



SANGRE Y HEMATOPOYESIS

Dra. Alejandra Sánchez Andrade

FUNCIONES DE LA SANGRE

- Transporte de:
 1. **Oxígeno** desde los pulmones a los tejidos
 2. **Dióxido de carbono** desde los tejidos hacia los pulmones.
 3. **Sustancias nutritivas** desde el intestino hacia todos los otros órganos.
 4. **Productos nitrogenados** del metabolismo hacia los riñones y el hígado.
 5. **Hormonas** hacia las dianas celulares.

Composición de la sangre

- La sangre se integra por:
 1. Plasma
 2. Elementos formes:
 - **Glóbulos rojos**
 - **Glóbulos blancos**
 - **Plaquetas**

PLASMA

- Es un líquido amarillento en el cual están suspendidos o disueltos células, plaquetas, compuestos orgánicos y electrolitos.
- Su principal componente es agua alrededor de 90% de su volumen. Las proteínas constituyen 9% y las sales inorgánicas, iones, compuestos nitrogenados, nutrientes y gases el 1%.

ELEMENTOS FORMES:

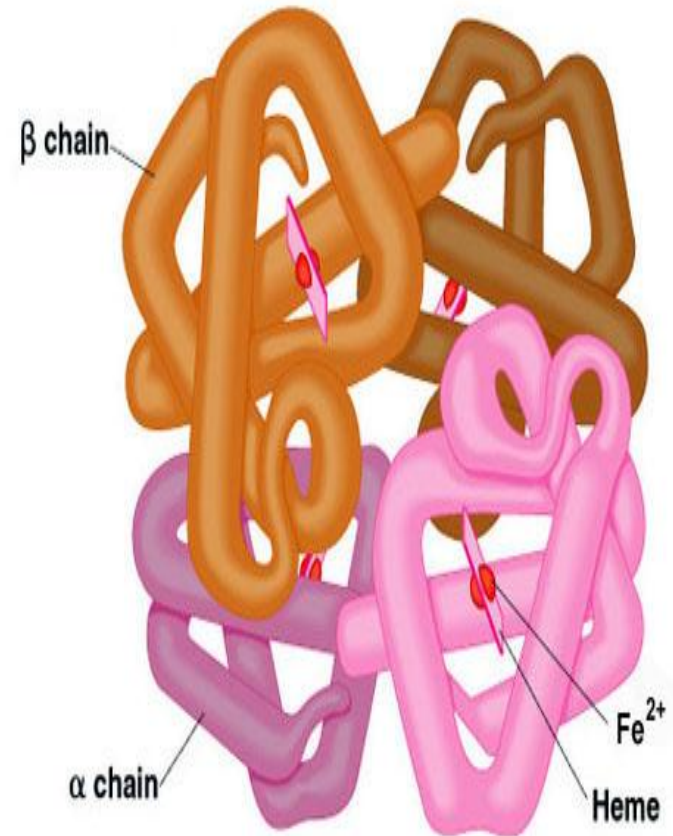
ERITROCITOS

- También llamados **hematíes o glóbulos rojos**.
- Forma: disco bicóncavo de 7.5 micrómetros de diámetro, con una periferia oscura y un centro claro.
- La **espectrina y la actina** son proteínas responsables de la forma de los eritrocitos. Esta asociación es la causa de la forma de los eritrocitos y también de su capacidad de deformarse.
- Ya maduros **carecen de núcleo y organelos**.
- Promedio de vida: **120 días**.



HEMOGLOBINA

- **Proteína grande** conformada con **cuatro cadenas polipeptídicas**, cada una de las cuales está **unida** de manera covalente a un **grupo hem**.
- Tiene dos cadenas polipeptídicas alfa y dos cadenas polipeptídicas beta.
- Se encarga del transporte de gases respiratorios, la hemoglobina que lleva O₂ se conoce como **oxihemoglobina** y la que transporta CO₂ **carbaminohemoglobina**.



LEUCOCITOS

- También llamados **glóbulos blancos**.
- Cantidad: **6,500 a 10,000** por milímetro cúbico de sangre.
- A diferencia de los eritrocitos, los leucocitos **no funcionan dentro del torrente sanguíneo**, pero lo utilizan para desplazarse.
- Cuando llegan a su destino migran entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos (**diapédesis**) , penetran en el **tejido conjuntivo y llevan a cabo su función**.

LEUCOCITOS

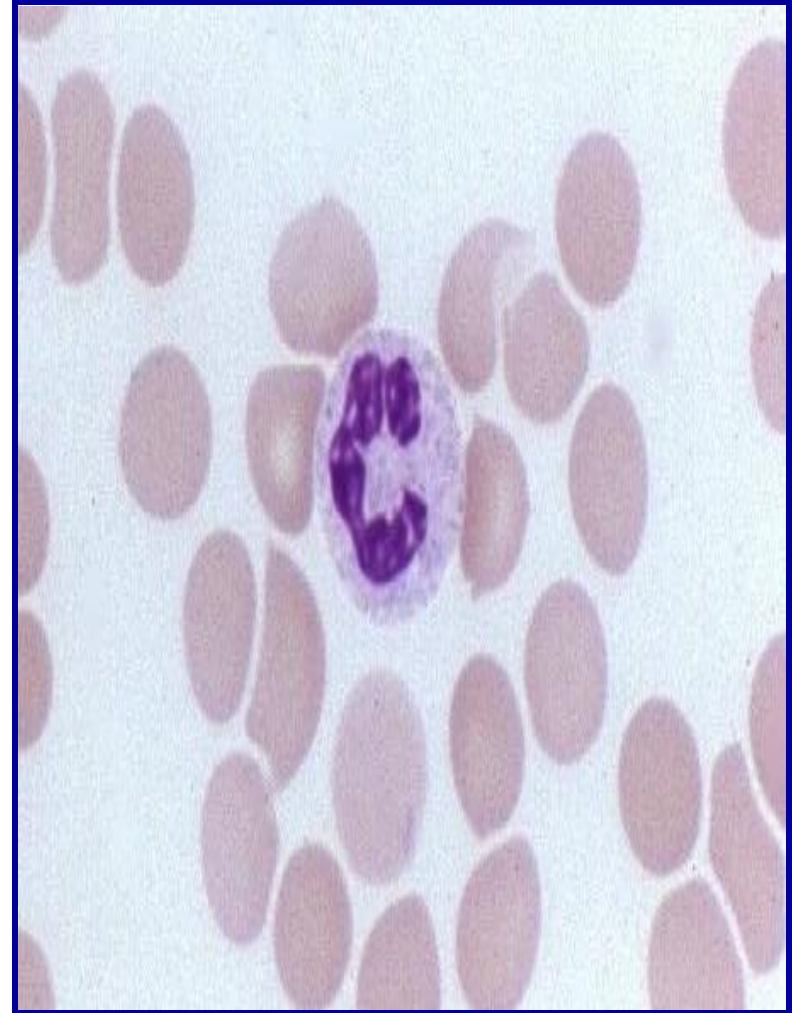
- Se clasifican en dos grupos:
 1. **Granulocitos:** tienen gránulos específicos en su citoplasma.
 2. **Agranulocitos:** carecen de gránulos específicos.
- * Tanto los granulocitos como los agranulocitos poseen gránulos inespecíficos (azurófilos), que hoy en día se sabe que son lisosomas.

LEUCOCITOS

- TIPOS DE GRANULOCITOS:
 1. **Neutrófilos (60-70%)**
 2. **Eosinófilos (4%)**
 3. **Basófilos (-1%)**
- TIPOS DE AGRANULOCITOS
 1. **Linfocitos (20-25%)**
 2. **Monocitos (3-8%)**

NEUTROFILOS

- Constituyen la **mayor parte de la población de glóbulos blancos (60-70%)**.
- Diámetro 9-12 Mm
- **Núcleo: multilobular (3 a 4 lóbulos).**
- Función: **fagocitosis y destrucción de bacterias mediante el contenido de sus diversos gránulos.**
- Gránulos:



GRÁNULOS DE LOS NEUTRÓFILOS

- Se encuentran en su citoplasma tres tipos de gránulos:
 1. **Gránulos específicos:** contienen varias enzimas y agentes farmacológicos que ayudan al neutrófilo a llevar a cabo sus funciones antimicrobianas.
 2. **Gránulos azurófilos:** son lisosomas que contienen hidrolasas ácidas, mieloperoxidasa, el agente antibacteriano lisozima, proteína bactericida, catepsina G, elastasa y colagenasa inespecífica.
 3. **Gránulos terciarios:** contienen gelatinasa y catepsina y también glucoproteínas insertadas en el plasmalema.

EOSINÓFILOS

- Constituyen **menos de 4%** de la población total de glóbulos blancos
- Son células redondas en suspensión y en frotis sanguíneos, pero pueden ser pleomorfas durante su migración a través de tejido conjuntivo.
- Su membrana celular **tiene receptores para inmunoglobulina G (IgG), IgE y complemento.**
- Diámetro: 10 a 14 micrómetros.
- Núcleo: **bilobulado**, en el que los dos lóbulos están unidos por un filamento delgado de cromatina y envoltura nuclear
- Se producen en la médula ósea y su interleucina 5 (IL-5) propicia la proliferación de sus precursores y su diferenciación en células maduras.



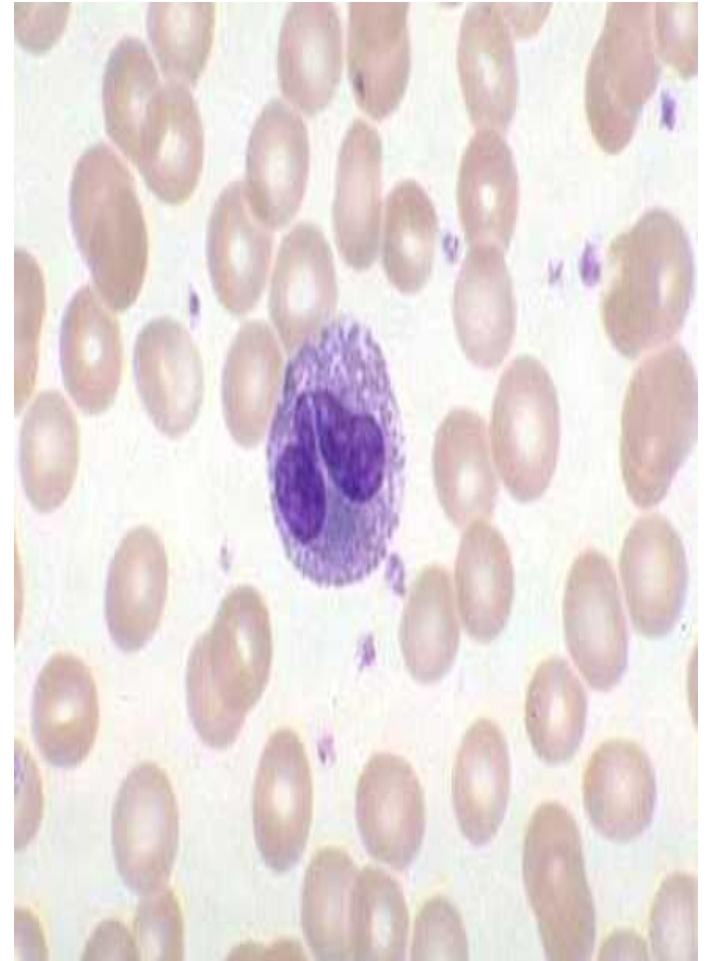
Eosinófilo en un frotis teñido con Wright. Note el núcleo bilobulado y los gránulos gruesos con tinte rojizo.

GRÁNULOS DE LOS EOSINÓFILOS

- Tienen gránulos específicos y azurófilos.
- Los específicos tienen forma oblonga y **se tiñen de color rosa profundo** con los colorantes Giemsa y Wright.
- Los gránulos específicos poseen una región externa y otra interna. La interna contiene **proteína básica mayor, proteína eosinofílica catiónica y neurotoxina derivada del eosinófilo**, las dos primeras **altamente eficaces para combatir parásitos**.
- Los gránulos azurófilos inespecíficos son lisosomas que contienen enzimas hidrolíticas que funcionan tanto en la **destrucción de gusanos parasitarios** como en la **hidrólisis de complejos de antígeno y anticuerpo**.

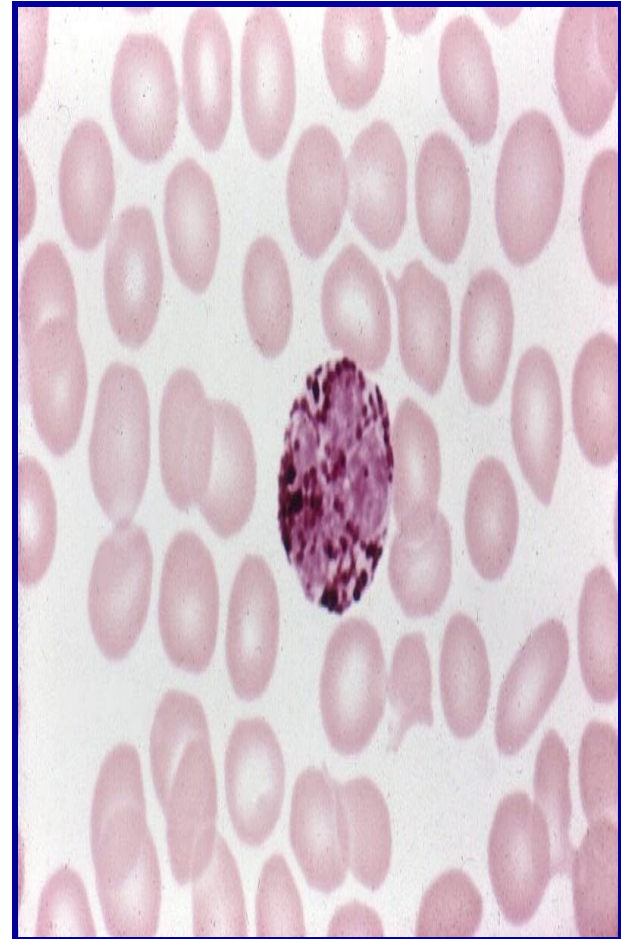
FUNCIONES DE LOS EOSINÓFILOS

- Los eosinófilos desgranulan su proteína básica mayor o proteína catiónica del eosinófilo en la superficie de los **gusanos parásitos y los destruyen** con formación de poros en sus cutículas, lo que facilita el acceso de agentes como superóxidos y peróxido de hidrógeno al interior del parásito.
- Liberan sustancias que desactivan los iniciadores farmacológicos de la reacción inflamatoria como histamina y leucotrieno C.
- Ayudan a **eliminar complejos antígeno anticuerpo**.



BASÓFILOS

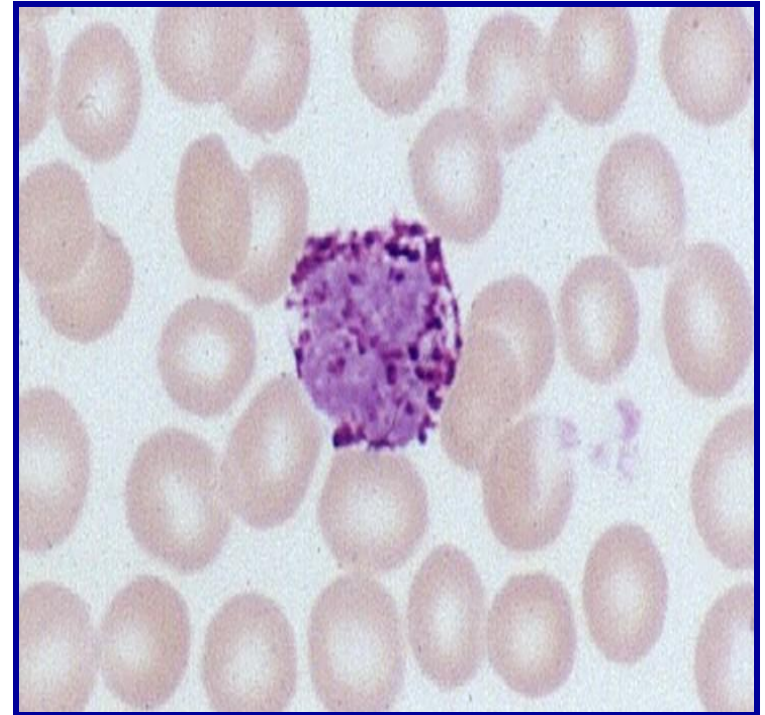
- Constituyen **menos de 1%** de la población total de leucocitos.
- Son células redondas cuando están en suspensión pero pueden ser pleomorfas durante su migración a través del tejido conjuntivo.
- Diámetro: 8 a 10 micrómetros.
- **Núcleo: en forma de S** que suele estar oculto por los **gránulos grandes específicos** que se encuentran en el citoplasma.
- Tienen varios receptores de superficie en su plasmalema, incluidos los receptores de inmunoglobulina E.



Otro tipo de leucocito con gránulos gruesos es el **basófilo**. Note que el detalle del núcleo queda cubierto por la gran cantidad de gránulos citoplásmicos

GRÁNULOS DE LOS BASÓFILOS

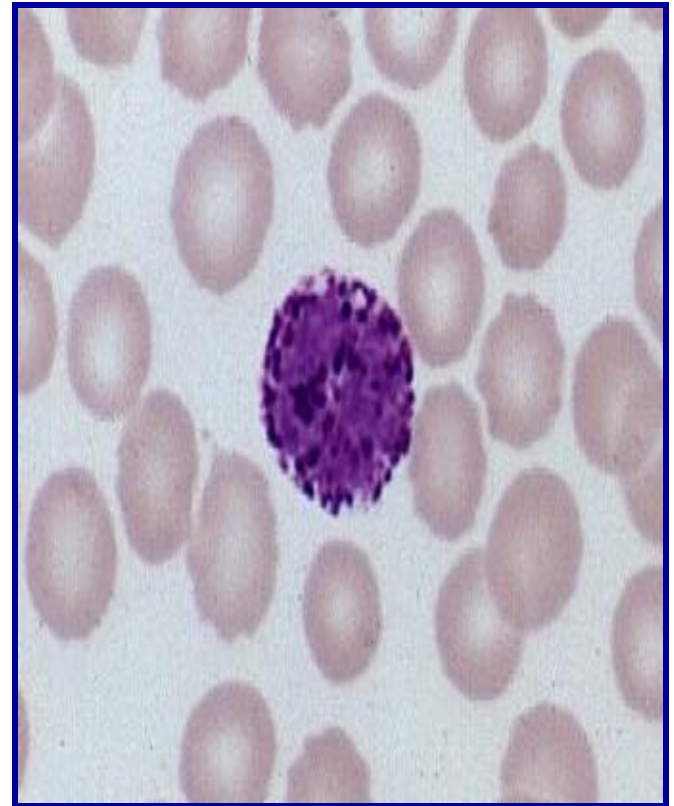
- Los basófilos poseen gránulos específicos y azurófilos.
- **Los específicos se tiñen de color azul oscuro a negro** con los colorantes Giemsa y Wright. Estos crean el perímetro “rugoso” típico del basófilo. Contienen **heparina, histamina, factor quimiotáctico de eosinófilos, factor quimiotáctico de neutrófilos, proteasas neutras, sulfato de condroitina y peroxidasa.**
- Los azurófilos inespecíficos son lisosomas que contienen enzimas similares a las de los neutrófilos.



La cantidad normal de **basófilos** en sangre es muy baja, por lo que resulta raro encontrarlos en las prácticas de laboratorio.

FUNCIONES DEL BASÓFILO

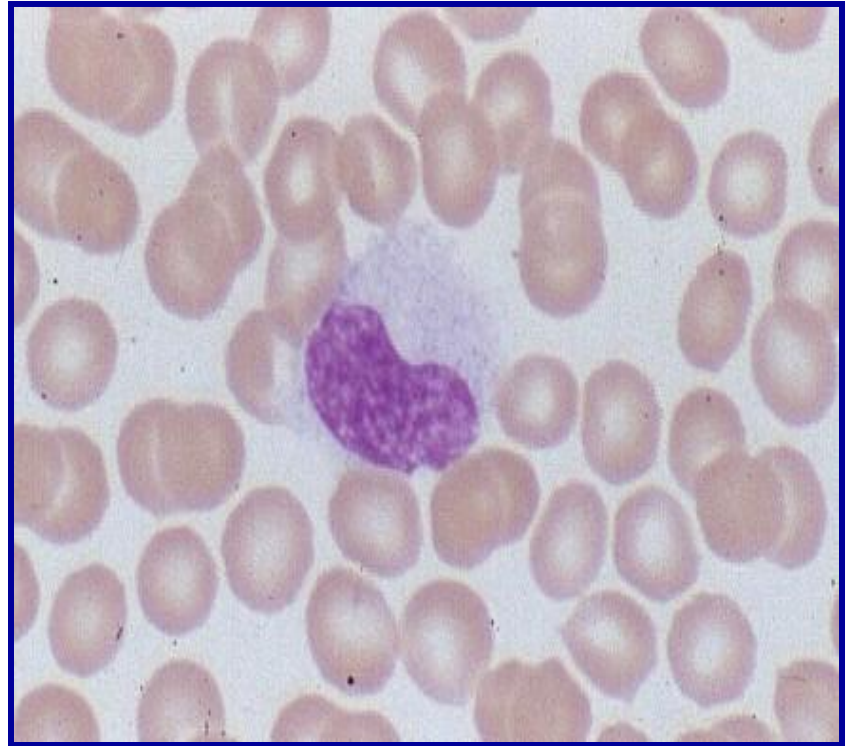
- En su superficie **tienen receptores IgE** de alta afinidad, lo que da lugar a que la célula libere el contenido de sus gránulos .
- La **liberación de histamina** causa vasodilatación, contracción del músculo liso (en el árbol bronquial) y aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos.



Leucocito **basófilo** en un frotis teñido con Wright.

MONOCITOS

- Son las **células más grandes de la sangre circulante**.
- Diámetro: 12 a 15 micrómetros.
- Constituyen **3 a 8%** de la población de leucocitos.
- **Núcleo: grande, acéntrico, en forma de riñón o hendidura.**
- Citoplasma: es gris azulado y tiene múltiples gránulos azurófilos.
- Solo permanecen en la circulación unos cuantos días, a continuación **migran** a través del endotelio de vénulas y capilares **al tejido conjuntivo en donde se diferencian en macrófagos.**



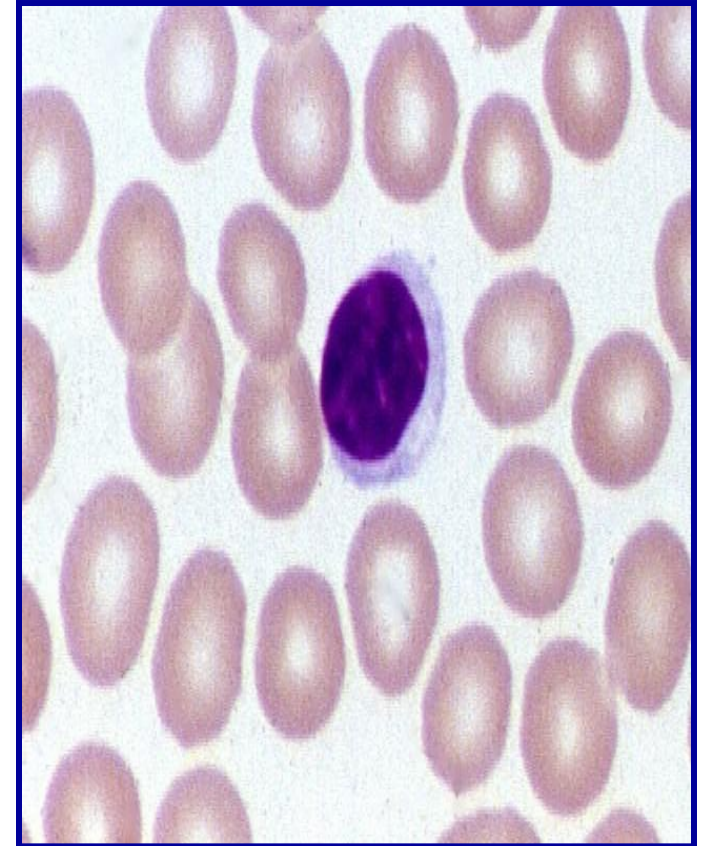
Los leucocitos más grandes son los **monocitos**. Compare su tamaño con el de los eritrocitos. Observe el abundante citoplasma y el núcleo con una hendidura característica.

FUNCIÓN DE LOS MACRÓFAGOS

- Son fagocitos ávidos, y como miembros del sistema fagocítico mononuclear, **fagocitan y destruyen células muertas y agónicas**, y también **antígenos y material particulado extraño** (como bacterias).
- La destrucción ocurren dentro de los fagosomas tanto por digestión enzimática como por la formación de superóxido, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso.
- También **producen citocinas que activan la reacción inflamatoria** y la proliferación y maduración de otras células.
- Ciertos macrófagos (conocidos como células presentadoras de antígeno) fagocitan antígenos y **presentan** sus porciones más antigénicas (**epitopos**) a los **linfocitos T**.

LINFOCITOS

- Constituyen el **20 a 25%** del total de la población circulante de leucocitos.
- Son células redondas en frotis sanguíneos pero pueden ser pleomorfas cuando migran a través del tejido conjuntivo.
- Diámetro: 8 a 10 micrómetros.
- **Núcleo: redondo** ligeramente indentado **que ocupa la mayor parte de la célula.** Posee una localización acéntrica.
- Citoplasma: se tiñe de color azul claro y contiene unos cuantos gránulos azurófilos.



Del total de leucocitos en sangre, el segundo lugar de frecuencia lo ocupan los **linfocitos**. Note el núcleo redondeado de cromatina condensada y el escaso citoplasma

LINFOCITOS

- Se subdividen en tres categorías funcionales:
 1. **Linfocitos B (células B)**
 2. **Linfocitos T (células T)**
 3. **Células nulas**

FUNCIONES DE LOS LINFOCITOS

- Carecen de funciones en el torrente sanguíneo pero en el tejido conjuntivo se encargan del **funcionamiento apropiado del sistema inmunitario**.
- Los linfocitos migran a compartimentos específicos del cuerpo para madurar y expresar marcadores de superficie y receptores específicos. Las **células B** penetran en la **médula ósea**, en tanto que las **células T** se desplazan en la corteza del **timo**.

LINFOCITOS

- Una vez que se tornan competentes en sentido inmunológico, los linfocitos sales de sus sitios respectivos de maduración, penetran en el sistema linfoide, se dividen por mitosis y forman **clonas** de células idénticas. Todos los miembros de una clona particular pueden reconocer y responder al mismo antígeno.

LINFOCITOS

- Después de la estimulación por un antígeno específico, **proliferan las células B y T** y se diferencian en dos subpoblaciones:
 1. **Células de memoria:** son parte de una clona de “memoria inmunológica” y están preparadas para responder de forma inmediata contra una exposición subsecuente a un antígeno o sustancia extraña particular.
 2. **Células efectoras:** son linfocitos con capacidad inmunitaria (eliminar antígenos) y se clasifican en **células B y T y sus subtipos**.

LINFOCITOS

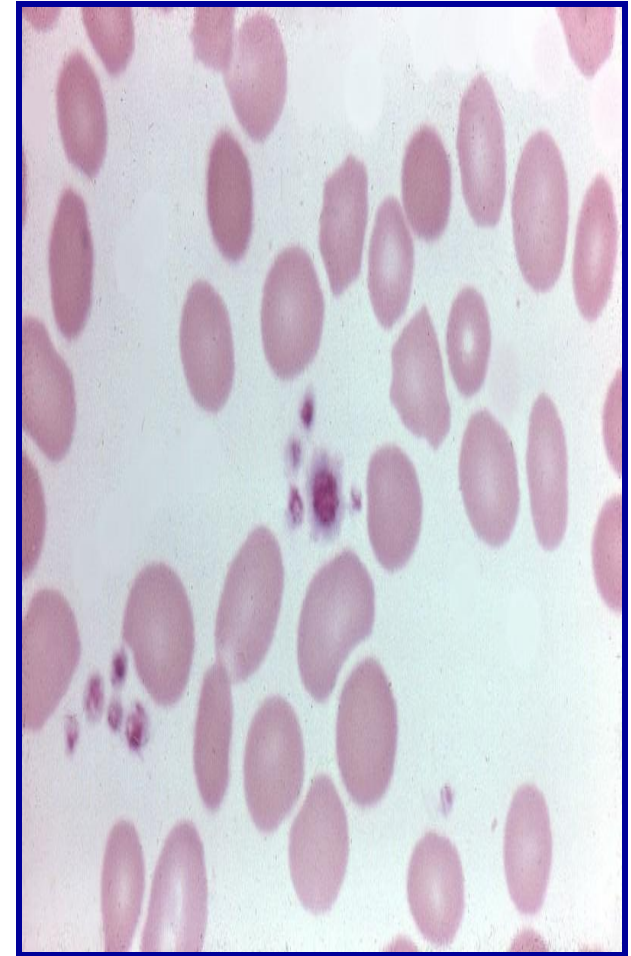
- **Células efectoras.** Se clasifican en:
 1. **Células B:** se encargan del **sistema inmunitario de medición humoral**. Se diferencian en **células plasmáticas**, encargadas de **producir anticuerpos** contra antígenos.
 2. **Células T :** se encargan del **sistema inmunitario de mediación celular**. Y se subdividen en:
 - **Células T citotóxicas (CTL, células T asesinas):** que destruyen células extrañas o alteradas por virus.
 - **Células T colaboradoras:** que inician y desarrollan reacciones inmunitarias mediante la liberación de sustancias llamadas citocinas (linfocinas).
 - **Células T reguladoras:** se encargan de la supresión de reacciones inmunitarias mediante la liberación al igual de citocinas.

CÉLULAS NULAS

- Se constituyen con dos poblaciones distintas:
 1. **Células madre circulantes:** de las que proceden todos los elementos formes de la sangre.
 2. **Células asesinas naturales (NK):** que pueden destruir a algunas células extrañas y alteradas por virus sin la influencia del timo o células T.

PLAQUETAS (TROMBOCITOS)

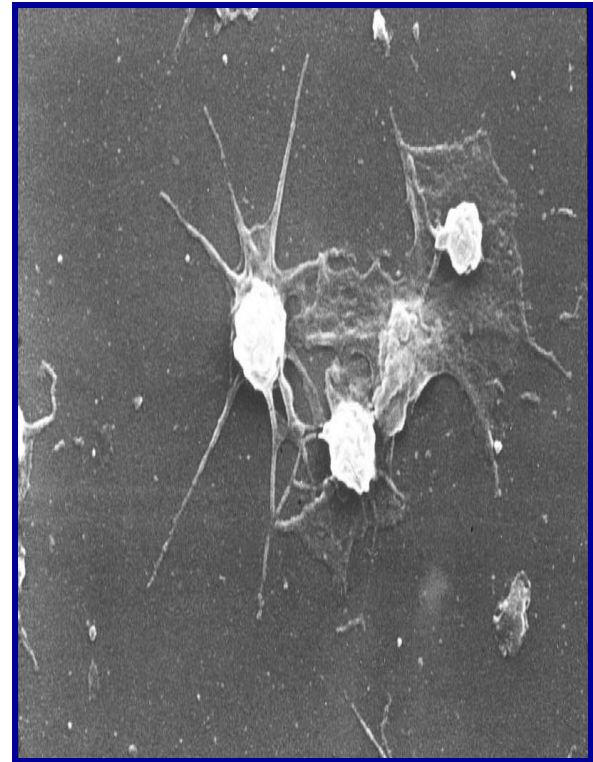
- Son **fragmentos celulares pequeños, en forma de disco y sin núcleo, derivados de megacariocitos de la médula ósea.**
- **Diámetro: 2 a 4 micrómetros.**
- En las micrografías muestran una región clara periférica, el **hialómero** y una región central más oscura, el **granulómero**.
- Tienen alrededor a 10 a 15 microtúbulos dispuestos en forma paralela entre sí, que le ayudan a las plaquetas a conservar su morfología discal.
- En el hialómero se encuentran **dos sistemas tubulares, los sistemas de abertura de superficie (conexión) y tubular denso.**
- La ultra estructura del granulómero muestra un número pequeño de mitocondrias, depósitos de glucógeno, peroxisomas y tres tipos de gránulos: **gránulos alfa, gránulos delta y gránulos lambda (lisosomas).**



Plaquetas en un frotis de sangre teñido con la técnica de Wright.

FUNCIÓN DE LAS PLAQUETAS

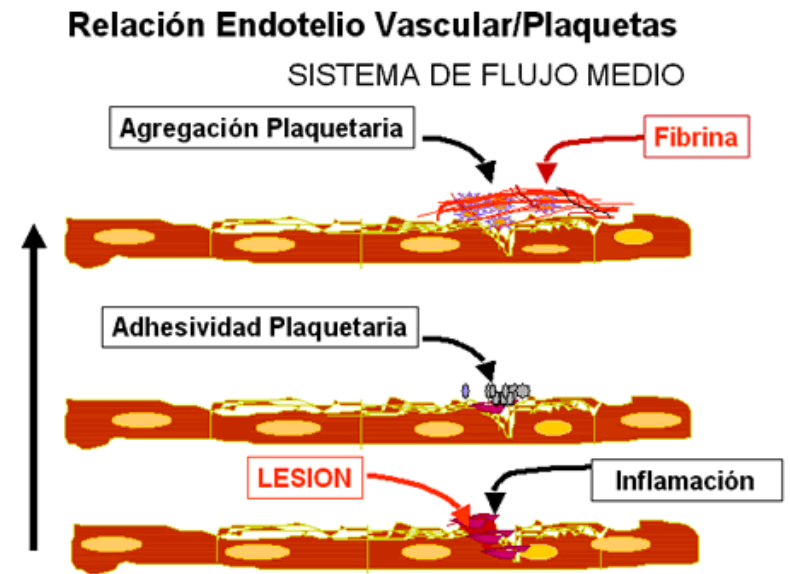
- **Limitan una hemorragia** al adherirse al recubrimiento endotelial del vaso sanguíneo en caso de lesión.
- Las plaquetas entran en contacto con la colágena subendotelial, se activan, liberan el contenido de sus gránulos, se acumulan en la región dañada de la pared del vaso (**adherencia plaquetaria**) y se adhieren unas a otras (**agregación plaquetaria**).



Las **plaquetas** en cultivo muestran una gran capacidad de adhesión a superficies lisas como se puede apreciar con el microscopio electrónico de barrido.

MECANISMOS DE AGREGACION Y ADHERENCIA PLAQUETARIA

- Las células endoteliales lesionadas liberan factor de **von Willebrand** y **tromboplastina hística** y **endotelina** (vasoconstrictor potente que reduce la pérdida de sangre).
- Las plaquetas se adhieren a la colágena subendotelial, liberan el contenido de sus gránulos y se adhieren unas a otras.
- Estos factores en conjunto se conocen como **activación plaquetaria**.



Dr. R. Altman. Centro de Trombosis de Buenos Aires

MECANISMOS DE AGREGACION Y ADHERENCIA PLAQUETARIA

- La liberación de parte de sus contenidos granulares (en especial **difosfato de adenosina (ADP)** y **trombospondina**), torna a las plaquetas “pegajosas” y **da lugar a que se adhieran las plaquetas circulantes** a las plaquetas unidas a la colágena y se desgranulen.
- El **ácido araquidónico**, formado en el plasmalema de plaquetas activadas **se convierte en tromboxano A₂**, un vasoconstrictor y **activador de plaquetas potente**.

MECANISMOS DE AGREGACION Y ADHERENCIA PLAQUETARIA

- Las plaquetas agregadas actúa como un tapón que bloquea la hemorragia. Además expresan **factor 3 plaquetario** en su plasmalema, necesario para el ensamble apropiado de factores de la coagulación (en especial de **trombina**).
- Tanto la tromboplastina hística como la tromboplastina plaquetaria actúa convirtiendo la **protombina** en **trombina**, la cual facilita la agregación plaquetaria.
- En presencia de calcio también convierte el **fibrinógeno** en **fibrina**.
- Los monómeros de fibrina que se producen forma un **retículo de coágulo** que conjunta plaquetas adicionales, eritrocitos y leucocitos en un **coágulo sanguíneo (trombo)**.

MECANISMOS DE AGREGACION Y ADHERENCIA PLAQUETARIA

- Alrededor de una hora después de formarse el coágulo los **monómeros de actina y miosina** forman filamentos delgados y gruesos , con lo cual se contrae el coágulo casi la mitad de su tamaño previo, tracciona los bordes del vaso, los acerca entre sí y minimiza la pérdida de sangre.
- Finalmente cuando se repara el vaso, las células endoteliales liberan activadores del plasminógeno que convierten el **plasminógeno** circulante en **plasmina**, la cual inicia la lisis del trombo.

HEMATOPOYESIS PRENATAL

- Antes del nacimiento, la hematopoyesis se subdivide en cuatro fases:
 1. **Mesoblástica:** se inicia dos semanas después de la concepción en el mesoderma del saco vitelino.
 2. **Hepática:** comienza alrededor de la sexta semana de gestación.
 3. **Esplénica:** se inicia durante el segundo trimestre y continúa hasta el final de la gestación.
 4. **Mieloide:** comienza al final del segundo trimestre, a medida que continúa el desarrollo la médula ósea asume un sitio cada vez mayor en la formación de células sanguíneas.

HEMATOPOYESIS POSNATAL

- Ocurre casi de manera exclusiva en la **médula ósea**.
- Aunque el hígado y el bazo no son activos en la hematopoyesis después del nacimiento, pueden formar nuevas células si así se requiere.

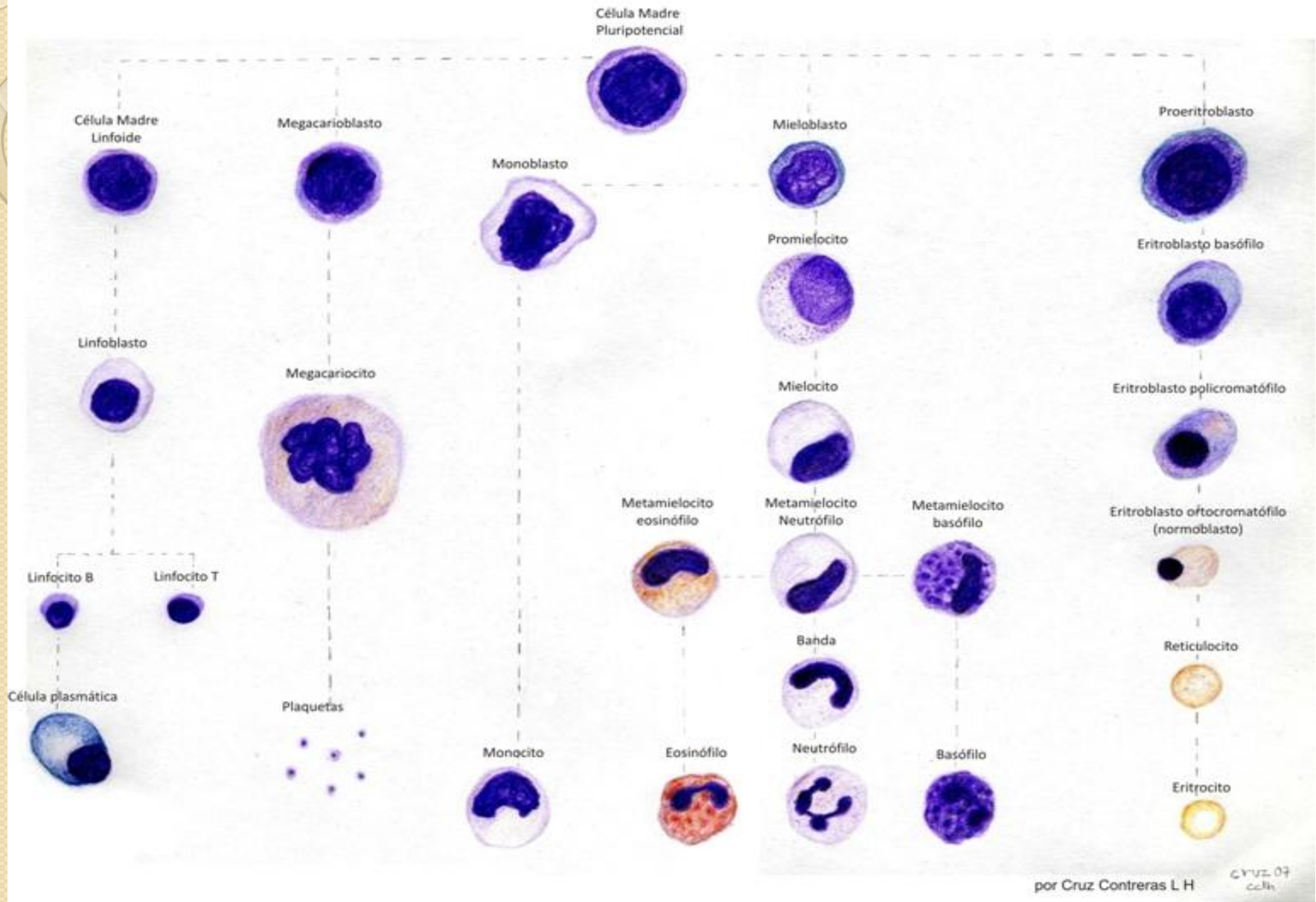
CÉLULAS MADRE, PROGENITORAS Y PRECURSORAS

- Todas las células sanguíneas provienen de las **células madre hematopoyéticas pluripotenciales (PHSC)**, que constituyen alrededor de 0.1% de la población celular nucleada de la médula ósea, por lo general son amitóticas, pero pueden experimentar episodios de división celular, lo que da origen a más PHSC y dos tipos de **células madre hematopoyéticas multipotenciales (MHSC)**:
 1. **Células formadoras de colonias de unidades de linfocitos (CFU-Ly)**: anteceden a las líneas celulares linfoides (células T y B).
 2. **Células formadoras de colonias de unidades de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos (CFU-GEMM)**: son las predecesoras de las líneas celulares mieloides (eritrocitos, granulocitos, monocitos y plaquetas).

CÉLULAS MADRE, PROGENITORAS Y PRECURSORAS

- **Células progenitoras:** son unipotenciales (forman solo una línea celular). Su actividad mitótica y diferenciación dependen de factores hematopoyéticos específicos. Tienen una capacidad de autorrenovación limitada.
- **Células precursoras:** proceden de células progenitoras y no son capaces de renovarse por sí mismas. Sufren división y diferenciación celulares y al final dan origen a una clona de células maduras

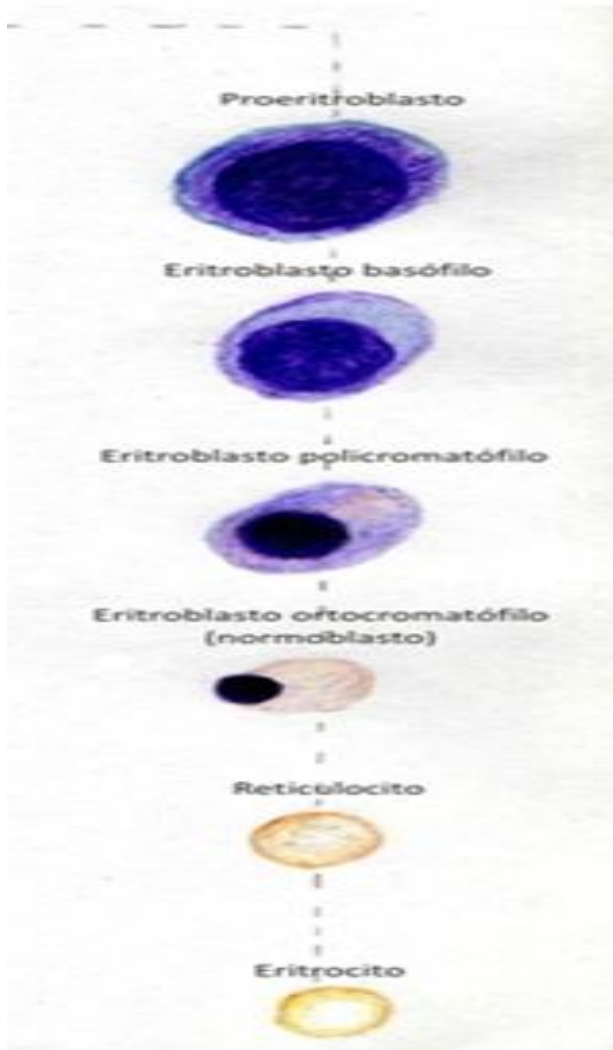
Hematopoyesis



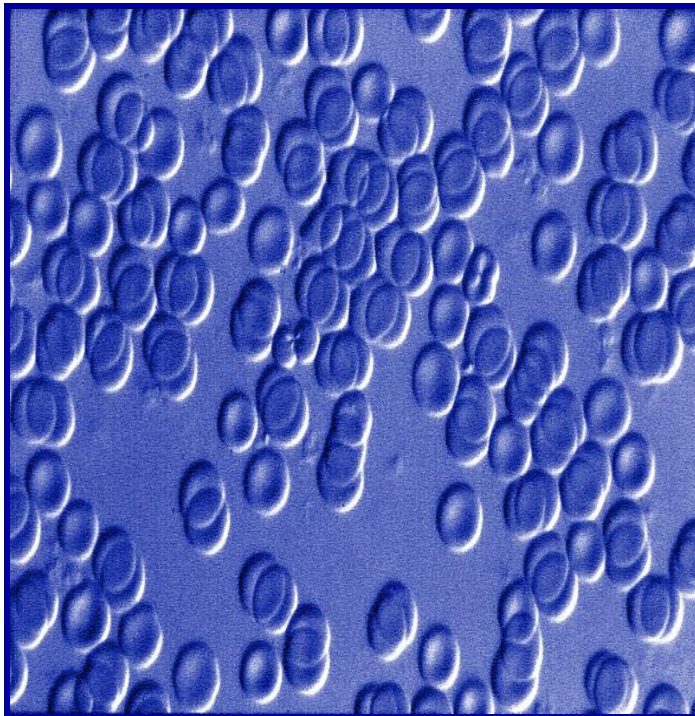
ERITROPOYESIS

- Surgen dos tipos de células progenitoras unipotenciales de la **CFU-GEMM**:
 1. **Unidades formadoras eritrocíticas explosivas (BFU-E)**
 2. **Unidades formadoras de colonias eritrocíticas (CFU-E)**
- Cuando la cantidad circulante de glóbulos rojos es baja, el riñón produce una elevada concentración de eritropoyetina que activa a las **CFU-GEMM** para que se diferencien en **BFU-E**, las cuales experimentan actividad mitótica y forman un gran número de **CFU-E**, el cual forma el **primer precursor de eritrocitos identificable: proeritoblasto**.

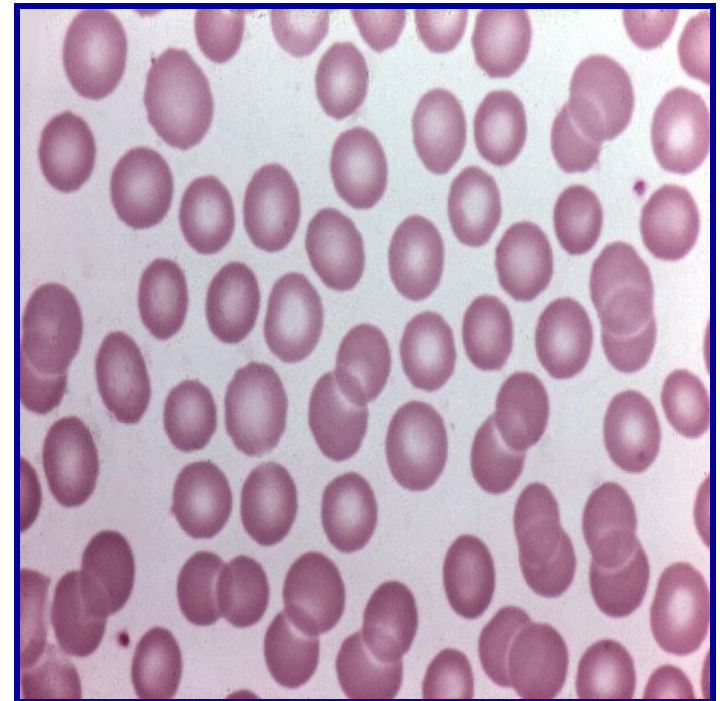
ERITROPOYESIS



- Proeritroblasto: núcleo redondo, red de cromatina: fina, mitosis. Citoplasma gris-azul agrupado en la periferia
- Eritroblasto basófilo: núcleo igual que el anterior pero la red de cromatina es más gruesa; mitosis. Citoplasma similar al anterior pero con fondo ligeramente rosado.
- Eritroblasto policromatófilo: núcleo redondo, tinción densa, red de cromatina muy densa; mitosis. Citoplasma rosa amarillento en un fondo azulado.
- Eritroblasto ortocromatófilo: núcleo pequeño, redondo, denso, excéntrico o elongado, sin mitosis. Se le puede observar expulsando el núcleo. Citoplasma rosa en un fondo azulado claro.
- Reticulocito: sin núcleo. Igual que el eritrocito maduro.
- Eritrocito: sin núcleo. Citoplasma rosa



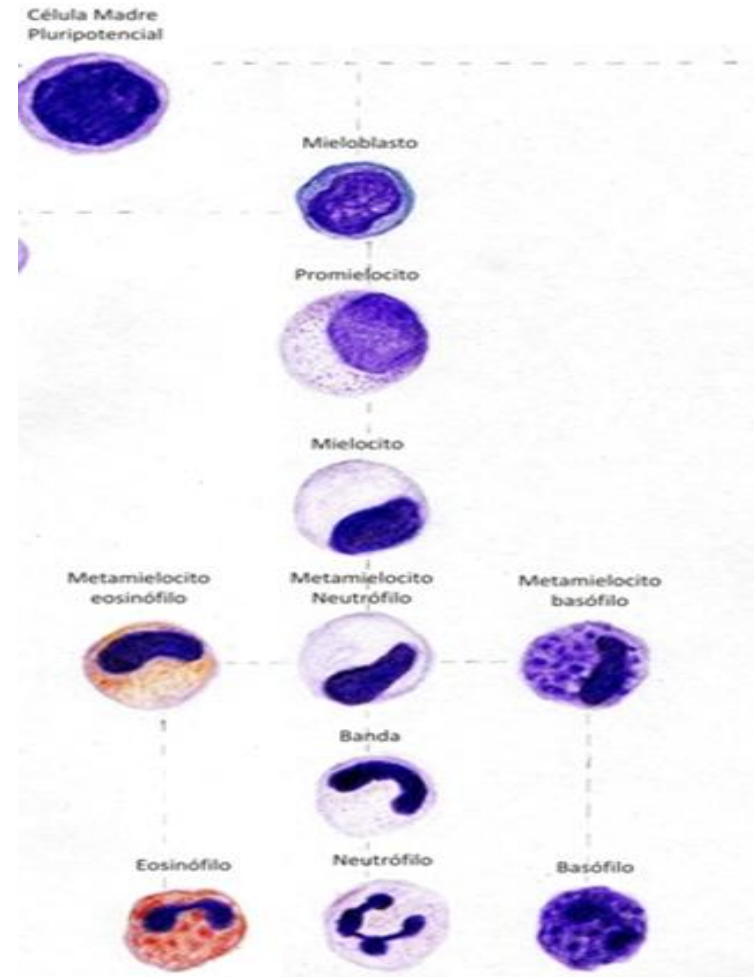
eritrocitos ortocromáticos



Este es el final de la eritropoyesis. Vemos numerosos **eritrocitos**. Sin embargo, entre todos estos, hay algunos que no son completamente maduros. Apenas acaban de expulsar su núcleo se llaman **eritrocitos ortocromáticos**

GRANULOCITOPOYESIS

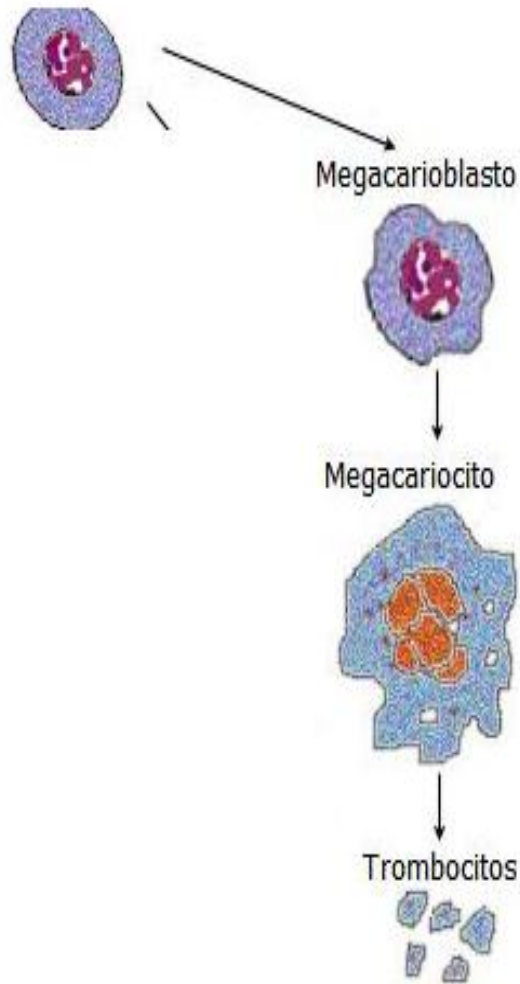
- Los tres tipos de granulocitos derivan de sus propias células madre.
- Cada una de estas células madre es un descendiente de la **célula madre pluripotencial CFU-GEMM**.
- Por consiguiente la **CFU-Eo**, del linaje de los eosinófilos, y la **CFU-Ba**, del linaje de los basófilos, sufren división celular y dan lugar a la **célula precursora o mieloblasto**.
- Los neutrófilos se originan en la célula madre bipotencial, **CFU-GM**, cuya mitosis produce dos células madre unipotenciales, **CFU-G (de la línea de los neutrófilos)** y **CFU-M (del linaje de los monocitos)**.
- Los **mieloblastos** son **precursores de los tres tipos de granulocitos**.
- Los mieloblastos se dividen por mitosis y crean **promielocitos** que a su vez, se dividen para formar **mielocitos**. Es en la etapa de mielocito cuando se encuentran gránulos específicos y pueden reconocerse las **tres líneas de granulocitos**.



MONOCITOPOYESIS

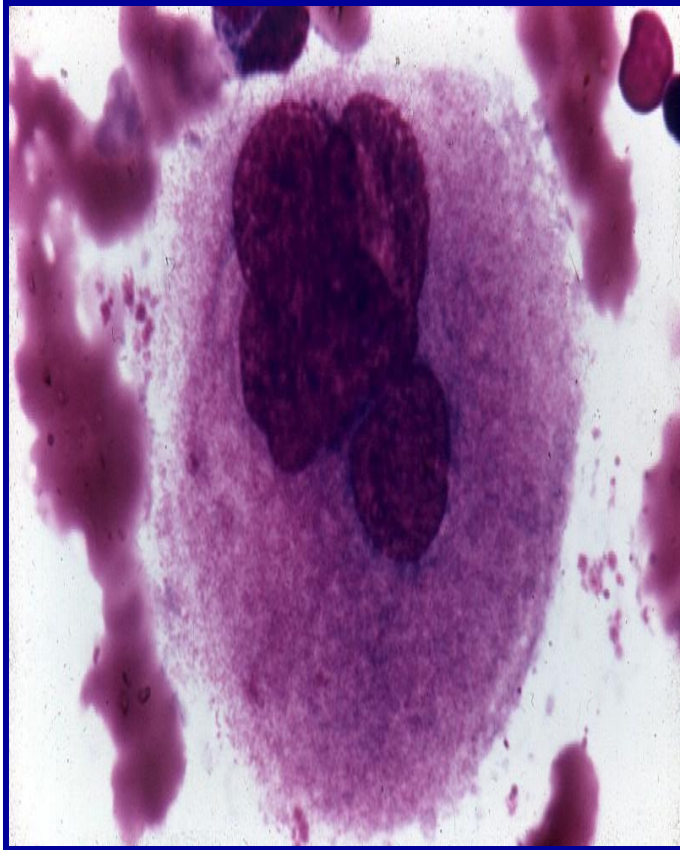
- Los monocitos comparten sus células bipotenciales con los neutrófilos.
- La **CFU-GM** sufre mitosis y da lugar a **CFU-G y CFU-M (monoblastos)**.
- La progenie de **CFU-M** son los **promonocitos**, que tienen un núcleo en forma de riñón localizado en forma acéntrica.
- En el transcurso de un día o dos , los **monocitos** recién formados penetran en espacios del tejido conjuntivo del cuerpo y **se diferencian en macrófagos**.

FORMACIÓN DE PLAQUETAS

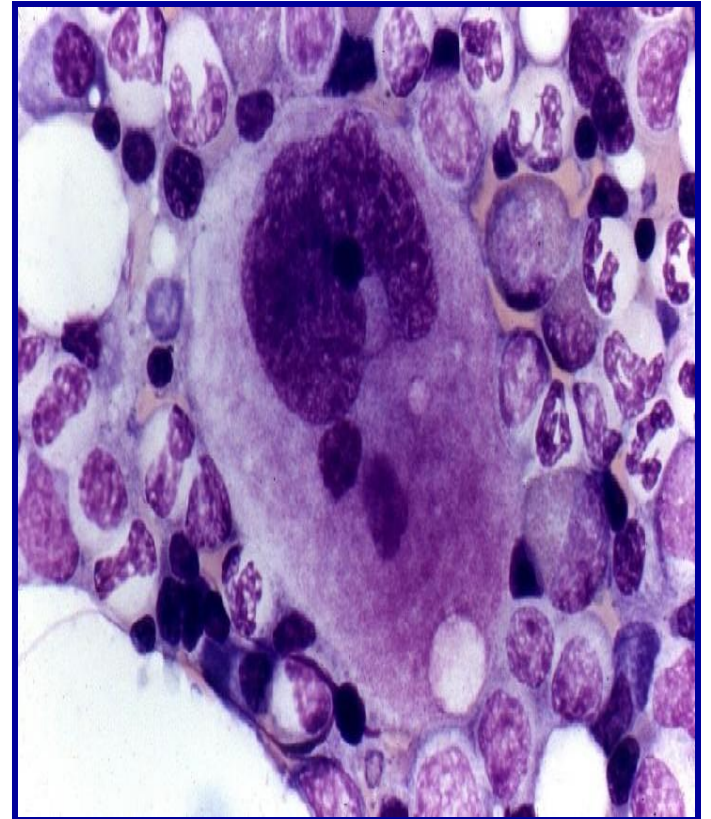


- El progenitor unipotencial de plaquetas, **CFU-Meg**, da lugar a una célula muy grande, el **megacarioblasto**, cuyo núcleo único tiene varios lóbulos.
- El **megacarioblasto** se someten a endomitosis, en la cual no se divide la célula, sino se torna más grande y el núcleo se vuelve poliploide, hasta 64N.
- Los megacarioblastos se diferencian en **megacariocitos**, que son células grandes, cada una con un núcleo lóbulo único.
- Cada megacariocito puede formar varios miles de **plaquetas (trombocitos)**.

MEGACARIOCITOS

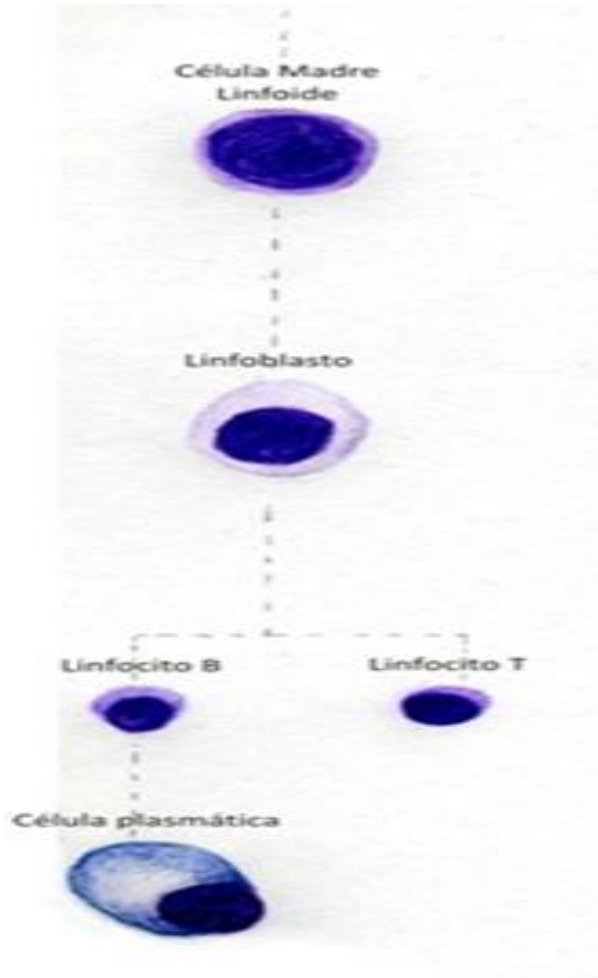


Observe que en la periferia de este gran **megacariocito** se identifican pequeños fragmentos de aspecto citoplásmico. Son las **plaquetas**

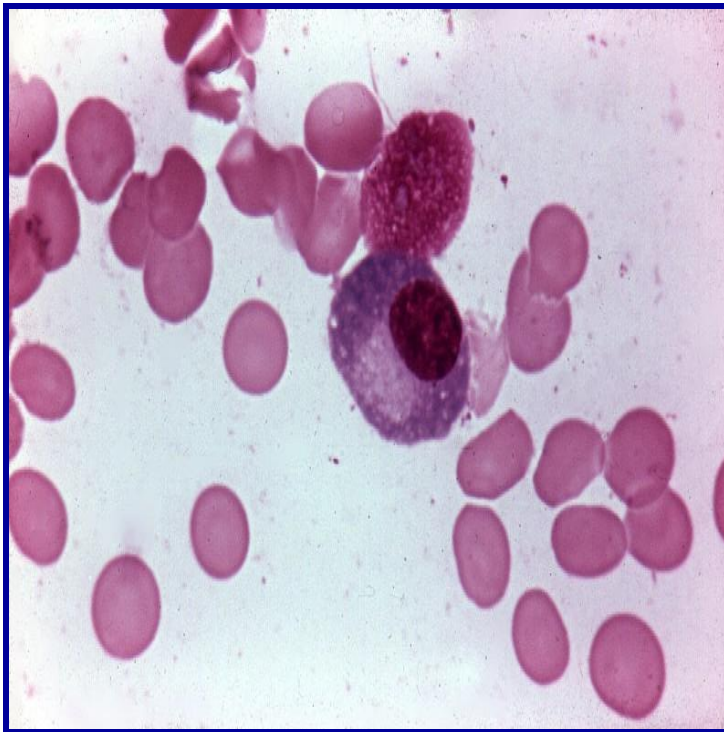


Megacariocito

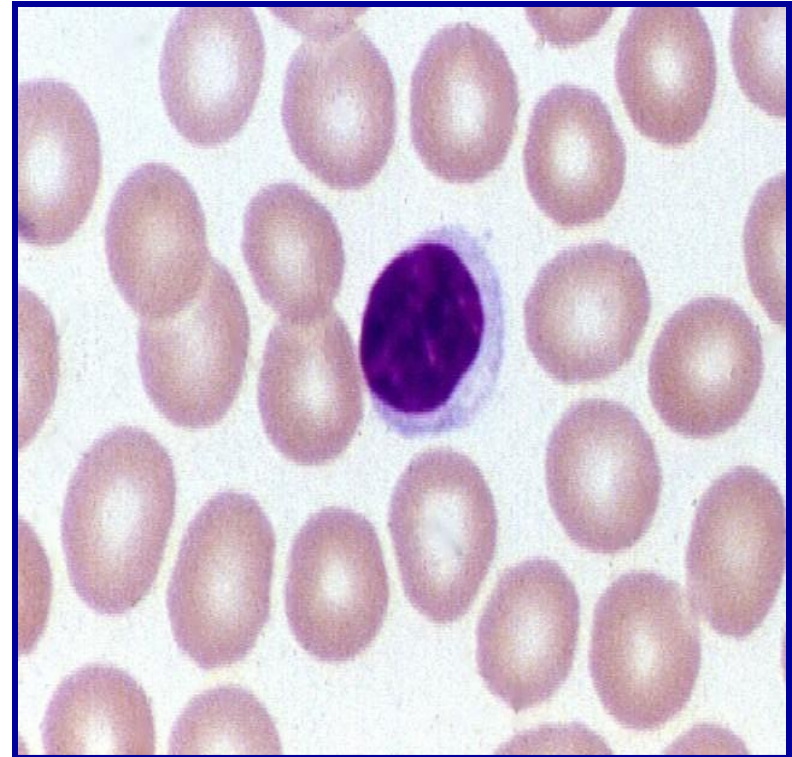
LINFOPOYESIS



- La célula madre pluripotencial **CFU-Ly** forma las dos células progenitoras uipotenciales **CFU-LyB** y **CFU-LyT**.
- **CFU-LyB** en médula ósea da origen a los **linfocitos B** con capacidad inmunitaria, que expresan marcadores de superficie específicos, incluidos los **anticuerpos**.
- **CFU-LyT** se somete a mitosis y forman **células T** con capacidad inmunitaria que se desplazan a la corteza del **timo** en donde proliferan, maduran y comienzan a expresar marcadores de superficie celular



Los frotis de médula ósea suelen mostrarnos también varias **células plasmáticas**. Note la gran imagen negativa de Golgi y el citoplasma basófilo.



Linfocito