

HEMATOPOYESIS

La hematopoyesis es el mecanismo fisiológico responsable de la formación continuada de los distintos tipos de elementos formes sanguíneos, que los mantiene dentro de los límites de la normalidad en la sangre periférica. En los mamíferos, durante la 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 en el bazo y, después, definitivamente, en la médula 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 período, 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 sólo quedan pequeños islotes hematopoyéticos. La hematopoyesis esplénica se desarrolla en el mismo período que la hepática, aunque su contribución es menor; no obstante, ambos órganos son importantes para el desarrollo de la linfopoyesis. La médula ósea es el lugar de generación de las células sanguíneas circulantes maduras, incluidos los eritrocitos, los granulocitos y los monocitos, y el lugar donde tienen lugar la maduración del linfocito B. La generación de todas las células sanguíneas, llamada hematopoyesis (cuadro), ocurre al principio, durante el desarrollo fetal, en los islotes sanguíneos del saco vitelino y en el mesénquima paraaórtico, después se desplaza al hígado entre el tercer y cuarto mes de gestación, y finalmente pasa a la médula ósea. Entre las células hematopoyéticas, las correspondientes al estadio más diferenciado de la hematopoyesis son reconocibles con el microscopio óptico y se denominan precursores hematopoyéticos, mientras que las células más inmaduras, o

progenitores, no son reconocibles mediante técnicas microscópicas debido a que no poseen distintivos morfológicos precisos. La célula germinal pluripotente mieloide, estimulada por el microambiente, da lugar a otras poblaciones comprometidas hacia la diferenciación de una o varias de las líneas mieloides, que pueden ser monopotentes, bipotentes o tripotentes. En el hombre adulto, la hematopoyesis normal se desarrolla en la médula ósea, y está regulada por mecanismos de gran complejidad, en los que las células hematopoyéticas interaccionan entre sí, con su microambiente, con factores de crecimiento y con la matriz extracelular. Estas interacciones coordinan la función de la célula y, para ello, requieren un amplio número de receptores en la superficie celular, altamente especializados, que intervienen en la adhesión celular, así como en la transmisión de señales procedentes de otras células, de los factores de crecimiento y de la matriz extracelular. El control que ejerce el microambiente en la regulación de la hematopoyesis se considera más importante para el compartimento de células madre que para el resto de células más maduras. Por otra parte, las células medulares secretan unas glucoproteínas denominadas factores de crecimiento, que son indispensables para el desarrollo de las células hematopoyéticas. Su acción puede recaer sobre la proliferación, maduración y función celular. Entre los factores de crecimiento existe un grupo denominado «factores de supervivencia» que son responsables de mantener la viabilidad y la supervivencia de las células madre. Hasta la actualidad, se han identificado más de 25 tipos de factores de crecimiento. Éstos incluyen la eritropoyetina (EPO), la trombopoyetina (TPO), los factores estimulantes de colonias (FEC) y los conocidos como interleucinas (IL), debido a que son producidos por leucocitos y su acción también recae sobre ellos. Inicialmente, se creía que alguno de estos factores ejercía una acción específica restringida a una línea celular; sin embargo, se ha podido comprobar que la mayoría actúan de forma sinérgica entre ellos. La mayoría de células de la médula ósea pertenecen a precursores mieloides y eritroides en una proporción normal de 3 a 1. Los precursores linfoides, las células plasmáticas y los monocitos, junto con los progenitores mieloides, representan el 10% de la totalidad de las células medulares. En condiciones normales, la serie eritroblástica importa el 30 a 35% de los elementos

nucleados de la médula ósea. Las células de la granulopoyesis constituyen el 60-65% de los componentes citológicos medulares. Los cambios morfológicos evolutivos se resumen en la reducción de la relación nucleocitoplasmática, la desaparición de los nucléolos, la maduración de la cromatina nuclear, la desaparición de la basofilia citoplasmática, la aparición de la granulación primaria o azurófila a partir del promielocito y, por último, en la aparición de la granulación secundaria o específica (neutrófila, eosinófila, basófila) a partir del mielocito. El sistema linfoide normal está formado por los órganos linfoides primarios o centrales y los órganos linfoides secundarios o periféricos. En el hombre adulto, la médula ósea y el timo desempeñan la función de órganos primarios. En éstos se originan los linfocitos B y T a partir de la célula madre hematopoyética pluripotente y, posteriormente, maduran sin requerir la presencia de antígenos. Los linfocitos que maduran en la médula ósea se denominan linfocitos B (B de bursa de Fabricius, órgano linfoide de las aves donde se originan los linfocitos B), y son los responsables de producir anticuerpos como respuesta al estímulo antigénico. Los que maduran en el timo se denominan linfocitos T (T de timo), y son los responsables de las respuestas inmunes producidas por las células. Los órganos linfoides secundarios engloban los ganglios linfáticos, el bazo y el tejido linfoide asociado a mucosas, piel y tubo digestivo, donde se inician las respuestas inmunes. En los órganos linfoides secundarios, los linfocitos hallan el ambiente adecuado para poder interactuar con los antígenos y las células accesorias del sistema linfoide o células presentadoras de antígeno. La hematopoyesis tiene lugar en la médula ósea, en donde una intrincada red de células estromales y sus productos, regulan cada una de las etapas que conducen a la generación de células primitivas, intermedias y maduras. Alteraciones en la hematopoyesis pueden conducir a situaciones de sobreproducción de células hematopoyéticas (como las leucemias), o a una producción deficiente de las mismas (como en la anemia aplásica). El estudio de la hematopoyesis tiene implicaciones, no solo de tipo biológico, sino en el campo de la hematología clínica y la medicina regenerativa.

DIEGO FABRICIO GONZÁLEZ MELLANES