

HEMATOPOYESIS ERITROPOYESIS – Fisiología eritrocitaria

Bibliografía:

Héctor Mayani, Eugenia Flores-Figueroa, Rosana Pelayo, Juan José Montesinos, Patricia Flores-Guzmán y Antonieta Chávez-González
Laboratorio de Hematopoyesis y Células Troncales, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Bioq. Daniel Cristaldo
JTP Fisiología
FACENA -UNNE

¿Qué es la hematopoyesis?

¿Dónde se produce hematopoyesis?

¿Qué células se producen?

¿Cómo está regulado el proceso?

¿Qué es la hematopoyesis?

La hematopoyesis es el proceso de formación y desarrollo de las células sanguíneas, esencial para mantener la homeostasis y la función adecuada del sistema circulatorio y el sistema inmunológico.

Es la secuencia de eventos celulares que inician con la autoduplicación de la célula madre hematopoyética (células troncales hematopoyéticas – CTH), seguidos por **diferenciación** y **maduración**, que finaliza con la producción de las **células maduras** de la sangre.

Diferenciación. Secuencia de hechos genéticos que permiten a una célula la síntesis de productos específicos, que le otorga potencial para determinar la función.

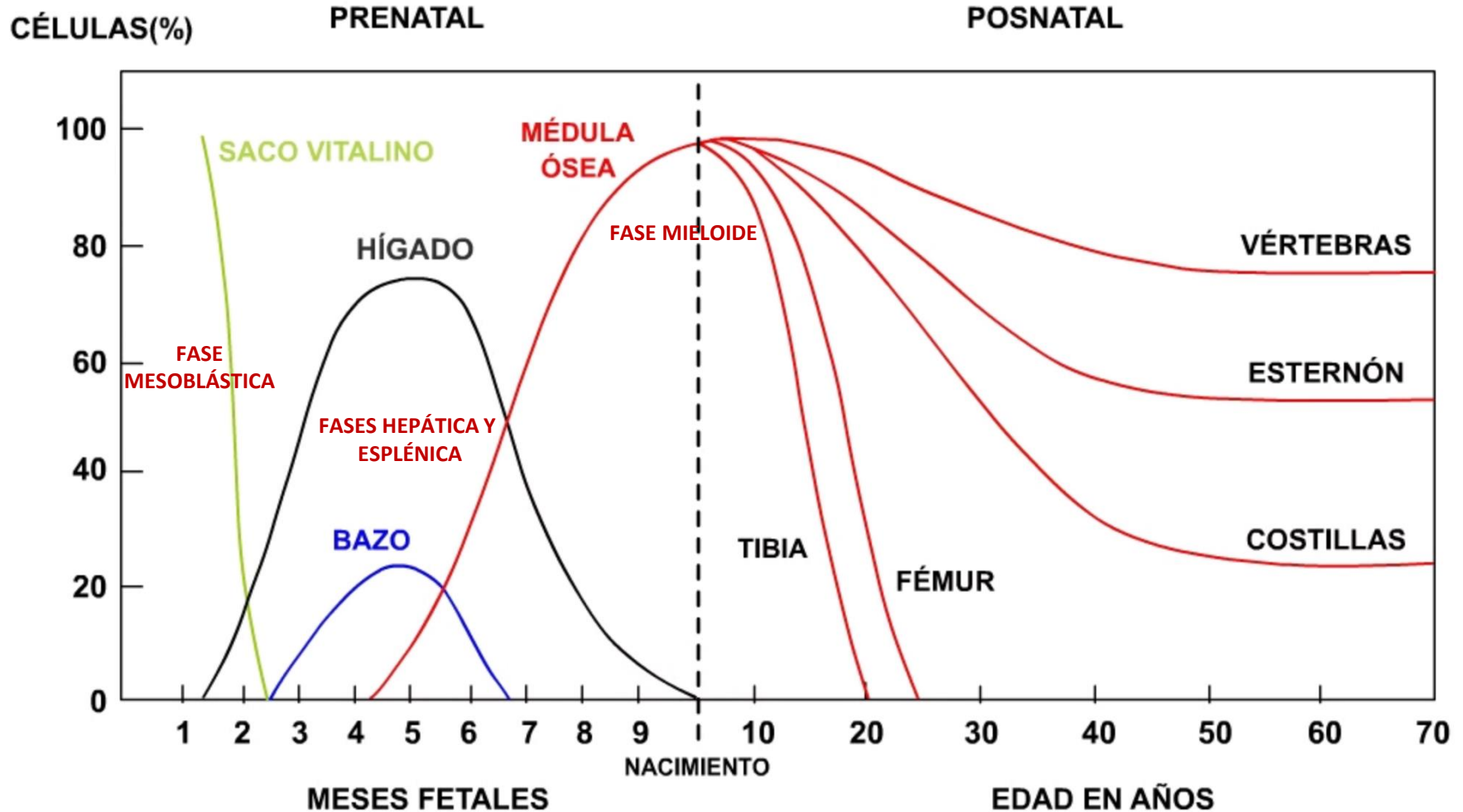
Maduración. Secuencia de fenómenos bioquímicos y morfológicos que confieren capacidad funcional a la célula.

¿Dónde se produce hematopoyesis?

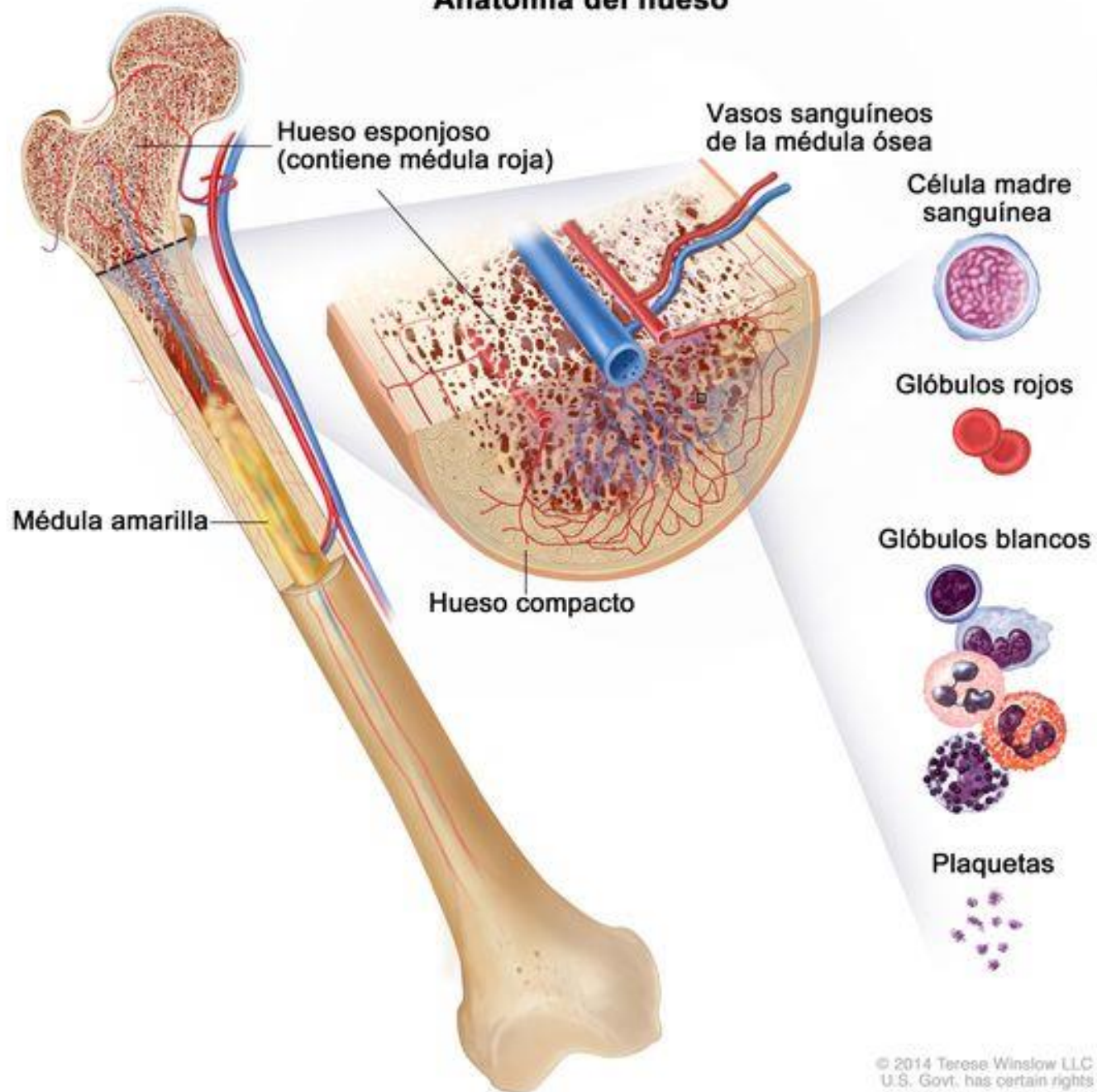
Órganos Hematopoyéticos

saco vitelino – bazo – hígado - médula ósea

HEMATOPÓYESIS



Anatomía del hueso



SISTEMA HEMATOPOYETICO – COMPARTIMIENTOS CELULARES

CTH

Células Troncales Hematopoyéticas

- Capaces de autorrenovación
- Son Multipotentes
- Representan el 0.01%

CPH

Células Progenitoras Hematopoyéticas

- Incapacidad de autorrenovacion
- Multi – Bi – Monopotentes
- Representan el 0.5%

CPrM

Células Progenitoras Reconocibles por su Morfología

- Representan 90%
- Generan Células Sanguíneas

Células Circulantes de la sangre

Microambiente Hematopoyético

Estructura tridimensional, **altamente organizado**, de **células del estroma** y **sus productos** (matriz extracelular, citocinas, quimiocinas)
Que REGULA la localización y fisiología de las células hematopoyéticas

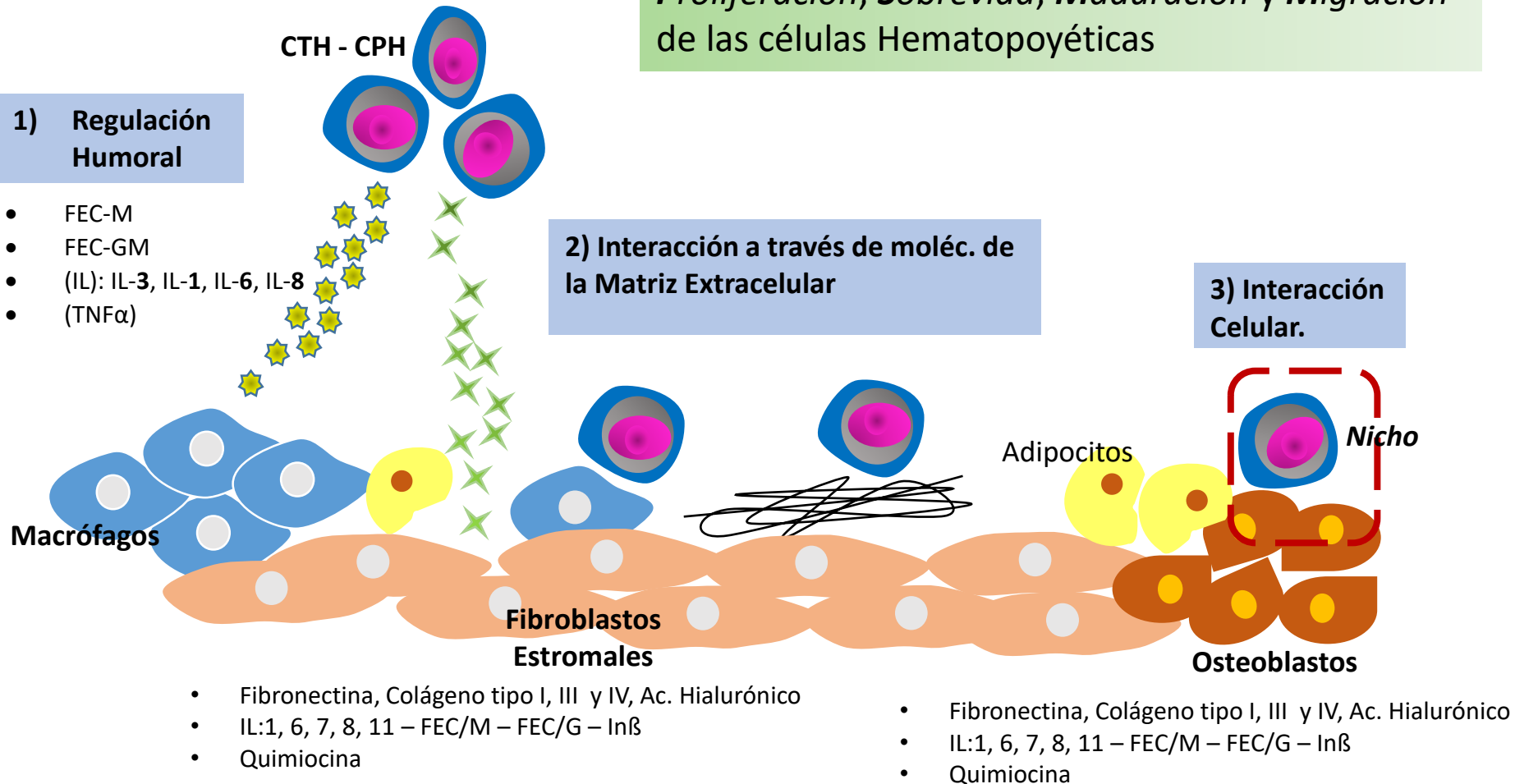
A través de 3 mecanismos el **MH** regula:
Proliferación, Supervivencia, Maduración y Migración de las células Hematopoyéticas

1) Regulación Humoral

- FEC-M
- FEC-GM
- (IL): IL-3, IL-1, IL-6, IL-8
- (TNF α)

2) Interacción a través de moléculas de la Matriz Extracelular

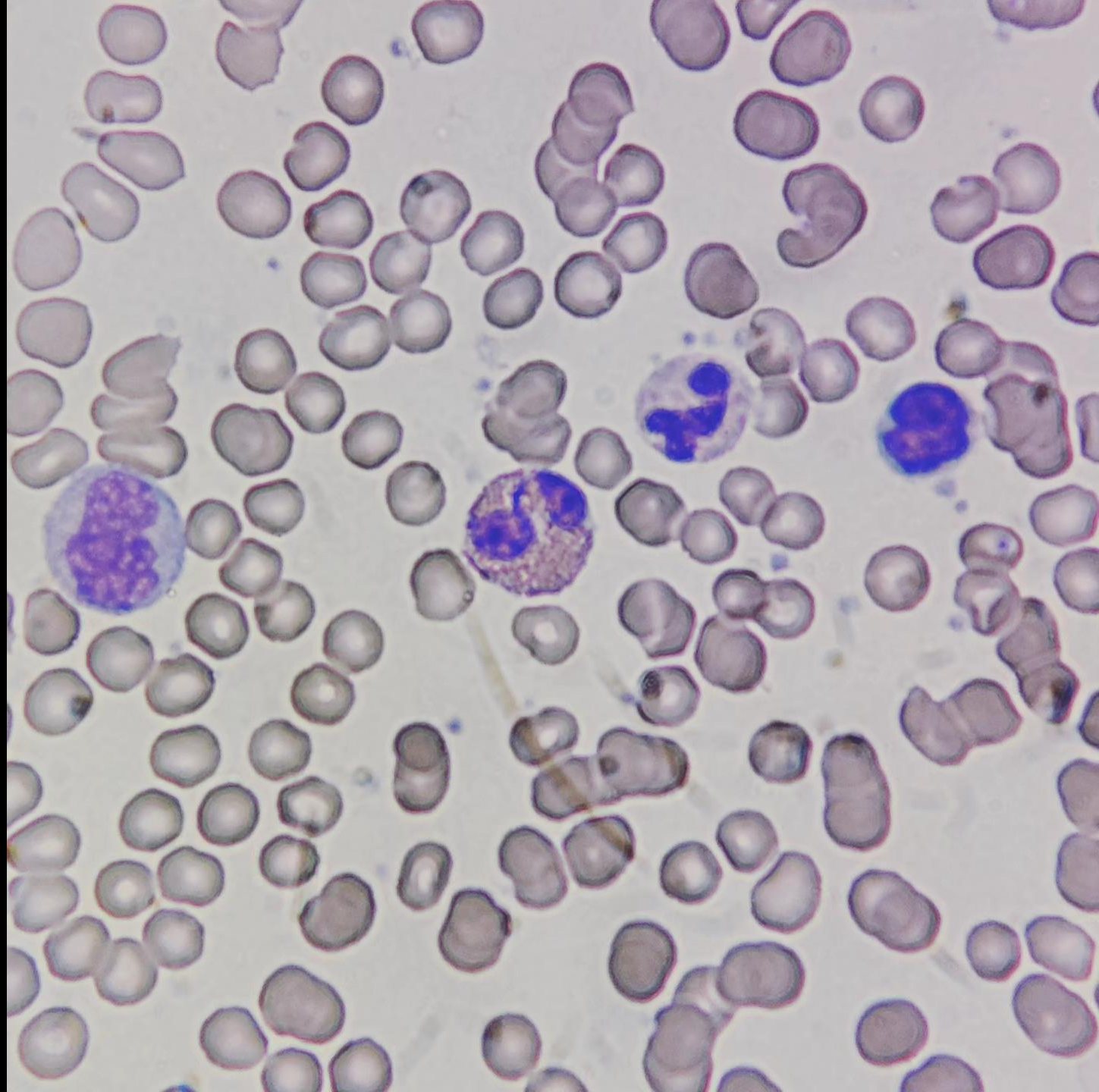
3) Interacción Celular.



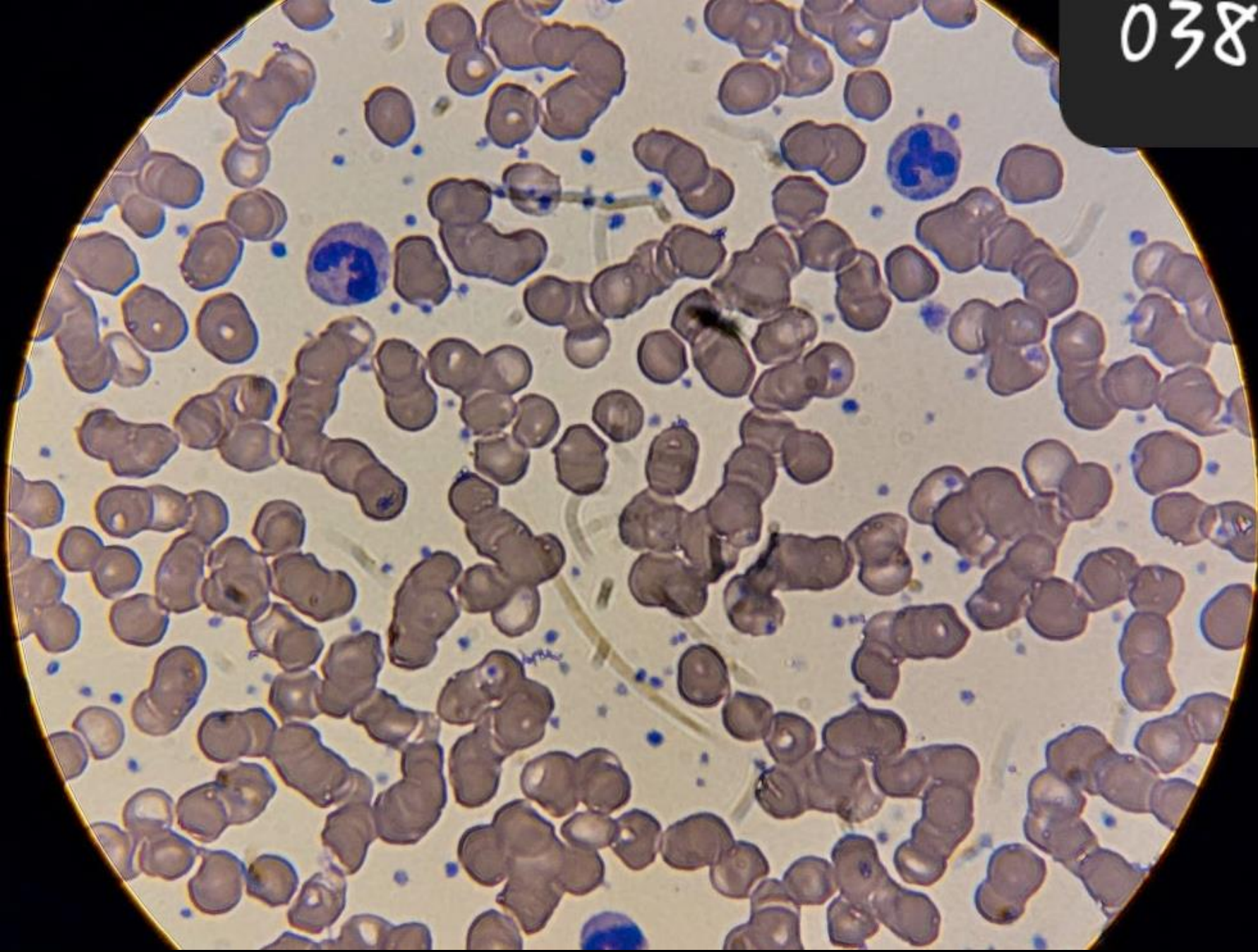
¿Qué células se producen?

- Eritrocitos: 2×10^{11}
- Plaquetas: 2×10^{11}
- Granulocitos: 7×10^{10}

PRODUCCIÓN \rightleftharpoons **PERDIDAS (d)**



0389





¿Cómo esta regulado el proceso?

HORMONAS

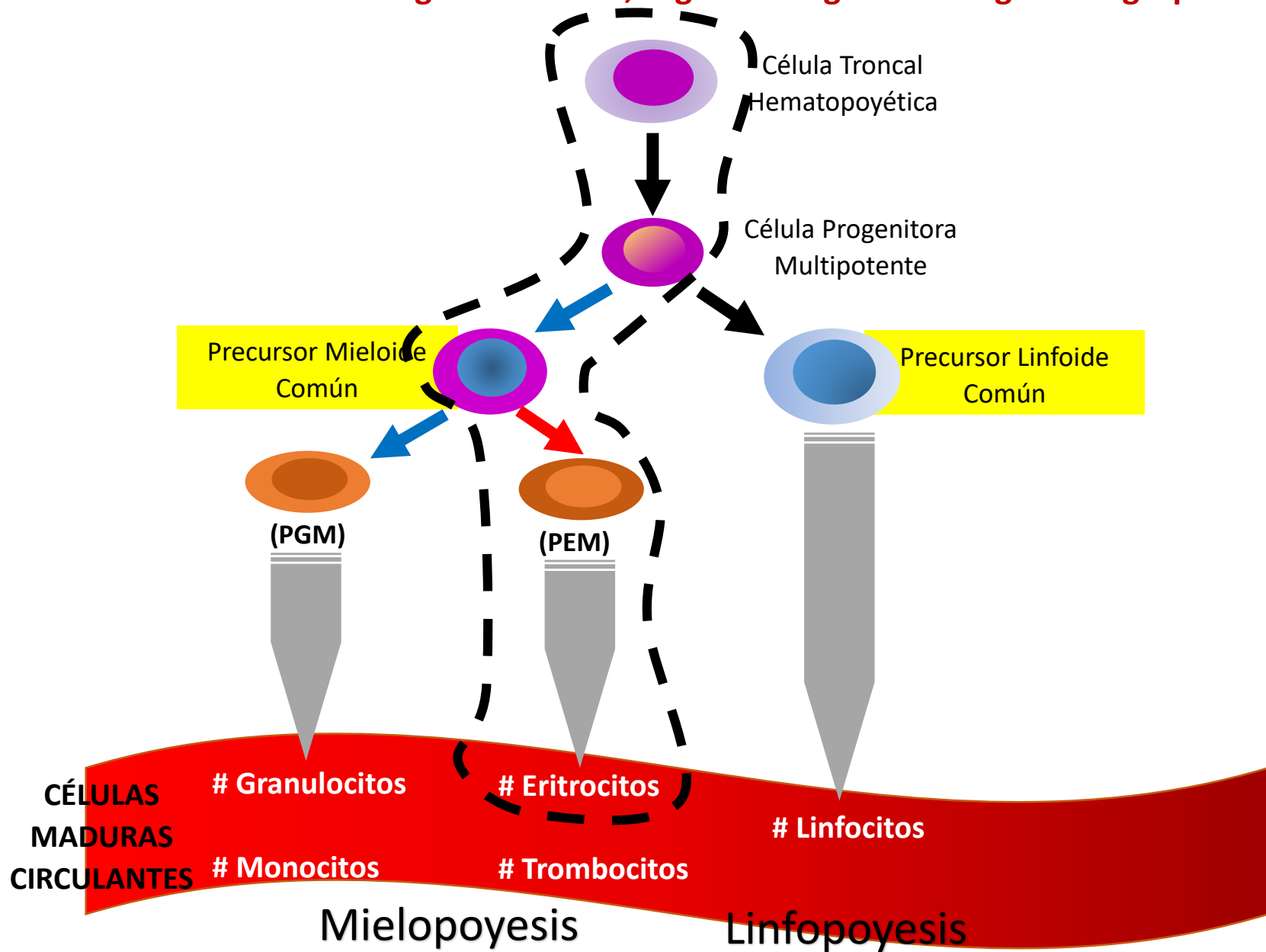
- ❑ Eritropoyetina (EPO) Producida principalmente en los riñones
- ❑ Trombopoetina (TPO) Producida **Hígado** –riñón – Estroma de MO

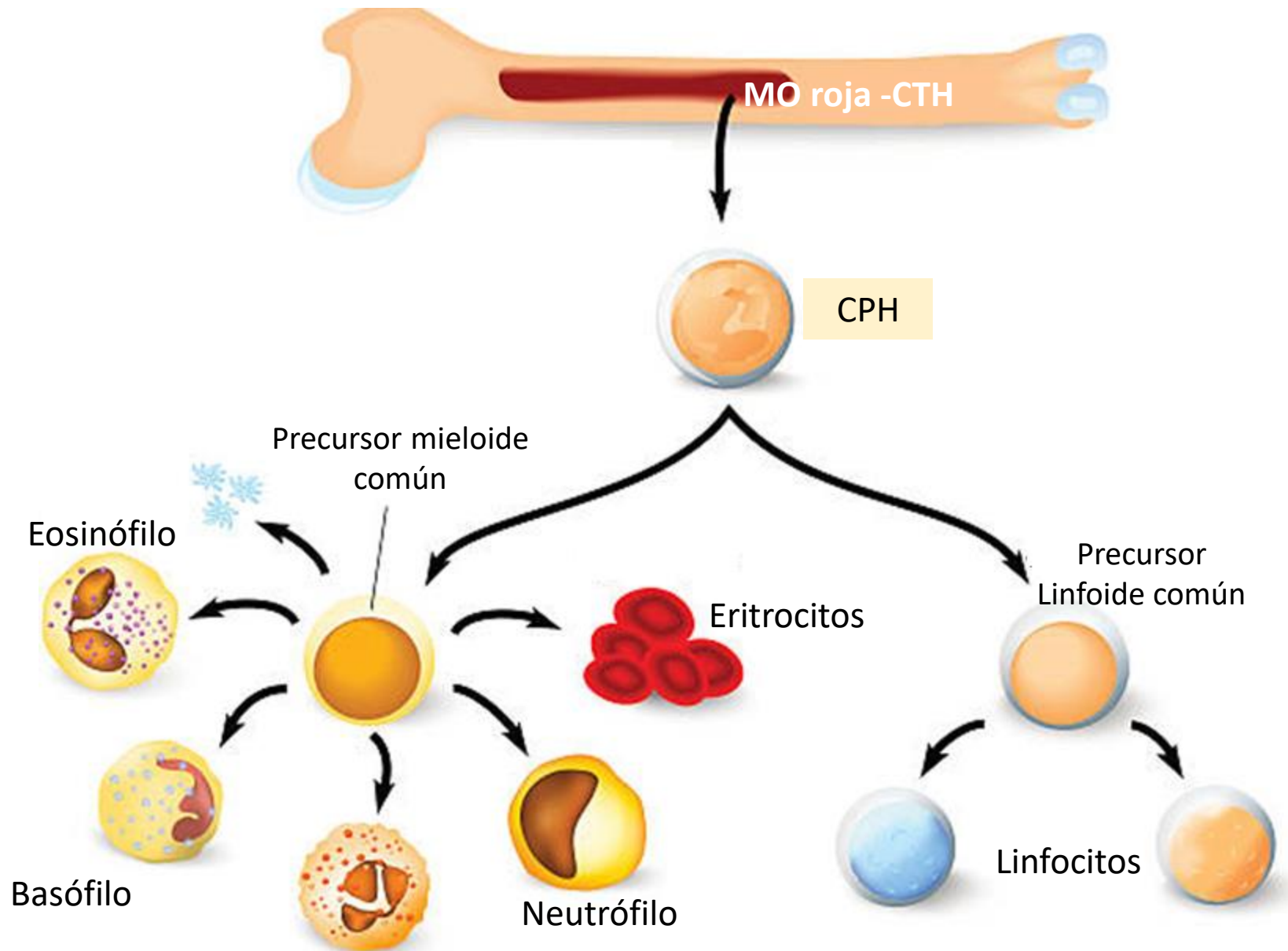
FACTORES DE CRECIMIENTO Y CITOCINAS

- ❑ Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos-Macrófagos (GM-CSF)
- ❑ Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF) y Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos (M-CSF)
- ❑ Interleucinas (IL): como IL-3, IL-6 e IL-11

GENERACIÓN DE LINAJES HEMATOPOYÉTICOS

Las células de la sangre se dividen, según su origen en dos grandes grupos:



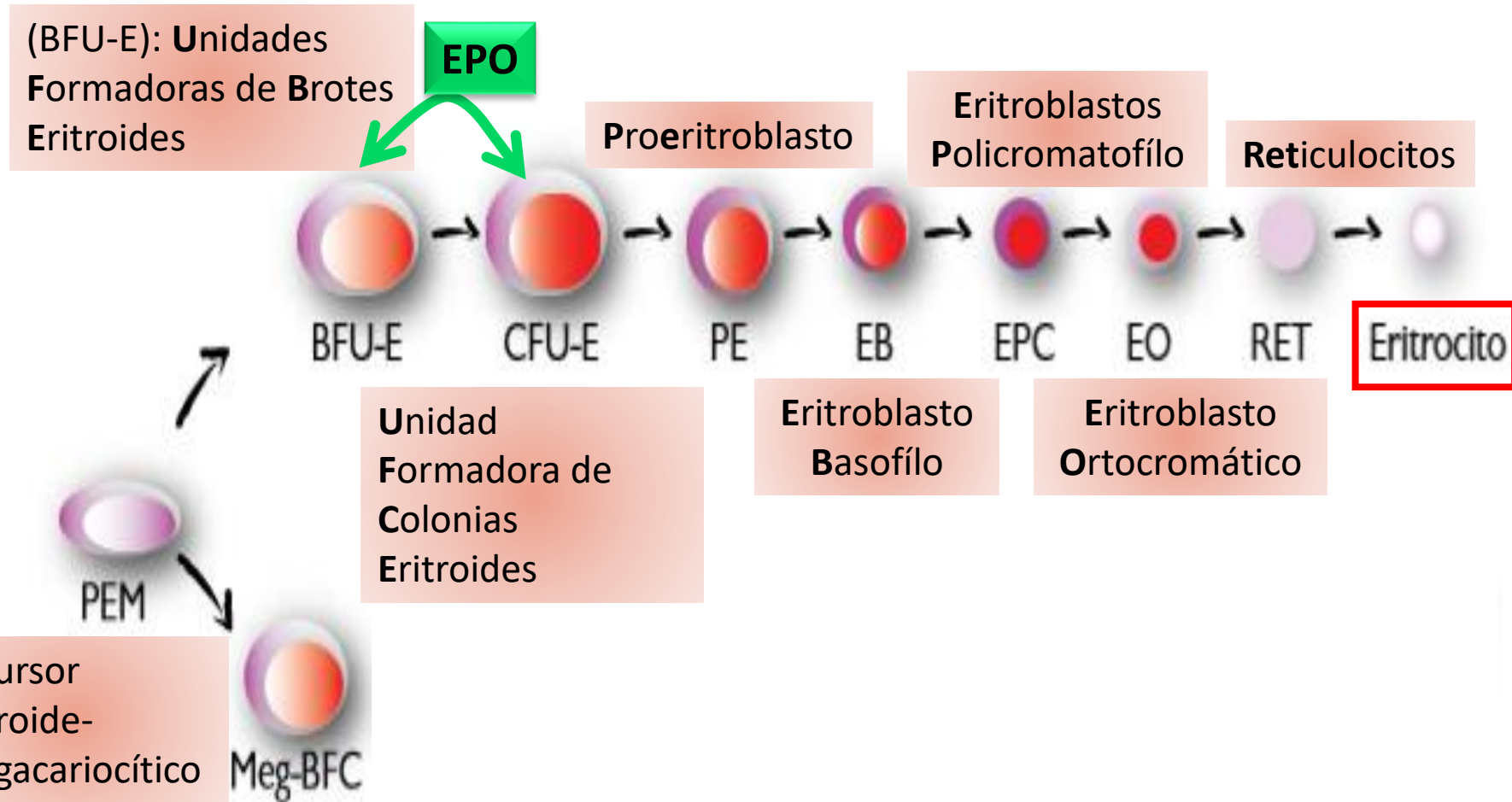


ERITROPOYESIS

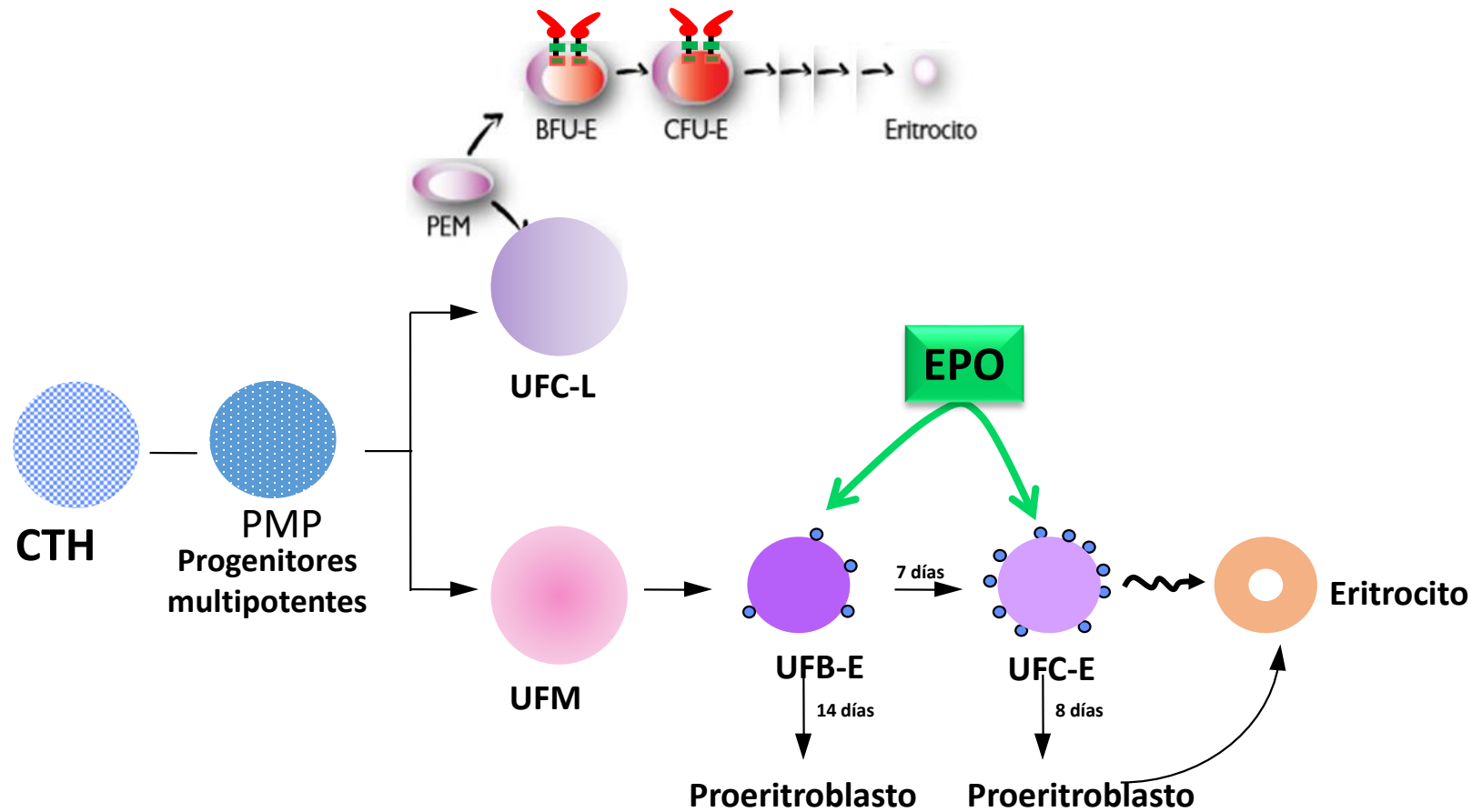
Objetivos

- Conocer la Eritropoyesis para identificar secuencias, variaciones morfológicas y regulación.
- Conocer el metabolismo, función y valores de referencia de los Eritrocitos.

Diferenciación Eritroide

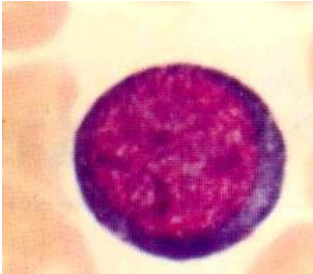


ERITROPOYETINA: Citocina Glucoproteica → Principal estimulador de la Eritropoyesis

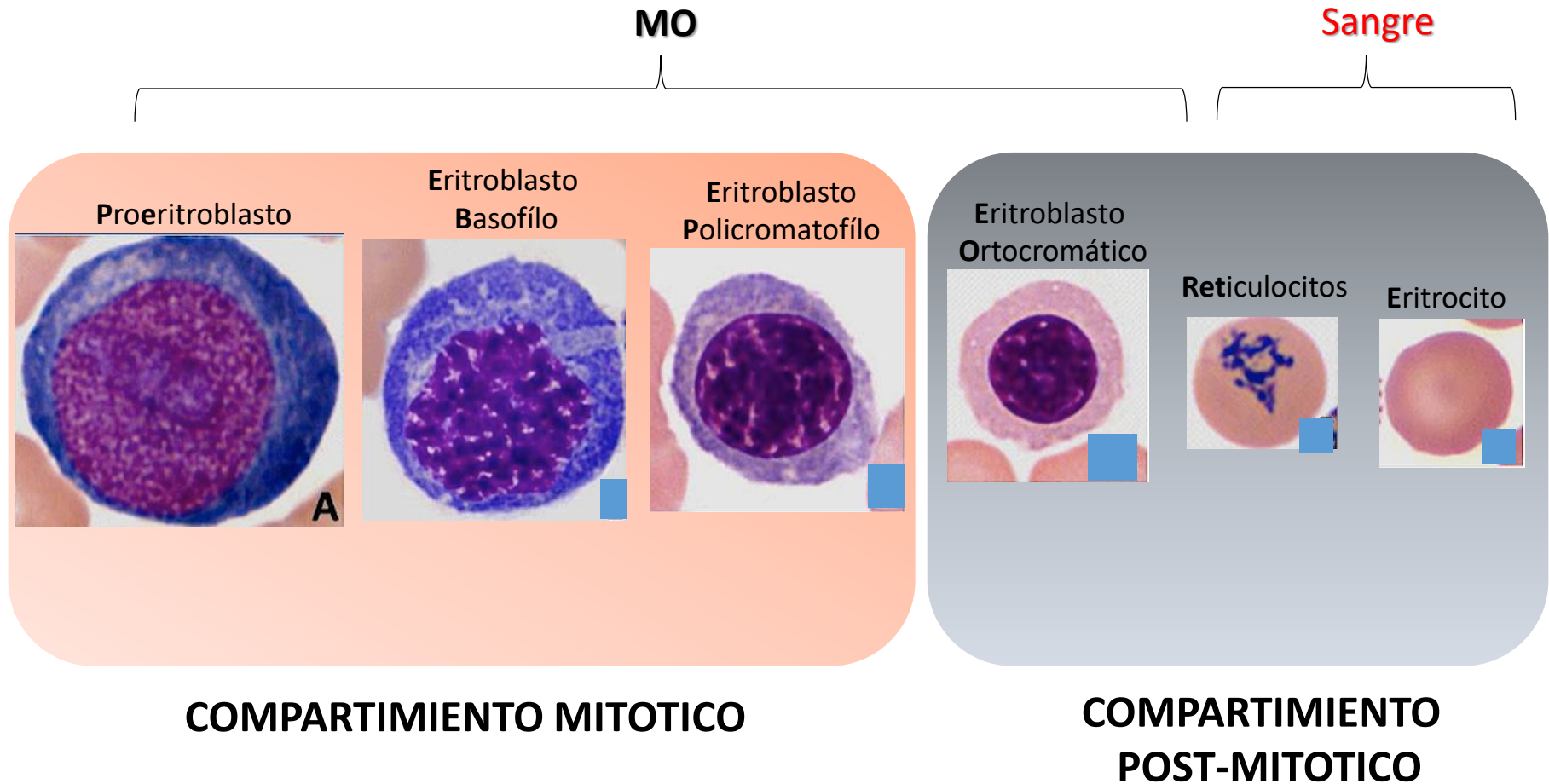


Acción de la EPO

Proliferación- Diferenciación Eritroide.

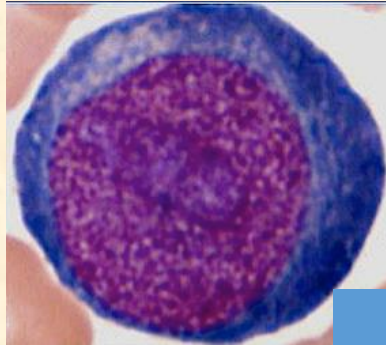


DIFERENCIACIÓN ERITROIDE - ERITOPOYESIS

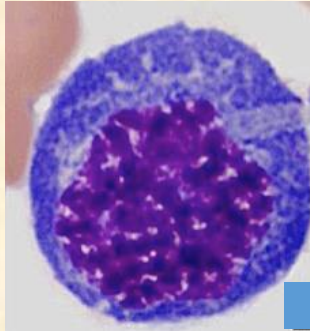


Diferenciación Eritroide

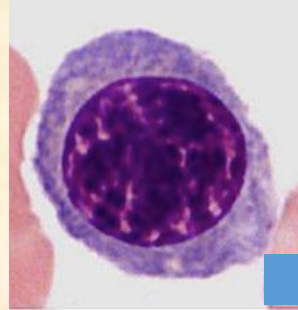
Proeritroblasto



Eritroblasto
Basofilo



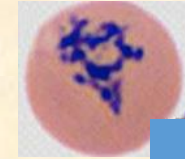
Eritroblasto
Policromatofilo



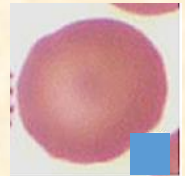
Eritroblasto
Ortocromático



Reticulocitos



Eritrocito



Tamaño: 12 – 20 μm

Núcleo: ligeramente oval

Núcleo: 1 – 2

Cromatina: fina

Citoplasma: azul oscuro

R N/C: 8:1

MO: 1%

Circulante: 0%

Tamaño: 10 – 15 μm

Núcleo: redondo/ oval

Núcleo: 0 – 1

Cromatina: levem. condensada

Citoplasma: azul oscuro

R N/C: 6:1

MO: 1 – 4 %

Circulante: 0%

Tamaño: 10 – 12 μm

Núcleo: redondo

Núcleo: no

Cromatina: condensada

Citoplasma: grisáceo

R N/C: 4:1

MO: 10 – 20 %

Circulante: 0%

Tamaño: 8 – 10 μm

Núcleo: redondo

Núcleo: no

Cromatina: condensada

Citoplasma: rosado

R N/C: 0.5:1

MO: 5 – 10 %

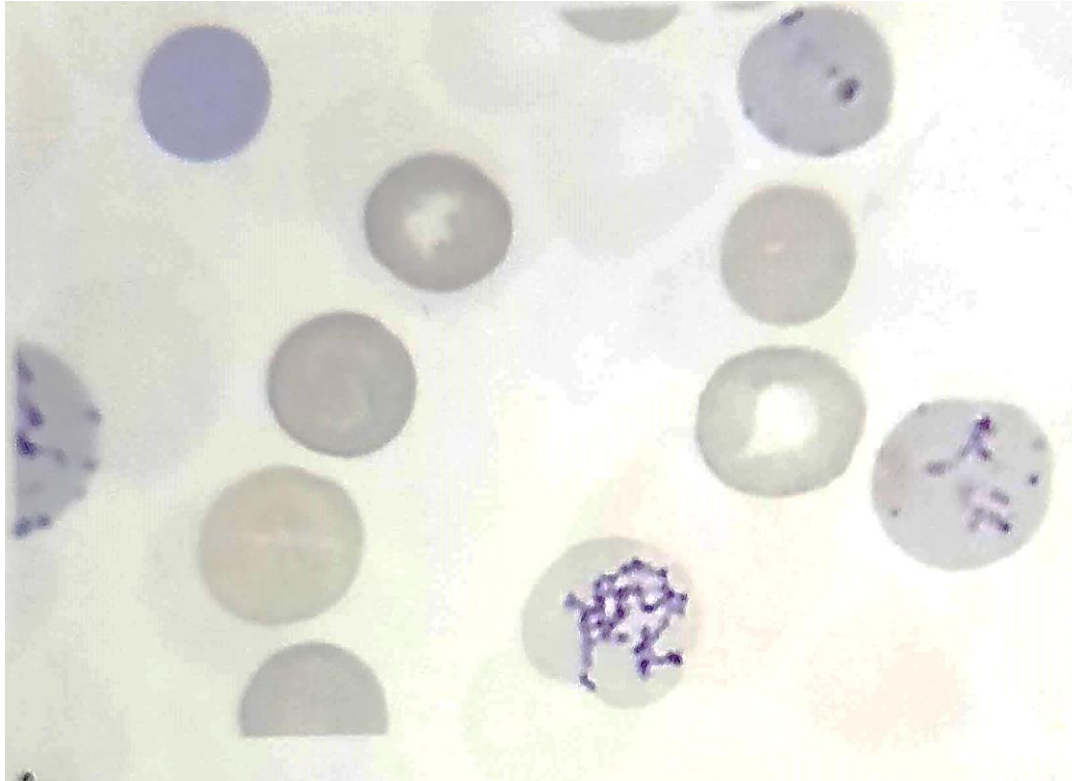
Circulante: 0%

↑ **CONTENIDO DE HEMOGLOBINA**

↓ **Tamaño celular**

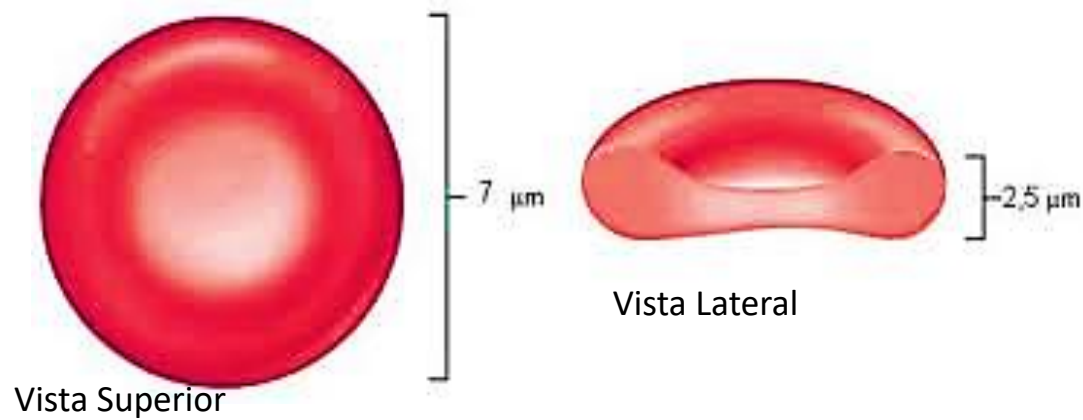
↓ **R = N:C**

RETICULOCITO



- Conserva mitocondrias, pocos ribosomas, vestigios del Golgi.
- Con azul brillante de cresil: se observa filamentos reticulares de un color muy intenso.
- Constituyen aproximadamente el 1% de los GR circulantes.
- Su diámetro es de 8 – 10 μm .
- La maduración del reticulocito circulante requiere de 24 – 48 horas.
- Sintetiza el 20% restante de hemoglobina del eritrocito.

ERITROCITOS



FORMA: disco bicóncavo

- Edad
- Integridad de su membrana
- Estado metabólico
- Ambiente Celular

VOLUMEN APROXIMADO

85 μ^3 o fl (Femtolitros)

VIDA MEDIA: 120 días

FIGURA 3-12A Eritrocito. El eritrocito maduro perdió el color gris-azul del citoplasma y adopta un color salmón cuando se completa la hemoglobinización.

TAMAÑO: 7-8 μm

NÚCLEO: ausente

Nucléolos: no posee

Cromatina: no posee

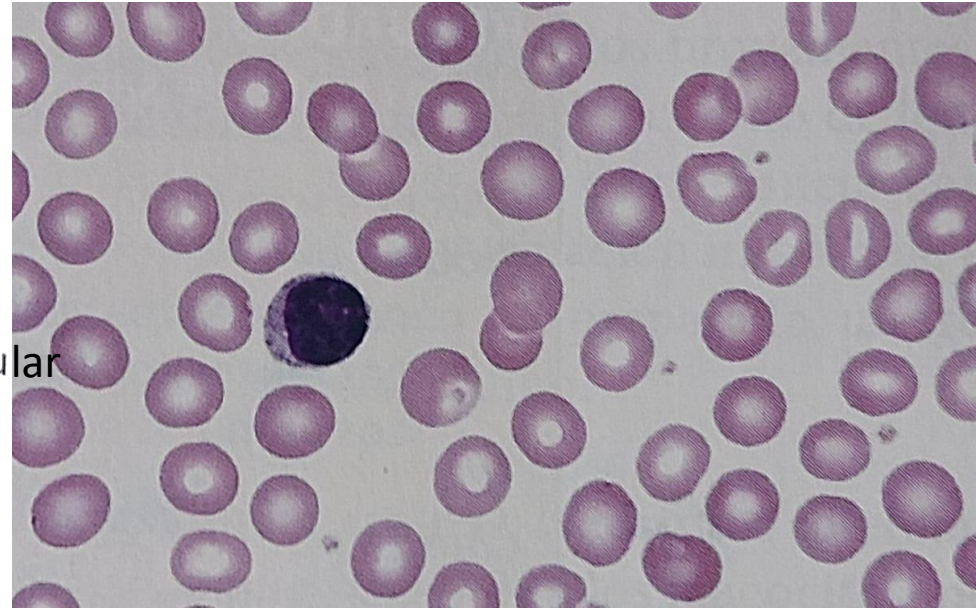
CITOPLASMA: salmón con palidez central de alrededor de un tercio del diámetro de la célula

RELACIÓN N/C: no corresponde

INTERVALO DE REFERENCIA:

Médula ósea: no corresponde

Sangre periférica: tipo celular predominante



FUNCION:

CONTENER y TRANSPORTAR a la Hemoglobina

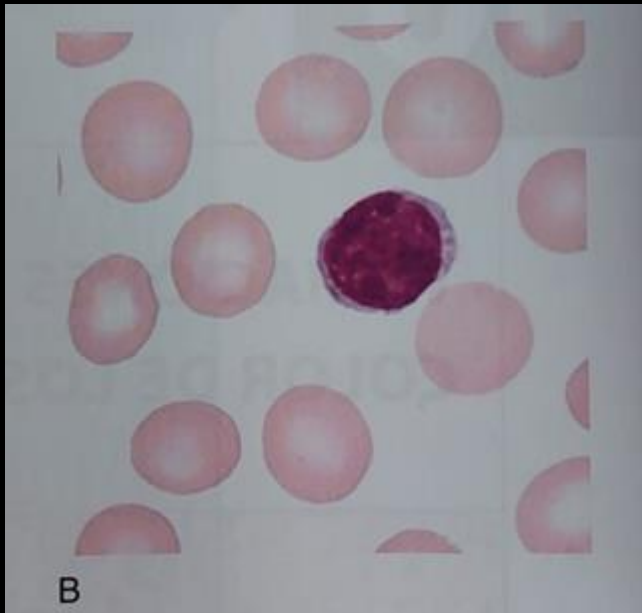
1. Niveles de Oxígeno: Cuando los niveles de oxígeno en los tejidos disminuyen (hipoxia), las células renales secretan eritropoyetina (EPO) hormona que estimula la producción de glóbulos rojos en la MO.

2. Nutrientes Esenciales

a. **Hierro:** componente de la hemoglobina, es la proteína que transporta el oxígeno en los glóbulos rojos. **Déficit:** Anemia ferropénica.

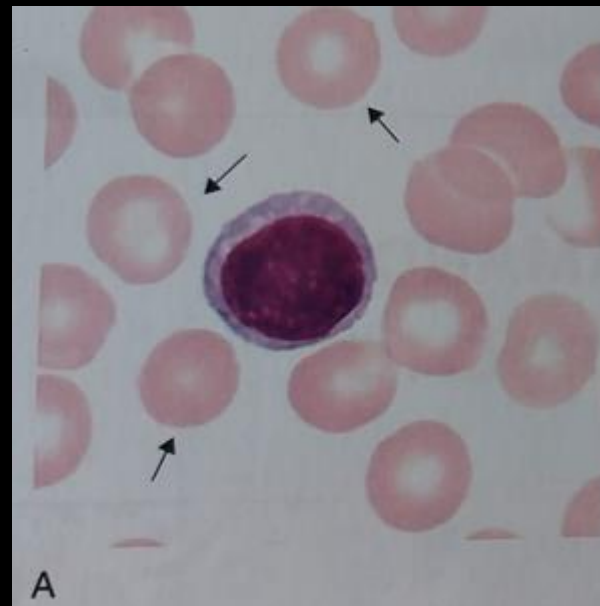
b. **Vitamina B12:** necesaria para la síntesis de ADN y la maduración de los glóbulos rojos. **Déficit** de B12: Anemia perniciosa (forma específica de anemia megaloblástica)

c. **Acido Fólico:** es esencial para la síntesis de ADN, la formación de glóbulos rojos y blancos. **Déficit:** de folato o de vitamina B9: Anemia megaloblástica.



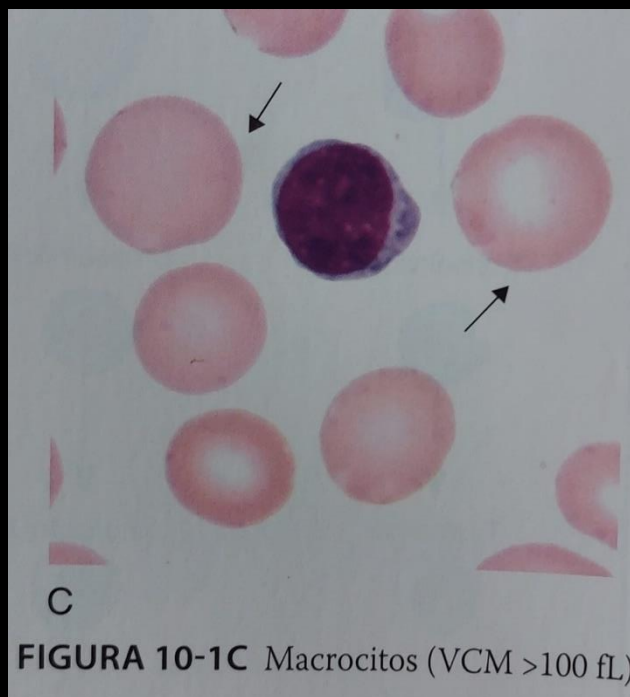
B

FIGURA 10-1B Normocitos (VCM 80-100 fL).



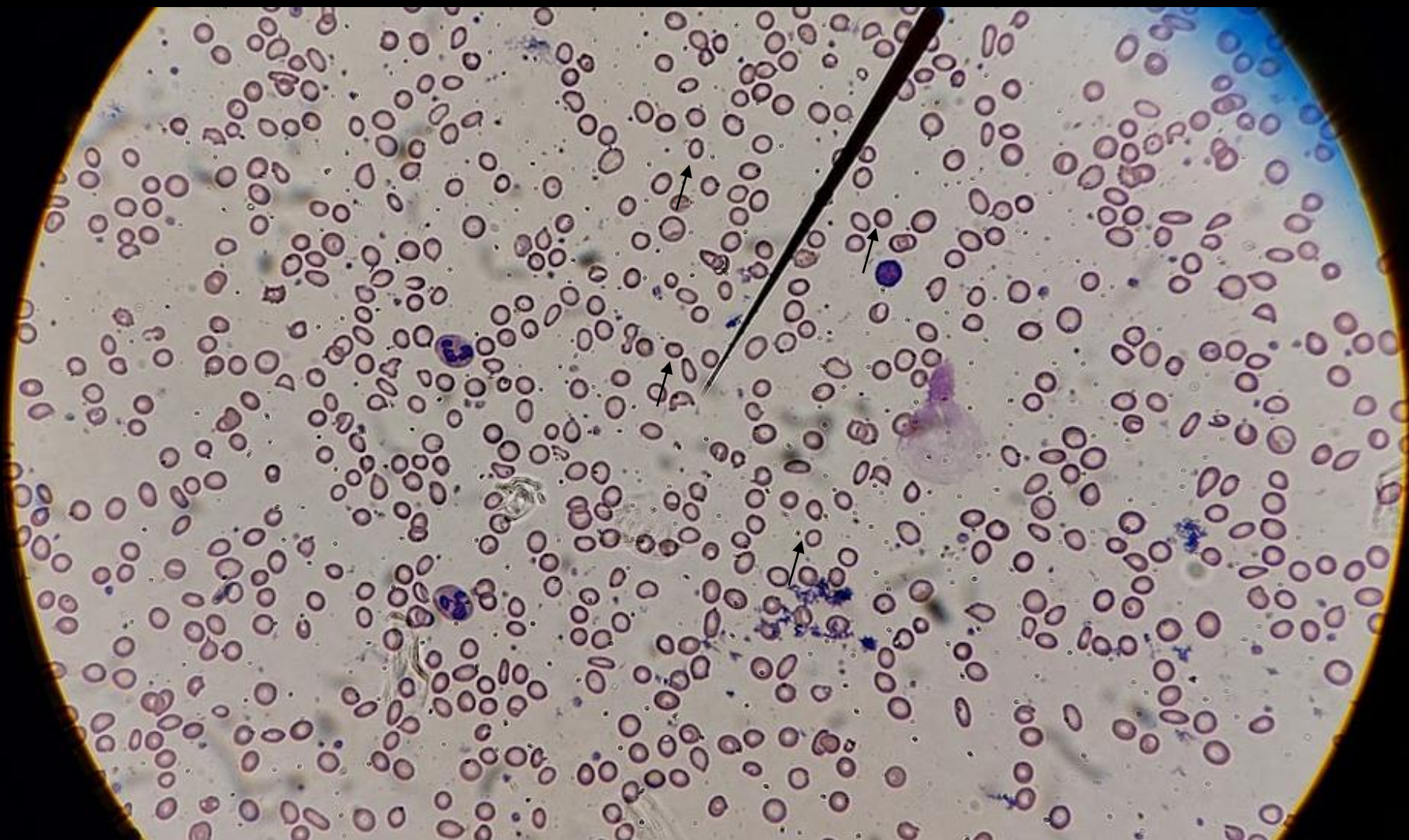
A

FIGURA 10-1A Microcitos (VCM <80 fL).



C

FIGURA 10-1C Macroцитos (VCM >100 fL).



2470



EL CICLO DE VIDA DE LOS ERITROCITOS PUEDE SER DIVIDIDO EN:

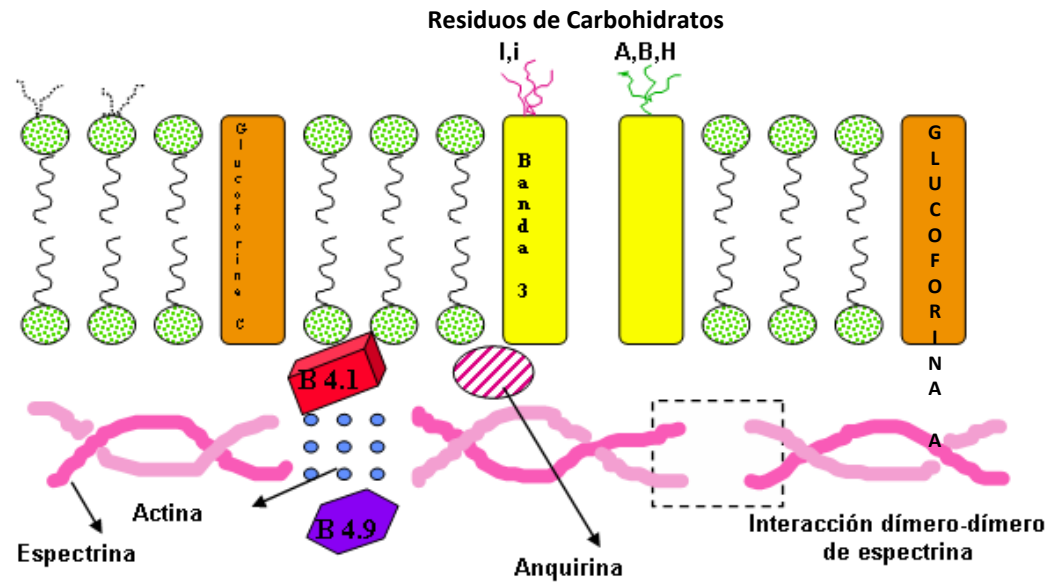
```
graph TD; A[Producción en órganos hematopoyéticos] --> B[Eritrocitos maduros en citculación]; B --> C[Destrucción de Eritrocitos envejecidos (macrófagos del Hígado y Bazo)];
```

Producción en órganos hematopoyéticos

Eritrocitos maduros en citculación

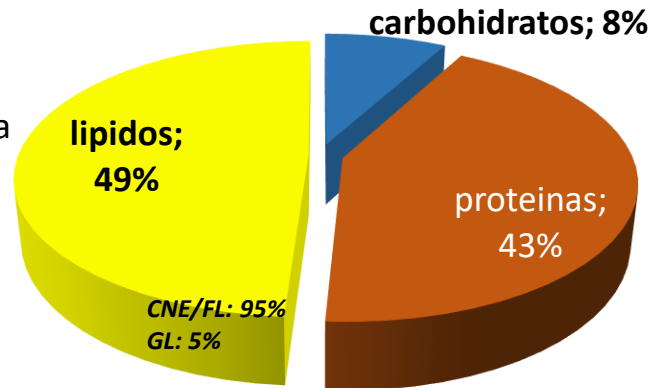
**Destrucción de Eritrocitos envejecidos
(macrófagos del Hígado y Bazo)**

Membrana del Eritrocito



Fosfolípidos:

- Fosfatidiletanolamina
- Fosfatidilcolina
- Esfingomielina
- Fosfatidilserina (PS)



1) Integrales

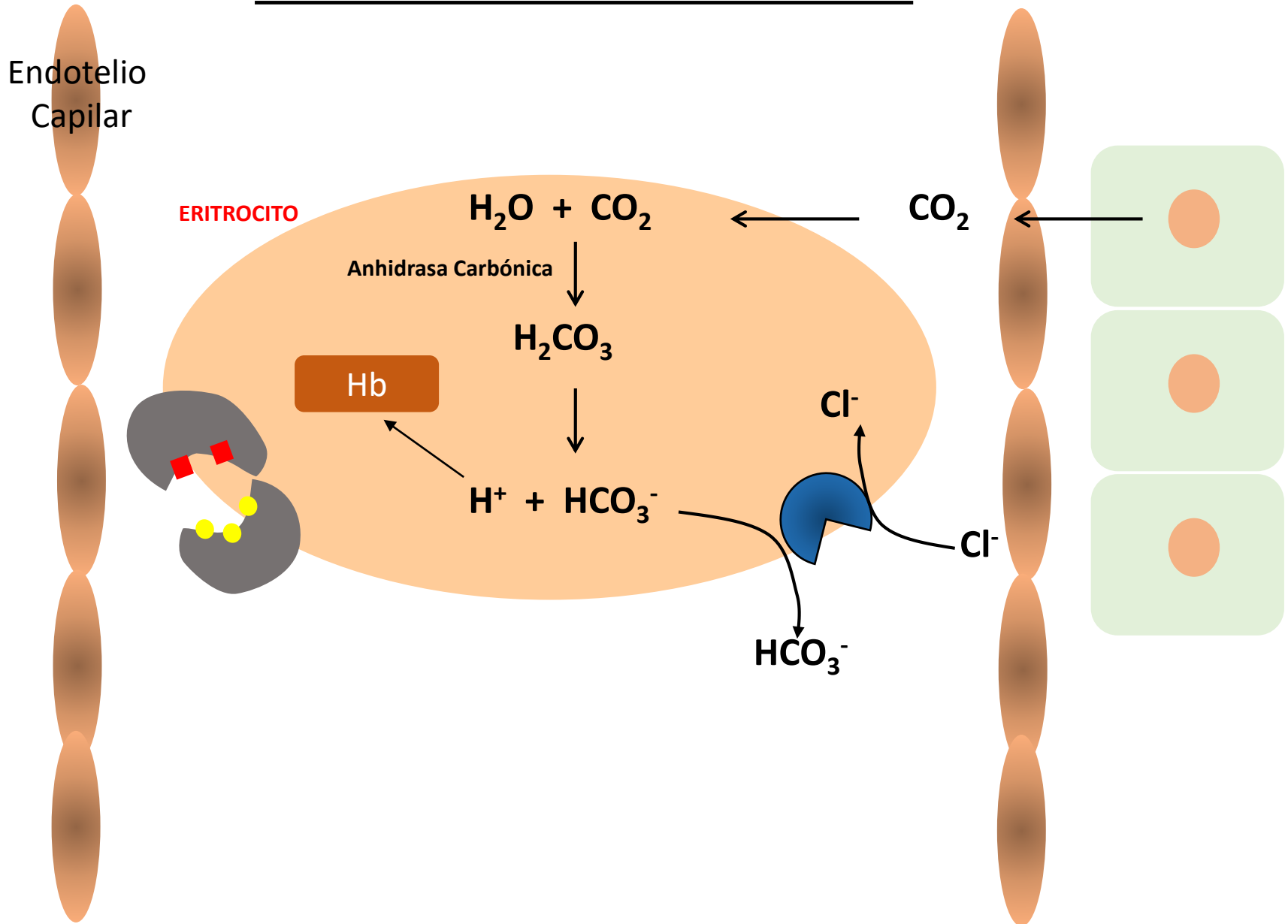
- Banda 3 o canal aniónico
- Glucoforina A
- Glucoforina C
- Bomba de Na-K-ATPasa

2) Periféricas

- Espectrina
- Actina
- Banda 4.1
- Banda 4.9

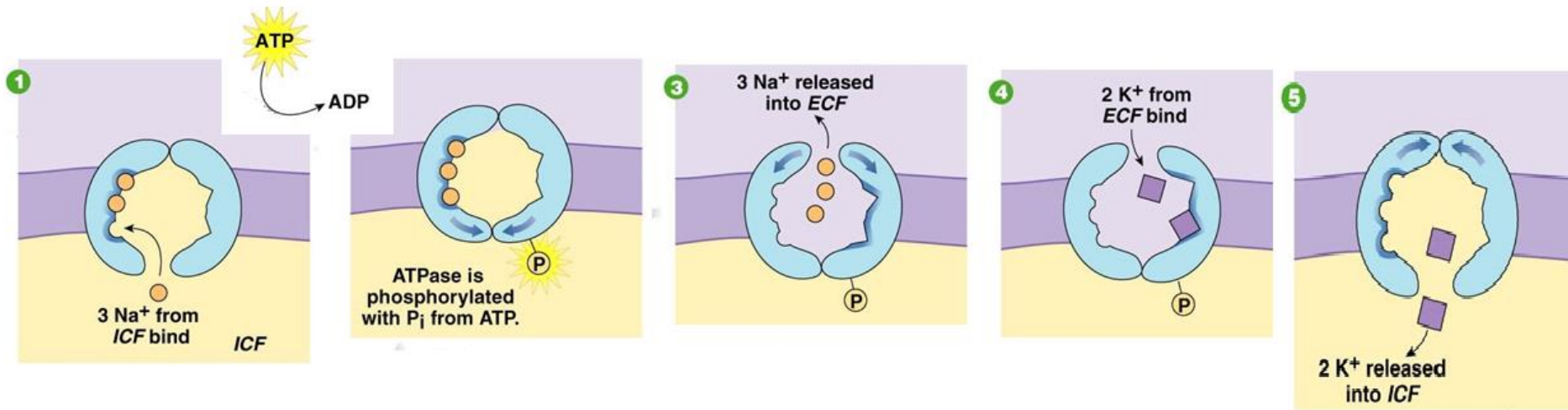
PROTEÍNAS integrales:

Banda 3 o Canal aniónico

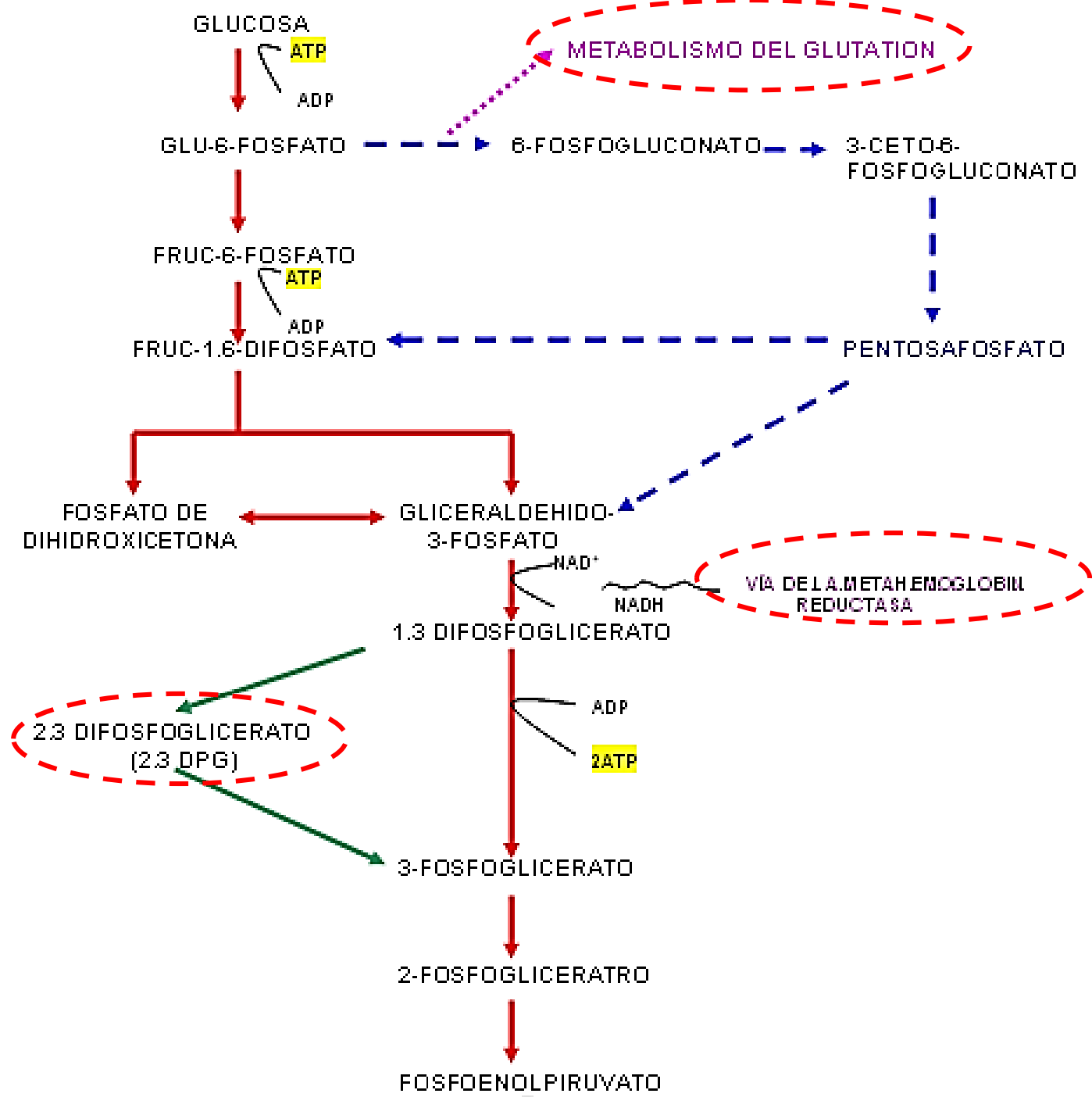


PROTEÍNAS integrales:

Bomba de Na-K-Atepeasa

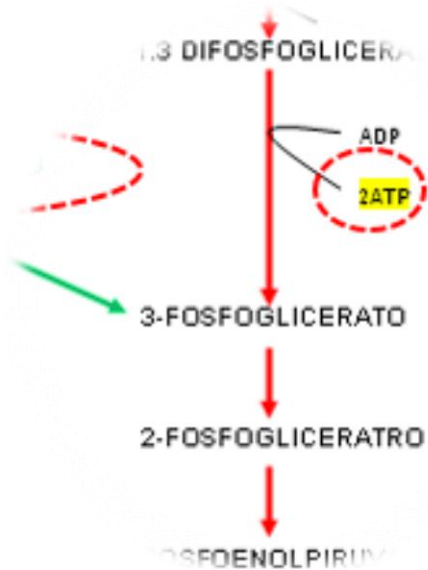


VÍAS METABÓLICAS



VIA ANAEROBIA DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Proporciona al ATP para la regulación intracelular de **Cationes** a través de bombas de cationes.

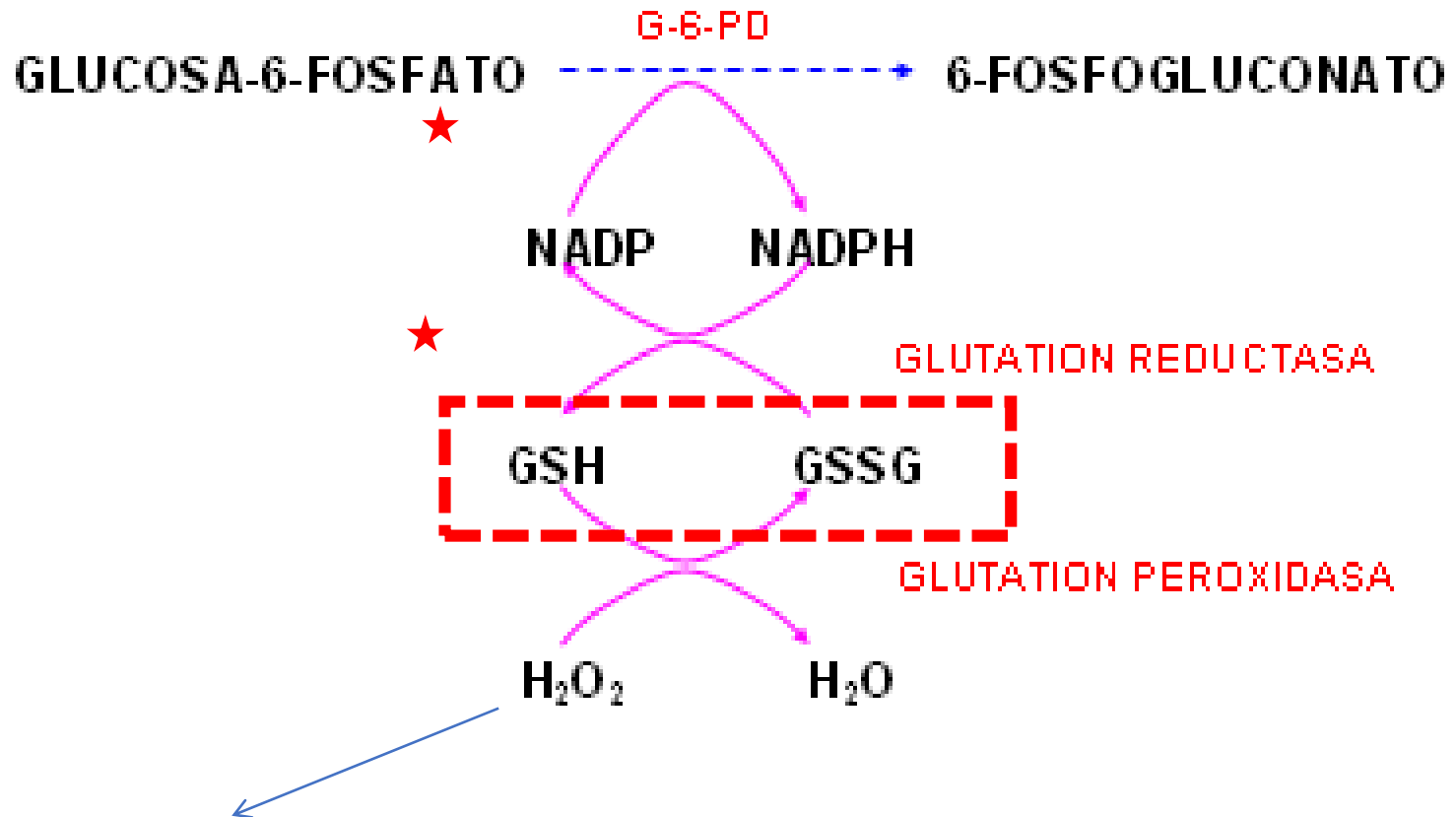


	mmoles/l	mmoles/l
Na ⁺ =	5.4 – 7.0.....	135 – 145
K ⁺ =	98 – 106.....	3.6 – 5.0
Ca ²⁺ =	0.006 – 0.02	21 – 26.5
Mg ²⁺ =	2.55 – 3.06	0.65 – 1.05

METABOLISMO DEL GLUTATION (PODER REDUCTOR)

Proporciona NADP(H) y GSH para reducir oxidantes celulares.
Aproximadamente 5% de la glucosa celular ingresa a esta vía.

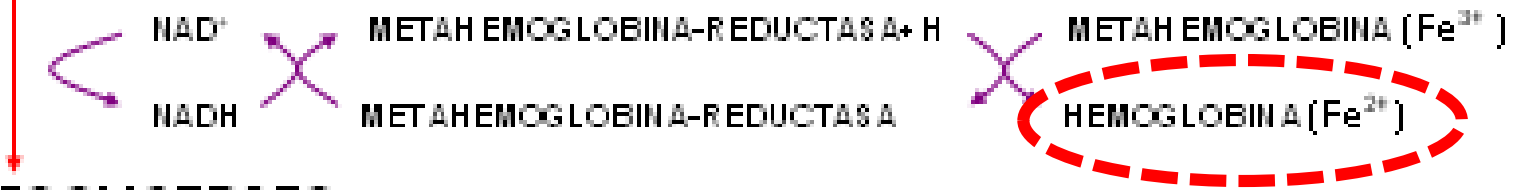
METABOLISMO DEL GLUTATION



oxidan los grupos (-SH) de la hemoglobina

VIA DE LA METAHEMOGLOBINA-REDUCTASA

GLICERALDEHIDO-3-FOSFATO



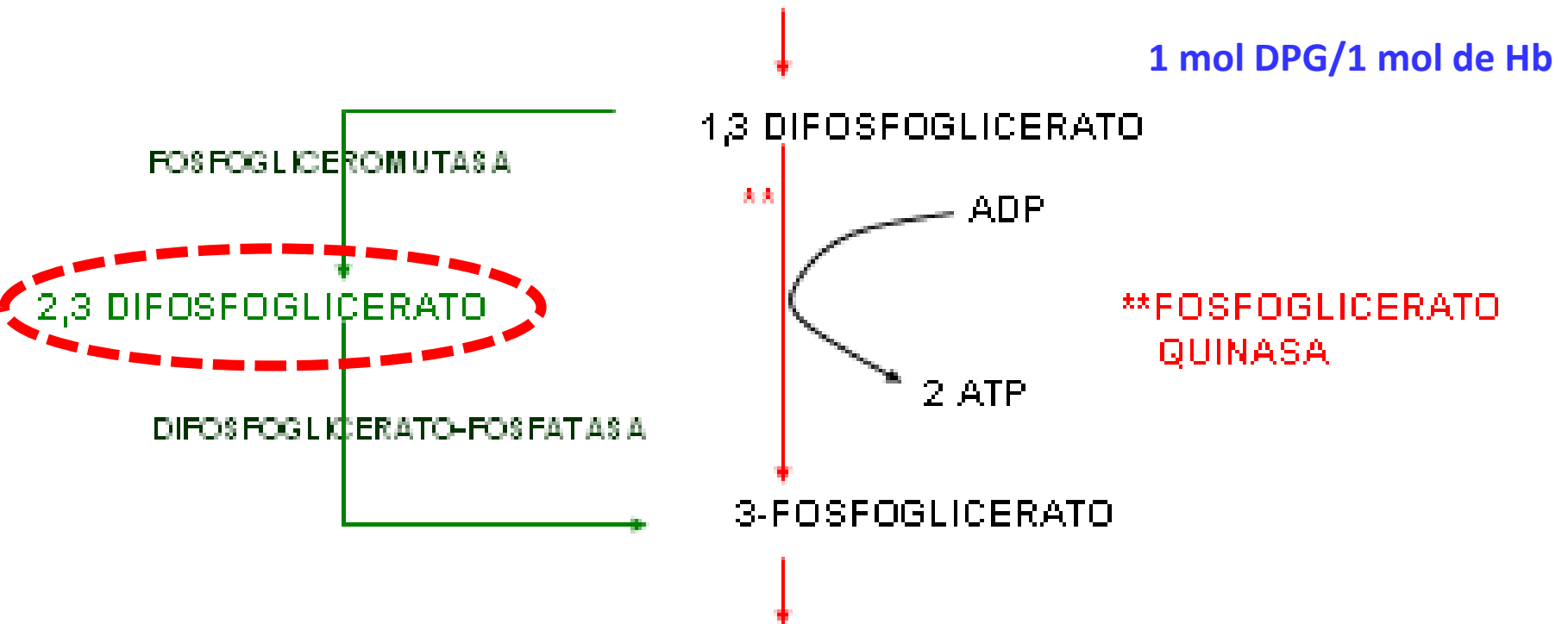
1,3 DIFOSFOGLICERATO

Esencial para mantener al hierro del hemo en el estado reducido Fe⁺⁺.

A la Hemoglobina con Fe³⁺ se la conoce como *Metahemoglobina* y es incapaz de transportar Oxígeno.

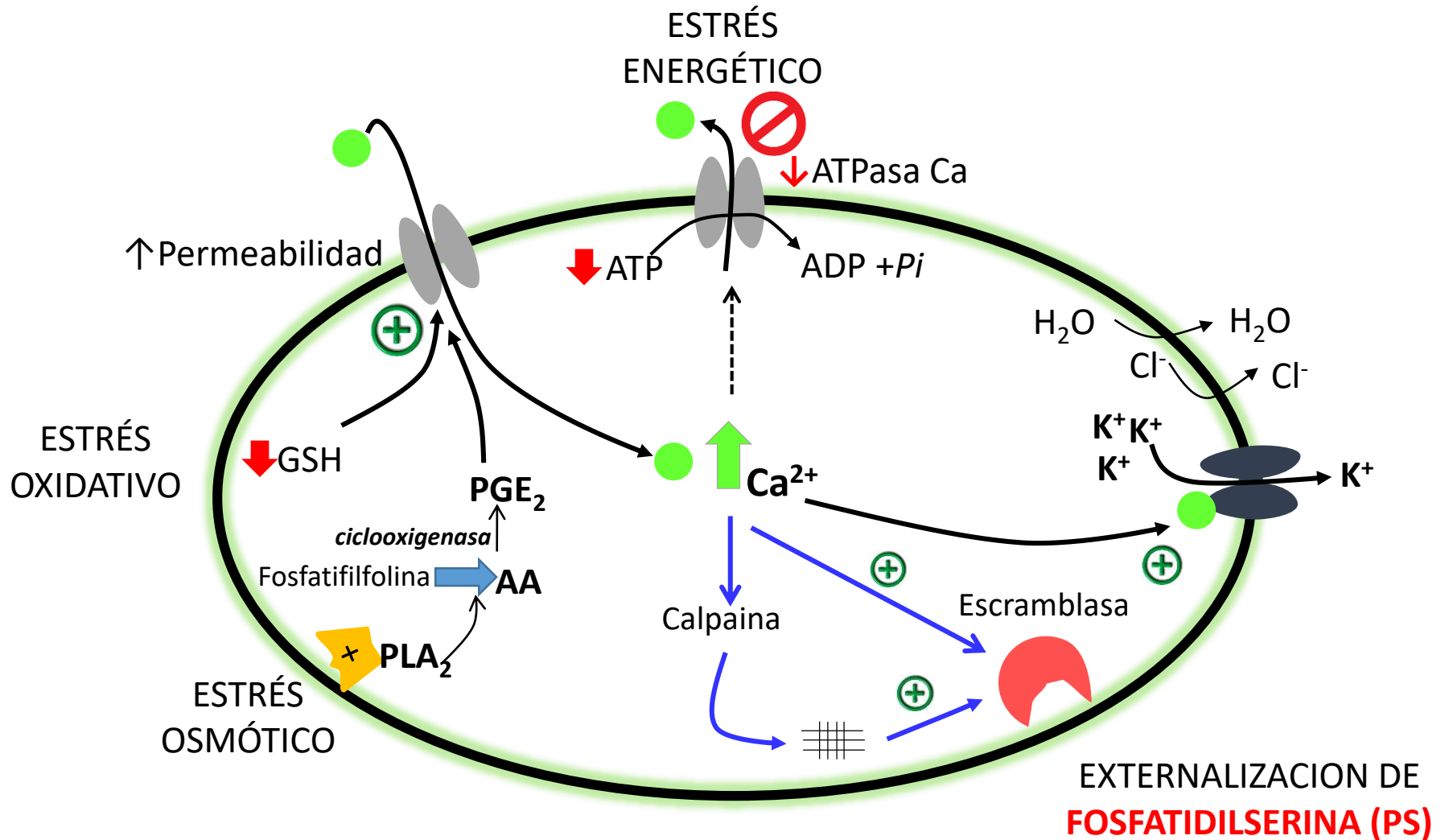
La **metahemoglobin-reductasa**, en unión con el **NADH** producido, protege al hierro del hemo de la oxidación.

VIA DE RAPOPORT-LUEBERING



Regula a afinidad del Oxígeno por la Hemoglobina

ERIPTOSIS



Calpaina: enzimas responsable de la proteólisis.

Escramblasa: Enzimas que ayudan al movimiento de fosfolípidos entre las 2 capas de la membrana.

VALORES DE REFERENCIA hematológicos para recién nacidos a término, niños y adultos

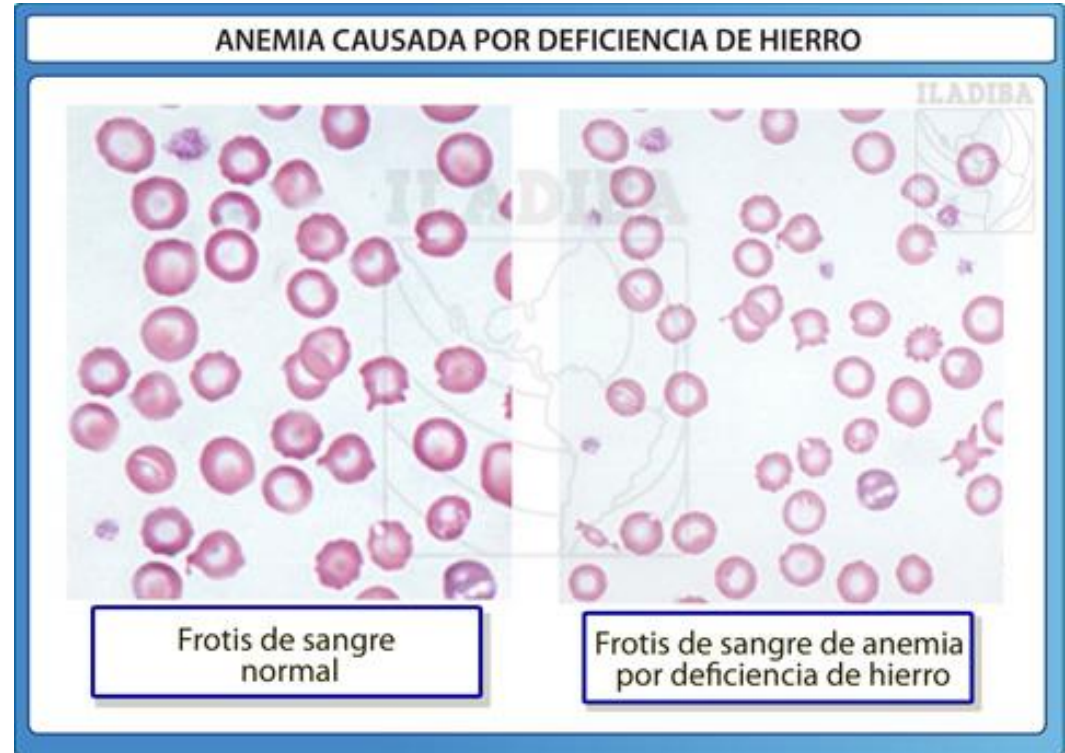
EDAD	GR	HTO	HB	VCM	HCM	CHCM
Al nacer	4,60 ± 0,5	52 ± 5	17,1 ± 1,8	113 ± 6	37 ± 2	33 ± 1
1 día	5,30 ± 0,5	58 ± 7	19,4 ± 2,1	110 ± 6	37 ± 2	33 ± 1
2 – 6 días	5,40 ± 0,7	60 ± 8	19,8 ± 2,4	122 ± 14	37 ± 4	30 ± 3
14 – 23 días	4,92 ± 0,6	52 ± 5	15,7 ± 1,5	106 ± 11	32 ± 3	30 ± 2
2 – 2,5 m	3,75 ± 0,5	38 ± 4	11,4 ± 1,1	101 ± 10	30 ± 3	30 ± 2
3 – 3,5 m	3,88 ± 0,4	37 ± 3	11,2 ± 0,8	95 ± 9	29 ± 3	30 ± 2
8 – 10 m	4,35 ± 0,4	39 ± 2	11,7 ± 0,6	90 ± 8	27 ± 3	30 ± 1
1 año	4,44 ± 0,4	39 ± 2	11,9 ± 0,8	88 ± 7	27 ± 2	30 ± 1
5 años	4,65 ± 0,5	37 ± 3	12,7 ± 1,0	80 ± 4	27 ± 2	34 ± 1
10 años	4,80 ± 0,5	39 ± 3	13,2 ± 1,2	81 ± 6	28 ± 3	34 ± 1
Hombres	5,10 ± 0,4	46 ± 3	15,5 ± 1,1	90 ± 4	30 ± 2	34 ± 1,1
Mujeres	4,51 ± 0,4	41 ± 3	13,7 ± 1,0			

INDICES HEMATIMETRICOS

Parámetros que relacionan el hematocrito (**Hto**), hemoglobina (**Hb**) y **N° GR**
Importantes en el estudio de las Anemias.

VCM	HCM	CHCM
Volumen medio de los eritrocitos circulantes	La cantidad de hemoglobina por glóbulo rojo	% de HB contenida en la masa globular total
$\text{VCM} = \frac{\text{Hto}}{\text{N}^\circ \text{GR mill}} \times 10$	$\text{HCM} = \frac{\text{Hb}}{\text{N}^\circ \text{GR mill}} \times 10$	$\text{CHCM} = \frac{\text{Hb}}{\text{N}^\circ \text{GR mill}} \times 100$
82 – 98 femtolitros	29 ± 3 pg	32 – 35 %

	VCM (fl)
Hombres	82 – 98
Mujeres	82 – 98
Nacimiento	113 ± 6
2 – 2,5 meses	101 ± 10
5 años	80 ± 4





Juan y Carla
Ambos 19 años –Estudiantes
¿habrá diferencia en la cantidad de Glóbulos Rojos?
¿Por qué?



Mujer 35 años – Secretaria –
Cansancio ante mínima actividad – Sueño
constante.

Hematocrito: 30%

GR: $4.200.000/\text{mm}^3$

¿qué nos dicen estos valores?

¿Cuál será el VCM?



Argentina vs Colombia
Estadio Nemésio Camacho -Bogotá

Hematocrito promedio del equipo Argentino: $45 \pm 2\%$ (Bs.As.)
¿Habría alguna variación en la eritropoyesis de los jugadores argentinos?

MUCHAS
GRACIAS