con nucléolos y cromatina laxa. Citoplasma muy basófilo, sin granulaciones.

PROMEGACARIOCITO. Fin de la síntesis de ADN. Comienza la granulogénesis.

MEGACARIOCITO. Gran tamaño (80-100 μ), citoplasma con granulos azurófilos. Núcleo es multilobulado. La ruptura y desprendimiento de fragmentos de citoplasma dan origen a las plaquetas o trombocitos.

PLAQUETAS. Elementos formes más pequeños (1-3 μ). Carecen de núcleo.



El progenitor eritroidemegacariocítico (PEM)

Brotos Megacariocíticos (Meg-BFC)

Células Formadoras de Colonias Megacariocíticas (Meg-CFC)

Megacariocitos inmaduros (Meg-I) y maduros (Meg-M)

Trombopoyesis



Regulación

- Factores de crecimiento:
- Interleucina 3, 6, 11.
- Trombopoyetina.
- Eritropoyetina

PLAQUETAS

- Son células irregulares anucleadas.
- Miden de 2-4 μm
- Vm 7 a 10 d.
- Papel central en la hemostasia
- 150 000 y 400 000/ mm^3
- Las plaquetas, que inician la coagulación, son fragmentos de células más grandes (megacariocitos)

Las divisiones nucleares no van seguidas de divisiones citoplasmáticas, formándose células poliploides de grandes con varios núcleos.

La granulogénesis aparece en la etapa de megacariocito



Progenitores Granulo-Monocíticos

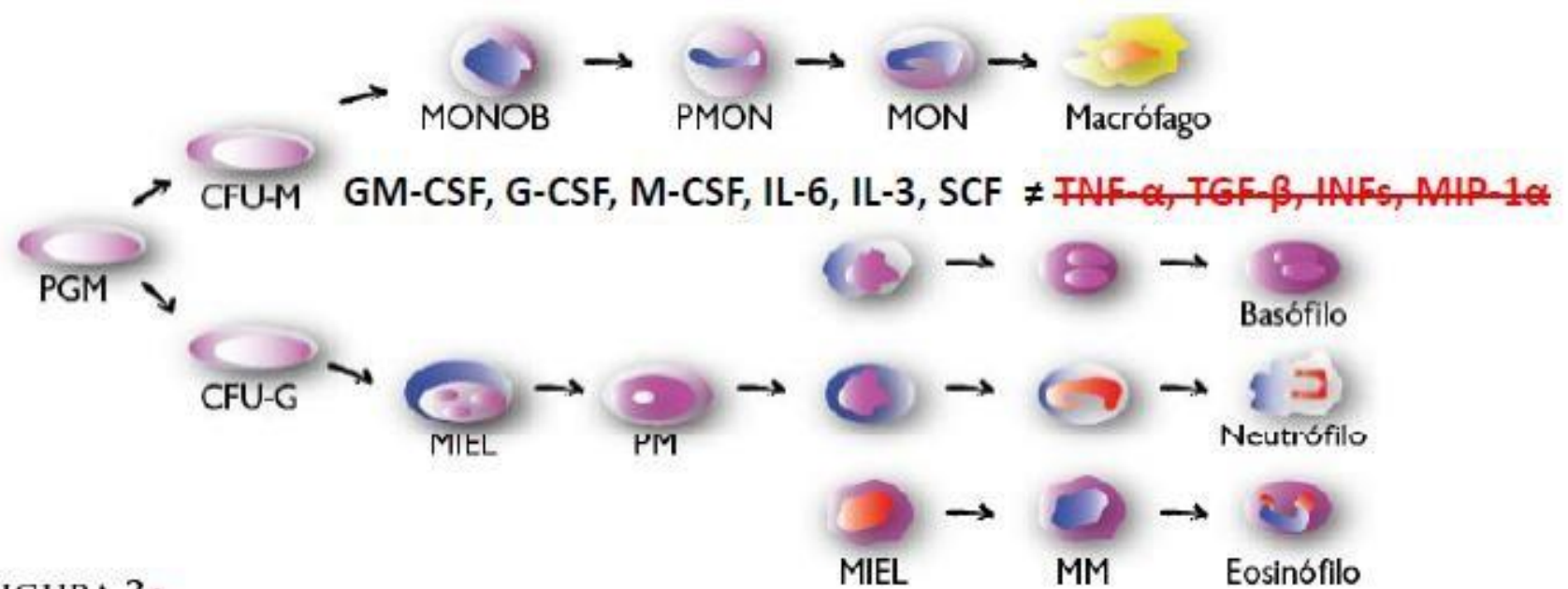


FIGURA 2.

Unidades Formadoras de Colonias Gránulo-monocíticas (PGM)

Unidades Formadoras de Colonias Mielocíticas (CFU-M)

Monoblastos (MONOB)

Promonocitos (PMON)

Monocitos (MON)

Macrófagos

Unidades Formadoras de colonias Granulocíticas (CFU-G)

Mieloblastos (MIEL)

Promielocitos (PM)

Mielocitos (MIEL)

Metamielocitos (MM)

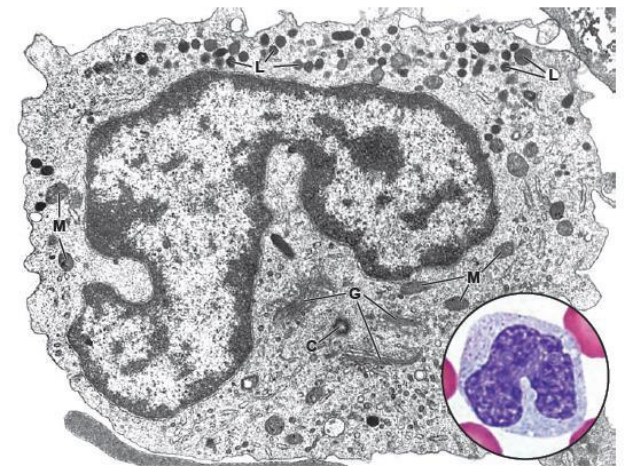
Células maduras (basófilos, neutrófilos y eosinófilos)

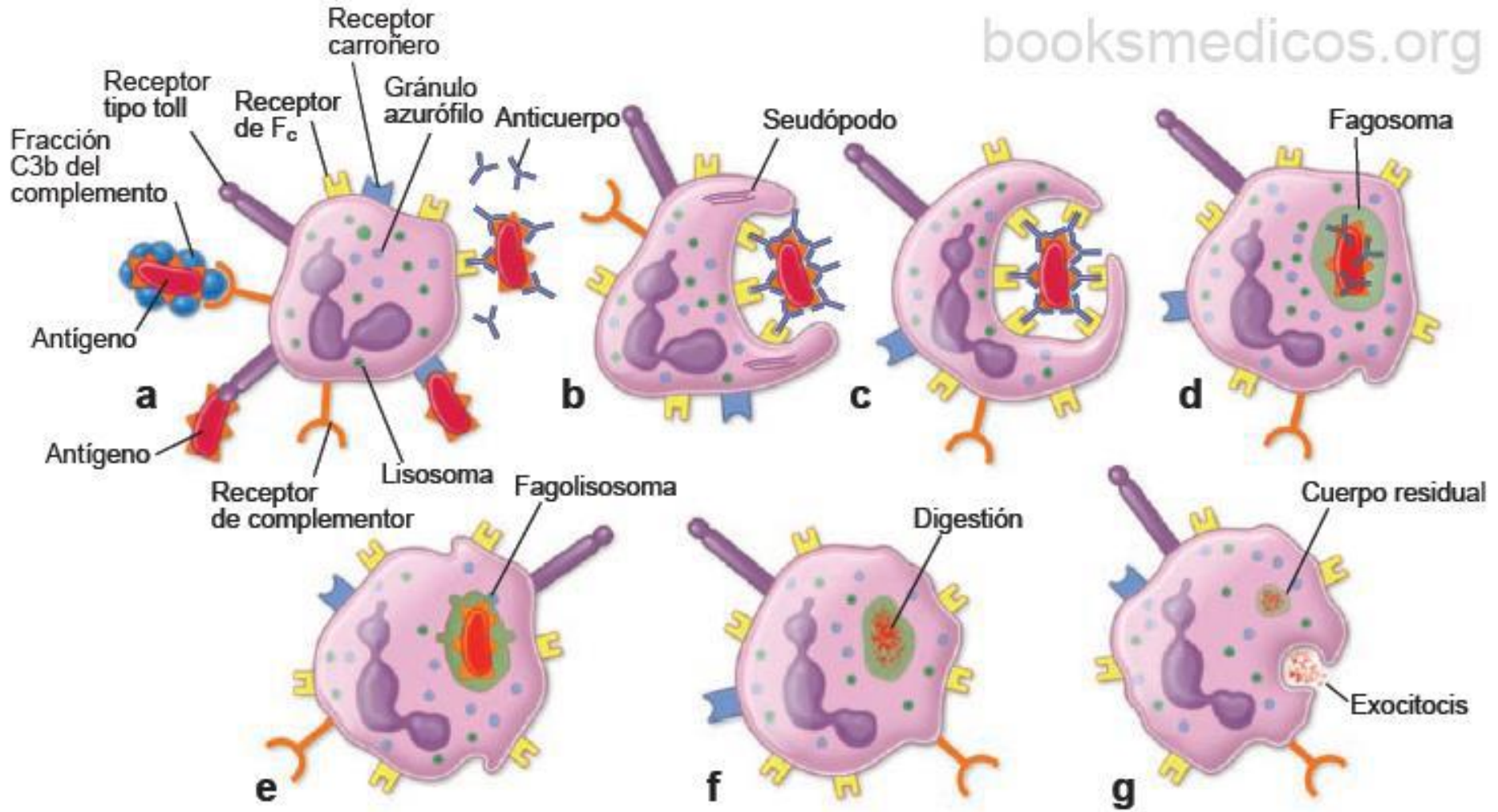
Monopoyesis

CELULA	TAMAÑO	NÚCLEO	NUCLEOS VISIBLES	CITOPLASMA
MONOBLASTO	15-25 um	<ul style="list-style-type: none"> Grande y redondo Cromatina laxa 	5	Abundante, basofilia intensa (azul plumizo)
PROMONOCITO	15-20 um	<ul style="list-style-type: none"> Contorno irregular con pliegues Cromatina poco condensada 	0-1	Abundante, basófilo, fina granulación azurófila
MONOCITO	15-30 um	<ul style="list-style-type: none"> Central Irregular con pliegues (adopta formas abigarradas) Cromatina densa de aspecto "como peinado" en finas franjas 	no	Abundante, granulación azurófila, En ocasiones, pequeñas vacuolas
HISTIOCITO	Variable según localización	Células de Kupffer del hígado, macrófagos de alveolos pulmonares, macrófagos de cavidades serosas, osteoclastos de la médula ósea, microglia del SNC.		

Monocitos

- Células sanguíneas más grandes que maduran a macrófagos.
- 12-15 μm de diámetro.
- 3-8% de leucocitos.
- Núcleo grande, acéntrico, en forma de riñón.
- El citoplasma es gris azulado y tiene gránulos azurófilos
- Fagocitan y destruyen: células muertas, antígenos y bacterias
- La destrucción ocurre dentro de los fagosomas, tanto por la digestión enzimática como por la formación de superóxido, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso.





Granulopoyesis

Los **leucocitos** se subclasifican en dos grupos generales por la presencia o ausencia de gránulos específicos en el citoplasma.

- Con gránulos específicos-**granulocitos**: neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

Gránulos primarios o azurófilos: alto contenido en hidrolasas ácidas (lisosomas primarios): mieloperoxidasa-MPO, lisozima, fosfatasa ácida, elastasa, colagenasa. Mucopolisacáridos sulfatados (carácter azurófilo).

Gránulos específicos o secundarios: menor tamaño, menos densos. Gelatinasa, catepsinas, glicoproteínas.

- Sin gránulos específicos: **agranulocitos** (linfocitos y monocitos)

GRANULOCITOS

- Neutrófilos(60-70%)
- Eosinófilos(4%)
- Basófilos(-1%)

AGRANULOCITOS

- Linfocitos (20-25%)
- Monocitos (3-8%)



Granulopoyesis

Los tres tipos de granulocitos derivan de sus propios progenitores unipotenciales o bipotenciales, los cuales descienden de la CFU-GEMM (Unidad Formadora de Colonias Gránulo, Eritro, Mega, Monocitarias).

La CFU-Eo forma eosinófilos y la CFU-Ba, basófilos. Por división celular, ambas dan lugar a la célula precursora o mieloblasto.

Los neutrófilos se originan en progenitores bipotenciales (CFU-GM) que por mitosis genera la CFU-G (formadora de neutrófilos) y la CFU-M que forma monocitos.

Las células de la granulopoyesis representan aproximadamente de un 60 a un 65 % de los elementos nucleados celulares.

Secuencia y características:

- reducción de la relación núcleo-citoplasma
- desaparición de los nucléolos y condensación de la cromatina
- síntesis de gránulos primarios (azurófilos) en el promielocito.
- aparición de granulación secundaria o específica (neutrófila, eosinófila o basófila) a partir del mielocito



Myeloblast



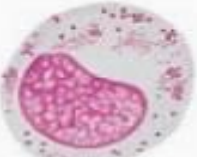
Promyelocyte



Early basophilic myelocyte



Early eosinophilic myelocyte



Early neutrophilic myelocyte



Late neutrophilic myelocyte



Late eosinophilic myelocyte



Late basophilic myelocyte



Neutrophilic metamyelocyte



Eosinophilic metamyelocyte



Band cell



Mature eosinophil



Mature neutrophil



Mature basophil

NEUTROFILOS

lisozima, lactoferrina, gelatinasa y proteínas captadoras de vitamina B12

EOSINOFILOS

proteína mayor básica y proteína catiónica

BASOFILOS

proteoglucanos sulfatados, heparina y condroitin sulfato-4-sulfato



NEUTRÓFILOS:

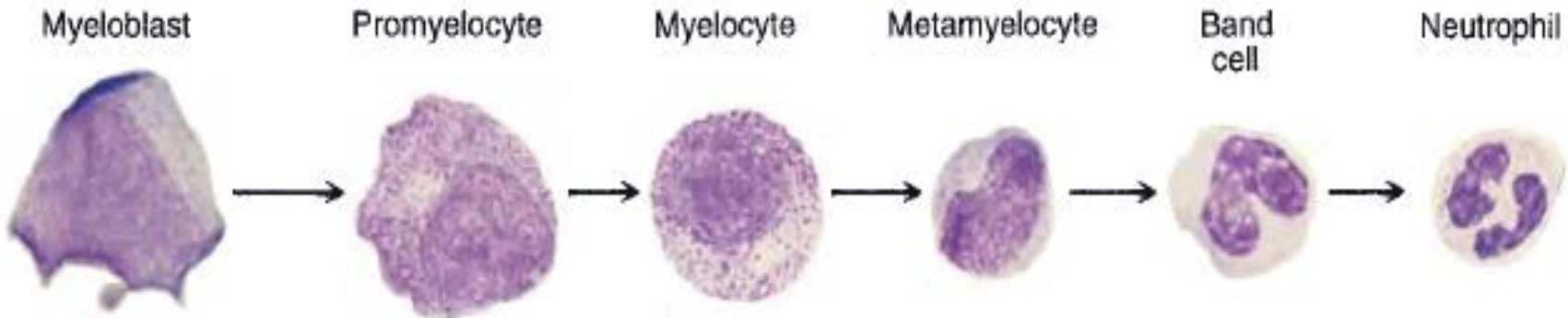
- Diámetro de 9-12 μm .
- Núcleo multilobular. Lóbulos conectados por filamentos de cromatina.
- **Aparecen en infecciones bacterianas agudas.**
- En mujeres el núcleo presenta un apéndice pequeño (*el palillo de tambor*) que contiene el cromosoma X inactivo y condensado (**cuerpo de Barr o cromosoma sexual**).
- Vm 10 d aproximadamente
- Circulan en sangre periférica 10 h aproximadamente.
- Migran a los tejidos conectivos.

Mieloblasto: grande, núcleo oval y claro.

Promielocito: grande con citoplasma basófilo que contiene gránulos azurófilos

Mielocito: citoplasma con basofilia ligera, núcleo cromatina grumo grueso, menor tamaño y más aplanado (*último con capacidad mitótica*)

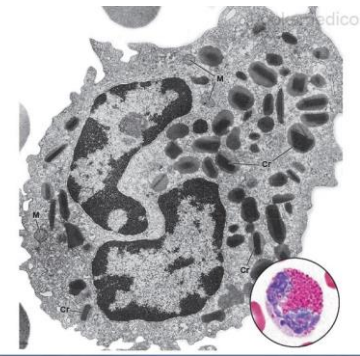
Metamielocito: pequeño, núcleo incurvado (gránulos específicos)



EOSINÓFILOS:



- Núcleo es normalmente bilobulado
- Escasa o nula capacidad fagocítica
- **Intervienen en procesos alérgicos e infección por parásitos.**
- El citoplasma contiene dos tipos de gránulos: específicos que son grandes, alargados y abundantes y los gránulos azurófilos.
- Gránulos azurófilos (gránulos primarios). Son lisosomas. Contienen una variedad de las hidrolasas ácidas lisosómicas habituales y otras enzimas hidrolíticas que funcionan en la destrucción de parásitos y en la hidrólisis.
- Los gránulos específicos, la región interna contiene proteína eosinofílica catiónica y neurotoxina derivada del eosinófilo, altamente eficaces para combatir parásitos.
- Los eosinófilos degranulan su proteína básica en la superficie de los gusanos parásitos y los destruyen.
- Forman poros en sus cutículas, lo que facilita el acceso de agentes al interior del parásito.
- Ayudan a eliminar complejos antígeno anticuerpo



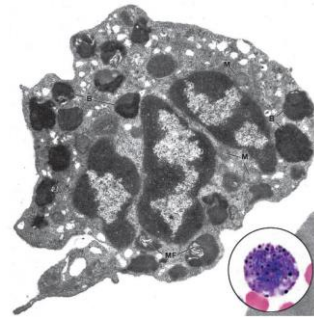
BASÓFILOS

Poseen abundantes gránulos grandes en citoplasma que se tiñen con colorantes básicos.

Células redondas. 8-10 μm de diámetro. Núcleo en forma de S.

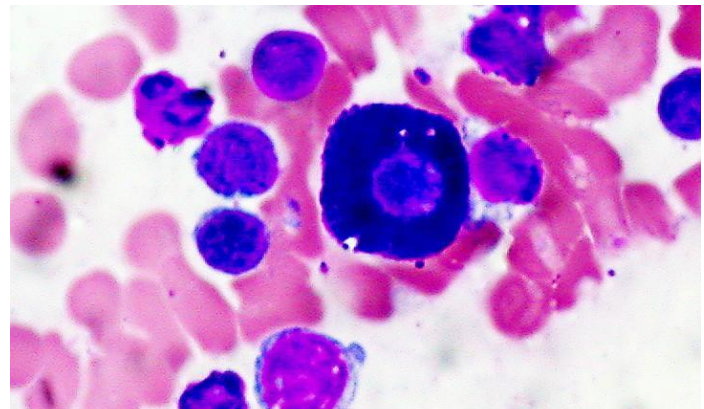
Gránulos específicos: heparina, histamina, proteasas y peroxidasa. Gránulos azurófilos son lisosomas similares a las de los neutrófilos.

Inducen el **proceso inflamatorio**. específicos de coloración rojo violeta oscura con coloración panóptica



BASÓFILO TISULAR (MASTOCITOS O CÉLULAS CEBADAS)

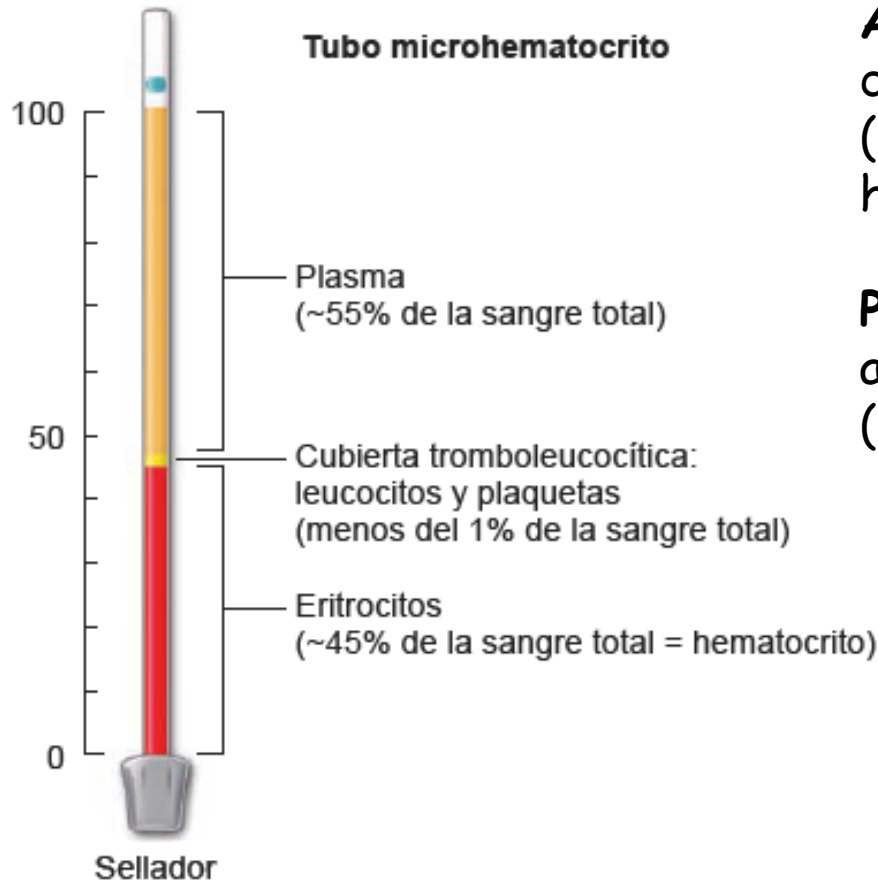
- Piel, tractos digestivo y respiratorio y médula ósea
- Granulación abundante y gruesa, dispuesta sobre el núcleo.
- Participan en **reacciones de hipersensibilidad**, secretando moléculas histamina, citoquinas.
- Tiene gran afinidad por el receptor Fc de la IgE



Hematocrito

es el porcentaje que ocupa la fracción sólida de una muestra de sangre anticoagulada, al separarse de su fase líquida (plasma).

- 41 y el 53 % en los hombres
- 36 y el 46 % en las mujeres,



Anemia

disminución del nivel de eritrocitos.
(hemorragia, leucemia, bajo nivel de hierro, enfermedad renal crónica).

Policitemia

aumento del nivel de eritrocitos.
(deshidratación o hipoxia).

Muestra de sangre centrifugada



Plasma
~55%

Capa leucocítica
<1%

Hematias
~45%


Composición del plasma	
Agua	92%
Transporta moléculas orgánicas e inorgánicas, células, plaquetas y calor	
Proteínas plasmáticas	7%
Otros solutos	1%


Proteínas plasmáticas	
Albúminas	60%
Transportan lípidos, hormonas esteroideas; contribución principal de la concentración osmótica del plasma	
Globulinas	35%
Transportan iones, hormonas, lípidos; función inmunitaria	
Fibrinógeno	4%
Componente esencial del sistema de coagulación	
Proteínas reguladoras	<1%
Enzimas, hormonas, proteínas coagulantes	





Plaquetas

Formación del coágulo sanguíneo y reparación tisular

Otros solutos
Electrólitos
Composición iónica del líquido extracelular normal esencial para las actividades vitales de las células (p. ej., Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻)
Nutrientes orgánicos
Se usan para la producción de ATP, el crecimiento y el mantenimiento de las células (p. ej., ácidos grasos, glucosa, aminoácidos)
Productos de deshecho orgánicos
Transportados hacia localizaciones de degradación o excreción (p. ej., urea, bilirrubina)

Leucocitos

Neutrófilos (50-70%)

Hematias


			
Monocitos (2-8%)	Eosinófilos (2-4%)	Linfocitos (20-30%)	Basófilos (<1%)

Regulación nerviosa:

Estimulo simpático → desviación a la derecha, con mayor tendencia madurativa, inhibe las mitosis.

Estimulo parasimpático → frena la maduración, aumenta las mitosis.



Regulación hormonal:

Hormonas tiroideas
Foliculina
Testosterona

Cortisona y
A.C.T.H.

mayor proliferación

Acción negativa para la linfopoyesis y eosinopoyesis

Acción positiva para los neutrófilos y trombocitos

	↓	↑
SERIE ROJA	ANEMIA	POLICITEMIA
SERIE BLANCA	LEUCOPENIA	LEUCOCITOSIS
SERIE PLAQUETARIA	PLAQUETOPENIA	HIPERPLAQUETOSIS