

CAPÍTULO 9

Médula ósea y hematopoyesis

Vanesa E. Ucedo y Sergio R. Herrera Sampóns

Introducción

La **hematopoyesis** es la formación de los elementos formes de la sangre. Tiene dos etapas: una prenatal y una postnatal. Durante la etapa posnatal, la hematopoyesis ocurre principalmente en la **médula ósea** e involucra distintas poblaciones celulares y variados procesos de comunicación y adhesión celular. La médula ósea (MO) es un órgano contenido dentro de algunos huesos. En la mayoría de los mamíferos domésticos en la médula ósea ocurre la hematopoyesis desde aproximadamente la mitad de la etapa fetal y durante el resto de la vida, ya que es el sitio de residencia de **células madre hematopoyéticas pluripotentes (CmHem)**. A partir de estas células se diferencian células madre mieloides (que dan origen a los eritrocitos, plaquetas, monocitos, células dendríticas, granulocitos y mastocitos) y células madre linfoides que originan a los linfocitos. Además, la MO es un órgano linfoide primario ya que es el lugar de maduración y selección de linfocitos B en la mayoría de los mamíferos.

Células madre pluripotentes y unidades formadoras de colonias

Todas las células sanguíneas se originan a partir de una **célula madre pluripotente (CMP)**, la CMHem, que realiza mitosis en las que una de las células hijas se mantiene como CMHem (capacidad de autorenovación) y la otra comienza a diferenciarse a uno de los distintos linajes de las células sanguíneas. Existen muy pocas CMHem en la médula ósea y su índice de proliferación es bajo. Cuando se dividen, una de las células hijas comienza a diferenciarse y durante las proliferaciones sucesivas la potencialidad de las células se restringe progresivamente; al final de la serie de restricciones las células son capaces de originar un linaje único de células sanguíneas. La primera diferenciación genera la CMP linfoide o la CMP mieloide. Posteriormente la CMP linfoide origina a las células madre de linfocitos B y a las células madre de linfocitos T. En el caso de la CMP mieloide, su diferenciación origina células madre denominadas **unidades formadoras de colonias (UFC)**. Las **UFC** poseen índices de proliferación elevados y forman colonias con clones celulares que dan origen a líneas específicas (por ejemplo, las **UFC-E** forman el linaje eritroide, las **UFC-Meg** el linaje megacariocítico). Las UFC son, por lo general, uni o bipotentes.

Médula ósea

La médula ósea está constituida por tejido conectivo reticular y células hematopoyéticas. Se encuentra en los espacios existentes entre las trabéculas de algunos huesos planos, como el ilion y el esternón, y en la cavidad medular de ciertos huesos largos, como el fémur y el húmero (**Fig. 1**).

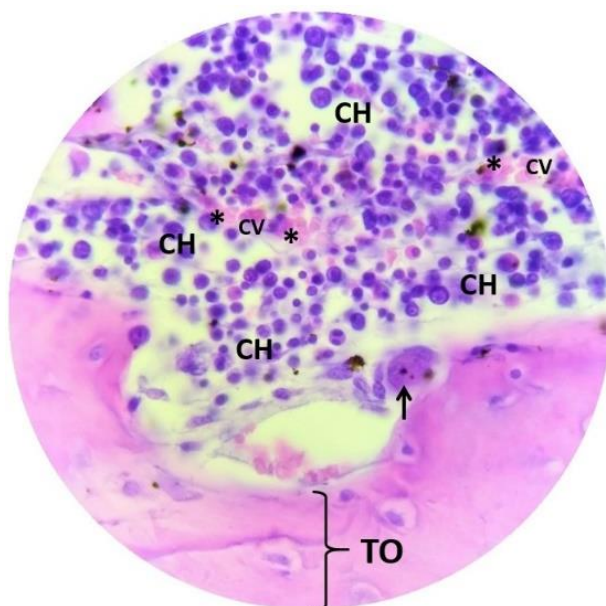


Figura 1. Microfotografía. Médula ósea roja y hueso. CH: compartimento hematopoyético; CV: compartimento vascular; TO: trabécula ósea; Asteriscos: sinusoides. Archivo de la Cátedra de Histología. FCV-UNLP. 40X. HE.

La médula ósea está dividida en dos compartimentos: un **compartimento hematopoyético** y un **compartimento vascular** (**Fig. 1 y 2**). Este órgano puede hallarse en dos estados que son estructural y funcionalmente diferentes, la MO **roja**, con actividad hematopoyética, o la MO **amarilla**; esta última posee gran cantidad de adipocitos y carece de capacidad hematopoyética. La proporción de MO roja disminuye con la edad, pero ambos tipos de MO pueden interconvertirse; por ejemplo, cuando ocurren hemorragias que generan una gran pérdida de sangre, parte de la MO amarilla se diferencia a roja. En los animales adultos la MO roja solo se mantiene en las vértebras, el esternón, las escápulas, las costillas, los huesos del cráneo, la pelvis y las diáfisis del húmero y el fémur.

Compartimento hematopoyético

Está formado por un parénquima de células hematopoyéticas (las CMHem, las UFC y las células de los distintos linajes específicos) incluidas en un estroma formado por células reticulares (células estromales), fibras reticulares, macrófagos y adipocitos. El estroma forma

estructuras columnares entre los sinusoides del compartimento vascular (**Fig. 2**). La sustancia fundamental está compuesta por proteoglicanos y glicoproteínas multiadhesivas (fibronectina y laminina, especialmente).

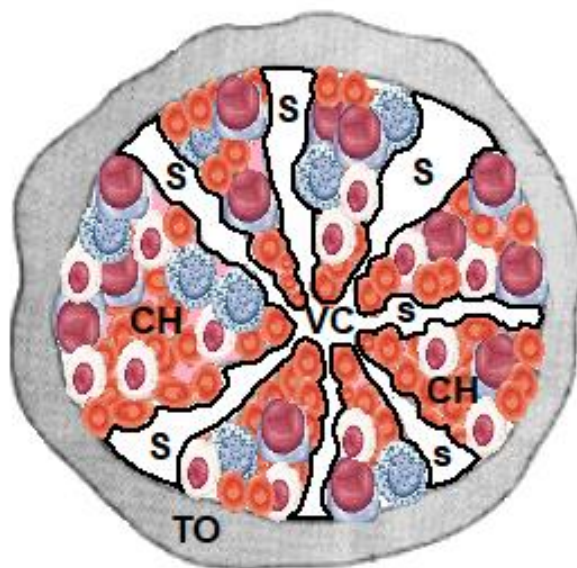


Figura 2. Esquema. Estructura de la médula ósea roja. TO: tejido óseo. CH: compartimento hematopoyético. VC+S: compartimento vascular. VC: vena central. S: sinusoides. Autora: Méd Vet Vanesa Ucedo (VU).

Compartimento vascular

Las arterias nutricias que ingresan al interior de los huesos se ramifican y originan capilares de tipo sinusoide en la MO que drenan al sistema venoso. La pared de los **sinusoides** está revestida por células endoteliales que presentan poros con diafragma y apoyan en una lámina basal discontinua. Por fuera se encuentra un tipo especial de pericitos: las **células reticulares adventicias**. Las células reticulares adventicias poseen prolongaciones que se introducen en el compartimento hematopoyético y junto con las fibras reticulares forman una red de sostén. Expresan actina de músculo liso y tienen capacidad contráctil. Además, estas células, al igual que las células reticulares del compartimento hematopoyético, pueden secretar colágeno tipo III que forma a las fibras reticulares. En ratones las células reticulares adventicias cubren aproximadamente las dos terceras partes de la longitud de los sinusoides; sin embargo, en los perros solamente rodean la cuarta parte de la superficie sinusoidal, lo que permite una mayor superficie disponible en que las células sanguíneas se liberan hacia la circulación. Las células hematopoyéticas maduras pasan a través de las uniones intercelulares del endotelio desde el compartimento hematopoyético hacia al torrente sanguíneo (**Fig. 3**). Como otros pericitos, las células reticulares adventicias son células madre que se diferencian a adipocitos cuando la MO roja se transforma en MO amarilla.

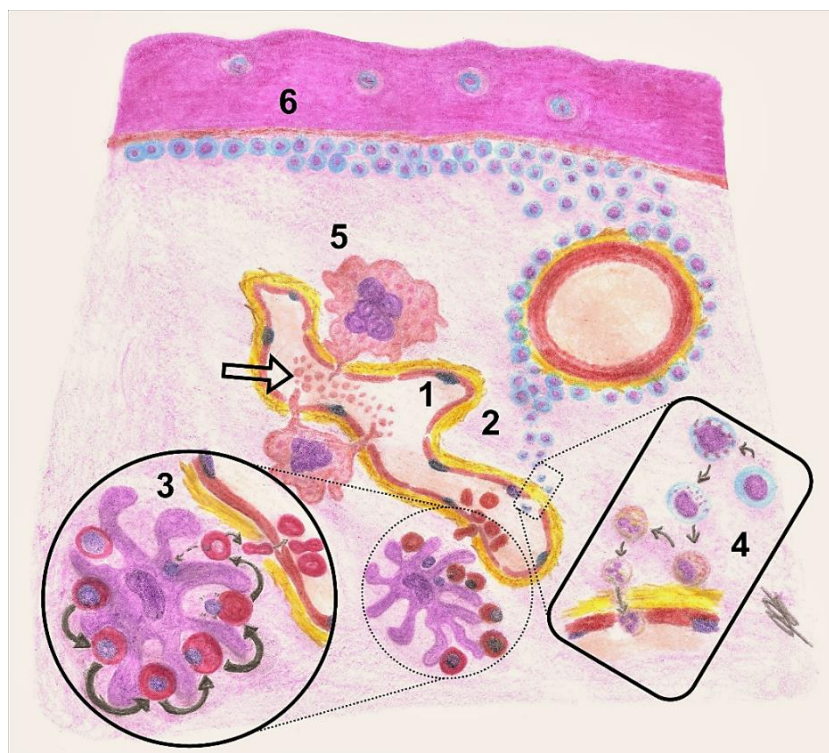


Figura 3. Esquema. Distribución de línea eritroide, granulopoyética y megacariocítica. Migración celular del compartimento hematopoyético al compartimento vascular. 1: compartimento vascular; 2: compartimento hematopoyético; 3: islote eritroide; 4: granulopoyesis; 5: megacariocito; 6: tejido óseo; flecha: plaquetas. Autor: Sergio Rafael Herrera Sampóns (SRHS).

Hematopoyesis prenatal

La hematopoyesis prenatal se divide en tres fases: **vitelina**, **hepática** y **medular**, según cuál sea la estructura u órgano que cumple el rol más importante en el proceso.

Fase vitelina

Durante el final de la gastrulación empiezan a formarse los precursores hematopoyéticos (los hemangioblastos) que dan origen tanto a los elementos formes de la sangre como a los primeros vasos sanguíneos. Los **hemangioblastos** son células pluripotenciales que se forman en el mesodermo del saco vitelino y que originan células endoteliales y hematopoyéticas; en su mayoría son precursores de eritrocitos embrionarios. Estos eritrocitos son nucleados y tienen hemoglobina embrionaria. En fases siguientes de la etapa prenatal predominará la hemoglobina fetal, que en la etapa posnatal será reemplazada por la hemoglobina denominada adulta. Los tipos de hemoglobinas que se encuentran durante la etapa prenatal tienen más afinidad por el oxígeno, lo que es importante para que ocurra el intercambio gaseoso en la placenta donde la presión parcial de oxígeno es menor que en el aire inspirado.

Posteriormente, la hematopoyesis prosigue a partir de algunas **células endoteliales** que tienen la capacidad de actuar como células madre y formar, a su vez, CMHem. Estas **células endoteliales** se ubican principalmente en una banda mesodérmica, en la región dorsal del embrión, denominada aorta-gonadal-mesonefros (AGM), aunque también en otras localizaciones como el alantoides, la placenta y la arteria umbilical. Por lo tanto, la producción pasa a ser principalmente intraembrionaria y no extraembrionaria como era previamente en el saco vitelino. Estas CMHem tienen la potencialidad de diferenciarse a los precursores de todos los linajes celulares sanguíneos; ellas migran hacia diferentes órganos: primero al hígado, al timo y al bazo y posteriormente a la MO fetal.

Fase hepática (hepatoesplénica)

El hígado funciona como órgano hematopoyético temporal en el que se forman todos los linajes sanguíneos en el feto. En el momento de máxima actividad hematopoyética hepática más del 70 % del volumen del hígado está formado por tejido hematopoyético. Posteriormente, este porcentaje disminuye ya que la MO comienza a ser activa (el hígado y la MO se superponen en la función generadora de elementos formes de la sangre). En los mamíferos cuyas crías nacen con desarrollo menos avanzado (por ejemplo, el ratón), el hígado mantiene una intensa actividad hematopoyética durante el inicio del periodo posnatal. En cambio, en las crías que nacen con un desarrollo más avanzado (por ejemplo, rumiantes), el hígado pierde su capacidad hematopoyética durante la última parte de la etapa fetal. Simultáneamente, el bazo también genera elementos formes de la sangre; pero la cantidad que produce es mucho menor a la del hígado. Algunas CMHem que llegan al bazo se diferencian a macrófagos maduros, que son los reguladores intraesplénicos de la eritropoyesis.

Las hematopoyesis hepática y esplénica son extravasculares debido a que no intervienen células endoteliales. Su participación disminuye a medida que avanza la gestación; progresivamente es reemplazada por la hematopoyesis en MO. El hígado y el bazo pueden retomar su función hematopoyética en ciertas condiciones patológicas; en algunas especies de roedores el bazo mantiene la capacidad hematopoyética durante toda la vida.

El primer paso de la diferenciación de las CMHem en el hígado y en el bazo lleva a la formación de **progenitores eritromieloides** (dan origen a eritrocitos y células mieloides) y **progenitores mielolinfoides** (dan origen a células mieloides y linfoides). Las primeras células en diferenciarse en el hígado son los **eritroblastos**. Estas células forman, posteriormente, eritrocitos anucleados.

En esta fase empiezan a diferenciarse los linfocitos. Los precursores linfoides se forman tanto en el hígado como en el bazo. Las células madre linfoides T (CMLT) forman dos tipos de colonias, el linaje NK (que permanecerá en la médula ósea y origina a las células *natural killer*) y el linaje T que circula hacia el timo (órgano en el cual se diferencian). Las células madre linfoides B (CMLB) se dirigen a la médula ósea, en la mayoría de los mamíferos.

Fase medular

En esta fase, en el interior de los huesos comienzan a diferenciarse las células reticulares secretoras de sustancias que favorecen la creación del microambiente necesario para la diferenciación de las CMHem a los diferentes linajes. En este momento, la MO pasa a ser el principal órgano hematopoyético.

Las CMHem que llegan a la MO se ubican en diferentes regiones, se forman nichos o compartimentos. Estas CMHem originan a las células madre de los distintos linajes según se localicen cerca de los vasos sanguíneos o del endostio que generan diferentes mensajes inductores. Por ejemplo, se forman islotes eritroides, constituidos por un macrófago central rodeado por precursores eritroides (**Fig. 3**) que se ubican cercanos al sinusoide. En la mayoría de los mamíferos euterios, la MO es el órgano hematopoyético principal en los últimos meses de la etapa fetal y en la vida posnatal.

Hematopoyesis posnatal

La cantidad de CMHem dentro de la médula ósea es baja, en relación con los otros tipos celulares nucleados que allí se encuentran, y muchas de ellas se mantienen en la etapa G0 del ciclo celular, sin realizar mitosis. Las CMHem al dividirse pueden generar nuevas células madre (con capacidad de autorrenovación) y también formar células que se diferencian a dos linajes: **células madre linfoides o progenitoras linfoides (CML o PL)** y **UFC-GEMM (unidad formadora de colonias granulocítica, eritroide, monocítica, megacariocítica)** (**Fig. 4**). Estas dos poblaciones celulares son pluripotentes, pero no tienen capacidad para autorrenovarse.

Las **células madre linfoides (CML)** proliferan y originan células madre unipotentes específicas de línea CMLT y CMLB. Las CMLT circulan por la sangre desde la médula ósea hasta el timo, donde se diferencian a células pro-T, luego pre-T (que no se distinguen morfológicamente) por último maduran y se convierten en **linfocitos T**. Las CMLB permanecen en la médula ósea en la mayoría de los animales domésticos (en rumiantes se trasladan a las placas de Peyer) mientras que en las aves se dirigen hacia un órgano exclusivo de este grupo de animales denominado bolsa de Fabricio, donde tiene lugar la maduración de los linfocitos B. Estos linfocitos B se pueden diferenciar a células plasmáticas productoras de anticuerpos.

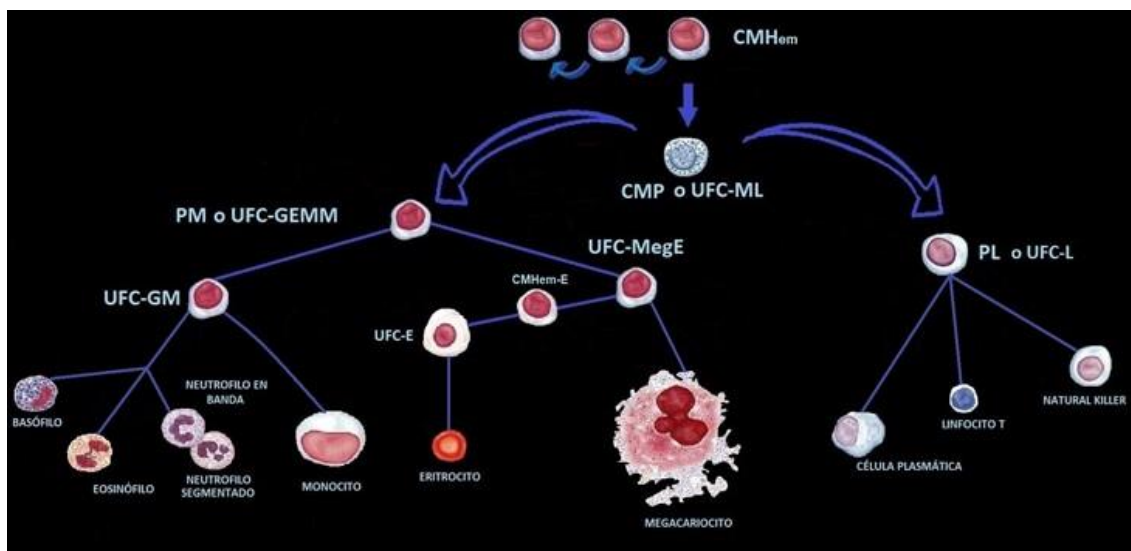


Figura 4. Esquema. Origen y diferenciación de cada linaje a partir de la CMHem (linaje mieloide a la izquierda, linaje linfóide a la derecha). CMHem: célula madre hematopoyética; CMP: célula madre pluripotencial; UFC-ML: unidad formadora de colonias mielolinfoides; PM: progenitora mieloide; PL: progenitora linfóide, UFC-MegE: unidad formadora de colonias megacariocítica-eritroide; CMHem-E: célula madre hematopoyética eritroide; UFC-E: unidad formadora de colonia eritroide. Autora: VU.

Las **UFC-GEMM** se caracterizan por su capacidad para originar colonias de todas las células mieloides. De estas células derivan dos tipos de células madre, las **células madre megacariocítica-eritroide (UFC-MegE)** y **células madre granulocítica-monocítica (UFC-GM)**. La UFC-MegE da origen a los linajes megacariocítico y eritroide (**Fig. 4**). Por otro lado, la **UFC-GM** origina **UFC de granulocítica y UFC monocítica**. Las UFC de granulocitos, forman tres colonias diferentes que dan origen a los mieloblastos basófilos, eosinófilos y neutrófilos; la UFC monocítica es unipotente y origina a los monoblastos (precursores de los monocitos).

Regulación de la hematopoyesis

Las citocinas y factores de crecimiento inducen respuestas en diferentes líneas y estadios de diferenciación. Estas citocinas son secretadas por distintas poblaciones celulares que incluyen a las células reticulares del compartimento vascular, las células reticulares adventicias, las células endoteliales, los osteoblastos y las células del endostio. Algunas actúan estimulando y otras inhibiendo la proliferación o la diferenciación en los diferentes estadios de las células hematopoyéticas. A continuación, se presenta una tabla con los principales factores de crecimiento y las citocinas que regulan la hematopoyesis.

Tabla. Regulación molecular de la hematopoyesis (en azul, primeras seis filas, estimulantes; en rojo, últimas dos filas, inhibidores)

Citocinas/factores de crecimiento	Actividad principal
CSF-1 O M-CSF (Factor estimulante de colonias 1 o de macrófagos)	Estimula la producción y diferenciación de los monocitos.
G-CSF (Factor estimulante de granulocitos)	Estimula la producción y diferenciación de los granulocitos. Coestimula los progenitores inmaduros junto con otras citocinas.
GM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos)	Estimula a UFC-GM y la diferenciación de monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos.
EPO (Eritropoyetina)	Estimula la producción de eritrocitos.
TPO (Trombopoyetina)	Regulador principal de proliferación y diferenciación de los megacariocitos. Coestimula a las células madre pluripotenciales. Promueve la eritropoyesis de forma sinérgica con la eritropoyetina.
IL3 (Interleucina 3)	Estimula a la serie mieloide y también a la CMP.
TGF β (Factor de crecimiento transformante β)	Inhiben a los progenitores inmaduros pluripotenciales, pero estimulan a los maduros.
TNF α (Factor de necrosis tumoral α)	

Eritropoyesis

La formación de los eritrocitos se inicia en la médula ósea con un progenitor común con los leucocitos y plaquetas, la UFC-GEMM. Esta célula pluripotencial se diferencia a CMHem-E (célula madre hematopoyética eritroide) que es unipotente, específica de este linaje. Luego esta célula se diferencia a UFC-E, a partir de la cual, mediante proliferación y diferenciación, se forman los **proeritroblastos** (Fig. 5 y 6).

Mientras ocurre el proceso de diferenciación eritroide disminuye el tamaño de las células y su núcleo; este último se expulsa al final del proceso. Simultáneamente, disminuye la cantidad de ribosomas, pero se mantiene la hemoglobina sintetizada previamente y como consecuencia el eritrocito maduro es acidófilo.

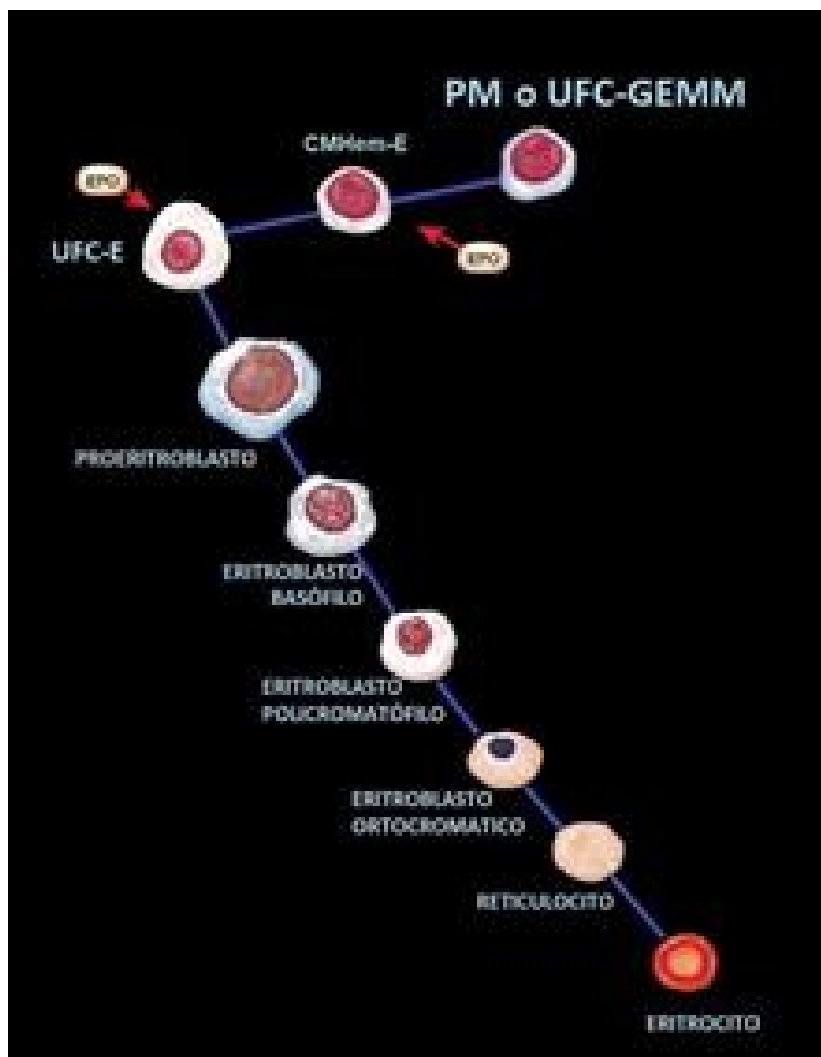


Figura 5. Esquema. Eritropoyesis. UFC-GEMM: unidad formadora de colonias granulocítica-eritroide- monocítica- megacariocítica; CMHem-E: célula madre hematopoyética eritroide; EPO: eritropoyetina. Autora: VU.

A medida que las células se diferencian, cambian sus propiedades tintoriales y, como consecuencia, se le otorgan distintos nombres. Los **proeritroblastos** son células grandes y ovaladas (miden entre 20 a 25 μm) su núcleo es grande, central y con uno o dos nucléolos. El citoplasma es moderadamente basófilo. Después de una división mitótica, se diferencian a **eritroblastos basófilos** que son células más pequeñas (16-18 μm) y con un núcleo de menor tamaño y más denso, sin nucléolo evidente (**Fig. 5 y 6**). El citoplasma es intensamente basófilo excepto en un área pálida donde se encuentra el complejo de Golgi (**Fig. 6**). Las siguientes células que resultan del proceso de diferenciación son los **eritroblastos policromatófilos** (**Fig. 5 y 6**). Son más pequeños (12-15 μm) y en su citoplasma se observan áreas basófilas y otras acidófilas (policromatofilia) por la presencia de abundante cantidad de polirribosomas, que generan basofilia, y el depósito de hemoglobina, causa de la acidofilia. El tamaño del núcleo disminuye y este ocupa, aproximadamente, la mitad del volumen celular. Se dividen y diferencian a **eritroblastos ortocromáticos** o **normoblastos** (10-15 μm) con citoplasma acidófilo, núcleo pequeño, picnótico y excéntrico, (**Fig. 5 y 6**). Este núcleo se expulsa rodeado por un halo de citoplasma y es fagocitado

por el macrófago que se encuentra en el islote eritroide (**Fig. 3**). El proceso de condensación nuclear es diferente tanto al que ocurre en la mitosis como al que se desencadena en la apoptosis. Sin embargo, incluye cambios en las proteínas lámina y en las histonas como los descritos durante la mitosis y activación de la enzima caspasa 3 como en la apoptosis. Las siguientes células de la serie eritroide que se originan son los reticulocitos, son eritrocitos inmaduros, que presentan algunos ribosomas y mitocondrias en su citoplasma (**Fig. 7**). Los reticulocitos se liberan a la circulación y maduran en 24-48 h (al finalizar la síntesis de hemoglobina), es decir, se convierten en **eritrocitos**. Existe una reserva de reticulocitos permanente en la médula ósea, que son liberados en caso de que se produzca una gran pérdida de eritrocitos como ocurre durante hemorragias agudas (pérdidas masivas y rápidas de sangre por pérdida de la integridad de la pared de los vasos sanguíneos).

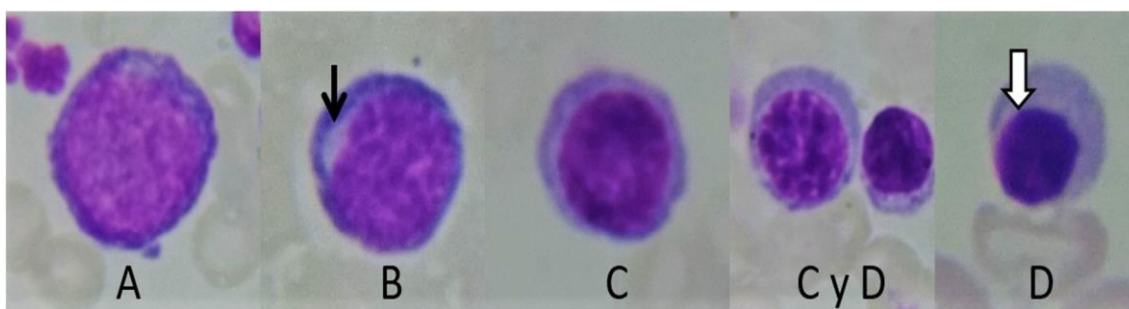


Figura 6. Microfotografías. Médula ósea (frotis). Células de la línea eritroide. A: proeritroblasto; B: eritroblasto basófilo; flecha delgada: zona del complejo de Golgi; C: eritroblasto policromatófilo; D: eritroblasto ortocromático; flecha gruesa núcleo picnótico. Metanol – Giemsa. 100x. Autora: VU.

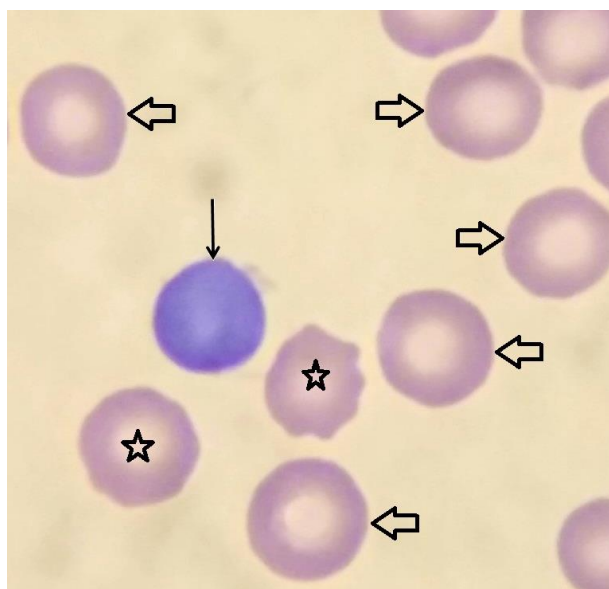


Figura 7. Microfotografía. Frotis sanguíneo. Flechas gruesas: eritrocitos maduros; flecha delgada: reticulocito; estrellas: crenocitos. May Grünwald-Giemsa (MG-G), Objetivo de 100X y ocular 16X. Autor: SRHS.

Leucopoyesis

La leucopoyesis es el proceso general de formación de los leucocitos. Incluye a la **granulopoyesis** y la **agranulopoyesis**. El primer término se refiere a la producción de granulocitos, mientras que el segundo, a la generación de los agranulocitos.

Granulopoyesis

Las UFC-GM dan origen a todas las células de la línea granulocítica (neutrófilos, eosinófilos y basófilos). Según el orden de diferenciación creciente, las tres primeras células de este proceso son el **mieloblasto**, el **promielocito** (ambas con alta actividad mitótica) y el **mielocito** (con actividad mitótica baja). Las etapas por las que pasan estas células hasta cada uno de los granulocitos maduros son similares (**Fig. 8**). A lo largo de su diferenciación, las células son cada vez más pequeñas y su núcleo más denso y proporcionalmente más grande. Cada mielocito madura y se diferencia a **metamielocito**, una célula que no posee capacidad proliferativa. Este último se diferencia a **célula en banda** y por último a **granulocito maduro** (**Fig. 8**).

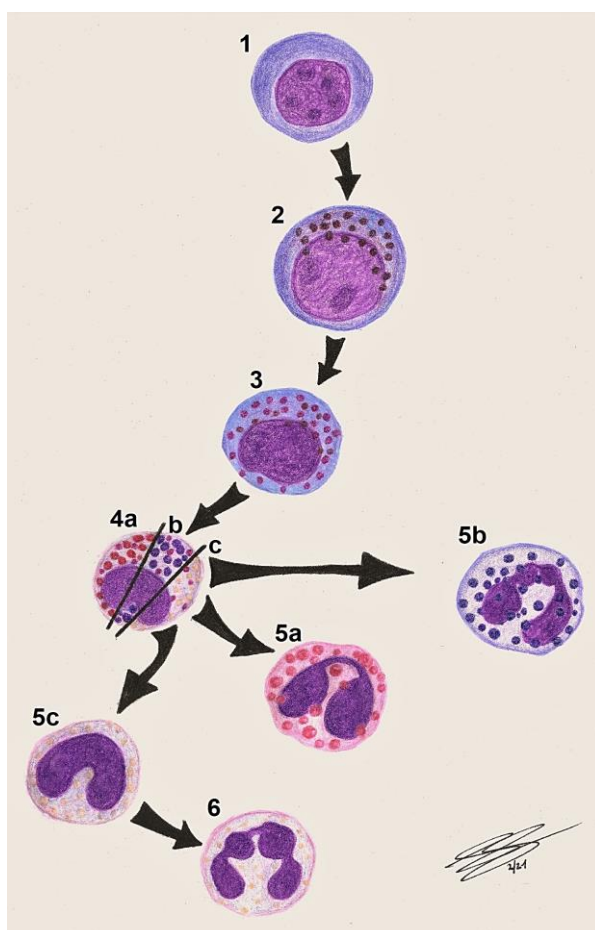


Figura 8. Esquema. Granulopoyesis. 1: mieloblasto; 2: promielocito; 3: mielocito; 4a: metamielocito eosinófilo; 4b: metamielocito basófilo; 4c: metamielocito neutrófilo; 5a: eosinófilo maduro; 5b: basófilo maduro; 5c: neutrófilo en banda; 6: neutrófilo segmentado. Autor: SRHS.

Los **mieloblastos** poseen un núcleo grande, laxo con tres a cinco nucléolos. Su citoplasma es intensamente basófilo y carecen de gránulos citoplasmáticos (**Fig. 9**). Los **promielocitos** son un poco más grandes, su núcleo es grande, esférico y excéntrico. Su citoplasma es basófilo con regiones eosinófilas, donde se encuentran los gránulos primarios. Los **mielocitos** son más pequeños que los mieloblastos (**Fig. 9**). Presentan un núcleo más o menos esférico, sin nucléolo evidente. El núcleo adquiere una invaginación más profunda con cada división celular. El citoplasma presenta una basofilia leve. Los **metamielocitos** son las primeras células que pueden distinguirse en frotis o en cortes coloreado, por la gran abundancia de gránulos específicos (**Fig. 8**). El citoplasma, levemente acidófilo, se carga de gránulos que se tiñen débilmente (neutrófilos) o tienen afinidad por colorantes ácidos (eosinófilos) o básicos (basófilos) (**Fig. 9**). El núcleo se hace arriñonado.

Las células **en banda** al principio de su diferenciación poseen un núcleo elongado con aspecto de herradura de caballo (**Fig. 9**). Luego, el núcleo adquiere lóbulos. Se consideran **neutrófilos maduros** cuando se forman tres a cinco lóbulos (neutrófilo segmentado). Los **eosinófilos maduros** son bilobulados y los **basófilos maduros** también pueden serlo, razón por la cual el estadio en banda es difícil de reconocer en estos dos tipos de leucocitos. Una vez que los granulocitos terminan su maduración en la médula ósea, pasan del compartimiento hematopoyético hacia el vascular y de ahí al torrente sanguíneo. Éstos, en su mayoría **neutrófilos segmentados**, se distribuyen en dos sitios que conforman reservas (**Fig. 9**). La reserva marginal de granulocitos reviste las paredes de capilares y vénulas, mientras que la reserva circulante está localizada centralmente y circula libremente en los vasos sanguíneos. Ambas reservas contienen aproximadamente la misma cantidad de células; sin embargo, como puede haber intercambio entre ambas, las reservas pueden ser desiguales. Los granulocitos permanecen en el torrente sanguíneo por un breve período (12-24 h), desde donde migran hacia el tejido conectivo, localización en que desarrollan sus funciones específicas durante un periodo que va desde unas pocas horas hasta dos semanas.

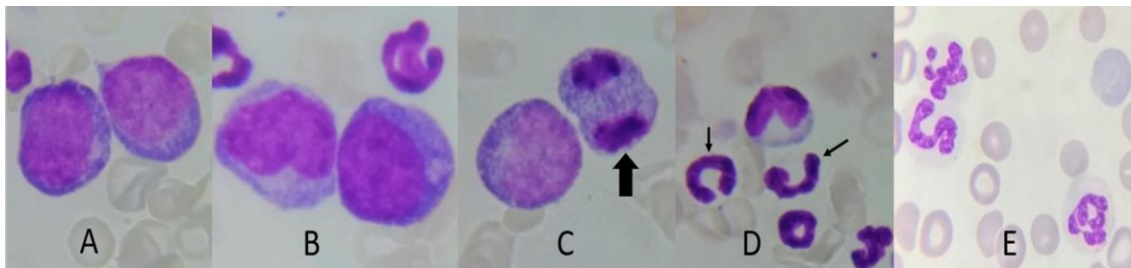


Figura 9 Microfotografías. Médula ósea (A, B, C y D) y sangre (E). Frotis. A: mieloblastos. B. Izquierda: mielocito neutrófilo; derecha: mieloblasto. C: mielocitos neutrófilos; flecha gruesa: célula en mitosis. D. Arriba: metamielocito neutrófilo; flechas delgadas: neutrófilos en banda. E: neutrófilos segmentados. A, B, C y D: metanol-Giemsa y E: MG-G. 100X. A-D: VU; E: SRHS (ver ref.).

Agranulopoyesis

Monocitopoyesis

Los monocitos, a pesar de ser agranulocitos, tienen un origen en común con los granulocitos a partir de la UFC-GM (**Fig. 10**). Una parte de la descendencia de esta célula se diferencia a UFC-M, de la que derivan los **monoblastos**. Estos son muy similares a los mieloblastos; poseen citoplasma basófilo, con un núcleo grande con uno o dos nucléolos. Luego de sucesivas mitosis se diferencian a **promonocitos** (de gran potencial proliferativo). Éstos son un poco más pequeños y contienen un núcleo con una pequeña indentación y cromatina laxa. Su citoplasma es basófilo debido a la presencia de polirribosomas y contiene gránulos inespecíficos. La serie culmina con los **monocitos maduros**, que poseen capacidad fagocítica. Estos migran desde el torrente sanguíneo al tejido conectivo y se diferencian a **macrófagos** que, a diferencia de los granulocitos, pueden proliferar en el tejido conectivo.

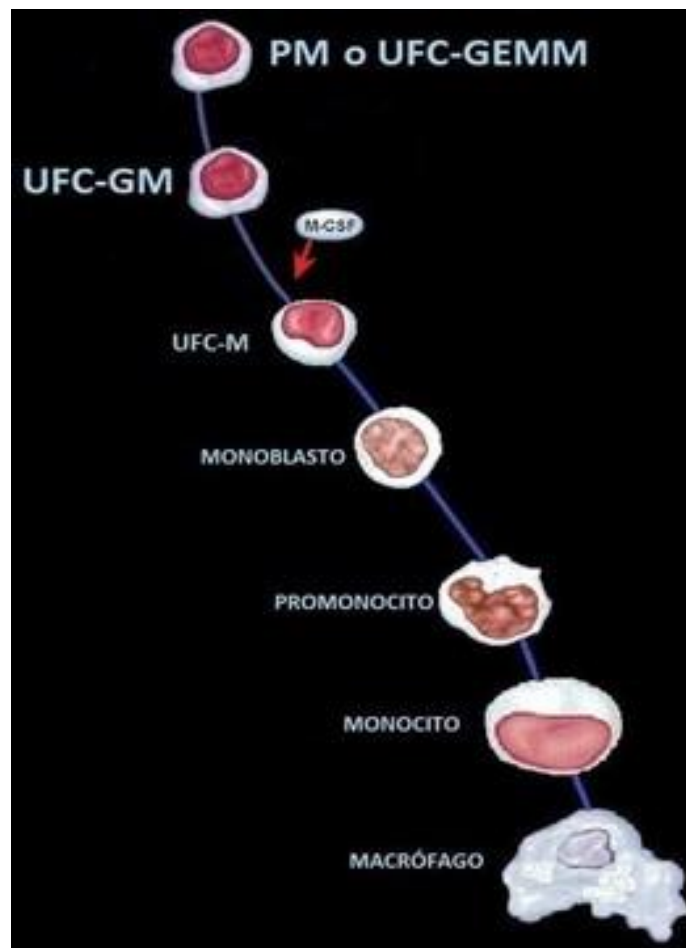


Figura 10. Esquema. Monocitopoyesis. PM o UFC-GEMM: progenitora mieloide o unidad formadora de colonias granulocítica-eritroide-monocítica-megacariocítica; UFC-GM: unidad formadora de colonias granulocíticas- monocíticas; UFC-M: unidad formadora de colonias monocítica; M-CSF: Factor estimulante de colonias de macrófagos. Autora: VU.

Linfopoyesis

A medida que las células madre linfoides (CML) pre T y CML-pre B se diferencian, la principal característica del proceso es la disminución progresiva del tamaño celular. Los linfocitos inmaduros, en general, poseen núcleo esférico y laxo. Su citoplasma es escaso e intensamente basófilo, debido a la presencia de polirribosomas y algunas cisternas del retículo endoplasmático rugoso. Hacia el final de la diferenciación, la mayoría de los linfocitos de la médula ósea son pequeños, con un núcleo indentado y denso (**Fig. 11**). La formación de nuevos linfocitos prosigue en los órganos linfoides secundarios (ejemplo: linfonodos y bazo).

La **linfopoyesis B** se inicia en el hígado fetal y continua en la médula ósea, en la mayoría de las especies, antes del nacimiento (en rumiantes y cerdos continúa en las placas de Peyer del intestino). Una vez formados los linfocitos B, circulan desde la MO o desde las placas de Peyer hacia los tejidos y órganos linfoides secundarios. En los tejidos, frente a una reacción inflamatoria pueden diferenciarse a **células plasmáticas**. Estas tienen capacidad de sintetizar y secretar anticuerpos.

Con respecto a la **linfopoyesis T**, las CML-pre T durante el desarrollo embrionario ingresan en el timo y allí se distribuyen. Allí ocurren la selección positiva y la selección negativa, procesos por los cuales se eliminará a más del 95 % de las células. Durante la **selección positiva** los linfocitos T interactúan de forma débil o moderada con células que exhiben proteínas de membrana del grupo denominado complejo mayor de histocompatibilidad. Si en esa interacción existe afinidad, reciben una señal de supervivencia. De lo contrario, si no hay afinidad, reciben una señal que induce apoptosis. De esta manera se eliminan los linfocitos que son incapaces de reconocer al complejo mayor de histocompatibilidad y que, por lo tanto, no serían funcionales en la respuesta inmune. Durante la **selección negativa**, los linfocitos T que sobreviven a la selección positiva interactúan con otras células que expresan péptidos de superficie. Si tienen fuerte afinidad por estas moléculas, son inducidas a comenzar la apoptosis. Si no ocurriera esta selección negativa durante la etapa prenatal, estos linfocitos destruirían a las células normales del organismo que expresan dichos péptidos de superficie. Las células sobrevivientes experimentan su maduración final y salen del timo.

Por último, los linfocitos NK derivan de las CMLT, que se diferencian en la médula ósea (**Fig. 11**). Los NK no poseen ni los receptores, ni los marcadores específicos del linaje T. Morfológicamente se asemejan a los linfocitos más grandes, con gránulos en su citoplasma.

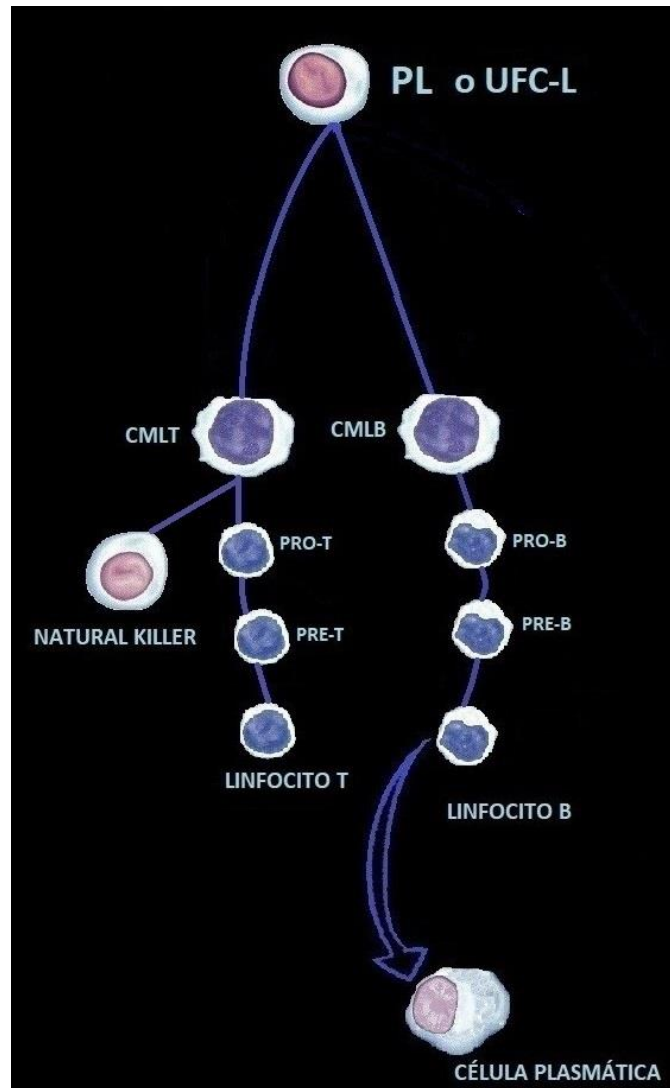


Figura 11. Esquema. Linfopoyesis. PL o UFC-L: progenitor linfoide o unidad formadora de colonias linfoide; CMLT: célula madre linfoide T; CMLB: células madre linfoide B. G-CSF: factor estimulante de colonias. Autora: VU.

Trombopoyesis

La trombopoyesis es el proceso de formación de plaquetas. Las primeras células de la serie que dan origen a las plaquetas son bipotentes y se denominan **células madre megacariocíticas eritroides** (UFC-MegE). Tras sucesivas divisiones y procesos de diferenciación celular dan origen a las **UFC-Meg**, de las que derivan los megacarioblastos; ellos se diferencian a promegacariocitos que, finalmente, originan a los megacariocitos maduros (**Fig. 12**).

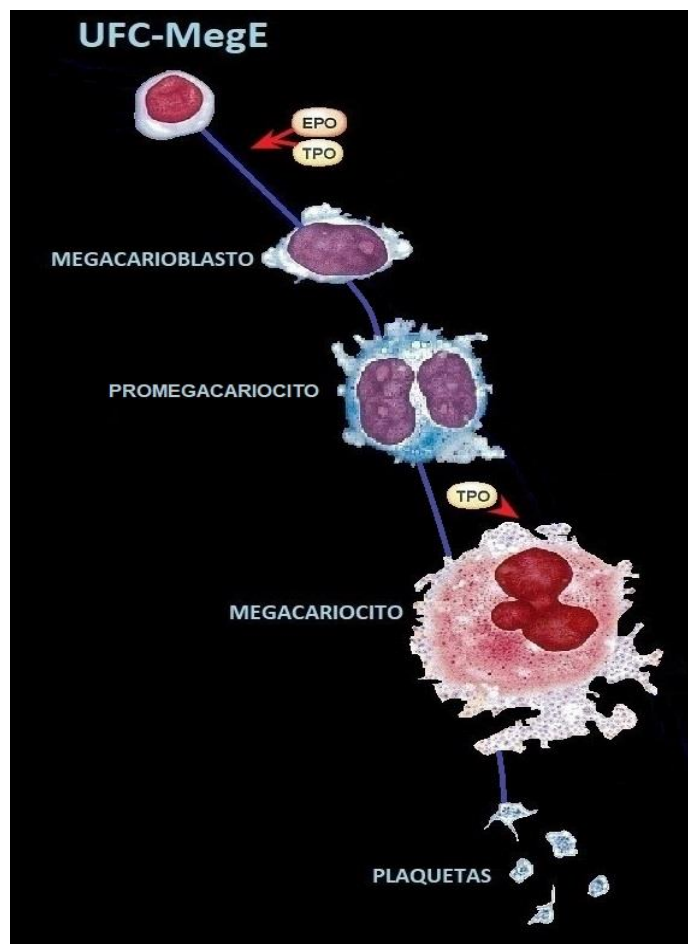


Figura 12 Esquema. Trombopoyesis. UFC-MegE: unidad formadora de colonias megacariocítica-eritroide; EPO: eritropoyetina; TPO: trombopoyetina. Autora: VU.

Los **megacarioblastos** miden entre 15 y 25 μm . Poseen un único núcleo, arriñonado, no lobulado. Su citoplasma es basófilo. Estas células aumentan de tamaño y realizan una serie de endomitosis (replicación del ADN, sin división nuclear ni celular). Hacia el final de este proceso, su núcleo comienza a lobularse (**Fig. 13**). Como consecuencia de sucesivas endomitosis, en el estadio siguiente (**promegacariocitos**) la ploidía y el tamaño celular son mayores (45 μm). El citoplasma pierde progresivamente su basofilia, debido a la producción de gránulos eosinófilicos. El núcleo adquiere de dos a cuatro lóbulos que pueden parecer núcleos separados, pero se mantienen unidos por puentes de cromatina. La diferenciación continúa a medida que estas células se acercan a los sinusoides y llegan al estadio de **megacariocito**, que se encuentra adyacente al endotelio sinusoidal (**Fig. 13**). Los megacariocitos, de entre 100 y 200 μm de tamaño, poseen un núcleo multilobulado irregular, sin nucléolos. Su citoplasma es eosinófilico con abundantes gránulos.

La producción de plaquetas comienza a partir de evaginaciones que forma el citoplasma del megacariocito y se proyectan entre las células del endotelio de los sinusoides. Luego, las evaginaciones se estrangulan en su base y se separan del resto de la célula, formando **proplaquetas**.

Las proplaquetas se fragmentan nuevamente, dentro del sinusoide, en varias **preplaquetas**, que dan origen a las **plaquetas** propiamente dichas (**Fig. 3**).

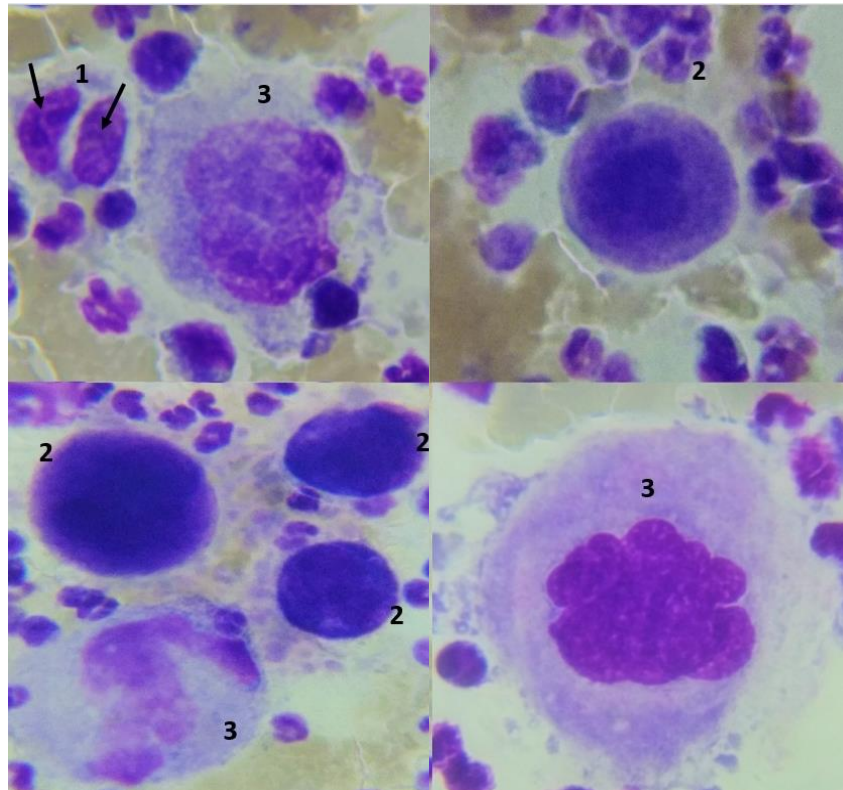


Figura 13. Microfotografías. Médula ósea. Frotis. 1: megacarioblasto; flechas: núcleo bilobulado. 2: promegacariocito. 3: megacariocito. Metanol-Giemsa. 100X. Autora: VU.

Referencias

- Banks, W. J. (1993). *Applied Veterinary Histology*. 3^{ra} ed. Missouri: Mosby.
- Beutler, E. (2005). *Williams Hematology*. 6^{ta} ed. Madrid: Marban.
- Eurell, J.A., Frappier, B.L. (eds.) (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Deldar, A., Lewis, H. y Bloom, J. (1989). Electron microscopic study of the unique features and structural-morphologic relationship of canine bone marrow, *American Journal of Veterinary Research*, 50(1), pp. 136–144.
- Brüel, A., Christensen I., Trantum-Jensen J., Qvortrup K. Geneser F. (2014). *Geneser Histología*. 4^{ta} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Junqueira, L. C. y Carneiro, J. (2015). *Histología Básica: Texto y Atlas*. 12^{ma} ed. México: Editorial Médica Panamericana.
- Kierszenbaum, A. L. y Tres, L. L. (2016). *Histology and biology: An Introduction to Pathology*. 4^{ta} ed. Filadelfia: Elsevier.
- Meyer, D. J. y Harvey, J. W. (2004). *El Laboratorio en Medicina Veterinaria*. 2^{da} ed. Buenos Aires: Inter-médica.

- Miguelés, R. P., Shaw, L., Rodrigues, N. P., May, G., Henseleit, K., Anderson, K. G., Goker, H., Jones, C. M., de Bruijn, M. F., Brickman, J. M., y Enver, T. (2017) Transcriptional regulation of Hhex in hematopoiesis and hematopoietic stem cell ontogeny, *Developmental Biology*, 424(2), pp. 236–245. DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.12.021.
- Ortiz-Hidalgo, C., Delgado-Soler, L., Lara-Torres, C. (2017) Interpretación de la biopsia de médula ósea: el informe histopatológico básico, actualizado, *Revista Latinoamericana de Patología*. 55(1): pp. 52-73.
- Paulina, W. (2020) *Ross. Histología: texto y atlas*. 8^{va} ed. Filadelfia: Wolters Kluwer.
- Richter, R., Forssmann, W., y Henschler, R. (2017) Current developments in mobilization of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and their interaction with niches in Bone Marrow. *Transfusion medicine and hemotherapy: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*, 44(3), pp 151–164. DOI: 10.1159/000477262.
- Sasaki, K. y Sonoda, Y. (2000) Histometrical and Three-Dimensional Analyses of Liver Hematopoiesis in the mouse Embryo, *Archives of Histology and Cytology*, 63, pp. 137-146. DOI: 10.1679/aohc.63.137.
- Seco, P., Martins, G. G., Jacinto, A., y Tavares, A. T. (2020). A Bird's Eye View on the Origin of Aortic Hemogenic Endothelial Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 605274. DOI: 10.3389/fcell.2020.605274
- Weiss, D. J. y Wardrop, K. J. (eds.) (2010) *Schalm's Veterinary Hematology*. 6^{ta} ed. Iowa: Wiley-Blackwell.
- Zhao, B., Mei, Y., Schipma, M. J., Roth, E. W., Bleher, R., Rappoport, J. Z., Wickrema, A., Yang, J., y Ji, P. (2016). Nuclear Condensation during mouse erythropoiesis requires Caspase-3-mediated nuclear opening. *Developmental Cell*, 36(5), pp. 498–510. DOI: 10.1016/j.devcel.2016.02.001

Referencias de figuras

- Figura 1. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.
- Figuras 2, 4, 5, 10-12. Autora: Méd. Vet. Vanesa Ucedo (VU), FCV-UNLP.
- Figura 3. Autor: Méd. Vet. S. R. Herrera Sampóns (SRHS), adaptado de Ortiz-Hidalgo, C., Delgado-Soler L. y Lara-Torres C. (ver referencia bibliográfica completa).
- Figuras 6 y 13. Microfotografías. Autora: VU.
- Figura 7. Microfotografía. Autor: SRHS.
- Figura 8. Esquema. Autor: SRHS.
- Figura 9. Microfotografías A, B, C y D: VU; E: SRHS.