

**Universidad del Sureste.**

**Campus Tuxtla Gutiérrez.**

**Iris Rubí Vázquez Ramírez.**

**Lic. En medicina humana.**

**Tercer semestre.**

**Actividad: resumen de hematopoyesis.**

**Fisiopatología II.**

**Dr. Eduardo Zebadua.**

**Jueves 26 de agosto del 2021.**

---

## *HEMATOPOYESIS.*

---

La hematopoyesis es el mecanismo fisiológico responsable de la formación continuada de los distintos tipos de elementos sanguíneos, que los mantiene dentro de los límites de la normalidad en la sangre periférica.

### *Sitios de hematopoyesis.*

Durante la primera etapa embrionaria y fetal, el sistema hematopoyético se desarrolla en diferentes localizaciones anatómicas. Al comienzo, es un fenómeno extraembrionario, para acabar asentándose dentro del embrión, primero en el hígado y el bazo y, después, definitivamente, en la medula ósea.

Alrededor de la tercera semana de gestación, se desarrolla la hematopoyesis extraembrionaria. Las células madre hematopoyéticas se forman a partir de las células mesenquimales del saco vitelino. En este periodo, la hematopoyesis se caracteriza por quedar restringida a la serie eritroide.

La hematopoyesis hepática se desarrolla a partir de la sexta semana y hasta el nacimiento. En el hígado, a pesar de que la eritropoyesis continúa predominando, pueden detectarse elementos de las líneas granulocítica y megacariocítica. La actividad hematopoyética del hígado disminuye gradualmente en los dos últimos meses de la vida intrauterina, y en el momento del nacimiento solo quedan pequeños islotes hematopoyéticos. La hematopoyesis esplénica se desarrolla en el mismo periodo que la hepática, aunque su contribución es menor; no obstante, ambos órganos son importantes para el desarrollo de la linfopoyesis.

A partir de la onceava semana de la gestación, se instaura la hematopoyesis medular, que es el órgano hematopoyético definitivo. Durante los dos primeros años de vida, la medula ósea activa (medula roja) se localiza en todos los huesos y gradualmente, es reemplazada por tejido medular inactivo (medula amarilla o grasa). Este proceso se inicia en las diáfisis de los huesos largos y, en los adultos jóvenes, la medula roja se localiza en la epífisis de los huesos largos, el esternón, las costillas, el cráneo, las vértebras y la pelvis. La expansión del tejido hematopoyético finaliza en la infancia.

En el adulto, la hematopoyesis se desarrolla en la medula ósea, debido a su capacidad de permitir el anidamiento, el crecimiento y la diferenciación de las células germinales hematopoyéticas. Estas hallan en la medula ósea el lecho y el microambiente adecuado para su desarrollo y diferenciación hacia células maduras.

### ***Líneas celulares sanguíneas (Mieloide y Linfoide).***

Las células de la sangre se dividen en dos grandes grupos: mieloides y linfoides. Las primeras comprenden a los granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), monocitos, eritrocitos y trombocitos, mientras que la segunda comprende a los linfocitos B, linfocitos T y células NK.

Las células mieloides son producidas a través de un proceso conocido como mielopoyesis, mientras que las linfoides son resultado de la linfopoyesis. Ambos procesos, si bien independientes, están muy relacionados y la interacción que existe entre células de uno y otro es muy estrecha.

La mielopoyesis toma lugar dentro de la medula ósea, sitio donde las células troncales hematopoyéticas dan lugar a los progenitores mieloides comunes (PMC). Los PMC son células con una alta capacidad proliferativa (y por tanto activas en el ciclo celular), pero incapaces de auto-renovarse y cuyo potencial de diferenciación está restringido a linajes específicos. Los PMC subsecuentemente se pueden diferenciar en progenitores más específicos, tales como los progenitores granulo-monocíticos (PGM), y los progenitores eritroides-megacariocíticos (PEM).

La maduración posterior en cada uno de los linajes hematopoyéticos está definida por dos procesos fundamentales: la pérdida definitiva del potencial de auto-renovación y la adquisición de una identidad específica. Estos procesos son controlados por programas genéticos en donde los genes que mantienen la capacidad de auto-renovación se apagan, al tiempo que los genes que regulan la diferenciación se encienden. Esta manera, los progenitores hematopoyéticos se diferencian a células precursoras, a través de una serie de diferenciación a células precursoras, a través de una serie de eventos en donde grupos alternados de genes en asociación con diversos factores de crecimiento determinan el destino celular en donde cada célula madura tiene una identidad y función definitiva.

La producción de las células del linaje linfoide es un proceso dinámico y complejo, el cual está determinado por combinaciones de factores intrínsecos y microambientales que guían la diferenciación de progenitores linfoides a partir de las celas troncales hematopoyéticas.

### ***Células inmaduras y células maduras.***

Dentro de la médula ósea, todas las células sanguíneas se originan a partir de un mismo tipo de célula no especializada denominada célula madre (o célula progenitora). Cuando la célula progenitora o célula madre se divide, inicialmente da origen a glóbulos rojos inmaduros, a glóbulos blancos inmaduros o a células productoras de plaquetas. Las células inmaduras se dividen, continúan madurando y se convierten finalmente en glóbulos rojos (eritrocitos), glóbulos blancos (leucocitos) o plaquetas (trombocitos) maduros.

### ***Mielopoyesis.***

- Progenitores eritroides: los progenitores eritroides tienen diferente potencial proliferativo. Los progenitores eritroides más primitivos son denominados unidades formadoras de brotes eritroides, las cuales mantienen una alta tasa de proliferación en respuesta a citosina, mientras que los progenitores eritroides más maduros, denominados unidades formadoras de colonias eritroides tienen un limitado potencial de proliferación. Estos progenitores dan lugar a precursores eritroides, dentro de los que se incluye proeritroblasto, eritroblasto basófilo, eritroblastos policromatófilos, eritroblastos orocromáticos, y reticulocitos; estos últimos dan origen a los eritrocitos.
- Progenitores megacariocíticos: su clasificación jerárquica ha sido desarrollada base a sus potenciales de proliferación y la expresión del receptor de trombopoyetina en su superficie. Los progenitores más tempranos son definidos como células formadoras de brotes de megacariocitos, dan lugar a células formadoras de colonias de megacariocitos que representan a los progenitores tardíos, capaces de formar pequeñas colonias después de 12 días de cultivo. Estos, a lo largo de 5-7 días, tienen diversas endomitosis, que conducen a la formación de precursores poliploides denominados megacariocitos inmaduros, quienes una vez da lugar a megacariocitos maduros, que eventualmente darán lugar a las plaquetas.

- Progenitores granulo-monociticos: incluye unidades formadoras de colonias granulo-monocíticas, que a su vez dan origen a unidades formadoras de colonias granulocíticas y unidades formadoras de colonias monocíticas. Una vez encaminadas en la via de diferenciación, las colonias granulocíticas dan lugar a mieloblastos, promielocitos, mielocitos, metamielocitos y células maduras (eosinófilos, neutrófilos y basófilos. Mientras que las unidades formadoras de colonias monocíticas dan lugar a monoblastos, promonocitos, monocitos y macrófagos.

### *Linfopoyesis.*

- Definiendo a los progenitores linfoides tempranos: la diferenciación progresa gradualmente en la medula ósea desde progenitores muy primitivos con potenciales múltiples hasta precursores restringidos que pierden opciones de diferenciación en paralelo con una ganancia de funciones especializadas. En la medula osea y el cordón umbilical del ser humano una variedad de progenitores multipotentes residen en la fracción celular que no expresan en la superficie membranal ningún marcador de célula sanguínea madura, pero expresan moléculas CD34. Los posibles progenitores linfoides comunes expresan además el receptor de interleucina 7, CD38 y CD45RA, aunque, tanto en cultivo como in vivo, muestran un potencial residual hacia células T, NK y dendríticas, se diferencian principalmente a linfocitos B. por otro lado, células que expresan CD34, CD45RA y CD7, pero no expresan CD10 ni el receptor de IL-7, son altamente eficientes en la generación de células t y NK.
- Desarrollo de células B: puede ocurrir en el epíplomo y el hígado fetal, mientras que después del nacimiento se confina en la medula ósea. El proceso completo en la medula ósea requiere de la acción de múltiples factores de transcripción, incluyendo Ikaros, PU.1, E2A, EBF y Pax-5. Los dos primeros actúan en control de la transición de células troncales a progenitores mientras que E2A, EBF y Pax.5 regulan el desarrollo de células B tempranas.
- Desarrollo de células T: debido a que el timo no produce progenitores de renovación autóloga, la linfopoyesis de T es mantenida por la importación periódica de progenitores hematopoyéticos a través de la corriente sanguínea, y aunque a múltiples progenitores se les reconoce

cierto potencial para generar células T, no todos ellos tienen la propiedad de establecerse en este órgano. Los precursores tímicos más tempranos (ETP) residen en la población CD34+CD-1aCD38<sup>lo</sup>CD44+IL-7R<sup>+</sup> y a partir de ellos se inicia el proceso de compromiso de estadios intermedios de diferenciación desde células pre-T, células inmaduras CD4 uni-positivas pequeñas, células CD4 uni-positivas grandes, células tempranas doble-positivas (EDP), hasta los timocitos DP<sup>CD4+CD8+TCR+</sup>, los cuales darán origen a la diversidad de linfocitos T maduros CD4 y CD8 con capacidad de reconocimiento de antígeno y activación.

- Desarrollo de células NK: Las células asesinas naturales (NK) pueden producirse en múltiples sitios. En el feto se han encontrado precursores en médula ósea, hígado, timo, bazo y ganglios linfáticos, mientras que en niños y adultos la médula ósea es el sitio predominante de su desarrollo a partir de progenitores linfoides. Los factores de transcripción Id2 y Id3 controlan el desarrollo temprano de las células NK, mientras que los tres estadios que definen el proceso completo (el compromiso de linaje, la selección del repertorio de receptores NK y la maduración funcional) son críticamente dependientes de interleucina 15, que mantiene la viabilidad y sostiene la proliferación de las células en desarrollo.
- Desarrollo de células dendríticas: expresión de algunos genes asociados al linaje linfoide en las células plasmacitoides dendríticas (pDCs) sugiere una afiliación linfoide en la médula ósea, y datos recientes indican que Notch, en concierto con el factor de transcripción Spi-B pudieran regular la diversificación de linaje T/pDC en el timo.