**TEMA 10: TEJIDO SANGUÍNEO**

**1. CARACRERÍSTICAS**

La sangre es el tejido conjuntivo líquido que circula por el aparato cardiovascular y es impulsada por el corazón.

Composición:

* **Elementos formes** (45%) = eritrocitos, leucocitos, plaquetas y trombocitos
* Componente extracelular (55%) = **plasma**

Funciones:

* Transporte de sustancias nutritivas y O2
* Transporte de desecho y CO2
* Distribución de hormonas y sustancias reguladoras
* Mantenimiento de homeostasis
* Transporte de células y agentes humorales del SI

**Plasma:**

* H2O (>90%)
* Proteínas: albúmina, globulinas y fibrinógeno
* Gases disueltos, electrolitos, sustancias nutritivas, moléculas reguladoras y desechos

**Suero = plasma sin factores de coagulación**

El plasma tiene una composición similar al líquido intersticial de los tejidos.

**2. ELEMENTOS FORMES DE LA SANGRE**

**2.1. Eritrocitos**:

Son células anucleadas con forma de disco bicóncavo, sin orgánulos. Tienen un diámetro de 7-8 micras y un espesor de 2,6 en la periferia y 0,8 en la porción central. La forma de disco favorece al intercambio de gases debido al poco espesor de la zona media, que es donde se encuentra la hemoglobina y donde se da la difusión.

Función: fijación de O2 desde los pulmones hasta los tejidos y fijación de CO2 desde los tejidos hasta los pulmones.

\*Ley del histólogo = tamaño del eritrocito más o menos 8 micras. Así podemos deducir el tamaño de las otras células mediante comparación.

\*Foto de microscopia electrónica de barrido: vemos apilamientos de eritrocitos como si fueran monedas. Esto es debido a la preparación. Si apareciese de normal en sangre significa que hay demasiada globulina.

Los eritrocitos son células deformables y elásticas, para poder plegarse y pasar por la luz de los capilares y vasos más pequeños. Esta característica se debe a la membrana y al citoesqueleto.

La mambrana celular es una bicapa que va a está formada por:

* **Proteínas integrales**: **glucoforina** y proteínas **banda 3**. Ambas ancladas a proteínas del citoesqueleto. Por su cara extracelular están glucosiladas. Eso nos da los diferentes grupos sanguíneos (sobre todo glucoforina). El grupo RH se debe también a la presencia de una proteína RH 50 que posee un polipéptido RH 30 que determinará si somos RH + o -.
* **Proteínas periféricas**: van a formar el *citoesqueleto* = red hexagonal bidimensional. La proteína más importante es la **espectrina**. Se halla en la cara interna de la superficie de la membrana (citoplasma). Un defecto en la espectrina da lugar a glóbulos rojos muy esféricos = *esferocitosis hereditaria.*

Otra proteína es la **aducina** que se ancla tanto al citoesqueleto como a la banda 3. Cuando tenemos alguna carencia en proteínas del citoesqueleto 🡪 eritrocitos frágiles, no soportan presiones osmóticas ni mecánicas.

Otra proteína es la **banda 4.1** y una mutación en ésta da lugar a glóbulos elípticos.

La función de transporte de los eritrocitos es gracias a la hemoglobina. La hemoglobina consta de 4 cadenas polipeptídicas con un grupo hemo = átomo de hierro que se asocia a CO2 u O2.

La HB que encontramos en las personas es tipo A = dos cadenas α y dos β (96%). También vemos en menor medida (3%) HB tipo A2 = dos cadenas α y dos delta. Los recién nacidos poseen HB fetal (F), compuesta por dos cadenas α y dos gamma.

La **talasemia** es una de las enfermedades de la HB en la que existe variación de las cadenas que la componen. Existen mutaciones de los genes que codifican la HB, pero la mayor parte no presentan importancia clínica

**2.2. Leucocitos:**

Se clasifican según la presencia o ausencia de gránulos específicos:

1. Granulares o granulocitos: neutrófilos, basófilos y eosinófilos.
2. Agranulares o agranulocitos: linfocitos y monocitos.

**2.2.1. Neutrófilos:**

Son las células más anundantes (40-60%) y poseen un tamaño de entre 10-12 micras. Núcleo multilobulado con 2-4 lóbulos unidos por finas hebras de material nuclear. Al principio es un solo núcleo que se va constriñendo, apareciendo así los lóbulos. A más lóbulos más vieja es la célula.

Distribución cromatina: heterocromatina en la periferia y eucromatina en el centro.

Citoplasma: muchos gránulos, golgi poco desarrollado y escasas mitocondrias. Encontramos gránulos de 3 tipos:

* **Primarios/ azurofilos** = lisosomas. Poseen enzimas: mieloperoxidasas, hidrolasas ácidas y defensinas. Poco abundantes (razón 2:1 o 3:1). **Los poseen todos los linfocitos**.
* **Secundarios/específicos**: más pequeños pero más abundantes. Enzimas: colagenasa 4 o fosfolipasa, activadores del complemento y agentes bacteriostáticos y bactericidas (lisozimas).
* **Terciarios**: de fosfatasas o de metaloproteasas. Muy importantes para la quimiotaxis.

Morfología:

* **Moléculas de adhesión**: se encuentran en la superficie de la célula y contribuyen a la migración y diapédesis (rodamiento por la pared del endotelio y atravesamiento del vaso hacia la zona de quimiotaxis). Son las **selectinas**, **integrinas** y **moléculas** **de la familia de las Ig** (ICAM-1, VCAM-1).
* **Receptores de superficie**: permiten la fagocitosis. Encontramos:
* Receptores de la porción Fc de las Ig
* Receptores de proteínas del complemento con los que se reconocen bacterias opsonizadas
* Receptores tipo Toll: reconocen moléculas con un mismo patrón (polisacárdios etc que poseen todas las bacterias).
* Receptores basureros: glucoproteínas que se unen a bacterias o células apoptóticas para limpiar el medio.

Función: fagocitosis de bacterias.

Diapédesis: es el paso de elementos formes de la sangre a través de fenestraciones en los capilares para dirigirse al foco de infección sin que se produzca una lesión estructural.

Fagocitosis: reconocimiento de patógenos (opsonizados o no). Emisión de pseudópodos e internalización del agente extraño en un fagosoma.

**2.2.2. Eosinófilos:**

Morfología:

* **Núcleo**: bilobulado (en gafas de sol) con la heterocromatina en la periferia y la eucromatina en el centro.
* **Citoplasma**: dos tipos de gránulos = primarios/azurófiros y secundarios. Los secundarios se distinguen bien porque en su centro tienen una parte más oscura = **cristaloide** = proteínas básicas mayores (citotóxicas).

Las demás proteínas del gránulo secundario las encontramos en la matriz y son:

* Proteína catiónica de eosinófilo (ECP) = citotóxica
* Peroxidasa de eosinófilo (EPO) = citotóxica
* Neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN) = neurotóxica
* Histaminasa = neutraliza la histamina 🡪 regula al basófilo
* Arilsulfatasa = inhibe leucotrienos 🡪 regula al basófilo
* Colagenasa y catepsinas

Función:

* Alergias: receptores que reconocen Ig G y A. controlan a los basófilos mediante la histaminasa.
* Inflamación crónica: nos encontramos lascélulas en la lámina propia de la mucosa gástrica, pulmones…
* Infestación parasitaria: defensa contra helmintos, parásitos, protozoos.

**2.2.3. Basófilos:**

Son los leucocitos menos abundantes (0,5% del total). Se tiñen con hematoxilina.

Morfología:

* Núcleo: lobulado en S o en Z. en H&E muy difícil de ver porque tienen muchos gránulos en la superficie.
* Citoplasma: gránulos primarios y secundarios. Los secundarios poseen: heparina (anticoagulante), histamina (vasodilatador), leucotrienos (contraen m. liso), heparán sulfato (vasodilatación).
* Superficie de la membrana: numerosos receptores para la Ig E, presente en reacciones alérgicas. Además posee CD40L, que se une al ligando del linfocito B y lo estimula para que sintetice mas Ig E.

Función: muy relacionados con los mastocitos ya que ambos fijan Ig E y producen desgranulación. Hipersensibilidad y anafilaxia.

\*Fotos: núcleos siempre morados. Los basofilos todos muy morados. Los eosinofilos gránulos rosas. Los neutrófilos citoplasma claro.

**2.3. Linfocitos:**

Son los agranulocitos más comunes (30%) de los leucocitos. Tienen un tamaño de entre 6-15 micras. Son células inmunocompetentes, es decir, tienen la capacidad de distinguir entre lo propio y lo extraño. Los encontramos:

* **Pequeños:** son los más abundantes en sangre
* **Grandes:** pueden llegar a 30 micras. Son los linfocitos NK y los plasmocitos o células plasmáticas que se encargan de la síntesis activa de anticuerpos.

Morfología:

* **Núcleos:** esféricos, con una pequeña escotadura central.
* **Citoplasma:** aparato de golgi pequeño, centriolos, ribosomas libres y pocas mitocondrias. Sólo poseen gránulos primarios.

Tipos de linfocitos:

|  |  |
| --- | --- |
| Linfocitos T | Se desarrollan en el timo y expresan el TCR. Poseen marcadores específicos = CD2 y CD3. Se subclasifican en:* T CD4+ = coadyuvantes que reconocen Ag unidos al MHC II. Dentro de estos encontramos LT CD4 reguladores que controlan la respuesta de todos los LT.
* T CD8 + = citotóxicos que reconocen Ag unidos a MHC I. Son los responsables del rechazo en trasplantes.
 |
| Linfocitos B | Maduran en la médula ósea. En su superficie hay marcadores específicos para Ig M, Ig D y MHC II, que conforman el BCR. |
| Linfocitos NK | Su función es la eliminación de células infestadas por virus y células tumorales. Son las más grandes. Poseen los marcadores CD16 y CD56 y sintetizan perforinas que al ser liberadas lisian la membrana de la celula extraña.  |

**2.4. Monocitos**

Son los leucocitos más grandes en la sangre = 18 micras. Salen a la sangre tras formarse en la médula y ahí permanecen poco tiempo (3 días) porque enseguida se extravasan a los tejidos 🡪 **macrófagos**.

Tienen un núcleo esférico con una gran escotadura central. El citoplasma posee gránulos primarios /azurófiros, Golgi muy desarrollado, centriolos, mitocondrias pequeñas y RER y REL.

**2.5. Trombocitos**

Son las llamadas plaquetas. Son pequeños fragmentos citoplasmáticos sin núcleo pero con muchos orgánulos. Sus precursores son los megacariocitos. Su vida media es de 3 días y su tamaño de entre 2-3 micras.

Función: vigilancia del endotelio. Van circulando y cuando ven tejido conjuntivo lazo en la luz del vaso, forman un tapón = **coágulo**. Reparación del tejido lesionado.

Morfología: tienen una forma discoide. En su citoplasma presentan:

* **Cromómero o granulómero** = gránulos basófilos (factores de coagulación, serotonina, tromboxano…) y algunos orgánulos. Es la zona más oscura.
* **Hialómero =** citoplasma basófilo claro.

Formación del coágulo:

* Cuando un vaso se daña las plaquetas se adhieren al tejido conjuntivo. Se desgranulan y se aglomeran formando el **tapón hemostático primario**.
* Las plaquetas ya activadas liberan factores de coagulación. El fibrinógeno es transformado en **fibrina**, la cual forma una red laxa sobre el tapón inicial.
* Las células endoteliales secretan factores adicionales para contribuir a que el tapón plaquetario se transforme en un **tapón hemostático secundario**.
* **Retracción del coágulo** 🡪 permite el retorno del flujo a través del vaso
* **Plasmina** 🡪 factor que, una vez restaurado el endotelio, lisia el tapón de fibrina.

**3. MÉDULA ÓSEA**

La médula ósea se localiza entre las trabéculas del hueso esponjoso. Distinguimos:

* **Médula roja** = activa. Se encuentra en las costillas, vértebras, pelvis, escápula. Con la edad se transforma en inactiva, y el tejido adiposo ocupa el mayor espacio. Posee células sanguíneas en desarrollo, agrupadas en **nidos**, y **macrófagos** situados cerca de los sinusoides.
* **Médula amarilla** = tejido adiposo, inactiva. Posee células sanguíneas en desarrollo, organizadas en **nidos**. Puede sufrir un proceso de vuelta a ser hematopoyética por extensión del tejido rojo y retracción del adiposo, lo cual sucede en las *hemorragias*.

Organización histológica: la médula ocupa la cavidad medular y los espacios entre las trabéculas de hueso esponjoso. Tienen:

* **Estroma = sinusoides + células y fibras reticulares**
* **Tejido hematopoyético** 🡪 forma cordones con **nidos**. Las células formadas en los nidos salen al torrente circulatorio por extravasación. Las células maduras desplazan por empuje a las células reticulares y la lámina basal del sinusoide, y cuando llegan a la célula endotelial del vaso hacen una **extravasación transcelular** = empujan a la célula endotelial hasta que se fusionan y dan lugar a un **poro transitorio**, que luego se repara automáticamente.

Las plaquetas salen parecido: el megacariocito emite prolongaciones que se fragmenta y extravasan dando lugar a las plaquetas.

Un **sinusoide** = endotelio con lámina basal discontínua y células adventivias (reticulares 🡪 prolongaciones que dan sustento y sintetizan colágeno III) interpuesto entre un vaso y el tejido hematopoyético, que actúa como una barrera.

**3.1. Hematopoyesis**

La hematopoyesis conlleva la formación de glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas (a partir de megacariocitos).

En los adultos, la eritropoyesis, leucopoyesis y trombopoyesis se da en la médula ósea.

Sin embargo, en el feto los procesos hematopoyéticos se dan en distintas zomas que van cambiando conforme el feto madura:

1. Primera etapa 🡪 saco vitelino
2. Segunda etapa 🡪 hígado. También en el bazo aunque de forma minoritaria.
3. Tercera etapa 🡪 médula ósea

Todas las células sanguíneas van a derivar de una célula madre común, la **célula madre pluripotencial común** (PPSC) que da lugar a dos progenitoras:

* Linaje linfoide: células progenitoras linfoides comunes (CLP) 🡪 linfocitos
* Linaje mieloide: células progenitoras mieloides comunes (CMP):
* Células progenitoras de megacariocitos y eritrocitos (MEP)
* Células progenitoras de granulocitos y monocitos (CFU-GM o GMP)

**3.2. Eritropoyesis**

Es la formación de eritrocitos a partir de la célula madre mieloide multipotencial, que dará lugar a la **célula madre eritrocitaria**. Esta diferenciación se lleva a cabo gracias a varios factores: **eritropoyetina, IL3, IL4**.

Fases del eritrocito:

* **Proeritoblasto**: grande de 12-20 micras, con núcleo esférico y voluminoso y capacidad de división. Citoplasma basófilo debido a ribosomas libres.
* **Eritroblasto basófilo**: más pequeño y con capacidad de división. Núcleo más heterocromático y nucléolo. Citoplasma con polirribosomas y comienza a sintetizarse hemoglobina.
* **Eritroblasto policromatófilo**: es la última célula con capacidad de división. Hay más hemoglobina y aparece en el citoplasma una coloración eosinófila. Expulsan el nucléolo.
* **Normoblasto**: más pequeño y con núcleo excéntrico. Hay mucha más Hb por lo que su citoplasma es más rosado. Son células muy esféricas con pocos polirribosomas. Acaba expulsando el núcleo para convertirse en reticulocito.
* **Reticulocito**: célula que ha expulsado su núcleo (extrusión). Muy eosinófilo, puede salir por el sinusoide a la circulación.

**3.3. Trombocitopoyesis**

Es la formación de plaquetas a partir del megacariocito, que deriva de la línea mieloide. Los factores que estimulan la diferenciación son: **factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y la IL3.**

**Megacarioblasto > megacariocito > plaquetas**

* **Megacarioblasto: c**élula grande de 30 micras, con núcleo grande y redondeado debido a *endomitosis sucesiva = división sin separación de núcleo ni citoplasma (células poliploides)*
* **Megacariocito:** célula con núcleo grande y muchos nucléolos. Multilobulada y multinucleada. Posee pequeños gránulos azurófilos y *canales de demarcación plaquetaria.*

**3.3. Granulopoyesis**

Formación de granulocitos a partir de la célula madre mieloide. Los factores necesarios son: **GM-CFS y IL3** (basófilos y neutrófilos) y **IL5** (eosinófilos).

1. **Mieloblasto:** células indiferenciadas sin gránulos. Poseen ribosomas y capacidad divisoria.
2. **Promielocito:** aparecen los gránulos primarios (azurófilos) que les dan una tonalidad basófila. Núcleo esférico y grande con condensación de cromatina. Capacidad divisoria.
3. **Mielocitos:** poseen capacidad divisoria. A partir de aquí comienzan a aparecer los gránulos secundarios, por lo que empezamos a diferenciar los 3 linajes. Pequeño aparato de Golgi y núcleo menos esférico en el que va apareciendo una escotadura.
* Mielocito neutrófilo > metamielocito neutrófilo > neutrófilo maduro =forma en banda (cayados)
* Mielocito eosinófilo > metamielocito eosinófilo > eosinófilo maduro = núcleo en “gafas de sol”
* Mielocito basófilo > metamielocito basófilo > basófilo maduro

Encontramos neutrófilos ya maduros no solo en sangre sino también en la médula formando un reservorio por si hay infección que podamos tener una población de neutrófilos para liberación brusca.

**3.4. Monocitopoyesis**

Es la formación de monocitos a mártir de la célula madre mieloide mediante la ayuda de diversos factores: GM-CFS, IL3 y factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF).

* **Monoblasto**: célula grande que no se diferencia mucho. Capacidad divisoria y núcleo esférico.
* **Promonocito**: célula con núcleo grandeque presenta una pequeña escotadura y nucleolo. Poseen gránulos azurófilos y golgi. Puede dividirse rápida (formación de monocitos en sangre) o lentamente (reservorio de monocitos).

**3.5. Linfopoyesis**

Es la formación de linfocitos a partir de la célula madre linfoide. Se da en la médula ósea.

 **Linfoblasto 🡪prolinfocito 🡪 linfocito T y B**. el linfoblasto que dará lugar a los linfocitos T sale por los sinusoides para llegar al timo, donde continuará la maduración a linfocito T.

**4. CORRELACIÓN CLÍNICA: ANEMIA**

Consiste en la disminución de HB o glóbulos rojos en sangre.

Causas: hemorragia, producción insuficiente, mala absorción, disminución de la ingesta de hierro, vitamina B12 o ácido fólico etc…

En la anemia falciforme aparecen eritrocitos en forma de semiluna que no transportan bien el O2 y se quedan retenidos en los capilares. También es conocida como drepanocitosis. Es una enfermedad hereditaria que produce fatiga, palidez de las zonas de las mucosas, frecuencia cardíaca alta, aumento de bilirrubina (ictericia).

Tratamiento: transfusiones de sangre, analgésicos, mejora de la alimentación.