

Células diferenciadas y conservación de los tejidos

22

- Mantenimiento del estado diferenciado
- Tejidos con células permanentes
- Renovación por bipartición simple
- Renovación por medio de células madre: la epidermis
- Renovación por medio de células madre pluripotenciales: formación de las células sanguíneas
- Génesis, modulación y regeneración del músculo esquelético
- Los fibroblastos y sus transformaciones: la familia de las células del tejido conjuntivo
- Apéndice

En el transcurso de unos cuantos días o semanas, un único óvulo fecundado da lugar a un complejo organismo pluricelular formado por células diferenciadas dispuestas según un patrón preciso. Por regla general, el patrón del cuerpo de un animal se establece a pequeña escala y luego crece. Durante el desarrollo embrionario, los diferentes tipos celulares quedan determinados cada uno en su lugar apropiado. En el período posterior de crecimiento, las células proliferan, pero salvo algunas excepciones, sus características específicas permanecen más o menos fijas. El organismo puede continuar creciendo durante toda la vida, como sucede en la mayoría de crustáceos y de peces, o puede dejar de crecer al alcanzar un cierto tamaño, como sucede en las aves y en los mamíferos. Pero incluso cuando se detiene el crecimiento, en muchas especies la proliferación celular continúa. Así, el organismo adulto de un vertebrado puede equipararse a un ecosistema estable en el que una generación de individuos (células en este caso) sucede a la anterior sin que se altere la organización del sistema en su conjunto. Todavía se desconoce de qué forma se alcanza el equilibrio exacto entre proliferación y muerte celular.

En este capítulo se discute cómo nacen, viven y mueren las células en los tejidos y de qué forma se mantiene la organización de dichos tejidos. Nos centraremos en los vertebrados superiores y al considerar el problema del mantenimiento y de la renovación de los tejidos, vamos a intentar ilustrar un poco la notable variedad de estructuras, funciones e historias vitales que se encuentran entre sus tipos celulares especializados.

Mantenimiento del estado diferenciado¹

Los tejidos del cuerpo se diferencian notablemente en muchos aspectos, pero todos ellos tienen ciertas necesidades básicas, satisfechas por lo general, por distintos tipos celulares, tal como se ilustra para la piel en la Figura 22-1. Todos ellos necesitan una fuerza mecánica, que en muchas ocasiones está proporcionada por un trama de sostén formada por la *matriz extracelular*, segregada principalmente por los *fibroblastos*. Por otro lado, todos los tejidos necesitan un aporte sanguíneo para recibir nutrientes y eliminar productos residuales, y por ello están surcados por vasos sanguíneos limitados por *células endoteliales*. De forma análoga, la mayoría de los tejidos están inervados y poseen axones de *células nerviosas*, junto con las *células de Schwann* que los rodean. Con frecuencia también existen *macrófagos* que eliminan las células muertas y la matriz superflua, así

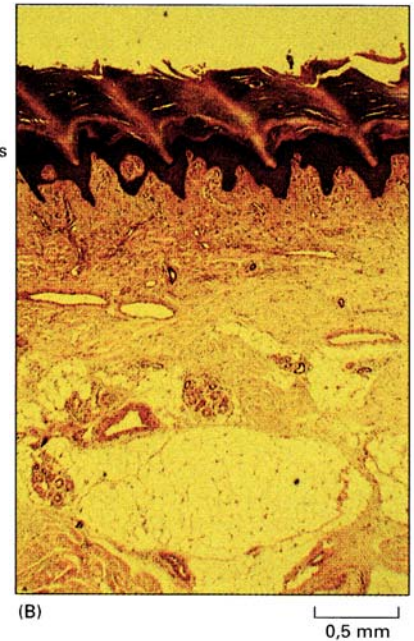
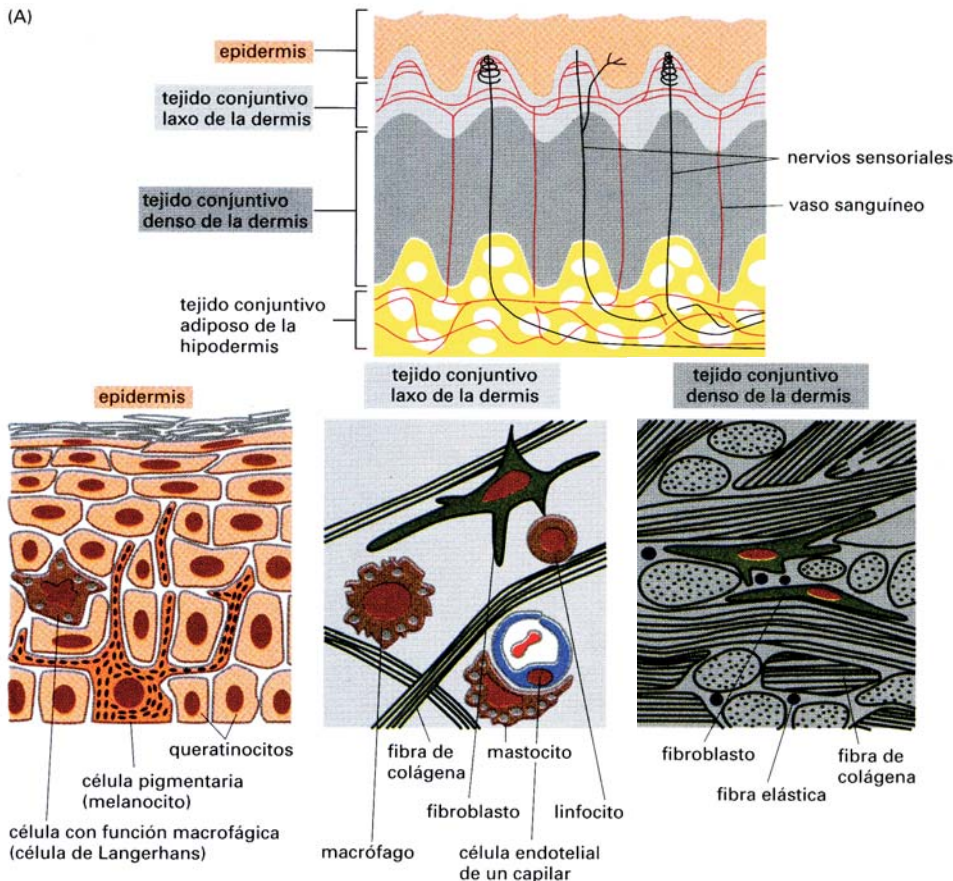


Figura 22-1 Piel de mamífero.

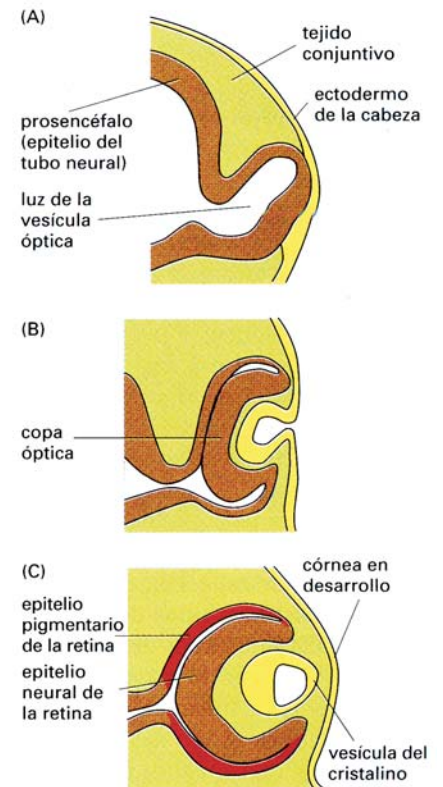
(A) Esquemas que muestran la arquitectura celular de la piel gruesa.

(B) Fotografía de una sección transversal de la planta del pie humano, teñida con hematoxilina-eosina. La piel puede considerarse como un gran órgano constituido por dos tipos principales de tejidos: tejido epitelial (la *epidermis*) en la parte externa y tejido conjuntivo, que constituye la capa de la dermis (a partir de la cual se fabrica la piel) y la capa más profunda de tejido adiposo: la *hipodermis*. Cada tejido se halla constituido por varios tipos celulares. La dermis y la hipodermis se hallan altamente irrigadas por vasos sanguíneos y nervios. Algunas fibras nerviosas penetran incluso en la epidermis.

como *linfocitos* y otros leucocitos que combaten las infecciones. Pueden existir *melanocitos* que proporcionan una pigmentación protectora o decorativa. La mayoría de estos tipos celulares, auxiliares de la función específica del tejido, se originan fuera de él e invaden el tejido en el transcurso del desarrollo (células endoteliales, axones de células nerviosas, células de Schwann y melanocitos) o de forma continua durante toda la vida (macrófagos y otros glóbulos blancos). Este complejo sistema de sostén es necesario para mantener las principales células especializadas del tejido: las células contráctiles del músculo, las células secretoras de las glándulas o las células hematopoyéticas de la médula ósea, por ejemplo.

Por ello, casi todos los tejidos son una compleja combinación de muchos tipos celulares que deben continuar siendo diferentes unos de otros y al mismo tiempo coexistir en un mismo ambiente. Por otro lado, la organización del conjunto debe preservarse a pesar de que en la mayoría de tejidos las células mueren continuamente y tienen que ser reemplazadas. El mantenimiento o conservación de la forma y de la función del tejido es en gran parte posible gracias a dos propiedades fundamentales de las células. Gracias a la *memoria celular* (véase el Capítulo 21) las células diferenciadas mantienen de forma autónoma su carácter distinto y lo transmiten a su progenie. Al mismo tiempo cada tipo de célula especializada detecta continuamente las características de su entorno y regula su proliferación y sus propiedades en función de las circunstancias; de hecho, la elevada supervivencia de la mayor parte de células depende de las señales de otras células. Los mecanismos celulares responsables de la memoria celular se han discutido en el Capítulo 9, mientras que las formas de respuesta de las células a las señales ambientales se consideran en el Capítulo 15. En esta sección preliminar sobre el comportamiento de las células en los tejidos hacemos una breve revisión de ciertas evidencias sobre la estabilidad y la heredabilidad del estado diferenciado y consideramos hasta qué punto este estado puede ser modificado mediante influencias ambientales.

Figura 22-2 Desarrollo del ojo de los vertebrados. La retina se desarrolla a partir de la *vesícula óptica*, una evaginación epitelial de la región del cerebro anterior del tubo neural. (A) El epitelio neural entra en contacto con el ectodermo que recubre el exterior de la cabeza. (B) Este contacto induce la invaginación del ectodermo para formar una lente. Al mismo tiempo, la porción externa de la vesícula óptica se invagina, reduciéndose la luz vesicular a una interfase o entre dos capas que constituyen una estructura en forma de copa. (C) La capa de la copa óptica adosada al cristalino se diferencia en la *retina neural*, que contiene las células fotorreceptoras y las neuronas que transmiten los estímulos visuales al cerebro (véase Figura 22-6). La otra capa se diferencia en el *epitelio pigmentario* de la retina. Sus células se hallan provistas de numerosos gránulos de melanina y el conjunto forma una cámara oscura para el sistema fotorreceptor (que sirve para reducir la cantidad de luz reflejada, de forma similar a una cubierta de pintura negra en el interior de una cámara fotográfica).



La mayoría de las células diferenciadas recuerdan su carácter esencial incluso en un nuevo entorno²

Diversos experimentos sobre cultivos celulares demuestran que a pesar de que las células se separan de su entorno habitual, tanto las propias células como su progenie mantienen intacta su programación original. Consideremos, por ejemplo, las células epiteliales que forman la capa pigmentada de la retina (Figura 22-2). Debido a que dichas células manifiestan su carácter especializado produciendo unos gránulos de melanina de color pardo oscuro, resulta fácil estudiar su grado de diferenciación. Cuando estas células de la retina de embrión de pollo se aíslan y se mantienen en cultivo, proliferan formando clones. Células aisladas tomadas de estos clones dan lugar a subclones de células epiteliales pigmentadas similares. De esta forma se puede mantener el estado diferenciado a lo largo de más de 50 generaciones celulares.

Sin embargo, el comportamiento de las células no es independiente de su entorno. En ciertos medios de cultivo o en condiciones de hacinamiento extremo las células quizás puedan sobrevivir, pero no sintetizan pigmento, o muy poco. Pero incluso si no pueden expresar su carácter diferenciado, las células permanecen *determinadas* como células pigmentarias: cuando se las expone a condiciones de cultivo más favorables, empiezan nuevamente a sintetizar pigmento. Existe una o dos excepciones conocidas a esta regla. En algunas especies de vertebrados, bajo determinadas condiciones, las células pigmentarias de la retina se *transdiferencian* en células del cristalino o en células de la retina neural, pero no se ha encontrado ninguna manipulación de dichas condiciones que pueda ser la causa de este tipo de diferenciación, en lugar de diferenciarse por ejemplo en células sanguíneas, células hepáticas o en células cardíacas. De forma parecida, la mayoría de los tipos celulares especializados, incluyendo las células sanguíneas, las células hepáticas y las células cardíacas, mantienen en cultivo su carácter esencial.

En el organismo, al igual que en los cultivos, la mayor parte de las células diferenciadas se comportan como si su carácter básico estuviera determinado de forma irreversible por su proceso de desarrollo. Las células epidérmicas, por ejemplo, permanecen como tales en la mayor parte de ambientes distintos. Si se prepara una suspensión de células epidérmicas a partir de la piel de la cola de rata y se inyecta bajo la cápsula del riñón, las células crecen formando quistes constituidos por una auténtica epidermis, similar a la de la superficie corporal.

El estado diferenciado se puede modular por el entorno celular^{1,3}

Aunque no se producen transformaciones radicales, las características de muchas células diferenciadas pueden estar fuertemente influidas por el entorno. Los posibles reajustes pueden clasificarse en su mayoría como *modulaciones* del

estado diferenciado, es decir, cambios reversibles entre fenotipos celulares estrechamente relacionados. Las células hepáticas, por ejemplo, ajustan su síntesis de enzimas específicas (mediante cambios en los niveles de mRNA) en función de las concentraciones ambientales de la hormona esteroidea hidrocortisona, y la producción de proteínas de la leche por las células de la glándula mamaria puede ponerse en marcha o detenerse en función de los cambios de la matriz extracelular. Los fibroblastos y otras células afines –la familia de *células del tejido conjuntivo*– son un caso especial. Estas células son extraordinariamente adaptables y pueden presentar varias interconversiones: los fibroblastos, por ejemplo, pueden transformarse, aparentemente de forma reversible, en condrocitos. Estas transformaciones tienen su importancia en la reparación de heridas y fracturas óseas así como en otros procesos patológicos. Se discutirán más adelante, en este capítulo. Sin embargo, estas conversiones de un tipo celular diferenciado en otro suelen darse de forma muy restringida: la célula transformada continúa perteneciendo a la familia de células del tejido conjuntivo. En muchos tejidos adultos normales tienen lugar importantes, aunque restringidos, cambios del estado diferenciado, en los que las células recién diferenciadas se generan a partir de *células madre* –precursoras que no manifiestan el carácter maduro diferenciado pero se especializan en dividirse y producir una progenie que sí lo manifestará. Distintos tipos de células madre quedan determinadas para la producción de distintos tipos de células diferenciadas y no son intercambiables.

Sin embargo, la mayoría de los tejidos adultos están formados por un número diferente de líneas celulares determinadas de forma irreversible. El número y las relaciones espaciales de estos componentes deben mantenerse funcionalmente por mecanismos que no requieran que un tipo de célula diferenciada se transforme en otro, sino que dependan de complejas interacciones entre distintos tipos celulares.

Resumen

La mayoría de las células diferenciadas de los tejidos adultos mantienen su especialización, incluso cuando se trasladan a un ambiente nuevo. Generalmente los estados de diferenciación son estables y no intercambiables, pero algunas células especializadas, incluso, pueden alterar algunas de sus propiedades en respuesta a determinados requerimientos ambientales. Además, en muchos tejidos adultos se generan de forma continua nuevas células diferenciadas a partir de células madre que se muestran indiferenciadas. Las transformaciones celulares más relevantes tienen lugar en la familia de células del tejido conjuntivo que incluye a los fibroblastos y los condrocitos.

Tejidos con células permanentes⁴

No todas las poblaciones celulares del cuerpo están sujetas a renovación. Algunos tipos celulares se han generado en cantidad suficiente en el embrión y se conservan durante toda la vida adulta; parece que nunca se dividen y, si son destruidos, no se pueden reemplazar. Casi todas las células nerviosas son permanentes en este sentido. También lo son otros tipos de células, como –en los mamíferos– las fibras musculares del corazón, las células ciliadas del conducto auditivo externo (Figura 22-3) y las células del cristalino del ojo.

Aunque todas estas células tienen una vida extremadamente larga y viven necesariamente en medios protegidos, son diferentes en otros aspectos y resulta difícil encontrar una razón general para que tengan que ser permanentes e irremplazables. Para las células del músculo cardíaco y las células ciliadas del conducto auditivo resulta absolutamente difícil encontrar una razón. En el caso de las células nerviosas parece probable que un recambio celular masivo en el adulto resultase desventajoso en líneas generales, ya que en el adulto sería difícil restablecer el complejo y preciso patrón de conexiones nerviosas que se ha

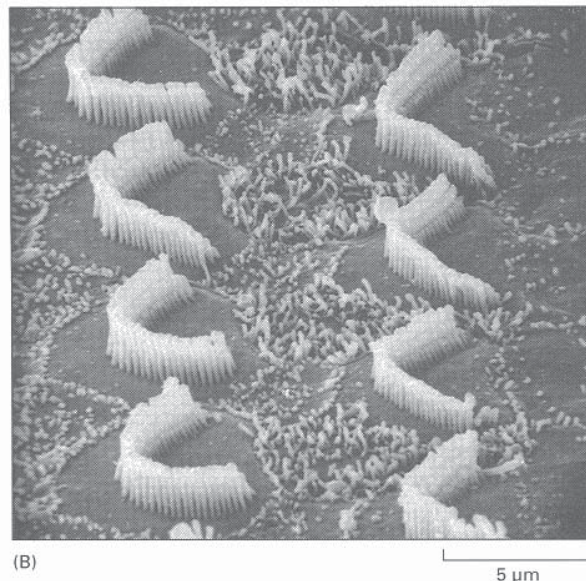
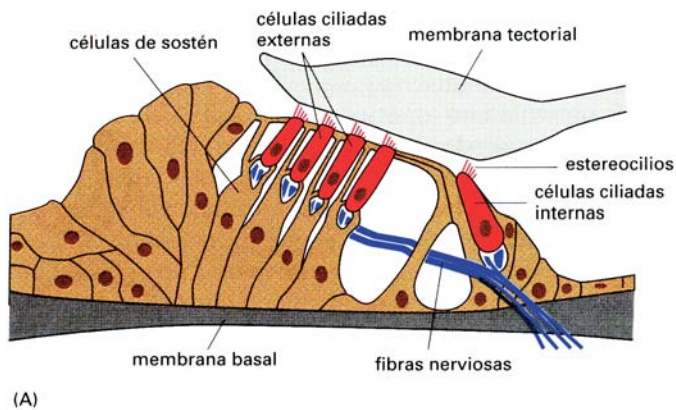


Figura 22-3 Células ciliadas del oído.

(A) Esquema de la sección transversal del aparato auditivo (órgano de Corti) en el oído interno de un mamífero, donde se observan las células ciliadas auditivas situadas en una compleja estructura de células de sostén y rodeadas por una masa de matriz extracelular (denominada membrana tectorial). (B) Electronmicrografía de barrido en la que se observa la superficie apical de algunas células ciliadas del oído, con su característica ordenación en hileras de los microvilli gigantes (denominados *estereocilios*). Las células ciliadas auditivas actúan como transmisores, generando una señal eléctrica como respuesta a las vibraciones sonoras que llegan al órgano de Corti y provocan la inclinación de los estereocilios. En los mamíferos, las células ciliadas auditivas que se producen en el embrión poseen un único ciclo vital: si se destruyen por una enfermedad o por ruido excesivamente fuerte, no se regeneran y se produce sordera permanente. (B, de R.G. Kessel y R.H. Kardon, *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*. San Francisco: Freeman, 1979. Copyright © 1979 W.H. Freeman and Company.)

constituido durante el desarrollo en condiciones muy diversas. Además, probablemente cualquier memoria registrada en forma de ligeras modificaciones de la estructura o de las interconexiones de las distintas células nerviosas se perdería. La permanencia de las células del cristalino parece ser simplemente una consecuencia inevitable del mecanismo a través del que se ha formado el tejido.

Las células del centro del cristalino del ojo de un adulto son residuos del embrión⁵

Muy pocas estructuras del cuerpo de un adulto están formadas por las mismas moléculas que fueron producidas en el embrión. El **cristalino** del ojo es una de las pocas estructuras cuyas células no sólo se han conservado, sino que mantienen su contenido.

El cristalino se forma a partir del ectodermo, en el lugar en que las vesículas ópticas en desarrollo entran en contacto con él: en este punto el ectodermo se engruesa, se invagina y, finalmente se estrangula y separa en forma de la *vesícula del cristalino* (Figura 22-2). El cristalino se origina por lo tanto como una capa de células, formada a partir de un epitelio, de un grosor de una sola célula y que se dispone rodeando una cavidad central. Pronto, las células de la parte posterior de la vesícula del cristalino (orientadas hacia la retina), sufren una notable transformación. Dichas células sintetizan y se llenan de *cristalinas*, las proteínas características del cristalino. Durante el proceso se alargan enormemente diferenciándose a *fibras del cristalino* (Figura 22-4). Con el tiempo, sus núcleos se desintegran y cesa la síntesis proteica. De esta manera, la parte del epitelio de la vesícula del cristalino dirigida hacia la retina se expande formando un grueso cuerpo refractario, constituido por largas y numerosas células sin vida, íntimamente unidas entre sí (Figura 22-5). La cavidad central de la vesícula se oblitera y en la región frontal del epitelio de la vesícula del cristalino –la parte dirigida hacia el exterior– permanece formada por una fina capa de células cuboidales. El crecimiento del cristalino depende de la proliferación de las células frontales, que empuja a algunas de las células de esta región alrededor del borde del cristalino, hacia la parte posterior (véanse Figuras 22-4 y 22-5A). A medida que las células se desplazan hacia atrás, dejan de dividirse, aumentan su velocidad de síntesis de cristalinas y se diferencian en fibras cristalinas. Las fibras adicionales del cristalino continúan formándose de esta manera durante toda la vida, aunque a una velocidad decreciente.

Los tipos de cristalinas de las primeras generaciones de fibras del cristalino son diferentes de los de las generaciones posteriores, del mismo modo que las

hemoglobinas de los eritrocitos fetales son distintas de las de los eritrocitos adultos. Sin embargo, los eritrocitos se renuevan pero las fibras envejecidas del cristalino no lo hacen. Por ello, en el centro del cristalino adulto se encuentran fibras que fueron producidas en la fase embrionaria y que todavía presentan los tipos de cristalininas características de este período temprano. Las diferencias de índice de refracción, entre los tipos embrionarios precoces de cristalininas y las producidas más tarde ayudan a evitar al cristalino del ojo las aberraciones ópticas que existen en las lentes simples construidas con un medio homogéneo como es el vidrio.

La mayoría de las células permanentes renuevan sus componentes: las células fotorreceptoras de la retina⁶

Existen pocas células tan inmutables como las fibras del cristalino. Por regla general, incluso aquellas células que persisten durante toda la vida sin dividirse sufren una renovación de sus constituyentes. Así, las células del músculo cardíaco y las células nerviosas, aunque no se dividen, son metabólicamente activas y capaces no sólo de sintetizar RNA y proteínas, sino también de alterar su tamaño y su estructura durante la vida adulta. Las células del músculo cardíaco, por ejemplo, renuevan cada una o dos semanas su contenido de moléculas proteicas y tienden a ajustar el equilibrio entre síntesis y degradación de proteínas así como a aumentar de tamaño a medida que la carga del corazón aumenta –por ejemplo debido a un incremento sostenido de la presión sanguínea. Las células nerviosas también renuevan su contenido proteico de forma continua; además, muchas células nerviosas pueden regenerar axones y dendritas que hayan perdido.

El proceso de renovación de los constituyentes celulares queda ilustrado de manera particularmente clara en las células nerviosas altamente especializadas que forman los **fotorreceptores** de la retina. La retina neural (véase Figura 22-2) consta de varias capas de células organizadas de una forma aparentemente complicada. Las neuronas que transmiten las señales visuales al cerebro (denominadas *células ganglionares de la retina*) están situadas más cerca del mundo exterior, de modo que la luz, focalizada por el cristalino, debe pasar a través de

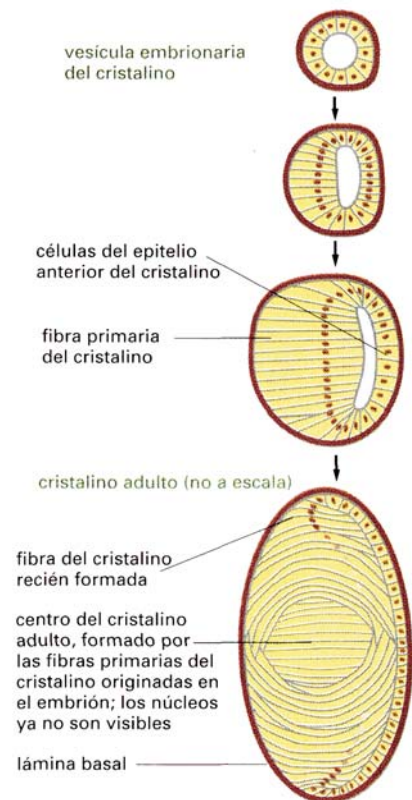


Figura 22-4 Desarrollo del cristalino del ojo humano. La proliferación sólo se presenta en las células del epitelio anterior del cristalino, que se desplazan hacia la región posterior y se diferencian en fibras del cristalino.

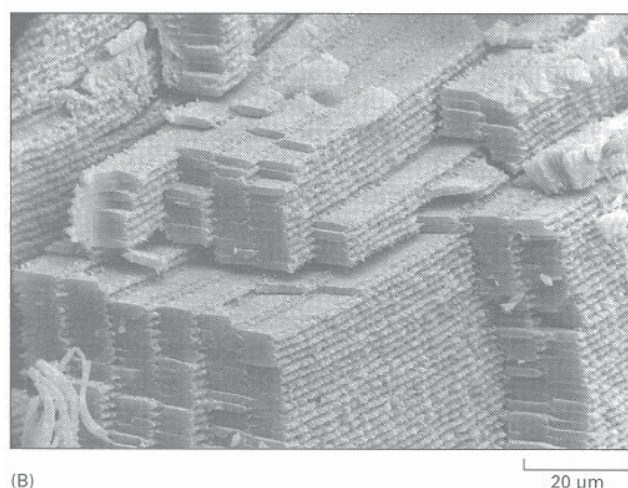
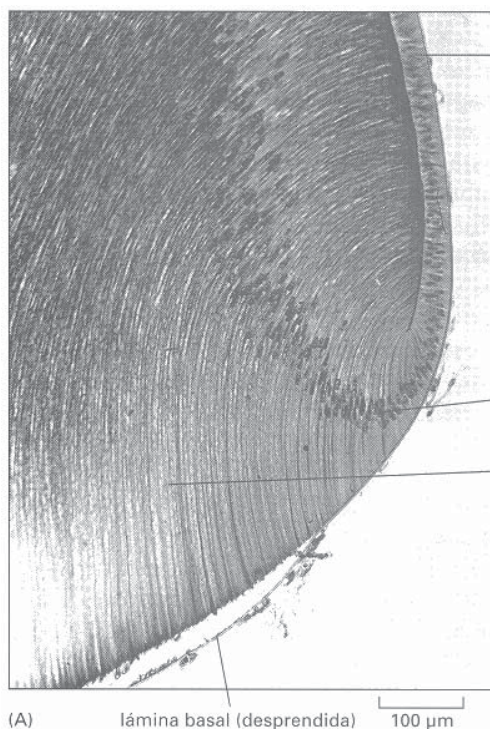


Figura 22-5 Estructura del cristalino maduro. (A) Micrografía óptica de una parte del cristalino donde se observa la unión entre la fina capa del epitelio anterior que cubre la parte frontal del cristalino y las fibras diferenciadas de la parte posterior. (B) Electronmicrografía de barrido de una región del cristalino. Las fibras del cristalino se hallan densamente apiladas, como tablones en un almacén de madera. Cada fibra es una única célula muerta y alargada que puede alcanzar hasta 12 mm de longitud. (A, por cortesía de Peter Gould; B, de R.G. Kessel y R.H. Kardon, *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*. San Francisco: Freeman, 1979. Copyright © 1979 W.H. Freeman and Company.)

ellas para alcanzar las células fotorreceptoras. Los fotorreceptores, que se clasifican en **conos** o **bastones** según su forma, se disponen con sus extremos fotorreceptores, o *segmentos externos*, parcialmente hundidos en el epitelio pigmentario (Figura 22-6). Los conos y bastones presentan diferentes complejos proteicos fotosensibles con pigmento visual: los bastones son especialmente sensibles a niveles bajos de luz, mientras que los conos (de los que existen tres tipos distintos, cada uno con respuestas espectrales diferentes) detectan el color y los detalles más finos. Parece que el segmento externo de un fotorreceptor es un cilio modificado con una ordenación característica de microtúbulos similar a la de los cilios en la zona donde dicho segmento externo se une al resto de la célula (Figura 22-7). El resto del segmento externo está casi completamente ocupado por un denso apilamiento de membranas en el que se hallan los complejos fotosensibles; la luz absorbida en dicha zona produce una respuesta eléctrica, tal como se discutió en el Capítulo 15. En el extremo opuesto las células fotorreceptoras forman sinapsis con las interneuronas retinianas, que propagan la señal hasta las células ganglionares de la retina (véase Figura 22-6).

Los fotorreceptores son células permanentes incapaces de dividirse. Pero las moléculas proteicas fotosensibles no son permanentes. Existe una renovación continua, que se puede poner de manifiesto mediante la inyección de ami-

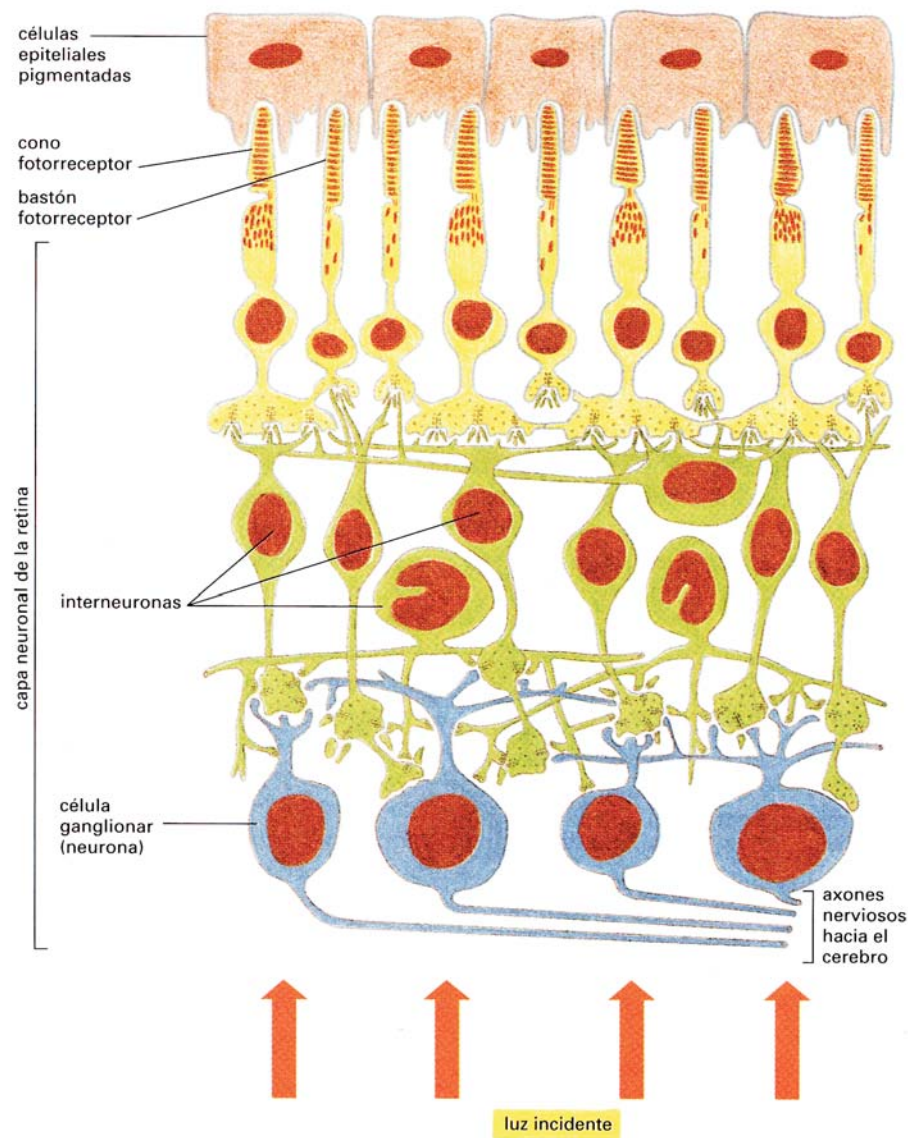


Figura 22-6 Esquema de la estructura de la retina. La estimulación de los fotorreceptores por la luz se transmite por las interneuronas hacia las células ganglionares, que envían la señal al cerebro. Los espacios entre las neuronas y los fotorreceptores en la retina neuronal se hallan ocupados por una población de células especializadas de sostén, que no aparecen en la figura. (Modificado de J.E. Dowling y B.B. Boycott, *Proc. R. Soc. Lond. [Biol.]* 166:80-111, 1966.)

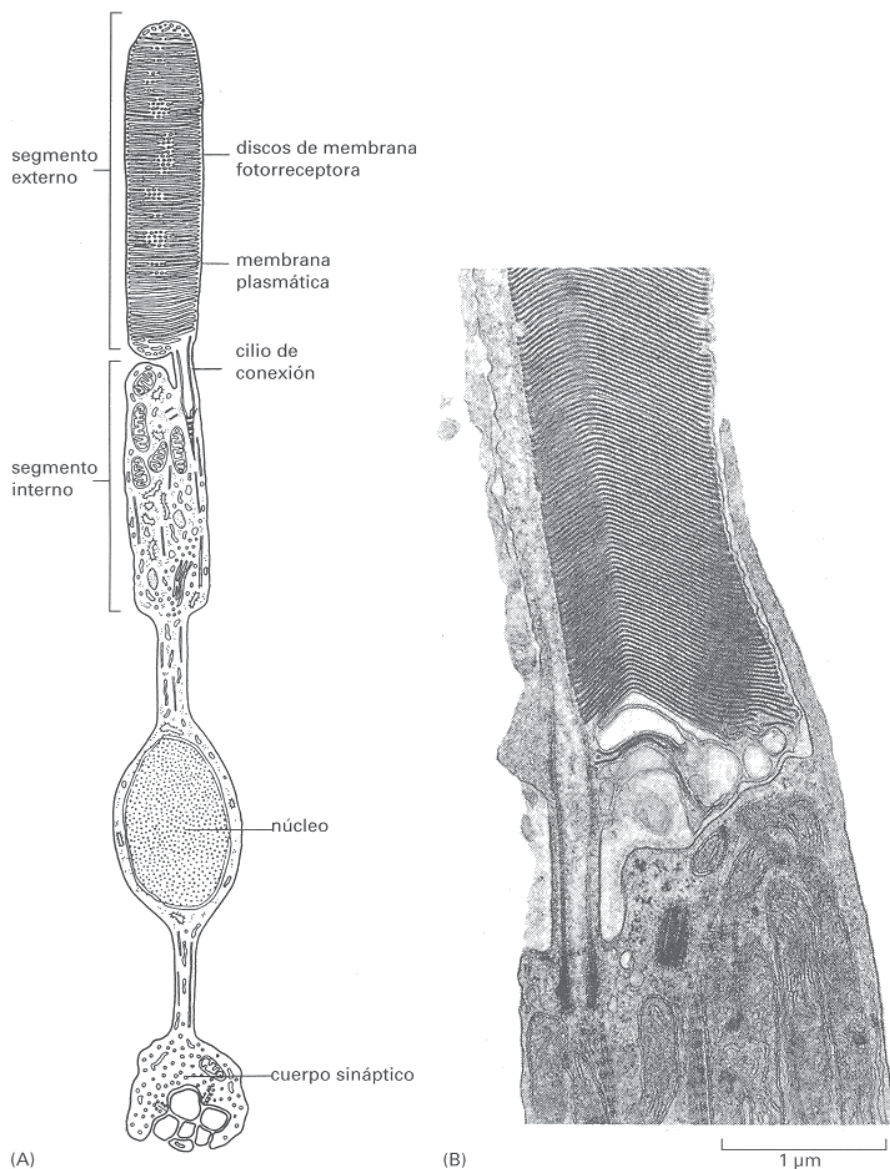


Figura 22-7 Esquema de un bastón fotorreceptor. (A) Esquema. Realmente existen unos 1000 discos fotorreceptores en el segmento externo. (B) Electronmicrografía de parte de un fotorreceptor de tipo cono, mostrando la base del segmento externo y el cilio modificado que lo conecta al segmento interno. (A, de T.L. Lentz, *Cell Fine Structure*. Philadelphia: Saunders, 1971; B, de M.J. Hogan, J.A. Alvarado, y J.E. Weddell, *Histology of the Human Eye: An Atlas and Textbook*. Philadelphia: Saunders, 1971.)

noácidos radiactivos, los cuales se incorporan a dichas moléculas. En los bastones, (aunque curiosamente no los conos) esta renovación se organiza en una secuencia ordenada de producción, que puede ser analizada siguiendo el trayecto en el interior de la célula de una serie de moléculas proteicas marcadas radiactivamente después de un breve pulso de aminoácido radiactivo (Figura 22-8). Las proteínas marcadas radiactivamente pueden detectarse gradualmente en su desplazamiento desde el complejo de Golgi en el segmento interno de la célula hasta la base de la pila de membranas que ocupa el segmento externo. Desde allí se desplazan gradualmente hacia el extremo opuesto a medida que se incorpora material nuevo en la base de la pila. Finalmente (en la rata, después de unos 10 días) una vez alcanzado el extremo del segmento externo, las proteínas marcadas y las membranas a las que se han incorporado, son fagocitadas (absorbidas y digeridas) por las células del epitelio pigmentario.

Resumen

Algunas células de los mamíferos –incluyendo las células nerviosas, las células del músculo cardíaco, las células receptoras sensoriales de luz y sonido y las fibras del cristalino– persisten a lo largo de toda la vida sin dividirse y sin ser substitui-

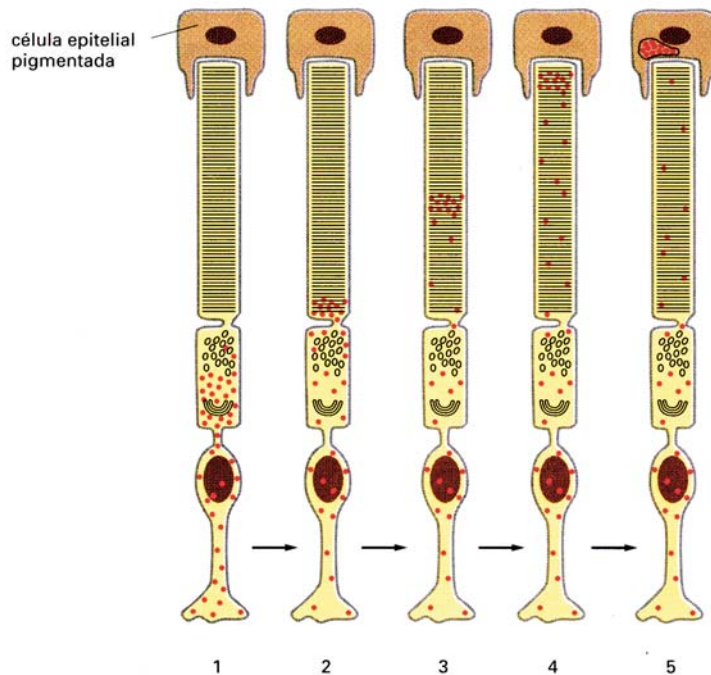


Figura 22-8 Renovación de la proteína de membrana en un bastón. Se administra un pulso de leucina ^3H y mediante autorradiografía se sigue su paso a través de la célula. Los *puntos rojos* indican zonas de radiactividad. El método revela únicamente la leucina que se ha incorporado a las proteínas; el resto se elimina mediante lavado durante la preparación del tejido. La leucina incorporada se observa primero concentrada cerca del complejo de Golgi (1), y desde allí pasa a la base del segmento externo a un disco recién sintetizado de membrana fotorreceptora (2). Los nuevos discos se forman a una velocidad de tres o cuatro por hora (en un mamífero), desplazando a los discos viejos hacia el epitelio pigmentado (3-5).

das. En las fibras maduras del cristalino, los núcleos celulares han degenerado y la síntesis proteica se ha detenido de modo que la parte central del cristalino adulto está formada por proteínas cristalinas producidas durante la vida embrionaria. En la mayor parte del resto de células permanentes, la actividad de biosíntesis continúa y existe una renovación constante de componentes celulares. En los bastones retinianos, por ejemplo, se sintetizan nuevas capas de membrana fotorreceptora cerca del núcleo, que se desplazan constantemente hacia el exterior, hasta que son absorbidas y digeridas por las células del epitelio pigmentario.

Renovación por bipartición simple⁷

La mayoría de poblaciones celulares diferenciadas de un vertebrado no son permanentes: las células mueren continuamente y son reemplazadas. En el adulto, las nuevas células diferenciadas pueden generarse de dos maneras distintas: (1) pueden formarse mediante la *bipartición simple* de las células diferenciadas existentes, que se dividen dando pares de células hijas del mismo tipo, o (2) pueden formarse, tal como se explicará con detalle más tarde en este capítulo, a partir de *células madre* relativamente indiferenciadas, mediante un proceso que implica un cambio en el fenotipo celular.

Las velocidades de renovación celular varían de un tejido a otro. El tiempo de renovación puede ser de menos de una semana, como sucede en el revestimiento epitelial del intestino delgado (que se renueva mediante células madre) hasta más de un año, tal como sucede en el páncreas (que se renueva por bipartición simple). Muchos tejidos, cuyas velocidades normales de renovación son muy bajas, se pueden estimular para que produzcan nuevas células a mayor velocidad cuando existe necesidad de ello.

En esta sección trataremos dos ejemplos de poblaciones celulares que se renuevan por bipartición simple –las células hepáticas y las células endoteliales.

Las funciones del hígado como interfase entre el tracto digestivo y la sangre^{7,8}

La digestión es un proceso complejo. Las células que revisten el tracto digestivo segregan a la luz intestinal diversas sustancias, como ácido clorhídrico y enzi-

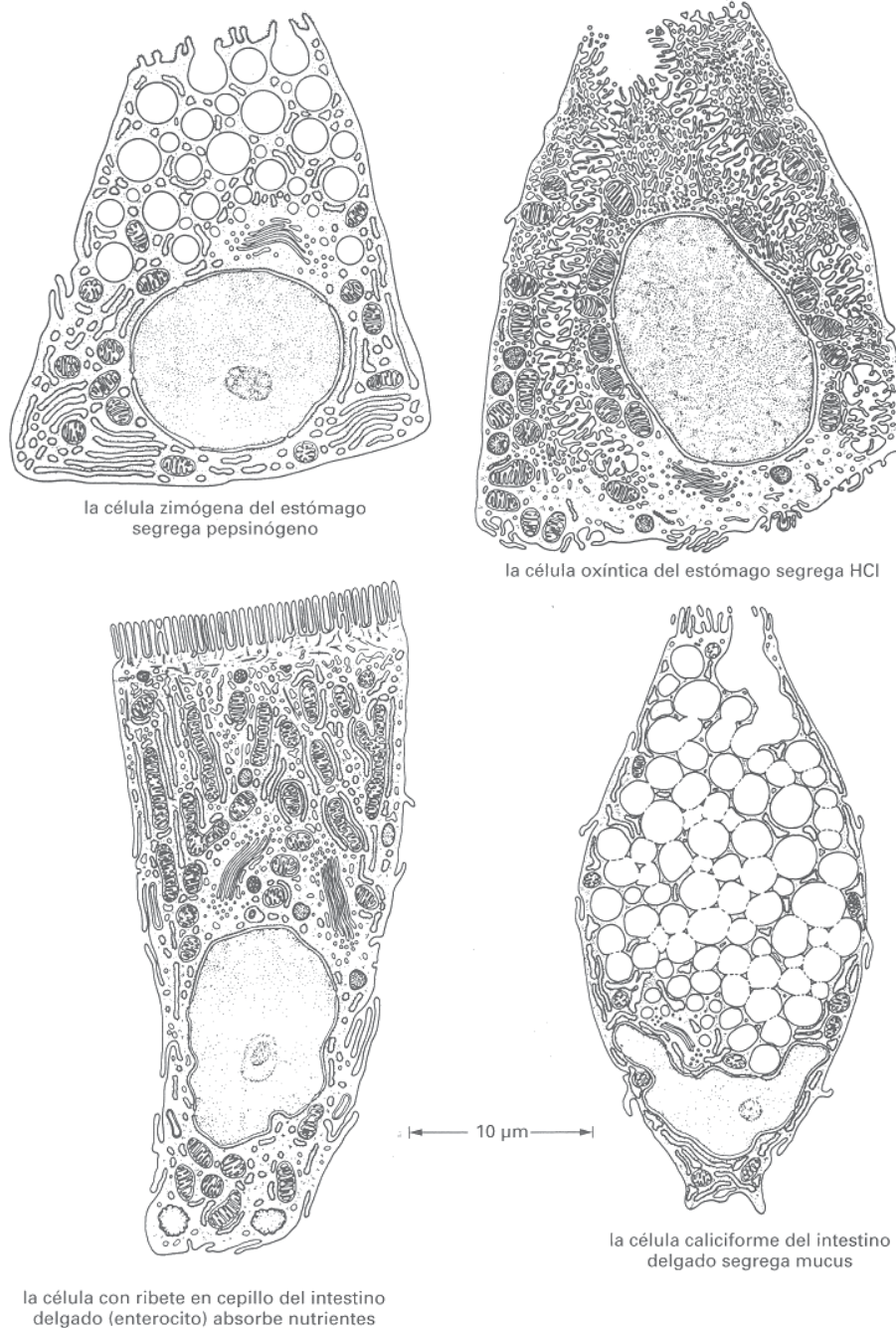


Figura 22-9 Algunas de las células especializadas que se encuentran en el revestimiento epitelial del intestino. A menudo las posiciones vecinas en la capa epitelial están ocupadas por células de tipos distintos (véase Figura 22-16B). (Según T.L. Lenz, *Cell Fine Structure*. Philadelphia: Saunders, 1971.)

mas digestivas, para hidrolizar las moléculas de los alimentos hasta nutrientes sencillos. Las células absorben estos nutrientes desde la luz intestinal y luego los liberan a la sangre para que puedan ser utilizados por las restantes células del cuerpo. Todas estas actividades están reguladas de acuerdo con la composición del alimento digerido y con los niveles circulantes de metabolitos. El complejo conjunto de funciones se realiza mediante una distribución del trabajo: algunas de las células están especializadas en la secreción de ácido clorhídrico, otras en la secreción de enzimas, otras en la absorción de nutrientes, otras en la producción de hormonas peptídicas que, como la gastrina, regulan las actividades digestivas y metabólicas, etc. (Figura 22-9). Algunos de estos tipos celulares se hallan situados en la pared intestinal; otros se hallan agrupados en grandes glándulas que se comunican en el intestino y que en el embrión se forman a partir del epitelio intestinal.

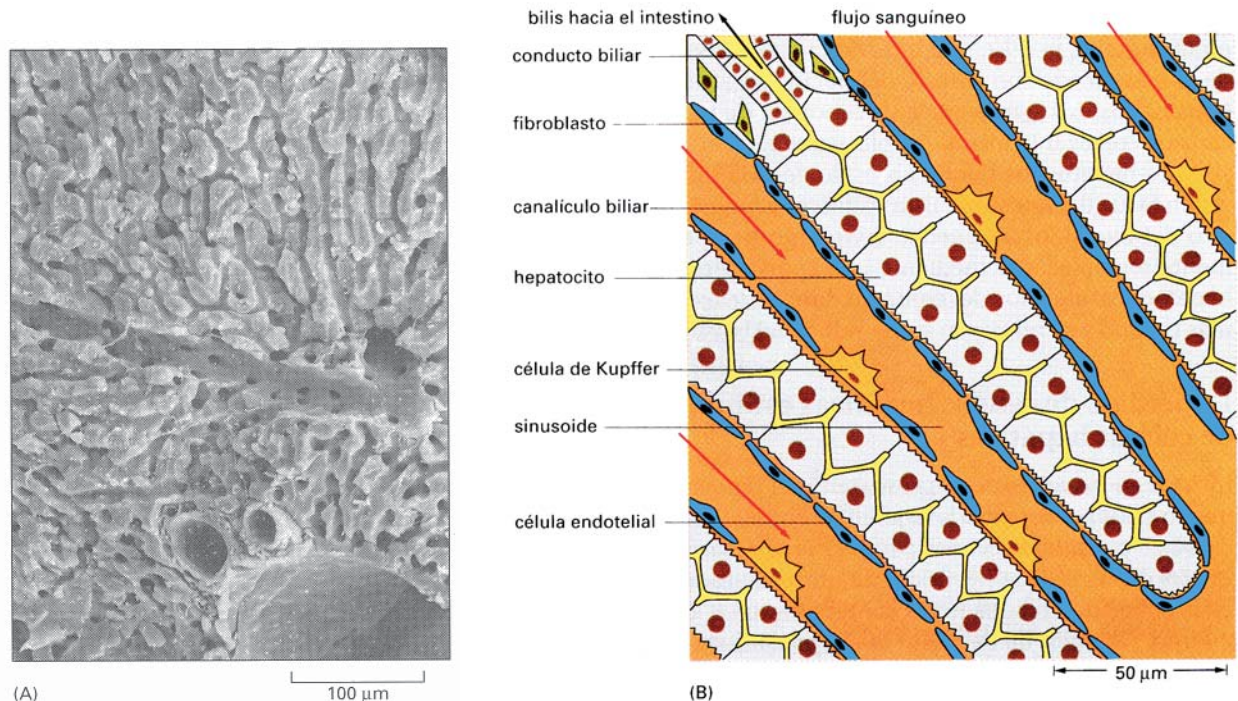


Figura 22-10 La estructura del hígado. (A) Electronmicrografía de barrido de un fragmento de hígado mostrando capas irregulares de hepatocitos y numerosos pequeños capilares, o sinusoides, por donde circula la sangre. Los conductos mayores son vasos que distribuyen y recogen la sangre que fluye a través de los sinusoides. (B) Estructura microscópica del hígado (muy esquematizada). Los hepatocitos están separados de la corriente sanguínea por una única capa de células endoteliales con células intercaladas de carácter macrofágico, las *células de Kupffer*. Pequeños poros en la capa endotelial permiten el intercambio de moléculas y de pequeñas partículas entre los hepatocitos y la corriente sanguínea protegiendo a los hepatocitos de los embates que les ocasionaría el contacto directo con las células sanguíneas en circulación. Además de intercambiar materiales con la sangre, los hepatocitos forman un sistema de diminutos canaliculos biliares en los que segregan la bilis, que pasa finalmente al intestino a través de los conductos biliares. La estructura real es menos regular que la que sugiere este esquema. (A, de R.G. Kessel y R.H. Kardon, *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*. San Francisco: Freeman, 1979. Copyright © 1979 W.H. Freeman and Company.)

El hígado es la mayor de estas glándulas. En el embrión, se desarrolla como una región en la que discurre una vena principal junto a la pared del tubo intestinal primitivo, de forma que en el órgano adulto mantiene una relación extraordinariamente interrelacionada con la sangre. Las células del hígado que derivan del primitivo epitelio intestinal –los **hepatocitos**– están dispuestos en hileras radiales orientadas hacia unos espacios llenos de sangre denominados *sinusoides* (Figura 22-10A). La sangre está separada de la superficie de los hepatocitos por una única capa de células endoteliales aplanadas que reviste los lados de cada hilera de hepatocitos (Figura 22-10B). Esta estructura facilita la función principal del hígado, que se basa en el intercambio de metabolitos entre los hepatocitos y la sangre.

El hígado es el lugar principal en el que los nutrientes que se han absorbido del intestino y luego se han transferido a la sangre son procesados para su utilización por las otras células del cuerpo; la mayor parte del aporte sanguíneo que recibe proviene directamente del tracto intestinal (por la vía de la vena porta). Los hepatocitos son responsables de la síntesis, degradación y almacenamiento de un gran número de sustancias que juegan un papel fundamental en el metabolismo de todos los carbohidratos y lípidos del cuerpo; a su vez segregan la mayoría de las proteínas que se encuentran en el plasma sanguíneo. Al mismo tiempo, los hepatocitos permanecen conectados a la luz intestinal mediante un sistema de conductos diminutos (o *canaliculos*) y conductos mayores (véase Fi-

gura 22-10B) a través de los cuales el hígado segrega hacia el intestino un agente emulsionante, la *bilis*, que interviene en la absorción de las grasas. A diferencia de lo que sucede con el resto del tracto digestivo, parece que en la población de hepatocitos existe muy poca distribución de funciones: cada hepatocito parece capaz de realizar la misma amplia gama de funciones metabólicas y secretoras.

Los hepatocitos tienen un estilo de vida diferente del de las células que revisten la luz del intestino. Estas últimas, expuestas al contenido abrasivo y corrosivo del intestino, no pueden vivir largo tiempo por lo que han de ser rápidamente reemplazadas mediante una aportación continua de nuevas células. Los hepatocitos, alejados del contacto directo del contenido intestinal, viven mucho más tiempo y se renuevan a una velocidad baja, pero controlada exactamente.

La pérdida de células hepáticas estimula la proliferación de células hepáticas⁹

Incluso en los tejidos que presentan una renovación lenta de las células, un pequeño pero persistente desequilibrio entre la velocidad de producción y la velocidad de pérdida de células conduciría al desastre. Si cada semana se dividieran un 2% de las células hepáticas de un ser humano y sólo se perdieran un 1% de ellas el hígado crecería hasta sobrepasar, en 8 años, el peso de todo el resto del cuerpo. Así pues, ha de existir algún mecanismo homeostático que acople la velocidad de proliferación celular y/o la velocidad de muerte celular para mantener el tamaño fijado para cada órgano.

La prueba directa de la existencia de un control homeostático de la proliferación de las células hepáticas surge de experimentos en los que se extirpan quirúrgicamente importantes cantidades de hepatocitos o se destruyen intencionadamente por medio de tetracloruro de carbono. Al cabo de un día, aproximadamente, de efectuar cualquiera de estas lesiones, se observa un aumento brusco de la división celular entre los hepatocitos supervivientes, de forma que rápidamente se substituye el tejido perdido. Por ejemplo, si se extirpan los dos tercios del hígado de una rata, a partir del tercio restante se puede regenerar en unas dos semanas un hígado de tamaño casi normal. En casos de este tipo se puede demostrar la existencia de una señal en la circulación para la regeneración hepática: si se conectan quirúrgicamente las circulaciones de dos ratas y se extirpan dos tercios del hígado de una de ellas, en el hígado no mutilado de la otra rata, se induce la mitosis. Una de las señales responsables del incremento de la proliferación celular se ha identificado como una proteína denominada *factor de crecimiento de hepatocitos*. Estimula la división de los hepatocitos en cultivo y su concentración en la circulación sanguínea aumenta bruscamente (por mecanismos poco conocidos) como respuesta a la lesión del hígado. El mismo factor afecta a diversos tipos celulares en forma distinta y se conoce también como *factor de dispersión*, debido a que transforma algunos tipos de células epiteliales en células móviles que llegan a disgregarse unas de otras y se desplazan. Se desconoce por qué estimula el crecimiento del hígado de forma específica después de una lesión hepática.

El equilibrio entre proliferación y destrucción celular en el hígado adulto (como en otros órganos) no depende únicamente de la regulación de la proliferación celular: parece ser que intervienen controles de supervivencia celular. Por ejemplo, si se trata una rata adulta con la droga fenobarbital, se estimula a los hepatocitos a dividirse, provocando un ensanchamiento del hígado. Cuando se interrumpe el tratamiento con fenobarbital aumenta considerablemente la muerte celular de los hepatocitos hasta que el hígado recupera su tamaño original, generalmente al cabo de una semana poco más o menos. Se desconoce cuál es el mecanismo de este tipo de control de supervivencia celular, aunque se ha sugerido que los hepatocitos, al igual que la mayoría de células de los vertebrados, dependen para su supervivencia de señales emitidas por otras células y que el nivel normal de dichas señales puede mantener solamente un número determinado de hepatocitos. Si el número de hepatocitos supera esta cantidad (como

resultado de un tratamiento con fenobarbital, por ejemplo) la muerte celular se incrementará automáticamente para volver a rebajar el número de células. Todavía se desconoce de qué forma se mantienen los niveles de los factores de supervivencia.

La regeneración requiere el crecimiento coordinado de los constituyentes de los tejidos¹⁰

Como ocurre en los demás órganos, el hígado es una combinación de tipos celulares. Además de los hepatocitos y de las células endoteliales que revisten sus sinusoides, en el hígado existen macrófagos especializados (*células de Kupffer*), que engloban a las partículas que circulan por la corriente sanguínea y fagocitan los eritrocitos viejos, y un reducido número de fibroblastos, que proporcionan una tenue trama de sostén de tejido conjuntivo (véase Figura 22-10B). Todos estos tipos celulares son capaces de dividirse. Para que se produzca una regeneración óptima, su proliferación ha de estar coordinada de forma adecuada.

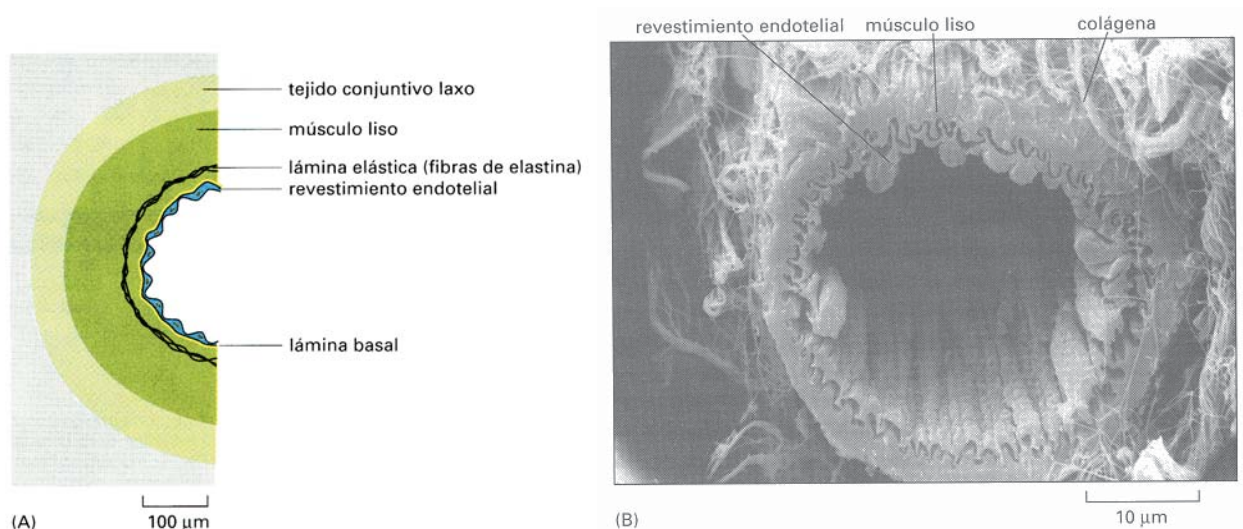
La importancia de la regeneración equilibrada de los diferentes tipos celulares se demuestra precisamente cuando se presenta una situación de desequilibrio. Si los hepatocitos, por ejemplo, se intoxican repetidamente con tetracloruro de carbono o con alcohol, a intervalos tan frecuentes que no puedan recuperarse por completo entre los ataques, los fibroblastos aprovechan la situación y el hígado queda obstruido de forma irreversible por tejido conjuntivo, dejando poco espacio para que los hepatocitos crezcan incluso después de la desaparición de los agentes tóxicos. Esta afección denominada *cirrosis* es frecuente en los alcohólicos crónicos. De forma similar, a menudo la regeneración del músculo esquelético altamente lesionado se ve seriamente obstaculizada por un crecimiento demasiado rápido de su tejido conjuntivo, de modo que el tejido cicatricial substituye a las fibras musculares contráctiles. Sin embargo, para que se lleguen a producir estos desequilibrios es necesario que se produzca una alteración importante del tejido; en circunstancias normales de renovación, actúan unos mecanismos todavía muy poco conocidos que regulan la proliferación y la supervivencia celular a la vez que aseguran la permanencia de una proporción adecuada de los distintos tipos celulares.

Las células endoteliales revisten todos los vasos sanguíneos¹¹

En contraposición con los ejemplos anteriores de comportamiento mal coordinado de los fibroblastos, las **células endoteliales** que constituyen el revestimiento de los vasos sanguíneos tienen una notable capacidad para adaptar su número

Figura 22-11 Corte transversal de una arteria de pequeño calibre.

(A) Esquema de un fragmento de la pared. Las células endoteliales, aunque poco conspicuas, son el componente fundamental de la pared. Compárese con el capilar de la Figura 22-12. (B) Electronmicrografía de barrido de una sección transversal de una arteriola (arteria muy pequeña), mostrando el revestimiento interno de células endoteliales y la capa circundante de músculo liso y de tejido conjuntivo colágeno. Una ligera contracción del músculo liso ha hecho que el revestimiento endotelial del vaso quedara plegado. A causa de la fijación, el revestimiento endotelial se ha arrugado separándose de la pared muscular y dejando un pequeño espacio entre ambos. (B, de R.G. Kessel y R.H. Kardon, *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*. San Francisco: Freeman, 1979. Copyright © 1979 W.H. Freeman and Company.)



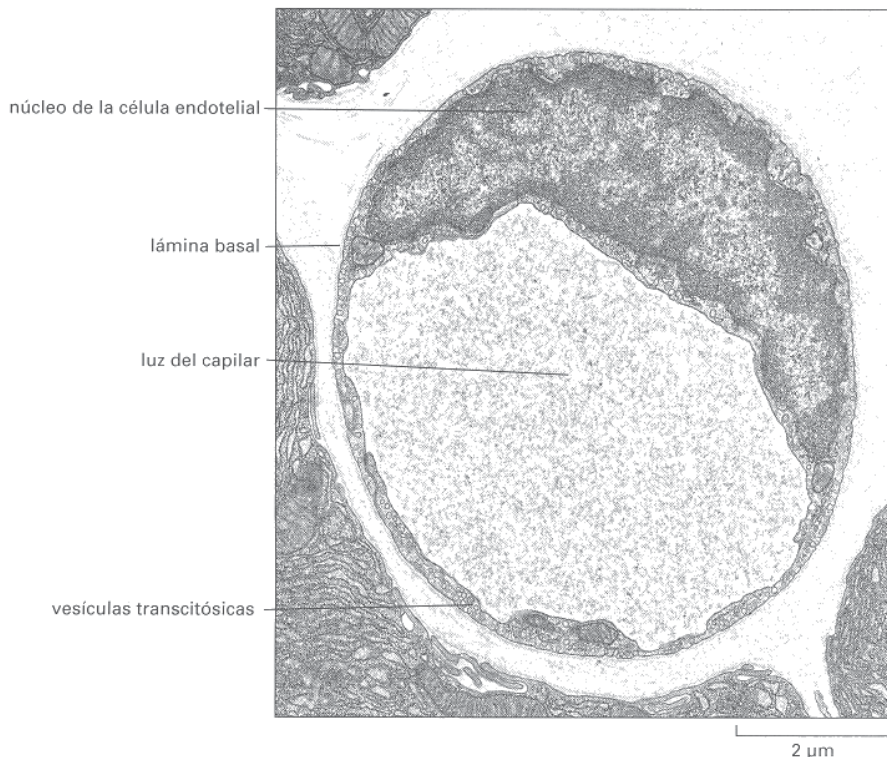


Figura 22-12 Electronmicrografía de un fino capilar, en sección transversal. La pared está formada por una única célula endotelial, rodeada por una lámina basal. Obsérvense las pequeñas vesículas “transcitósicas” que según una teoría posibilitan el transporte hacia dentro y hacia fuera en estos tipos de capilares: los materiales solubles son absorbidos por las vesículas mediante endocitosis en la superficie luminal de la célula y expulsados por exocitosis en la superficie externa, o viceversa. (De R.P. Bolender, *J. Cell Biol.* 61:269-287, 1974. Reproducido con permiso de copyright de the Rockefeller University Press.)

ro y su disposición a las exigencias locales. Casi todos los tejidos dependen del suministro de sangre, y el aporte sanguíneo depende de las células endoteliales. Estas células crean un sistema de sostén vital adaptable, propagándose hasta las más recónditas regiones del cuerpo. Si las células endoteliales no se extendieran y remodelaran la red de los vasos sanguíneos, el crecimiento y la reparación de los tejidos resultaría imposible.

Los vasos sanguíneos de mayor calibre son las arterias y las venas, que poseen una gruesa y resistente pared de tejido conjuntivo y de musculatura lisa (Figura 22-11A). La pared interna está revestida por una única capa, extraordinariamente fina, de células endoteliales separadas de las capas externas por una lámina basal. La cantidad de tejido conjuntivo y de musculatura lisa de la pared del vaso varía según su diámetro y función, aunque el revestimiento epitelial siempre se halla presente (Figura 22-11B). En las ramas más finas del árbol vascular –los capilares y los sinusoides– las paredes están formadas exclusivamente por una sola capa de células endoteliales y por una lámina basal (Figura 22-12). De esta forma, las células endoteliales revisten todo el sistema vascular, desde el corazón hasta los más finos capilares, y controlan el paso de materiales –así como el tránsito de glóbulos blancos– hacia el interior y el exterior de la corriente sanguínea. El estudio embrionario revela además que las arterias y las venas se desarrollan a partir de pequeños vasos sencillos formados únicamente por células endoteliales y por una lámina basal: el tejido conjuntivo y la musculatura lisa se forman más adelante, cuando se necesitan, bajo la influencia de señales producidas por las células endoteliales.

Las nuevas células endoteliales se generan por bipartición simple de células endoteliales ya existentes¹²

En todo el sistema vascular del adulto, las células endoteliales conservan la capacidad de división celular y de movimiento. Si, por ejemplo, se destruye una región de la pared de la aorta y se disgregan las células endoteliales, las células endoteliales más próximas proliferan y migran hacia dicha zona recubriendo la

superficie expuesta. Las células endoteliales recién formadas consiguen recubrir incluso la superficie interna de los tubos de plástico que se utilizan en cirugía para reemplazar las zonas destruidas de los vasos sanguíneos.

La proliferación de las células endoteliales se puede demostrar utilizando timidina ^3H para marcar las células que están sintetizando DNA. En los vasos normales la proporción de células endoteliales que queda marcada es especialmente elevada en las zonas de ramificación de las arterias, donde la turbulencia y el desgaste consiguiente de las células endoteliales parece estimular la proliferación celular. Sin embargo, las células endoteliales se regeneran generalmente con bastante lentitud, con unas vidas medias de meses o incluso años.

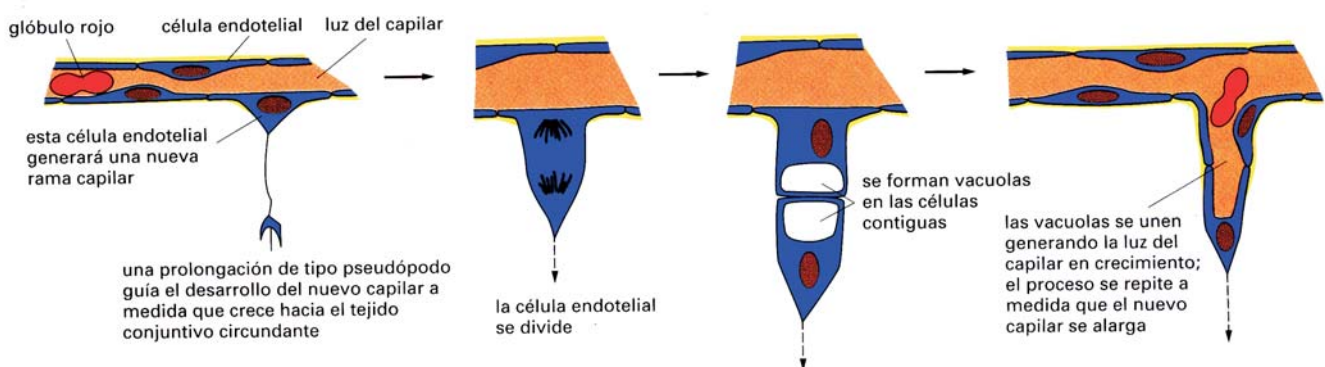
Las células endoteliales no sólo reparan el revestimiento de los vasos sanguíneos existentes sino que también generan nuevos vasos sanguíneos. Deben hacerlo en los tejidos embrionarios para adaptarse al crecimiento, en los tejidos adultos para resistir los ciclos recurrentes de remodelación y reconstrucción y en los tejidos adultos lesionados para soportar el proceso de reparación.

Los capilares se forman mediante proliferación^{13, 14}

Los vasos siempre se originan como capilares que surgen de pequeños vasos ya existentes. Este proceso de **angiogénesis** se produce como respuesta a señales específicas. Se puede observar claramente en los conejos, practicando un pequeño agujero en la oreja y fijando fragmentos de cubreobjetos de vidrio a ambos lados, generando una fina cámara de paredes transparentes hacia la que pueden crecer las células que rodean la herida. La angiogénesis también se puede observar en estructuras de por sí transparentes, como la córnea del ojo. Los productos irritantes aplicados a la córnea inducen el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, a partir del borde de tejido que rodea la córnea, el cual se halla muy vascularizado, alcanzando el centro de la córnea que normalmente no presenta vascularización. Así, la córnea queda vascularizada a través de una invasión de células endoteliales en el grueso tejido colágeno de la córnea.

Observaciones de este tipo revelan que las células endoteliales que formarán un nuevo capilar crecen desde la pared de un capilar o pequeña vénula emitiendo largas expansiones o pseudópodos (Figura 22-13). Inicialmente, las células forman un brote macizo que luego se vacía hasta formar un tubo. Este proceso continúa hasta que el brote encuentra otro capilar, con el que se conecta, permitiendo así la circulación de la sangre. Experimentos sobre cultivos demuestran que células endoteliales colocadas en un medio que contenga los factores de crecimiento adecuados forman espontáneamente tubos capilares incluso si se hallan aisladas de otros tipos de células. El primer signo de la formación del capilar en cultivo es la aparición en una célula de una vacuola alargada que al principio está rodeada por el citoplasma (Figura 22-14A). Las células contiguas desarrollan vacuolas similares y, al final, distribuyen sus vacuolas de tal modo que las vacuolas quedan ordenadas de forma continua de una célula a

Figura 22-13 Angiogénesis. Un nuevo capilar sanguíneo se forma como un brote a partir de una célula endotelial de la pared de un pequeño vaso ya existente. Este esquema se basa en las observaciones realizadas en las células de la cola transparente de un renacuajo vivo. (Según C.C. Speidel, *Am. J. Anat.* 52: 1-79, 1933.)



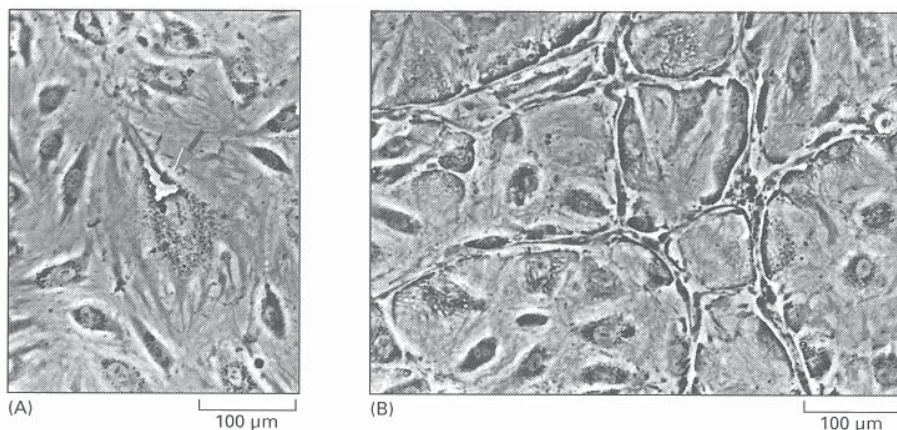


Figura 22-14 Formación *in vitro* de un capilar. Las células endoteliales en cultivo desarrollan vacuolas internas que se unen entre sí dando lugar a una red de tubos capilares. Las fotografías (A) y (B) muestran los estadios sucesivos del proceso; la flecha en (A) indica la formación de una vacuola en una célula endotelial. Los cultivos se han realizado a partir de pequeños agregados de dos a cuatro células procedentes de reducidos segmentos del capilar. Estas células se establecen en una placa de cultivo recubierta de colágena y forman una pequeña colonia aplanada que aumenta de tamaño a medida que las células proliferan. La colonia se extiende por toda la placa y, al cabo de unos 20 días, en las regiones centrales se forman tubos capilares. Una vez iniciada la formación de los tubos, las ramificaciones no tardan en aparecer y a los 5-10 días ya resulta visible una extensa red de tubos, tal como se observa en la Figura (B). (De J. Folkman y C. Haudenschild, *Nature* 288:551-556, 1980. © Macmillan Journals Ltd.)

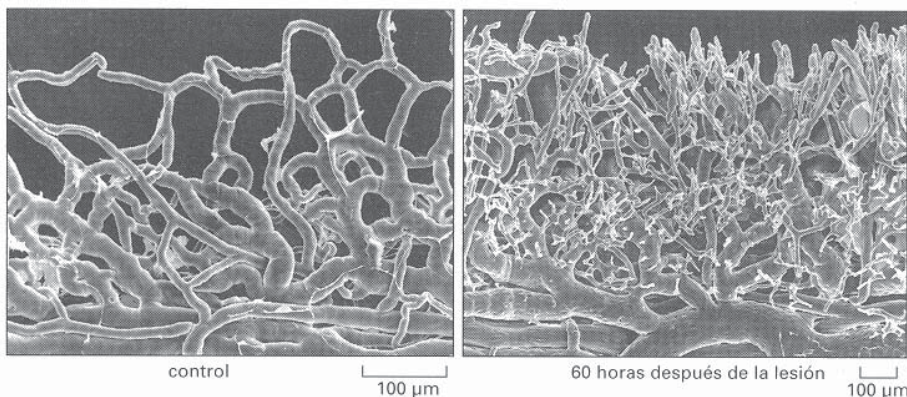
otra, formando un capilar (Figura 22-14B). El proceso está estrechamente relacionado con la naturaleza de la matriz extracelular en el entorno de las células: la formación de los capilares es activada por los componentes de la lámina basal, como la laminina, que puede ser segregada por las células endoteliales. Los capilares que se desarrollan en un cultivo puro de células endoteliales no contienen sangre y no circula nada por su interior, lo cual indica que no son necesarios ni el flujo ni la presión sanguíneos para la formación de una red capilar.

La angiogénesis está controlada por factores de crecimiento liberados por los tejidos próximos¹⁴

En los animales vivos las células endoteliales forman nuevos capilares en donde son necesarios. Es bien conocido que cuando las células, en los tejidos, quedan privadas de oxígeno, liberan factores angiogénicos que inducen el crecimiento capilar. Probablemente por este motivo, casi todas las células de los vertebrados se sitúan a menos de 50 µm de un capilar. De forma similar, después de producirse una herida, en la proximidad del tejido lesionado se estimula un desencadenamiento del crecimiento de nuevos capilares (Figura 22-15). Substancias irritantes locales o infecciones también pueden producir una proliferación de nuevos capilares, la mayoría de los cuales entran en regresión y desaparecen cuando remite la inflamación.

La angiogénesis también es importante en el crecimiento tumoral. El crecimiento de un tumor sólido se halla limitado por el flujo sanguíneo: si no fuera invadido por capilares, un tumor dependería de la difusión de nutrientes procedentes de la periferia y no podría alcanzar más que un diámetro de unos cuantos milímetros. Para que se pueda producir un crecimiento mayor, el tumor ha de inducir la formación de una red capilar que invada la masa tumoral. Un peque-

Figura 22-15 Formación de nuevos capilares como respuesta a una lesión. Electronmicrografía de barrido de moldes del sistema de vasos sanguíneos en el borde de la córnea, donde se observa la reacción a una lesión. Los moldes se realizan mediante una inyección de resina en el interior de los vasos, dejando que dicha resina polimerice; con ello se pone de manifiesto la forma de la luz del capilar complementaria al contorno de las células. Sesenta horas después de la lesión, numerosos capilares empiezan a brotar de nuevo hacia el área lesionada, que se halla junto a la parte superior de la figura. El crecimiento orientado de los vasos refleja una respuesta quimiotáctica de las células endoteliales a un factor angiogénico liberado en la zona de la herida. (Cortesía de Peter C. Burger.)



ño fragmento de un tumor de este tipo implantado en la córnea provoca un rápido crecimiento de vasos sanguíneos desde el borde vascularizado de la córnea hasta la zona del implante, y la velocidad de crecimiento del tumor aumentará bruscamente en el momento en que los vasos lleguen a él.

En todos estos casos las células endoteliales invasoras han de responder a una señal producida por el tejido que necesita aporte sanguíneo. La respuesta de las células endoteliales consta por lo menos de cuatro elementos. Primero, las células han abrirse paso a través de la lámina basal que rodea a los vasos ya existentes; durante la angiogénesis las células endoteliales segregan *proteasas*, que les permiten la digestión de distintos materiales a su paso por la lámina basal del capilar o vénula originaria. Segundo, las células endoteliales han de desplazarse hacia el origen de la señal. Tercero, tienen que proliferar. Cuarto, tienen que formar conductos. En algunos casos, algunos de los componentes de esta respuesta compleja pueden conseguirse en ausencia de los restantes. Sin embargo, también se han identificado factores de crecimiento que pueden manifestar conjuntamente los cuatro componentes de la respuesta angiogénica. El más importante de estos factores es una proteína conocida como *factor de crecimiento endotelial vascular* (VEGF, de Vascular Endothelial Growth Factor –relacionado en parte con el factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF, de Platelet-Derived Growth Factor]). Este factor actúa de forma selectiva en las células endoteliales estimulando la angiogénesis en circunstancias muy diferentes, y parece ser el agente responsable de la elevada irrigación sanguínea que presentan algunos tumores. Otros factores de crecimiento, incluyendo algunos miembros de la familia del *factor de crecimiento de los fibroblastos*, también estimulan la angiogénesis pero al mismo tiempo influyen en otros tipos celulares próximos a las células endoteliales. Estos tipos de factores angiogénicos se liberan durante la reparación, inflamación y crecimiento de los tejidos; son fabricados por distintos tipos celulares, incluidos los macrófagos, los mastocitos y los adipocitos. También se ha identificado un cierto número de inhibidores normales que pueden bloquear la formación de nuevos vasos sanguíneos. Así la angiogénesis, al igual que el control de la proliferación celular en general, parece que es regulada por complejas combinaciones de señales, más que por un solo tipo de señal.

Resumen

La mayoría de poblaciones de células diferenciadas de los vertebrados están sujetas a recambio por medio de la muerte y la división celular. En algunos casos, como el de los hepatocitos del hígado, las células completamente diferenciadas simplemente se dividen, produciendo células hijas del mismo tipo. Tanto la velocidad de proliferación como la supervivencia de los hepatocitos están controladas para mantener el número total de células apropiado. Si se destruye una gran parte del hígado, los hepatocitos restantes incrementan su velocidad de división restaurando dicha pérdida; si se incrementa transitoriamente la proliferación de los hepatocitos mediante tratamiento con drogas, el aumento del número de células es inmediatamente compensado por un aumento de la muerte celular, recuperándose el número normal de células. Estos mecanismos de control en un tejido, normalmente mantienen el número de células de cada tipo en un equilibrio apropiado. Sin embargo, como respuesta a una lesión ocasional, la reparación puede darse de forma desequilibrada, como ocurre en lesiones repetidas del hígado en las que los fibroblastos crecen demasiado rápidamente en relación al crecimiento de los hepatocitos, de forma que los hepatocitos quedan substituidos por tejido conjuntivo.

Las células endoteliales forman una monocapa celular que reviste todos los vasos sanguíneos y regula los intercambios entre la corriente sanguínea y los tejidos subyacentes. Los nuevos vasos sanguíneos se desarrollan a partir de las paredes de pequeños vasos ya existentes, a través del crecimiento de células endoteliales que tienen la capacidad de formar capilares cuando crecen aisladas en cultivo. En el organismo, los tejidos anóxicos, lesionados o en crecimiento, estimulan la angiogénesis mediante la liberación de factores de crecimiento angiogénicos. Dichos facto-

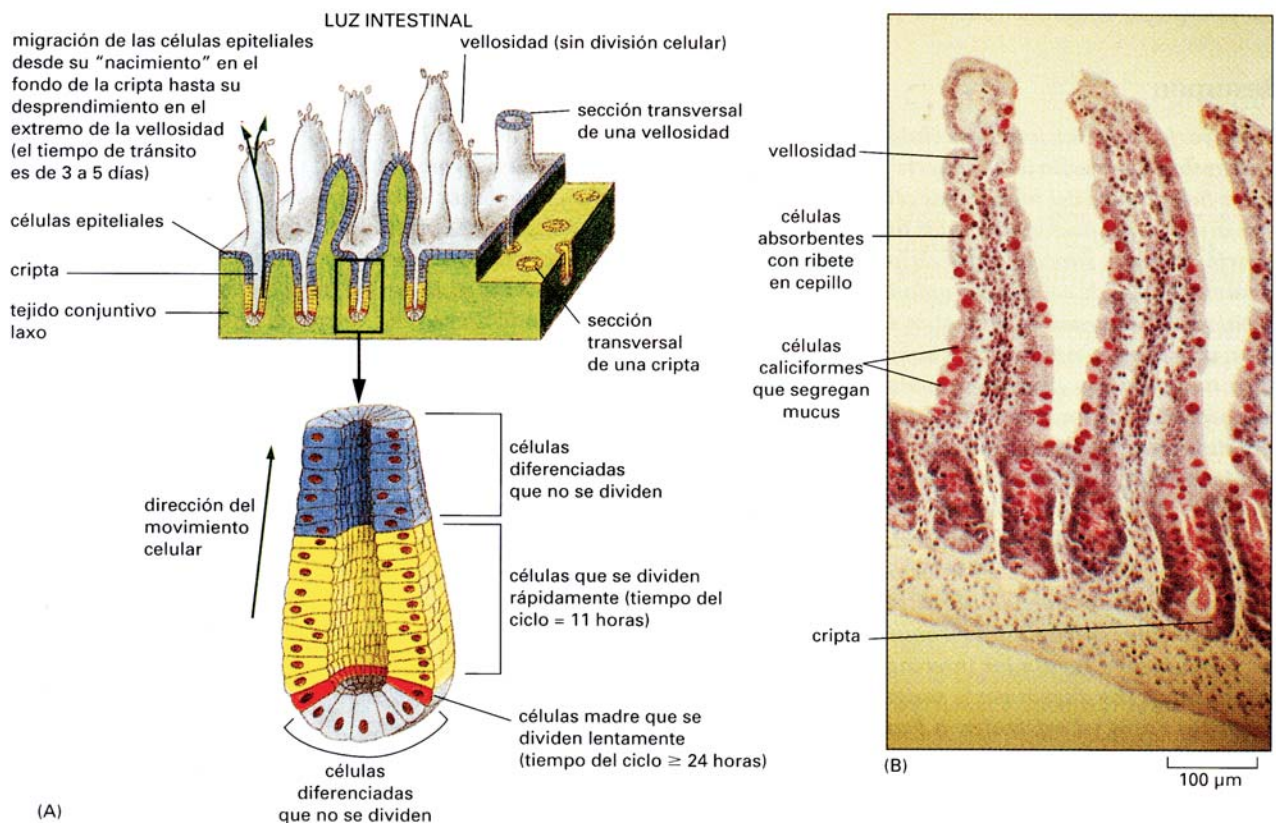
res atraen células endoteliales y las estimulan para que segreguen proteasas, proliferen y formen nuevos capilares.

Renovación por medio de células madre: la epidermis^{7, 15}

Ahora pasamos de las poblaciones celulares que se renuevan por duplicación simple a las que se renuevan mediante la intervención de **células madre** (stem cells). Estas poblaciones varían ampliamente, no sólo en cuanto al carácter celular y a la velocidad de renovación, sino también en cuanto a la geometría de la substitución celular. En el revestimiento del intestino delgado, por ejemplo, las células están dispuestas en forma de epitelio monoestratificado. Este epitelio recubre la superficie de las *vellosidades* que se proyectan hacia la luz intestinal y reviste las *criptas* que descienden hasta el tejido conjuntivo subyacente (Figura 22-16). Las células madre se encuentran en una posición resguardada, en el fondo de las criptas. Las células diferenciadas que se generan a partir de ellas se transportan hacia arriba por un movimiento de deslizamiento en el plano de la capa epitelial, hasta que llegan a las superficies libres de las vellosidades; en el extremo de las vellosidades las células mueren y son expulsadas a la luz intestinal. Otro ejemplo lo encontramos en el epitelio que forma la cubierta externa de la piel, denominada *epidermis*. La epidermis es un epitelio pluriestratificado y las células en diferenciación se desplazan hacia el exterior desde su lugar de origen, en dirección perpendicular al plano de la capa celular. En el caso de las células sanguíneas, el patrón espacial de producción resulta caótico. Sin embargo antes de entrar en más detalles hemos de detenernos a considerar qué es una célula madre.

Figura 22-16 Renovación del revestimiento del intestino.

(A) Esquema que muestra el modelo de renovación y proliferación celular de las células madre en el epitelio que forma el revestimiento del intestino delgado. Las células diferenciadas que no se dividen en la base de las criptas poseen un ciclo vital definido, que finaliza con la muerte celular programada y son reemplazadas continuamente por el linaje de células madre. (B) Micrografía de una sección de una región del revestimiento del intestino delgado, mostrando las vellosidades y las criptas. Obsérvese como las células caliciformes, que segregan mucus (teñidas de rojo), están entremezcladas con las células absorbentes con ribete en cepillo (enterocitos) del epitelio de las vellosidades. Véase en la Figura 22-9 la ultraestructura de dichas células.



Las células madre pueden dividirse sin límite y dar lugar a una progenie diferenciada¹⁶

Las propiedades que definen a una célula madre son las siguientes:

1. No está totalmente diferenciada (es decir, no se encuentra al final del proceso de diferenciación).
2. Se puede dividir sin límites, por lo menos durante el ciclo vital del animal.
3. Cuando se divide, cada célula hija puede permanecer como célula madre, o puede iniciar una vía que conduce irreversiblemente hacia la diferenciación terminal (Figura 22-17).

Las células madre son necesarias siempre que se presenta la exigencia recurrente de reemplazar células diferenciadas, las cuales no pueden dividirse por sí mismas. En diversos tejidos el estado terminal de diferenciación celular es incompatible, por cuestiones obvias, con la división celular. El núcleo celular, por ejemplo, puede destruirse, como sucede en las capas más externas de la piel, o puede ser expulsado como ocurre en los eritrocitos de los mamíferos. También es posible que el citoplasma esté sobrecargado de estructuras, como por ejemplo de miofibrillas en las fibras musculares estriadas, que dificulten la mitosis y la citocinesis. En otras células diferenciadas de forma terminal, las propiedades químicas de la diferenciación han de ser incompatibles con la división celular de algún modo más sutil. En cualquiera de estos casos, la renovación ha de depender de las células madre.

La misión de la célula madre no consiste en llegar a diferenciarse sino en producir células que se diferencien. A consecuencia de ello las células madre tienen a menudo un aspecto poco conspicuo, por lo que resultan difíciles de identificar. Pero esto no quiere decir que todas las células madre sean iguales. No están diferenciadas de forma terminal pero sí están *determinadas* (véase pág. 1136): la célula satélite muscular, que origina el músculo esquelético; la célula madre epidérmica, que origina las células epidérmicas queratinizadas; la espermatoгония, que origina el espermatozoide; la célula basal del epitelio olfativo, que origina las neuronas olfativas (Figura 22-18), etc. Las células madre que dan lugar a un único tipo de célula diferenciada reciben el nombre de *unipotenciales* y las que dan lugar a muchos tipos celulares reciben el nombre de *pluripotenciales*.

Los tejidos que se forman a partir de células madre plantean importantes cuestiones. Hemos de considerar qué tipo de factores determinan el que una célula madre se divida o permanezca quiescente, qué es lo que condiciona que una célula hija, una vez formada, permanezca como célula madre o se diferencie y de qué forma se regula el proceso una vez ha entrado en la vía de la diferenciación. Por otro lado, cabe considerar cuántas células mueren y cómo se controla la supervivencia. Empezaremos nuestro estudio con la epidermis, que por su

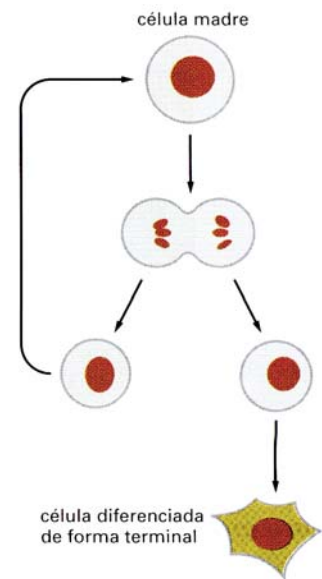


Figura 22-17 Definición de una célula madre. Cada una de las células hijas procedentes de la división de una célula madre puede permanecer como célula madre o iniciar el proceso hacia la diferenciación terminal.

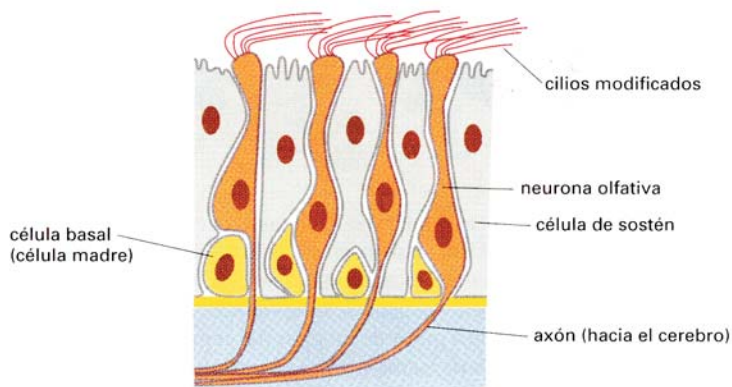
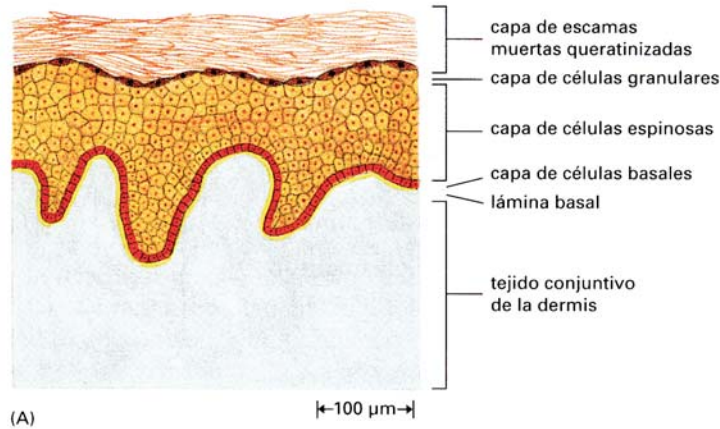


Figura 22-18 Esquema de una sección transversal del epitelio olfativo. En este epitelio, especializado en la percepción de olores, se pueden distinguir tres tipos celulares: células de sostén, células basales y neuronas olfativas. Por autorradiografía se demuestra que las células basales son las células madre de la producción de neuronas olfativas, las cuales, pues, constituyen una de las pocas excepciones a la regla general de que las neuronas son células permanentes. Cada neurona olfativa sobrevive aproximadamente un mes (en los mamíferos) antes de ser substituida. De la cabeza globular de la neurona olfativa se proyectan entre seis y ocho cilios modificados, los cuales, según parece, contienen los receptores olfativos. El axón que se extiende desde el otro extremo de la neurona, transmite el mensaje hasta el cerebro. Cada vez que una célula basal se diferencia y se convierte en una neurona olfatoria se ha de desarrollar un nuevo axón, que tendrá que establecer las conexiones apropiadas.



sencilla organización espacial facilita el estudio de la historia natural de sus células madre y del destino de su progenie.

Las células madre epidérmicas se encuentran en la capa basal^{17, 18}

La capa epidérmica de la piel y el revestimiento epitelial del tracto digestivo son los dos tejidos que sufren el contacto más directo y perjudicial con el ambiente externo. En ambos casos, las células diferenciadas maduras desaparecen rápidamente en los lugares más expuestos y son substituidas gracias a la proliferación de células menos diferenciadas en nichos más resguardados.

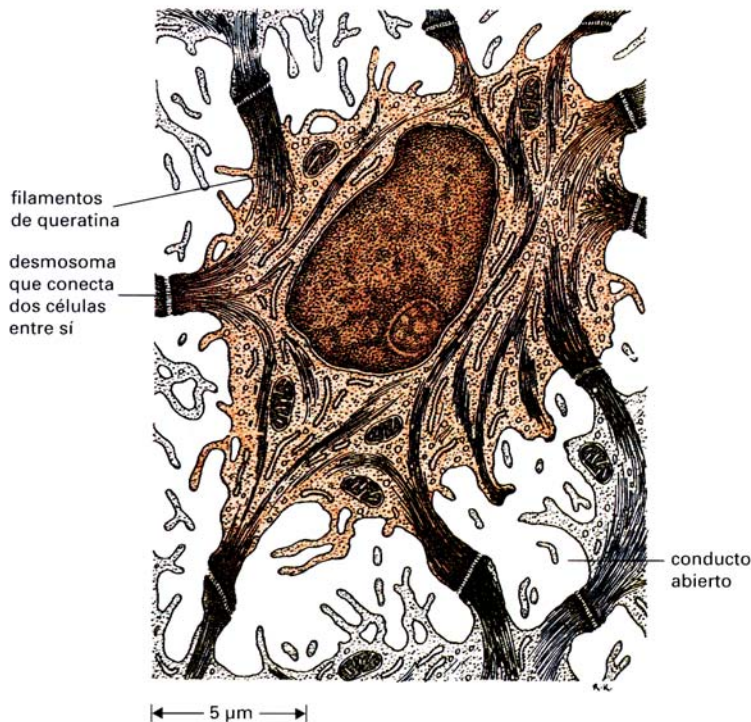


Figura 22-20 Una célula espinosa. Esquema de una electronmicrografía de una sección de la epidermis, mostrando los haces de filamentos de queratina que atraviesan el citoplasma y se insertan en los desmosomas puntuales que unen la células contiguas. Obsérvese que entre las células adyacentes quedan unas aberturas en canal que permiten la libre difusión de nutrientes a través de las capas metabólicamente activas de la epidermis. Más externamente, a nivel de las células granulares, hay una barrera impermeable formada a partir de un material cementante que segregan las células granulares a partir de las vesículas denominadas *gránulos de membrana de revestimiento*. (De R.V. Krstić, *Ultrastructure of the Mammalian Cell: An Atlas*. Berlin: Springer, 1979.)

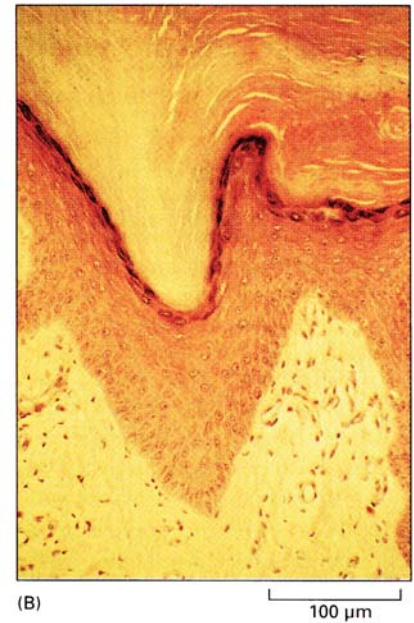


Figura 22-19 Sección transversal de la epidermis de mamífero. (A) Esquema. (B) Microfotografía de una sección transversal de la planta del pie (tinción de hematoxilina y Van Gieson). Las *células granulares* entre las células espinosas y las escamas aplanadas se hallan en la penúltima fase de queratinización; aparecen granuladas debido a que contienen unos agregados que se tiñen de oscuro, formados por un material denominado *queratohialina*, que al parecer participa en la compactación intracelular y en el ensamblaje de la queratina. La *queratohialina* está formada básicamente por una proteína conocida como *filagrina*. Además de las células destinadas a la queratinización, las capas profundas de la epidermis contienen un número reducido de células de carácter bastante diferente (no se observan aquí) —como las *células de Langerhans* de carácter macrofágico, derivadas de la médula ósea; los *melanocitos*, derivados de la cresta neural y las *células de Merkel*, que están asociadas con terminaciones nerviosas de la epidermis. Véase también Figura 22-1.

La **epidermis** es un epitelio pluriestratificado constituido mayoritariamente por *queratinocitos* (denominados así debido a que su actividad característica diferenciada es la síntesis de proteínas denominadas *queratinas* que forman los filamentos intermedios) (Figura 22-19). Estas células varían de aspecto de una capa a otra. Las que se hallan en la capa más interna, adheridas a una lámina basal subyacente, se denominan *células basales* y normalmente son éstas las que presentan mayor número de mitosis. Por encima de las células basales se hallan unas cuantas capas de grandes *células espinosas* (Figura 22-20), cuyos numerosos desmosomas –zonas de anclaje de gruesos haces de filamentos de queratina– se visualizan al microscopio óptico como finas espinas alrededor de la superficie celular (de ahí su nombre). Por encima del estrato espinoso se extiende la capa granular (véase Figura 22-19). Esta capa marca la frontera entre la zona profunda metabólicamente activa y la zona externa de la epidermis, constituida por células muertas cuyos orgánulos intracelulares han desaparecido. Estas células más externas se reducen a *escamas* repletas de queratina densamente empaquetada. La membrana plasmática de las escamas y de las células granulares más externas se halla reforzada por su cara citoplasmática por una capa fina (12 nm), resistente y entramada que contiene una proteína intracelular denominada *involucrina*. Normalmente las propias escamas se hallan tan comprimidas y son tan delgadas que sus límites se visualizan con dificultad al microscopio óptico, aunque tratándolas con hidróxido sódico se hinchan ligeramente y con una tinción adecuada se puede observar en las regiones más finas de la piel una disposición ordenada de forma geométrica. Las escamas están apiladas en ordenadas columnas hexagonales que se entrelazan en los bordes (Figura 22-21), de forma que una columna presenta una altura de 10-20 células y se apoya sobre una base de unas 10 células basales.

Las células epidérmicas en diferenciación sintetizan una secuencia de queratinas diferentes a medida que maduran¹⁸

Una vez descrita la imagen estática, pasemos ahora a la imagen funcional. Mientras algunas células basales se dividen, incorporándose a la población celular de la capa basal, otras (sus hermanas o primas) salen de la capa celular basal y en-

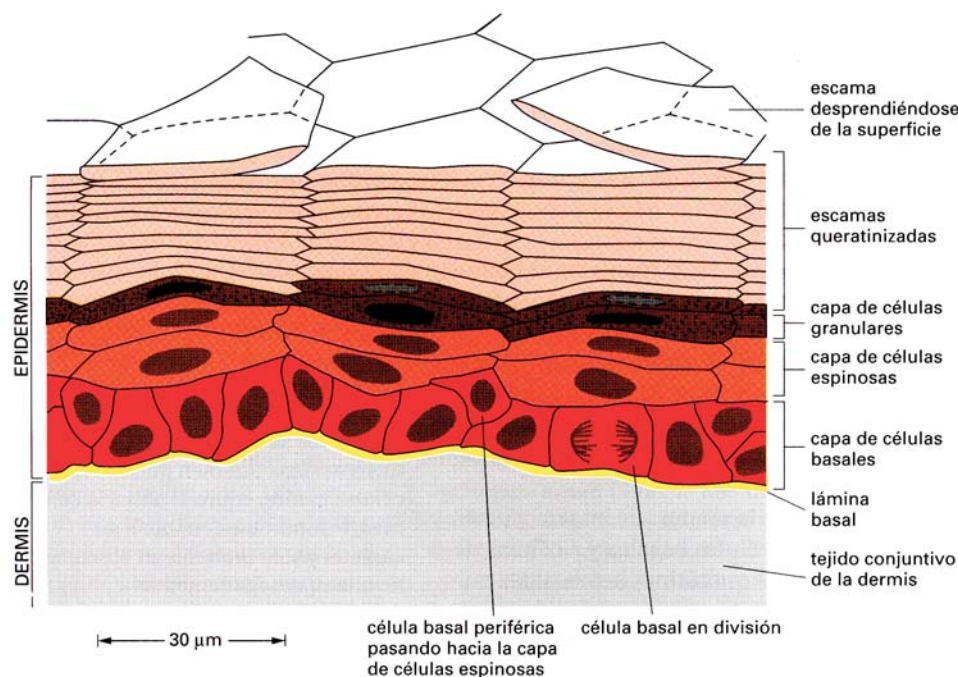


Figura 22-21 Organización en columnas de las escamas de la capa epidérmica de la piel. La estructura se visualiza hinchando las escamas queratinizadas con una solución de hidróxido sódico. Este tipo de organización en columnas sólo se presenta en los lugares en los que la epidermis es más fina. Algunos estudios sugieren que cada una de dichas columnas es una "unidad proliferativa", que corresponde a una única célula madre de las 10-12 células basales en las que se apoya la columna.

tran en la capa de células espinosas, siendo éste el primer paso de su movimiento ascendente. Cuando llegan a la capa granular, las células empiezan a perder sus núcleos y orgánulos citoplasmáticos y se transforman en las células escamosas queratinizadas de la capa córnea. Finalmente, las células escamosas queratinizadas se descaman en la superficie de la piel y son arrastradas, en forma de polvo, por el aire. El período que transcurre desde el momento en que se forma una célula en la capa basal de la piel humana hasta el momento en que se desprende de su superficie, oscila entre dos y cuatro semanas según la región del cuerpo de que se trate.

Las transformaciones moleculares que acompañan este proceso se pueden estudiar analizando cortes finos de epidermis paralelos a la superficie o capas sucesivas de células obtenidas por sucesivas aplicaciones y desprendimientos de cinta adhesiva. Por ejemplo, las moléculas de queratina, que se hallan en gran cantidad en todas las capas de la epidermis, se pueden extraer e identificar. Existen varios tipos de queratinas (estudiados en el Capítulo 16), codificadas por una amplia familia de genes homólogos, cuya diversidad se ve incrementada progresivamente mediante la maduración alternativa de los transcritos génicos. A medida que el nuevo queratinocito en la base de la columna se transforma en la escama de la parte superior (véase Figura 22-21) expresa una sucesión de distintas selecciones del conjunto de genes que codifican queratina. Durante este proceso otras proteínas características, como la involucrina, también se sintetizan en función de un programa coordinado de diferenciación celular terminal.

Las células madre epidérmicas son un subconjunto de las células basales¹⁹

Si cada fragmento de epidermis se mantiene indefinidamente mediante la proliferación de sus células basales, entre dichas células basales debe existir por lo menos una célula cuya línea de descendientes no muera durante el ciclo vital del animal. A esta célula se le denomina *célula madre inmortal* (Figura 22-22). En principio, la división de una célula madre inmortal podría generar dos células hijas inicialmente similares, cuyos diferentes destinos pueden estar generados por diversas circunstancias. En el caso opuesto, la división de la célula madre puede ser siempre asimétrica: podría ocurrir que una, y sólo una, de las células hijas heredara una característica especial indispensable para ser inmortal, mientras que la otra podría presentar algún tipo de alteración desde el momento de su formación, de tal modo que se vería forzada a diferenciarse y, finalmente, a morir. En este último caso no podría haber nunca ningún incremento del número de células madre inmortales existentes, lo cual se contradice con los hechos. Si se destruye un fragmento de epidermis, la lesión se repara gracias a las células epidérmicas sanas cercanas que migran y proliferan hasta cubrir el área afectada. En este proceso se establece un nuevo fragmento de epidermis renovado, lo que implica que las células madre inmortales adicionales se han generado para compensar la pérdida.

De este modo, el destino de las células hijas debe estar regulado al menos parcialmente por las circunstancias externas. Un posible factor determinante de este destino puede ser el contacto de las células con la lámina basal o con el tejido conjuntivo expuesto en una lesión, con una pérdida de dicho contacto se desencadena el proceso de la diferenciación terminal y el mantenimiento del contacto tiende a preservar el potencial de la célula madre. Sin embargo, estudios *in vitro* han demostrado que éste no es el único determinante del destino de la célula basal.

Los queratinocitos basales pueden disociarse de la epidermis intacta y proliferar en una placa de cultivo, dando lugar a nuevas células basales y a células diferenciadas terminales. Incluso en una población de queratinocitos basales cultivados en que todos aparecen indiferenciados, existe una gran variabilidad en la capacidad de proliferación. Cuando se aíslan las células y se comprueba su capacidad para formar nuevas colonias, algunas carecen totalmente de la capaci-

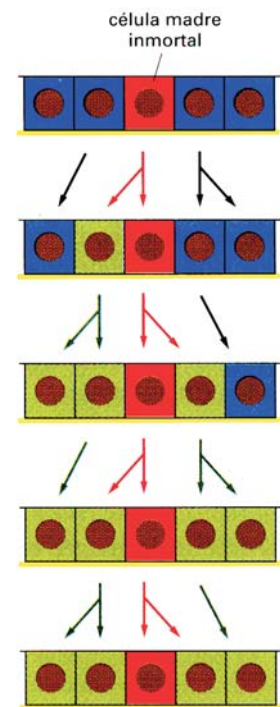


Figura 22-22 Célula madre inmortal.

Cada zona de epidermis con capacidad de renovación debe contener en cada generación celular por lo menos una célula madre "inmortal", cuyos descendientes todavía se encontrarán presentes en aquella zona en un futuro lejano. Las flechas indican las líneas de descendencia. En el dibujo se muestra una célula madre inmortal que ocupa la misma posición en cada generación celular. Se pueden formar otras células basales químicamente distintas, de tal forma que se vean obligadas a abandonar la capa basal y a diferenciarse; también pueden ser células madre, equivalentes a la célula madre inmortal en cuanto a su carácter y sólo mortales en el sentido de que su descendencia será desplazada posteriormente desde la capa basal y desprendida en la superficie de la piel.

dad de dividirse, otras desarrollan únicamente unos cuantos ciclos de división y más tarde se detienen, y otras todavía pueden dividirse lo suficiente para formar nuevas colonias. Las células basales difieren también en la expresión de los receptores de la matriz extracelular de la familia de las integrinas (estudiados en el Capítulo 19): las células que poseen mayor número de dichos receptores y mayor capacidad de unión a los componentes de la lámina basal son las que presentan un mayor potencial de proliferación. Esto sugiere que no todas las células basales son similares *in vivo* y que el mero contacto de dichas células con la lámina basal no es suficiente para mantenerlas como células madre. Mejor dicho, al parecer las células madre constituyen un pequeño subconjunto –alrededor de un 10%– de la población de células basales que están programadas para generar una cierta proporción del linaje destinada a la diferenciación terminal, incluso antes de haber abandonado la capa basal. De hecho, si se cultivan queratinocitos en un medio deficiente en Ca^{2+} , que permite mantenerlos en monocapa y por tanto en una posición basal, algunos emprenden una diferenciación terminal a pesar de su localización, como indica la síntesis de involucrina; dichas células diferenciadas emergen de la capa basal en el momento en que se aumenta la concentración de Ca^{2+} .

No obstante, el contacto con la matriz extracelular ejerce una influencia crítica en la selección del destino de la célula, que evidentemente no está programada de forma rígida. Si se mantienen las células en suspensión, en lugar de poder dispersarse y adherirse al fondo de la placa de cultivo, todas ellas cesan de dividirse y se diferencian. No obstante, algunas células no se diferenciarán ni en suspensión, si el medio incluye fibronectina (un componente minoritario de la lámina basal y un componente mayoritario de la matriz extracelular que provoca la migración de los queratinocitos durante la curación de las heridas). Las células que manifiestan dicha respuesta a la fibronectina son las que poseen las integrinas adecuadas. En condiciones normales, posiblemente la existencia de dichos receptores mantiene las células unidas a la lámina basal, conservando la posibilidad de permanecer como células madre; la pérdida o inactivación de los receptores provoca la expulsión desde la capa basal, confirmando con ello la opción de la diferenciación; la expulsión de la capa basal por otras causas que provocan la pérdida de receptores obliga a la célula a diferenciarse de forma prematura.

La proliferación de las células basales se regula en función del grosor de la epidermis²⁰

Sea cual sea la influencia de la lámina basal, deben intervenir controles adicionales para regular el índice de producción y el índice de mantenimiento de las células epidérmicas. Por ejemplo, si se extirpan las capas externas de la epidermis, la velocidad de división de las células basales aumenta. Después de una hipertrofia transitoria, se restablece el grosor normal y la velocidad de división de la capa basal disminuye hasta los valores normales. Es como si la extirpación de las capas diferenciadas liberara a las células de la capa basal proliferativa de una influencia inhibidora y fueran sometidas de nuevo a esta inhibición en cuanto las capas externas recuperan su grosor habitual.

Es bien conocido que los queratinocitos en cultivo responden a una gran variedad de hormonas y factores de crecimiento, incluyendo el factor de crecimiento epidérmico (EGF, de Epidermal Growth Factor), pero los mecanismos moleculares que regulan su proliferación en el organismo continúan siendo un problema todavía sin resolver, de gran importancia clínica. Las consecuencias de un control defectuoso de la proliferación celular basal se observan en la *psoriasis*. En este trastorno cutáneo tan frecuente, la velocidad de proliferación de las células basales está muy aumentada –la epidermis se vuelve más gruesa y las células se expulsan de la superficie de la piel al cabo de una semana de haber surgido de la capa basal, antes de haber tenido tiempo de queratinizarse por completo.

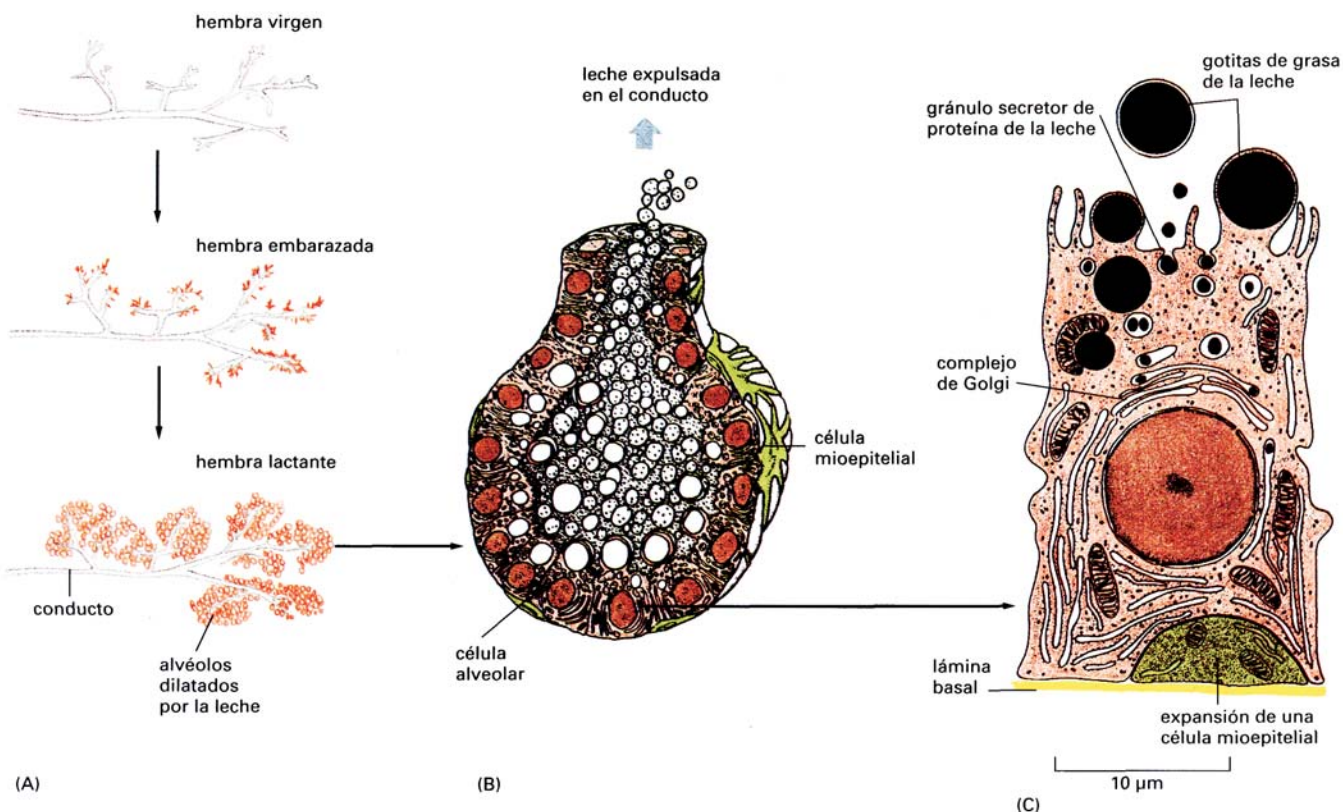


Figura 22-23 La glándula mamaria. (A) Esquema del crecimiento de los alvéolos a partir de los conductos de la glándula mamaria durante el embarazo y la lactancia. Únicamente se muestra una pequeña parte de la glándula. La glándula “en reposo” presenta una reducida cantidad de tejido glandular inactivo, englobado en una gran masa de tejido conjuntivo de tipo adiposo. Durante el embarazo tiene lugar una intensa proliferación de tejido glandular a expensas del tejido adiposo; las porciones secretoras de la glándula desarrollan preferentemente alvéolos. (B) Uno de los alvéolos de la glándula mamaria secretores de leche, con una red de *células mioepiteliales* (verde) a su alrededor. Las células mioepiteliales se contraen y provocan la expulsión de la leche del alvéolo como respuesta a la hormona oxitocina, la cual, a su vez, se libera como respuesta refleja ante el estímulo de succión. (C) El mismo tipo de célula alveolar secretora produce las proteínas y las grasas de la leche. Las proteínas se segregan de manera normal por exocitosis mientras que la grasa se libera en forma de gotitas rodeadas por membrana plasmática que se desprenden de la célula (B, según R. Krstić; *Die Gewebe des Menschen und der Säugetiere*. Berlin: Springer-Verlag, 1978; C, de D.W. Fawcett, *A Textbook of Histology*, 11th ed. Philadelphia: Saunders, 1986.)

Las células secretoras de la piel están agrupadas en glándulas que tienen su propia cinética de población²¹

En ciertas regiones especializadas de la superficie del cuerpo, a partir de la epidermis embrionaria se desarrollan, además de las células queratinizadas antes descritas, otros tipos de células. En particular, secreciones tales como el sudor, las lágrimas, la saliva y la leche se producen en células situadas en glándulas profundas, que se originan como invaginaciones de la epidermis pero que tienen patrones de renovación distintos a los de las regiones queratinizadas.

La glándula mamaria presenta un interés especial a causa del control hormonal de sus procesos de división y diferenciación celular. La producción de leche debe empezar cuando ha nacido un bebé y debe terminar cuando éste es destetado. Una glándula mamaria “en reposo” está formada por un sistema ramificado de conductos excretores rodeados de tejido conjuntivo; estos conductos están revestidos en sus porciones secretoras por una única capa de células epiteliales relativamente inactivas, que actúan como células madre. Como primer paso hacia la producción de leche a gran escala, las hormonas que circulan

por la sangre durante el embarazo hacen que las células de los conductos proliferen y que las porciones terminales de los conductos crezcan y se ramifiquen, formando pequeñas bolsas dilatadas o *alvéolos*, que contienen células secretoras (Figura 22-23). La secreción de leche se inicia sólo cuando, tras el nacimiento del bebé, estas células son estimuladas por distintas combinaciones de hormonas circulantes en la madre. Más tarde, cuando el lactante es destetado, las células secretoras mueren y la mayor parte de los alvéolos desaparecen; los macrófagos eliminan las células muertas y la glándula revierte a su estado de reposo. La degradación de la lámina basal parece que desempeña un papel crítico en dicho proceso de *involución*.

En la glándula mamaria la división celular viene regulada no sólo por hormonas sino también por señales locales que se transmiten entre las células del epitelio y entre las células epiteliales y el tejido conjuntivo o *estroma*, donde las células epiteliales se hallan inmersas. Mutaciones en los genes implicados en estos controles locales provocan el desarrollo del cáncer, tal como se verá en el Capítulo 24, y es mediante estudios sobre el cáncer de mama que se han dilucidado algunos de estos mecanismos de control.

Resumen

Muchos tejidos, especialmente los que tienen un desgaste y una proliferación rápidos –tales como el revestimiento intestinal, la capa epidérmica de la piel y los tejidos hematopoyéticos– se renuevan mediante células madre. Las células madre, por definición, no están totalmente diferenciadas y poseen la capacidad de dividirse durante el ciclo vital del organismo produciendo unos linajes celulares que se diferencian y otros que continúan como células madre. En la piel, las células madre de la epidermis se encuentran en la capa basal, adheridas a la lámina basal. El linaje celular procedente de las células madre se diferencia al abandonar dicha capa y, a medida que se desplaza hacia el exterior, sintetiza una serie de tipos de queratina diferentes hasta que, finalmente, sus núcleos degeneran produciendo una capa externa de células queratinizadas muertas que continuamente se van desprendiendo de la superficie de la piel. Únicamente una mínima parte de células basales son células madre. El destino de las células originadas a partir de una célula madre está controlado parcialmente por interacciones con la lámina basal y en parte por otros factores muy poco conocidos. Estos factores posibilitan que durante los procesos de reparación se formen dos células madre a partir de una de ellas, y regulan la velocidad de proliferación de las células basales según el grosor de la epidermis. Las glándulas conectadas a la epidermis, como las glándulas mamarias, poseen sus propias células madre y sus patrones de renovación celular característicos.

Renovación por medio de células madre pluripotenciales: formación de las células sanguíneas^{22, 23}

La sangre presenta muchos tipos celulares con funciones muy diversas, que abarcan desde el transporte de oxígeno hasta la producción de anticuerpos. Algunas de estas funciones celulares tienen lugar enteramente en el sistema vascular, mientras otras utilizan dicho sistema vascular sólo como medio de transporte y llevan a cabo su función en otro lugar. Sin embargo, todas las células sanguíneas presentan similitudes en su ciclo vital. Todas ellas tienen una vida de duración limitada y todas se reproducen de forma continua a lo largo de toda la vida del animal. La característica más notable, sin embargo, es que todas ellas se generan en último término a partir de una célula madre común de la médula ósea. Esta *célula madre hematopoyética* (o formadora de sangre) es, por lo tanto, pluripotencial, ya que da lugar a los distintos tipos de células sanguíneas diferenciadas.

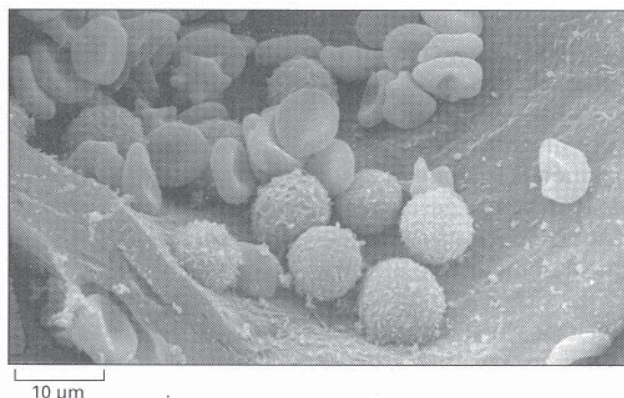


Figura 22-24 Electronmicrografía de barrido de células sanguíneas de mamífero en un vaso sanguíneo de pequeño calibre. Las células mayores, más esféricas y con una superficie rugosa, son leucocitos; las células menores, lisas y aplanadas, son eritrocitos. (De R.G. Kessel y R.H. Kardon, *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*. San Francisco: Freeman, 1979. Copyright ©1979 W.H. Freeman and Company.)

Las células sanguíneas se pueden clasificar en rojas y blancas (Figura 22-24). Los **glóbulos rojos**, o **eritrocitos**, permanecen en el interior de los vasos sanguíneos y transportan O_2 y CO_2 unidos a la hemoglobina. Los **glóbulos blancos**, o **leucocitos**, combaten las infecciones y, en algunos casos, fagocitan y digieren sustancias residuales. Para llevar a cabo sus funciones, los leucocitos, a diferencia de los eritrocitos, se han de abrir paso a través de las paredes de los vasos sanguíneos de pequeño calibre y han de migrar hacia los tejidos. Además la sangre presenta una gran número de *plaquetas*, que no son células completas sino pequeños fragmentos celulares disgregados o “minicélulas” derivadas del citoplasma cortical de grandes células denominadas *megacariocitos*. Las plaquetas se adhieren de forma específica a las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos lesionados, donde intervienen en la reparación de las roturas y brechas así como en el proceso de la coagulación sanguínea.

Existen tres tipos principales de glóbulos blancos: los granulocitos, los monocitos y los linfocitos^{22, 23}

Todos los glóbulos rojos son similares entre sí, como también lo son las plaquetas; sin embargo existen varios tipos distintos de glóbulos blancos. Tradicionalmente se agrupan en tres grandes categorías, denominadas granulocitos, monocitos y linfocitos, en base a su aspecto al microscopio óptico.

Todos los **granulocitos** contienen numerosos lisosomas y vesículas secretoras (o gránulos) y se subdividen en tres clases en función de la morfología y de las propiedades tintoriales de estos orgánulos (Figura 22-25). Las características tintoriales reflejan diferencias importantes en cuanto a sus propiedades químicas y a su función: los *neutrófilos* (también denominados *leucocitos polimorfonucleares* debido a su núcleo multilobulado) constituyen el tipo de granulocitos más numeroso; fagocitan y destruyen pequeños organismos —especialmente bacterias. Los *basófilos* segregan histamina (y en algunas especies, serotonina) que actúa en las reacciones inflamatorias, están estrechamente relacionados con la función de los *mastocitos*, que se encuentran en los tejidos conjuntivos pero que también se originan a partir de las células madre hematopoyéticas. Los *eosinófilos* intervienen en la destrucción de parásitos y modulan las respuestas inflamatorias de tipo alérgico.

Una vez han abandonado la circulación sanguínea, los **monocitos** (véase Figura 22-25D) se transforman en *macrófagos*, que junto con los neutrófilos son los principales “fagocitos profesionales” del organismo. Tal como se vio en el Capítulo 13, los distintos tipos de células fagocíticas contienen lisosomas que se fusionan con las vesículas fagocíticas recién formadas (fagosomas), exponiendo los microorganismos fagocitados a la acción de complejos enzimáticos, a moléculas altamente reactivas de superóxido (O_2^-) y a hipoclorito ($HOCl$, el ingrediente activo de la lejía), así como a una mezcla concentrada de hidrolasas liso-

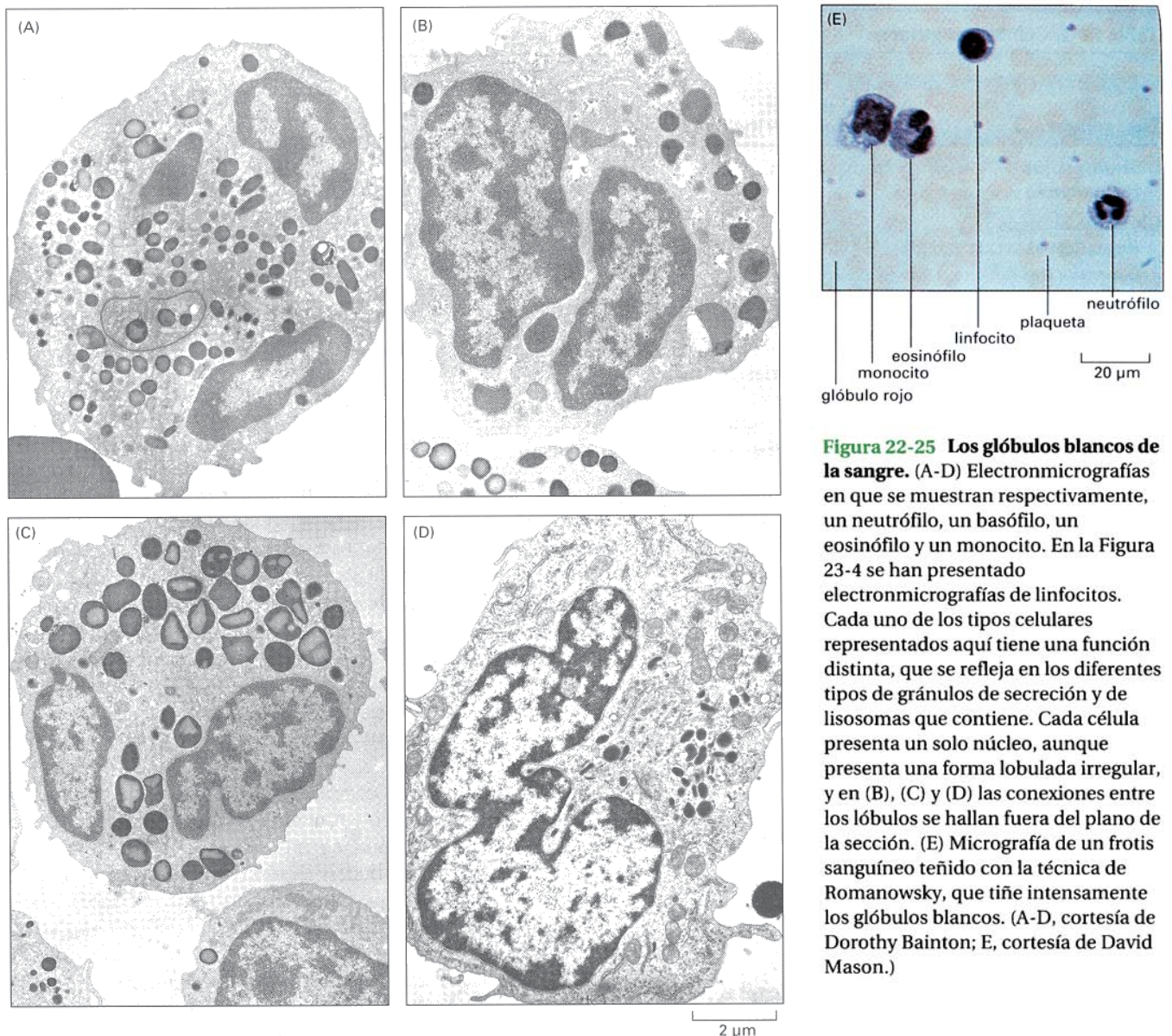


Figura 22-25 Los glóbulos blancos de la sangre. (A-D) Electronmicrografías en que se muestran respectivamente, un neutrófilo, un basófilo, un eosinófilo y un monocito. En la Figura 23-4 se han presentado electronmicrografías de linfocitos. Cada uno de los tipos celulares representados aquí tiene una función distinta, que se refleja en los diferentes tipos de gránulos de secreción y de lisosomas que contiene. Cada célula presenta un solo núcleo, aunque presenta una forma lobulada irregular, y en (B), (C) y (D) las conexiones entre los lóbulos se hallan fuera del plano de la sección. (E) Micrografía de un frotis sanguíneo teñido con la técnica de Romanowsky, que tiñe intensamente los glóbulos blancos. (A-D, cortesía de Dorothy Bainton; E, cortesía de David Mason.)

somales. Los macrófagos, sin embargo, son mucho más grandes y presentan una vida más larga que los neutrófilos. Son responsables de eliminar las células alteradas, envejecidas y muertas de muchos tejidos y son los únicos capaces de ingerir grandes microorganismos, como los protozoos.

Existen dos tipos principales de **linfocitos**, ambos implicados en respuestas inmunes: los *linfocitos B* fabrican anticuerpos, mientras que los *linfocitos T* matan células infectadas por virus y regulan la actividad de otros glóbulos blancos. Además existen células de carácter linfocitario denominadas *células asesinas* (*células NK* de Natural Killer Cells) que destruyen ciertos tipos de células tumorales y de células infectadas por virus. La producción de linfocitos es un tema especializado que será discutido con detalle en el Capítulo 23. Ahora vamos a centrarnos principalmente en el proceso de formación de los otros glóbulos blancos, también denominados, en conjunto, **células mieloides**.

En la Tabla 22-1 se resumen los distintos tipos de células sanguíneas y sus funciones.

Tabla 22-1 Células sanguíneas

Tipo celular	Funciones principales	Concentraciones características en sangre humana (células/litro)
Glóbulos rojos (eritrocitos)	transportan O ₂ y CO ₂	5×10^{12}
Glóbulos blancos (leucocitos)		
<i>Granulocitos</i>		
Neutrófilos (leucocitos polimorfonucleares)	fagocitan y destruyen bacterias invasoras	5×10^9
Eosinófilos	destruyen parásitos y modulan respuestas inflamatorias de tipo alérgico	2×10^8
Basófilos	liberan histamina y serotonina en ciertas reacciones inmunitarias	4×10^7
<i>Monocitos</i>	se convierten en macrófagos en los tejidos, mediante fagocitosis y digestión de microorganismos invasores, cuerpos extraños y células envejecidas	4×10^8
<i>Linfocitos</i>		
Células B	fabrican anticuerpos	2×10^9
Células T	matan células infectadas por virus y regulan la actividad de otros leucocitos	1×10^9
<i>Células asesinas (células NK)</i>	matan células infectadas por virus y algunas células tumorales	1×10^8
Plaquetas (fragmentos celulares procedentes de megacariocitos de la médula ósea)	inician el proceso de coagulación	3×10^{11}

El cuerpo humano contiene alrededor de 5 litros de sangre, que supone un 7% del peso del cuerpo. Los glóbulos rojos constituyen alrededor de un 45% de este volumen y los glóbulos blancos alrededor de un 1%, el resto es el *plasma sanguíneo* líquido.

La producción de los distintos tipos de células sanguíneas en la médula ósea se halla controlada individualmente^{22, 24}

La mayoría de los glóbulos blancos no actúan en la sangre sino en otros tejidos. La sangre únicamente los transporta a los lugares donde se necesitan. Una infección local o una herida en algún tejido rápidamente atrae a los glóbulos blancos hacia la región afectada, como parte de una **respuesta inflamatoria** que actúa contra la infección o reparando la herida. La respuesta inflamatoria es compleja y está provocada por distintas moléculas señal producidas localmente por mastocitos, por terminaciones nerviosas, por plaquetas y por glóbulos blancos, así como por la activación del complemento (discutido en el Capítulo 23). Algunas de estas moléculas señal actúan cerca de los capilares, provocando una disminución de la adhesión entre las células endoteliales pero incrementando la adherencia de la superficie de estas células al paso de los glóbulos blancos. Así, los glóbulos blancos quedan atrapados en la superficie interna del vaso como mariposas en un cazamariposas, de donde pueden escapar deslizándose entre las células endoteliales y atravesando la lámina basal con la ayuda de las enzimas digestivas; la unión inicial a las células endoteliales se realiza mediante *selectinas* (estudiadas en el Capítulo 10) y la unión más fuerte que necesitan las células sanguíneas para atravesar la pared de los vasos sanguíneos se realiza mediante *integrinas* (estudiadas en el Capítulo 19). Otras moléculas actúan como agentes quimiotácticos para distintos tipos de glóbulos blancos, provocando una polari-

Figura 22-26 Migración de los glóbulos blancos desde la circulación sanguínea durante la respuesta inflamatoria. La respuesta se inicia a través de distintas moléculas señal producidas localmente por diversas células (principalmente del tejido conjuntivo) o por activación del complemento. Algunos de estos agentes intermediarios actúan a nivel de las células capilares endoteliales, provocando la pérdida de su adhesión a las células próximas de forma que los capilares se vuelven más permeables; la estimulación de las células endoteliales provoca la expresión de *selectinas* –moléculas de la superficie celular que reconocen carbohidratos específicos localizados en la superficie de los leucocitos de la sangre y provocan su adhesión al endotelio. Otros agentes intermediarios actúan como factores quimiotácticos dirigiendo el avance de los leucocitos que penetran entre las células endoteliales de los capilares hacia el tejido circundante.

zación en dichas células la cual las hace avanzar hacia el lugar de origen de la sustancia quimiotáctica. El resultado de todo ello es que en el tejido afectado penetran un gran número de glóbulos blancos (Figura 22-26).

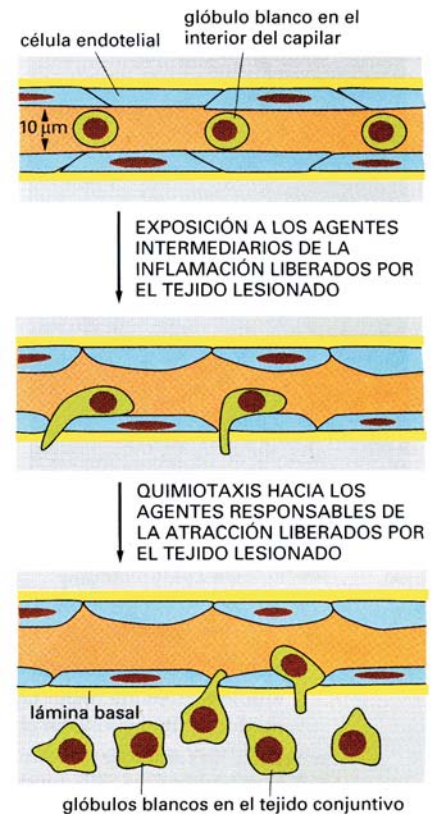
Otras moléculas señal, producidas en el transcurso de la respuesta inflamatoria, pasan a la sangre y estimulan a la médula ósea para que produzca más leucocitos, liberándolos hacia la circulación sanguínea. La médula ósea constituye el objetivo principal de esta regulación ya que, con excepción de los linfocitos y de algunos macrófagos, la mayoría de los tipos de glóbulos blancos en los mamíferos adultos se generan únicamente en la médula ósea. La regulación tiende a ser específica para cada tipo celular: algunas infecciones bacterianas, por ejemplo, provocan un aumento selectivo de neutrófilos, mientras que las infecciones por protozoos y por otros parásitos provocan un incremento selectivo de eosinófilos. (Por este motivo se realizan rutinariamente recuentos diferenciales de glóbulos blancos para emitir el diagnóstico de infecciones y de otras enfermedades inflamatorias.)

En otras circunstancias, se incrementa selectivamente la producción de eritrocitos –por ejemplo, en individuos que viven en altitudes elevadas, donde el oxígeno es más escaso. Esta formación de células sanguíneas (**hematopoyesis**) implica necesariamente la existencia de complejos controles, bajo los cuales la producción de cada tipo de células sanguíneas se regula individualmente, de forma que pueden variar de acuerdo con las necesidades. El comprender cómo actúan dichos controles constituye un problema de gran importancia médica, y se han conseguido grandes progresos en este campo en los últimos años.

En animales intactos, la hematopoyesis es más difícil de analizar que la renovación celular de un tejido como la capa epidérmica de la piel. En la epidermis existe una organización espacial regular que facilita el seguimiento del proceso de renovación y la localización de las células madre; sin embargo, en el caso de los tejidos hematopoyéticos esto no es así. En cambio, las células hematopoyéticas presentan un tipo de vida nómada que las hace más accesibles a otros tipos de estudios experimentales. Las células hematopoyéticas dispersas pueden transferirse fácilmente, sin alteraciones, de un animal a otro; además, en estas células mantenidas en cultivo se puede observar y analizar la proliferación y la diferenciación de células individuales y de su progenie. Por este motivo, se dispone de más datos sobre las moléculas que controlan la producción de células sanguíneas que sobre los mecanismos de control de producción celular a nivel de otros tejidos de mamíferos.

La médula ósea contiene las células madre hematopoyéticas^{22, 25}

En la médula ósea se pueden distinguir los diferentes tipos de células sanguíneas y sus precursores inmediatos por su aspecto característico (Figura 22-27). Todas ellas se hallan entremezcladas unas con otras, así como con los adipocitos y con otras *células del estroma* (células conjuntivas) que forman una delicada red estructural de fibras de colágena y de otros componentes de la matriz extracelular. Ade-



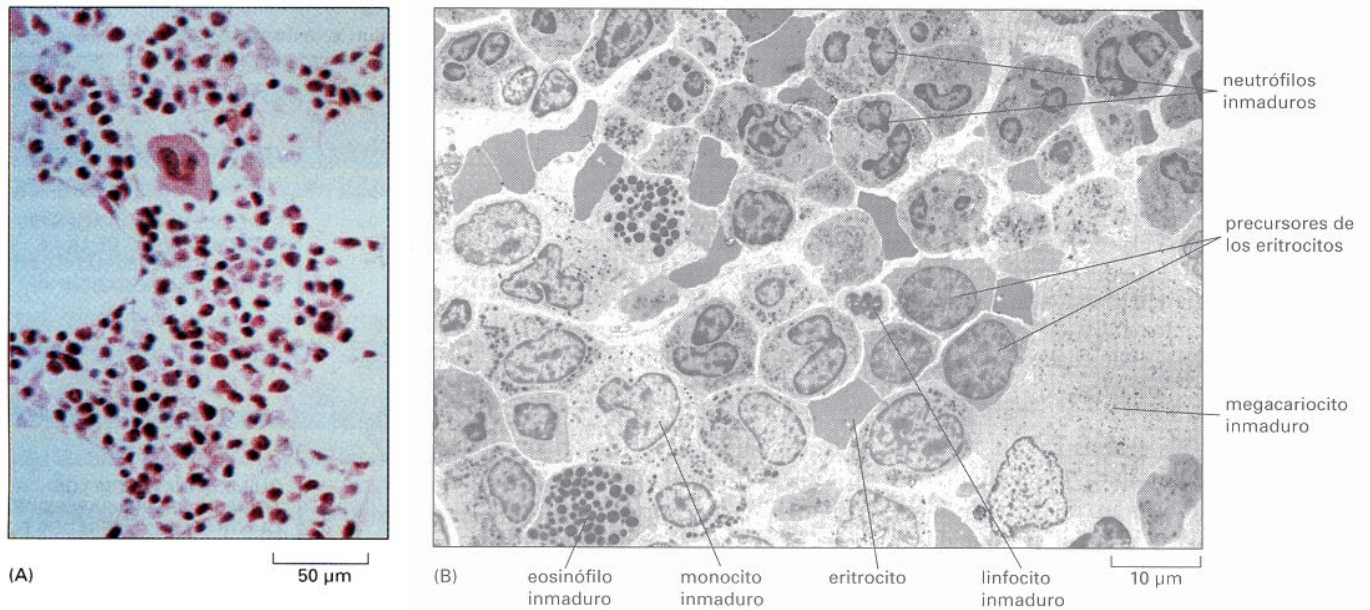
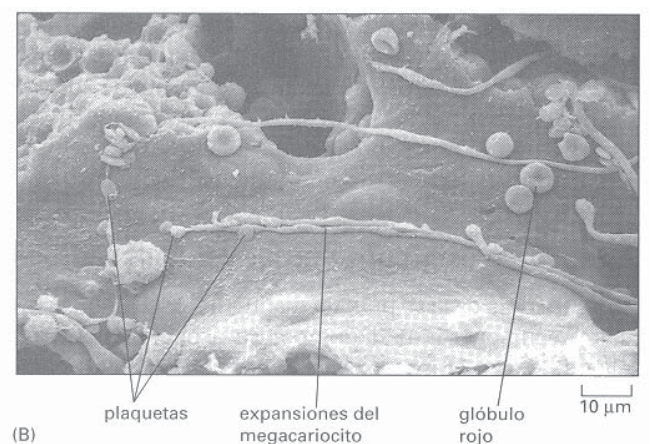
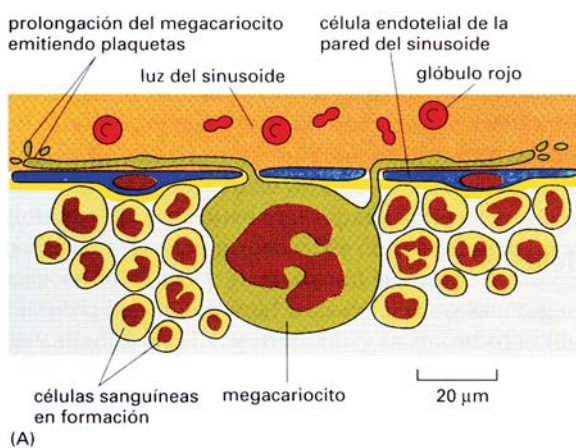


Figura 22-27 La médula ósea. (A) Micrografía de una sección teñida. Los amplios espacios vacíos corresponden a adipocitos, cuyo contenido en lípidos se ha disuelto en el transcurso del procesamiento de la muestra. La célula gigante con núcleo lobulado es un megacariocito. (B) Electronmicrografía a bajos aumentos. Este tejido constituye la fuente principal de nuevas células sanguíneas (exceptuando los linfocitos T, que se producen en el timo). Obsérvese que las células sanguíneas inmaduras de un tipo determinado tienden a agruparse en "grupos familiares". (A, cortesía de David Mason; B, de J.A.G. Rhodin, *Histology: A Text and Atlas*. New York: Oxford University Press, 1974.)

Figura 22-28 Los megacariocitos. (A) Esquema de un megacariocito situado entre distintas células de la médula ósea. Su enorme tamaño es el resultado de la elevada poliploidía de su núcleo. Un megacariocito produce alrededor de 10 000 plaquetas, las cuales se extienden mediante largas expansiones que se introducen a través de los poros de las paredes de los sinusoides adyacentes. (B) Electronmicrografía de barrido del interior de un sinusoide en la médula ósea, en la que se observan las expansiones de los megacariocitos. (B, de R.G. Kessel y R.H. Kardon, *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*. San Francisco: Freeman, 1979. Copyright © 1979, W.H. Freeman and Company.)



más, todo el tejido conjuntivo está altamente irrigado por vasos sanguíneos de paredes muy finas (denominados *sinusoides sanguíneos*) al interior de los cuales van a parar las nuevas células. También se hallan presentes los **megacariocitos**; estas células, a diferencia de otras células sanguíneas, permanecen en la médula ósea después de haber madurado, lo cual constituye una de sus características más remarquables; además son extraordinariamente grandes (con un diámetro de más de 60 μm) y presentan un núcleo con elevada poliploidía. Normalmente se hallan adosados junto a los sinusoides y extienden sus expansiones a través de los poros del revestimiento endotelial de estos vasos; las plaquetas se fragmentan a nivel de sus expansiones y son arrastradas por la sangre (Figura 22-28).

Debido a la compleja ordenación celular de la médula ósea, resulta difícil la identificación de las precursoras inmediatas de las células maduras. Las células que se hallan en estadios tempranos del desarrollo, antes de que inicien ningún tipo de diferenciación, son muy similares en su aspecto y no existe ninguna característica visible que permita reconocer las últimas células madre constituidas. Para su identificación y caracterización, se necesita una prueba funcional, que consiste en el marcaje de la progenie de cada célula. Como veremos, esto puede realizarse *in vitro* simplemente examinando las colonias que producen las células previamente aisladas. El sistema hematopoyético, sin embargo, puede ser manipulado de forma que los clones celulares puedan reconocerse *in vivo* en el animal intacto.

Si se expone un animal a una dosis elevada de rayos X, las células hematopoyéticas se destruyen y el animal muere a los pocos días como consecuencia de su incapacidad de producir nuevas células sanguíneas. El animal irradiado puede salvarse, sin embargo, mediante una transfusión de células extraídas de la médula ósea de un donante sano inmunológicamente compatible. Evidentemente, entre estas células existen algunas (alrededor de 1 célula de cada 10 000) que pueden colonizar el huésped irradiado y proporcionarle un nuevo tejido hematopoyético de forma permanente. Uno de los tejidos en el que se desarrollan las colonias es el bazo, que en ratones normales constituye un área adicional muy importante de hematopoyesis. Cuando se examina el bazo de un ratón irradiado al cabo de una o dos semanas después de la transfusión de células procedentes del donante sano, se observa un cierto número de nódulos diferenciados en cada uno de los cuales se puede localizar una colonia de células mieloides (Figura 22-29); algunas de las colonias que se presentan al cabo de dos semanas pueden contener más de un millón de células. El carácter discreto de los nódulos sugiere que cada uno de ellos puede corresponder a un clon de células descendientes de una única célula inicial, de forma similar a como crece una colonia bacteriana en una placa de cultivo; mediante marcadores genéticos puede demostrarse que esto es lo que sucede realmente.

La célula fundadora de este tipo de colonia se denomina **célula formadora de colonias**, o **CFC** (de Colony-Forming Cell), también conocida como unidad formadora de colonias, CFU. Las células formadoras de colonias son heterogéneas. Ciertas colonias se hallan constituidas por un sólo tipo de célula mielóide, mientras que otras se hallan constituidas por diversos tipos. Algunas células forman grandes colonias mediante varios ciclos de división, mientras que otras se dividen con menor frecuencia y forman colonias más reducidas. La mayoría de las colonias mueren después de generar un número restringido de células sanguíneas diferenciadas. Sin embargo, un reducido número de colonias son capaces de autorrenovarse produciendo, además de células sanguíneas diferenciadas, más células formadoras de colonias. Se asume que las células fundadoras de tales colonias capaces de autorrenovarse son las células madre hematopoyéticas que se presentan en la médula ósea trasplantada.

Las células madre pluripotenciales dan lugar a todos los tipos de células sanguíneas²⁶

Con frecuencia en una colonia del bazo originada a partir de una sola célula madre se pueden encontrar juntos todos los tipos de células mieloides. Así pues, la célula

la irradiación con rayos X detiene la producción de células sanguíneas; el ratón moriría si no recibiera ningún tratamiento posterior



Figura 22-29 El experimento de formación de colonias en el bazo. El bazo de un animal intensamente irradiado queda sembrado con células de la médula ósea procedentes de la transfusión de un donante sano. Este experimento, desarrollado en 1961, revolucionó los estudios sobre la hematopoyesis, al permitir por primera vez que células mieloides precursoras pudieran ser analizadas.

madre hematopoyética es *pluripotencial*: puede dar lugar a muchos tipos celulares. Las colonias del bazo no parecen contener linfocitos, pero otros estudios demuestran que estas células se forman a partir de la misma célula madre que origina todas las demás células mieloides. En la demostración de esta teoría se han utilizado marcadores genéticos que permiten identificar los componentes de una colonia incluso después de que se hayan liberado a la circulación sanguínea. Para ello se han utilizado algunos tipos de marcadores clonales, pero la utilización de un retrovirus (un *vector retrovítico* que contiene un gen marcador) diseñado para este fin ha permitido alcanzar plenamente este objetivo. Este virus marcador, al igual que otros retrovirus, puede insertar su genoma en los cromosomas de la célula que infecta, aunque se hayan eliminado los genes que posibilitan la generación de nuevas infecciones por partículas víricas. Así pues, el marcador queda confinado en la progenie de las células infectadas inicialmente, de forma que la progenie de una de estas células se puede distinguir de la progenie de otras células ya que las zonas de inserción del virus en el cromosoma son distintas. Para analizar los linajes hematopoyéticos, las células de la médula ósea se infectan *in vitro* con el vector retrovítico e inmediatamente se transfieren a un receptor irradiado letalmente; entonces se pueden utilizar sondas de DNA para marcar la descendencia de células individuales infectadas en los diferentes tejidos hematopoyéticos y linfoides del huésped.

Estos experimentos no sólo confirman que todas las clases de células sanguíneas –tanto mieloides como linfoides– derivan de una célula madre común (Figura 22-30) sino que también permiten seguir el pedigree de las células sanguíneas durante largos intervalos de tiempo. Meses más tarde, cuando el sistema hematopoyético ha tenido tiempo de estabilizarse totalmente después de la transfusión, prácticamente todas las células sanguíneas del ratón huésped irradiado son descendientes de un número muy reducido –en algunos casos solamente de una– de las células transfectadas iniciales. Una única célula madre pluripotencial posee evidentemente la capacidad de generar un clon indefinidamente grande de progenie de células, entre las cuales, presumiblemente, se originan nuevas células madre con una capacidad similar, así como células diferenciadas definitivamente.

El número de células sanguíneas especializadas se amplifica por divisiones de células progenitoras determinadas^{22, 27}

En cuanto una célula se ha diferenciado en eritrocito o granulocito o en algún otro tipo de célula sanguínea, parece que no existe marcha atrás: el estado de diferenciación es irreversible. Así pues, en alguna etapa de su desarrollo, alguna descendencia de una célula madre pluripotencial ha de ser determinada de forma irreversible hacia una línea particular de diferenciación. Esto se observa claramente a partir de una simple observación microscópica de médula ósea en la que esta determinación se produce mucho antes de la división final que da lugar a la célula madura diferenciada: se pueden reconocer células precursoras especializadas que todavía siguen proliferando pero que ya muestran señales de haber iniciado la diferenciación. En este sentido parece que la determinación hacia una línea particular de diferenciación va seguida de una serie de divisiones celulares que amplifican el número de células de un tipo especializado.

Así pues, el sistema hematopoyético puede considerarse como una jerarquía de células. **Células madre pluripotenciales** dan lugar a **células progenitoras determinadas**, que están destinadas irreversiblemente a ser las células ancestrales de uno solo o de unos cuantos tipos de células sanguíneas. Las células progenitoras determinadas se dividen rápidamente, pero únicamente un número limitado de veces. Al final de esta serie de *divisiones amplificadas* evolucionan a **células diferenciadas terminales**, que generalmente ya no vuelven a dividirse y mueren al cabo de unos cuantos días o semanas. Las células pueden morir también en alguna de las etapas iniciales del proceso. Estudios de células en cultivo constituyen una vía adecuada para determinar cómo se regulan estos mecanismos celulares –proliferación, diferenciación y muerte.

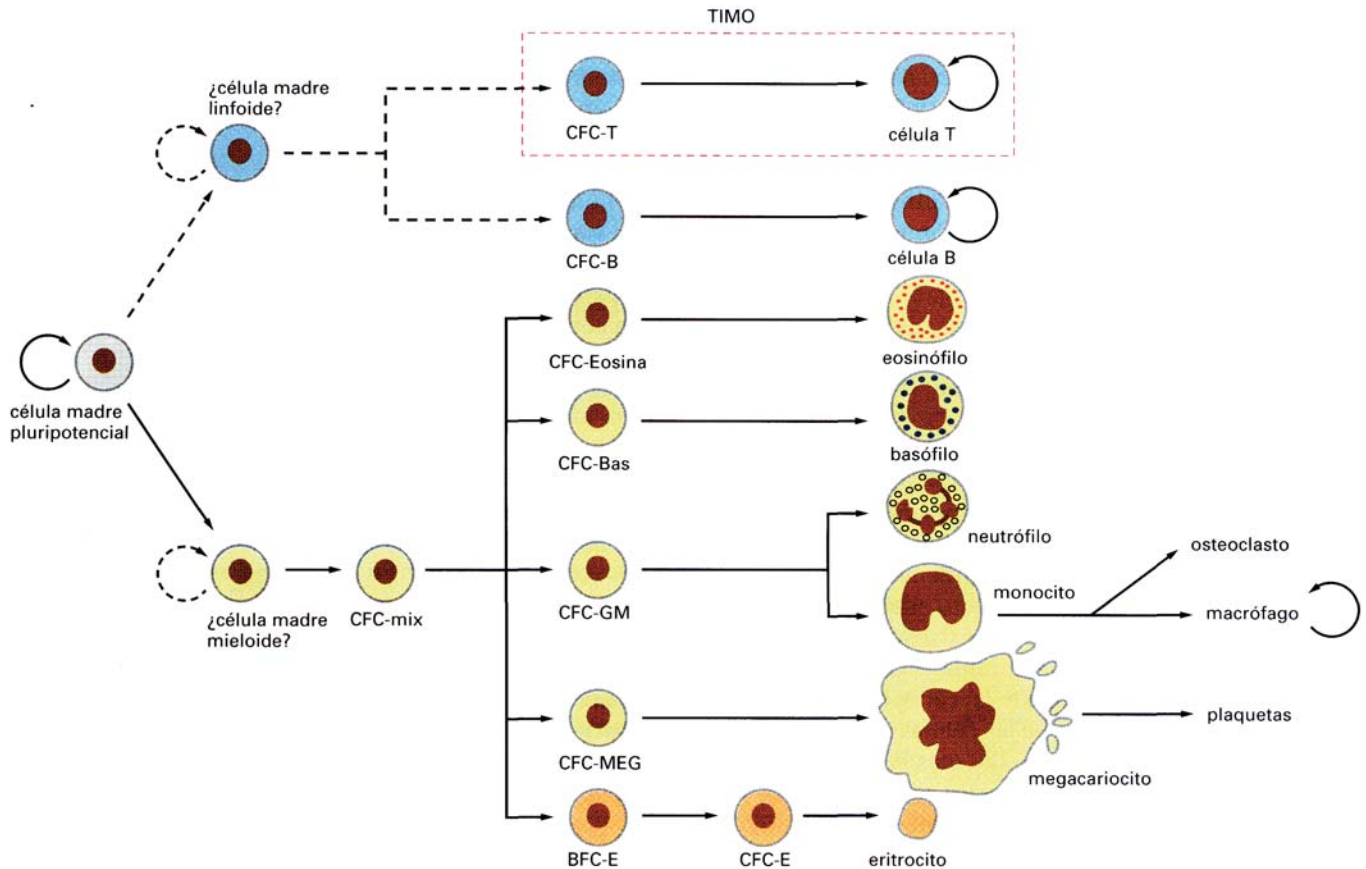


Figura 22-30 Esquema tentativo de la hematopoyesis. Normalmente la célula madre pluripotencial se divide de tarde en tarde generando nuevas células madre pluripotenciales (autorregeneradoras) o *células progenitoras determinadas* (también denominadas CFC, de Colony Forming Cells), que se hallan determinadas de forma irreversible para producir sólo unos cuantos tipos celulares de la sangre. Las células progenitoras son estimuladas a dividirse por factores específicos de crecimiento, pero estas células van perdiendo progresivamente su capacidad de división y acaban evolucionando a células sanguíneas diferenciadas, que generalmente sólo viven durante unos cuantos días o semanas.

En mamíferos adultos todas estas células se desarrollan principalmente en la médula ósea –excepto los linfocitos T, que se originan en el timo, y los macrófagos y los osteoclastos, que se forman a partir de los monocitos en la mayoría de los tejidos. La parte más conflictiva del esquema reside en el lugar que corresponde a los precursores de los linfocitos T y B. Asimismo, las células madre pluripotenciales pueden dar lugar a varios tipos de células de otros tejidos no representadas en este esquema, como las células NK, los mastocitos y una gran variedad de tipos de células que presentan los antígenos (se estudiarán en el Capítulo 23); sin embargo, las vías a través de las cuales estas células se desarrollan son desconocidas.

Los factores que regulan la hematopoyesis pueden analizarse en cultivo²⁸

Las células hematopoyéticas pueden sobrevivir, proliferar y diferenciarse en cultivo si y sólo si se hallan provistas de factores de crecimiento o acompañadas de células que produzcan estos factores; si se ven privadas de dichos factores, las células mueren. Por ejemplo, se puede conseguir que células madre pluripotenciales proliferen durante largo tiempo cultivando células hematopoyéticas aisladas de la médula ósea encima de una capa de células del estroma de la médula ósea, lo cual posiblemente mimetiza las condiciones de la propia médula ósea; este tipo de cultivos puede generar todos los tipos de células mieloides. Por otro lado, células hematopoyéticas aisladas de la médula ósea se pueden cultivar en una matriz semisólida de agar diluido o de metilcelulosa, añadiendo artificialmente al medio factores derivados de otras células. Debido a que las células no pueden migrar en la matriz semisólida, las células descendientes de cada célula precursora aislada permanecen juntas en forma de colonias fáciles de recono-

cer. Por ejemplo, se puede observar cómo un progenitor neutrófilo determinado llega a formar una colonia de cientos de neutrófilos. Este tipo de sistema de cultivo, desarrollado a mitad de la década de 1960, constituye un sistema de análisis de los factores que regulan la hematopoyesis y, por lo tanto, permite purificarlos y estudiar su actividad. Estas sustancias se encuentran en forma de glucoproteínas y generalmente se denominan **citopoyetinas** o **factores estimuladores de colonias**, o **CSF** (de Colony-Stimulating Factors). Del creciente número de CSF que se han definido y purificado, algunos circulan por la sangre y actúan como hormonas, mientras que otros actúan en la médula ósea tanto como mediadores segregados locales como señales ligadas a la membrana que actúan mediante el contacto célula a célula. El más conocido de los CSF que actúan como una hormona es la glucoproteína *eritropoyetina*, que se fabrica en el riñón y regula la *eritropoyesis* (la formación de los glóbulos rojos).

La eritropoyesis depende de la hormona eritropoyetina²⁹

El eritrocito constituye, con diferencia, el tipo de célula más numeroso de la sangre (véase Tabla 22-1). Cuando está maduro es como un paquete lleno de hemoglobina que prácticamente no contiene ninguno de los orgánulos celulares habituales. El eritrocito de un mamífero adulto carece incluso de núcleo, de retículo endoplasmático, de mitocondrias y de ribosomas; todos estos componentes han sido expulsado de la célula durante el curso de su desarrollo (Figura 22-31). Por lo tanto, el eritrocito no puede crecer ni dividirse; la única vía posible de fabricar más eritrocitos es a partir de las células madre. Además, los eritrocitos tienen un ciclo vital limitado—de unos 120 días en la especie humana o de 55 días en los ratones. Los eritrocitos envejecidos son fagocitados y digeridos por los macrófagos del hígado y del bazo, que eliminan hasta 10^{11} eritrocitos envejecidos en cada uno de nosotros cada día.

La falta de oxígeno o una disminución del número de eritrocitos estimula a las células del riñón a sintetizar y segregar mayores cantidades de **eritropoyetina** hacia la circulación sanguínea. La eritropoyetina, a su vez, estimula la producción de más eritrocitos. El cambio producido en la velocidad de liberación de nuevos eritrocitos a la circulación sanguínea se detecta al cabo de 1 o 2 días después de incrementarse los niveles de eritropoyetina en la sangre circulante por lo que probablemente la hormona actúa sobre las células que constituyen los precursores más directos de los eritrocitos maduros.

Se pueden identificar las células que son sensibles a la eritropoyetina cultivando células de la médula ósea sobre una matriz semisólida en presencia de esta hormona. Al cabo de unos cuantos días aparecen colonias de unos 60 eritrocitos, cada una de las cuales se forma a partir de una única célula progenitora eritroide determinada. Esta célula se conoce como **célula formadora de colonias de eritrocitos** o **CFC-E** (de Erythrocyte Colony-Forming Cell), la cual da lugar a eritrocitos maduros al cabo de seis ciclos de división o menos. Las CFC-E todavía no contienen hemoglobina y derivan de un tipo de progenitor inicial cuya proliferación no depende de la eritropoyetina. Las mismas CFC-E dependen de la eritropoyetina tanto para su supervivencia como para su proliferación: si se elimina la eritropoyetina de los cultivos, rápidamente las células experimentan la muerte celular programada.

Un segundo CSF, llamado **interleuquina 3 (IL-3)**, activa la supervivencia y la proliferación de las células progenitoras eritroides tempranas. En su presencia se forman colonias eritroides más grandes, de más de 5000 eritrocitos cada una, las cuales se desarrollan a partir de cultivos de células de la médula ósea durante un proceso que requiere una semana o 10 días. Estas colonias derivan de las células progenitoras eritroides denominadas **células formadoras rápidas de eritrocitos**, o **BFC-E** (de Erythrocyte Burst-Forming Cells). Las BFC-E se distinguen de la célula madre pluripotencial en que tienen una capacidad limitada de proliferación y dan lugar a colonias que sólo contienen eritrocitos, incluso bajo condiciones de cultivo que permiten a otras células progenitoras originar otras cla-

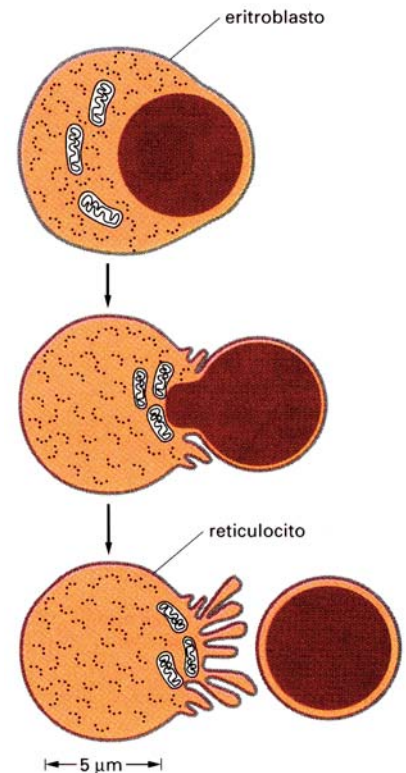


Figura 22-31 Esquema del desarrollo un glóbulo rojo (eritroblasto). Se muestra cómo la célula expulsa el núcleo y se convierte en un eritrocito inmaduro (*reticulocito*), que más tarde abandona la médula ósea roja y pasa a la corriente sanguínea. El reticulocito elimina sus mitocondrias y ribosomas un día o dos antes de convertirse en un eritrocito maduro. Los clones de eritrocitos se forman en la médula ósea, en la superficie de un macrófago, que fagocita y digiere los núcleos desprendidos por los eritroblastos.

ses de células sanguíneas diferenciadas. Se diferencian de las CFC-E en su insensibilidad a la eritropoyetina, y en que su descendencia ha de llevar a cabo 12 divisiones antes de convertirse en eritrocitos maduros (para lo cual ha de estar presente la eritropoyetina). Estas células también difieren de las CFC-E en su tamaño, de forma que ambas pueden separarse por sedimentación. Así pues, se cree que las BFC-E son un tipo de células progenitoras determinadas en la diferenciación de los eritrocitos y que constituyen un antepasado temprano de las CFC-E (Figura 22-32).

En la producción de los neutrófilos y de los macrófagos influyen múltiples CSF^{28, 30}

Los dos tipos de células fagocíticas especializadas, los neutrófilos y los macrófagos, se forman a partir de una célula progenitora común denominada **célula progenitora de granulocitos y macrófagos** o GM (de Granulocyte/Macrophage Progenitor Cell). Al igual que otros granulocitos (eosinófilos y basófilos), los neutrófilos circulan por la sangre únicamente durante unas horas antes de migrar desde los capilares hacia los tejidos conjuntivos u otras áreas específicas, donde sobreviven durante unos cuantos días y luego mueren y son fagocitados por los macrófagos. Los macrófagos, por el contrario, pueden sobrevivir durante meses o quizá incluso años fuera de la corriente sanguínea, donde pueden ser activados por señales locales reiniciando su proliferación.

Hasta ahora se han definido hasta siete tipos distintos de CSF que estimulan la formación de colonias de neutrófilos y de macrófagos y se sabe que algunos o todos ellos actúan, en distintas combinaciones, regulando la producción selectiva de estas células *in vivo*. Estos CSF son sintetizados por varios tipos celulares –incluyendo las células endoteliales, fibroblastos, macrófagos y linfocitos– y su concentración en sangre aumenta rápidamente de forma característica como respuesta a la infección bacteriana de un tejido, aumentando así el número de células fagocíticas liberadas desde la médula ósea hacia la sangre circulante. IL-3 es uno de los factores menos específico y actúa tanto sobre células madre pluripotenciales como sobre la mayor parte de las células progenitoras determinadas, incluyendo las células progenitoras GM. Los otros factores actúan de forma más selectiva sobre las células progenitoras determinadas GM y su descendencia diferenciada (Tabla 22-2), aunque en muchos casos afectan también a otros linajes de la familia hematopoyética.

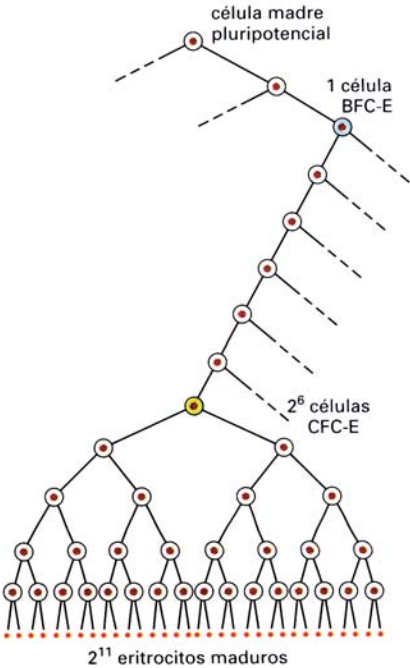


Figura 22-32 El desarrollo de los glóbulos rojos. Interrelaciones entre las células BFC-E, las células CFC-E y el eritrocito maduro. Las células BFC-E y CFC-E son células progenitoras eritroides determinadas. Las BFC-E son sensibles al factor IL-3 pero no a la eritropoyetina, mientras que las CFC-E responden a la eritropoyetina. Las series de divisiones celulares que tienen lugar en este linaje bajo la influencia de la eritropoyetina dan un potente sistema de control de la producción de eritrocitos sin interferir en la producción de otros tipos celulares.

Tabla 22-2 Algunos factores estimulantes de colonias (CSF) que influyen en la formación de células sanguíneas

Factor	Tamaño (en ratones)	Células diana	Células productoras	Receptores
Eritropoyetina	51 000 daltons	CFC-E	células del riñón	familia de las citoquinas
Interleuquina 3 (IL-3)	25 000 daltons	célula madre pluripotencial, la mayor parte de células progenitoras, muchas células diferenciadas de forma terminal	linfocitos T, células epidérmicas	familia de las citoquinas
Granulocito/ macrófago CSF (GM-CSF)	23 000 daltons	células progenitoras GM y neutrófilos	linfocitos T, células endoteliales, fibroblastos	familia de las citoquinas
Granulocito CSF (G-CSF)	25 000 daltons	células progenitoras GM y neutrófilos	macrófagos, fibroblastos	familia de las citoquinas
Macrófago CSF (M-CSF)	70 000 daltons (dímero)	células progenitoras GM y macrófagos	fibroblastos, macrófagos, células endoteliales	familia de receptores tirosina quinasa
Factor Steel (factor de células madre)	40-50 000 daltons (dímero)	célula madre hematopoyética	células de estroma en médula ósea y en muchas otras células	familia de receptores tirosina quinasa

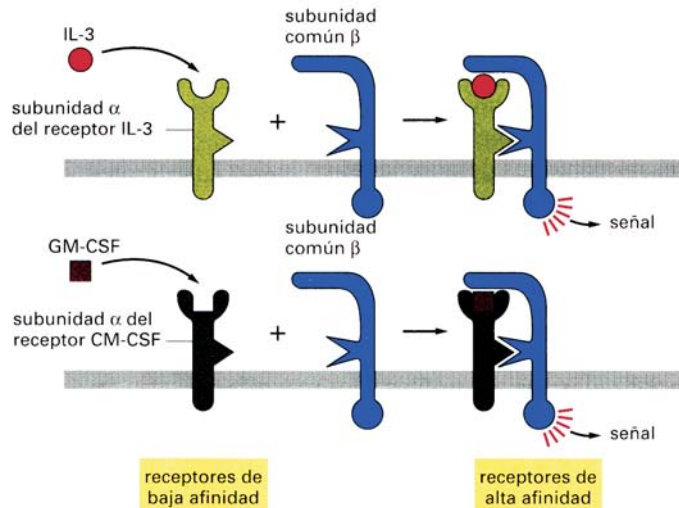


Figura 22-33 Reparto de subunidades entre los receptores CSF. Los receptores IL-3 humanos y los receptores GM-CSF poseen subunidades α distintas y subunidades β comunes. Sus ligandos se unen a las subunidades α con una baja afinidad, lo cual desencadena el ensamblaje de los heterodímeros que se unen al ligando con alta afinidad.

Todos estos CSF, al igual que la eritropoyetina, son glucoproteínas que actúan a bajas concentraciones ($\sim 10^{-12}$ M) mediante su unión a receptores específicos de superficie, como estudiamos en el Capítulo 15. Algunos de dichos receptores son tirosina quinasas transmembrana. Los restantes pertenecen a otra gran familia de receptores (denominada a veces la familia de *receptores citoquinas*), cuyos miembros se componen generalmente de dos o más subunidades, una de las cuales se encuentra con frecuencia entre algunos tipos de receptores (Figura 22-33). Los CSF no sólo actúan sobre las células precursoras provocando la formación de un linaje de células diferenciadas, sino que también activan funciones especializadas (tales como la fagocitosis y la destrucción de células diana) de células diferenciadas de forma terminal. Las proteínas producidas artificialmente a partir de los genes clonados para estos factores (en ocasiones considerados como factores *recombinantes* debido a que se han formado utilizando tecnología del DNA recombinante) son fuertes estimuladores de la hematopoyesis en animales experimentales. Actualmente se utilizan en pacientes humanos para estimular la regeneración del tejido hematopoyético y aumentar la resistencia a las infecciones –una impresionante demostración de cómo la investigación biológica básica de la célula y los experimentos con animales pueden contribuir a la mejora de un tratamiento médico.

También se han descrito factores que estimulan el desarrollo de los restantes tipos de células mieloides, tales como los megacariocitos y los eosinófilos. Una vez más, existe una gran cantidad de dichos factores, y presentan una actividad solapada tal como se comprueba en los ensayos de laboratorio. No es fácil descubrir de forma precisa cuáles son sus funciones particulares en condiciones naturales. Quizá la prueba más directa para conocer la función normal de un CSF es inactivar dicho CSF o su receptor en un organismo vivo y estudiar las consecuencias. Esto se ha aplicado a algunos CSF. Anticuerpos anti-G-CSF, que neutralizan la actividad del G-CSF –un CSF que estimula la producción de neutrófilos *in vitro*– se ha demostrado que producen un marcado descenso del número de neutrófilos cuando se inyectan a perros sanos, estableciéndose que el G-CSF es necesario para la producción normal de neutrófilos. Los estudios genéticos pueden ser todavía más demostrativos. Por ejemplo, ratones con una mutación en el gen que codifica el M-CSF son deficientes en macrófagos, así como en osteoclastos, que también se desarrollan a partir de los monocitos. Dado que los osteoclastos son necesarios para la resorción ósea (tal como estudiaremos más adelante) dichos ratones producen cantidades excesivas de hueso que invade la médula ósea y produce huesos anormalmente engrosados, disminuyendo así la formación de células sanguíneas –una alteración denominada *osteopetrosis*.

Las células madre hematopoyéticas dependen del contacto con células que expresan el factor Steel³¹

Los CSF que actúan en células madre pluripotenciales son los menos conocidos. Tal como hemos visto, IL-3 correspondería a este grupo. Otro factor parecido de importancia fundamental se ha esclarecido a partir de análisis de ratones mutantes que presentan una curiosa combinación de defectos: una reducción del número de glóbulos rojos (anemia), de células germinales (esterilidad) y de células pigmentarias (manchas blancas en la piel). Tal como vimos en el Capítulo 21, este síndrome se origina a partir de mutaciones en algunos de estos dos genes: uno, denominado *c-kit*, codifica un receptor tirosina quinasa; el otro, denominado *Steel*, codifica su ligando. Todos los tipos celulares afectados por las mutaciones derivan de células precursoras móviles, y al parecer para que estos tipos celulares se produzcan en cantidades normales, dichas células precursoras deben expresar en cada caso el receptor (Kit) y proveerse del ligando (Steel) a partir de su entorno.

Al igual que IL-3, el factor Steel actúa en algunos de los linajes de células sanguíneas determinadas, incluyendo el linaje eritroide, así como en las células madre pluripotenciales, pero tiene un efecto reducido sobre sí mismo. Básicamente potencia los efectos de otros CSF incrementando notablemente el número y tamaño de todos los tipos de colonias de clones de células sanguíneas en cultivo. También constituye un CSF poco corriente en otro aspecto. Se encuentra tanto en la forma vesicular como en la forma segregada, generadas por maduración alternativa del mRNA, y parece que la forma vesicular es la más importante: los ratones mutantes que fabrican la forma segregada del factor Steel pero no la forma vesicular presentan deficiencias acusadas. Ello implica que la hematopoyesis normal requiera el contacto directo célula-célula entre la célula madre hematopoyética y la célula del estroma que expresa el *Steel* y que únicamente mediante este contacto el factor Steel logra la activación de la proteína receptora Kit de forma eficiente. Debemos considerar dicho factor Kit como un correceptor (como veremos en el Capítulo 23) que tiene que activarse simultáneamente con los receptores para los factores tales como IL-3 para la estimulación de la hematopoyesis. Esto podría ayudar a explicar por qué la hematopoyesis tiene lugar únicamente en ciertos entornos especiales, como los que se hallan entre las células del estroma de la médula ósea, mientras que otros tejidos no manifiestan la invasión y la colonización aunque siempre se encuentren algunas células hematopoyéticas en la circulación sanguínea.

El comportamiento de una célula hematopoyética depende parcialmente del azar^{28, 32}

Llegados a este punto vamos a considerar una cuestión fundamental. Los CSF se han definido como factores que estimulan la producción de colonias de células sanguíneas diferenciadas. Pero, ¿qué efecto preciso ejerce un CSF sobre una célula hematopoyética individual? Un factor de este tipo podría controlar la velocidad de división celular o el número de ciclos de división que la célula progenitora presenta en el transcurso de la diferenciación, o podría actuar tempranamente influyendo en su determinación; o podría actuar simplemente incrementando la probabilidad de supervivencia celular (Figura 22-34). Mediante el seguimiento de un cultivo de células hematopoyéticas ha sido posible demostrar que un solo CSF, el GM-CSF, puede ejercer todos estos efectos distintos. Sin embargo, todavía no queda claro cuáles son las actividades que *in vivo* son más importantes. El comportamiento de las células madre pluripotenciales continúa siendo especialmente difícil de determinar: estas células esenciales son escasas y se hallan muy dispersas—menos de 1 de cada 1000 células de la médula ósea—y son extremadamente difíciles de identificar claramente.

Además, estudios *in vitro* indican que existe una elevado componente de azar en la forma de comportarse de la célula hematopoyética. El CSF no dicta di-

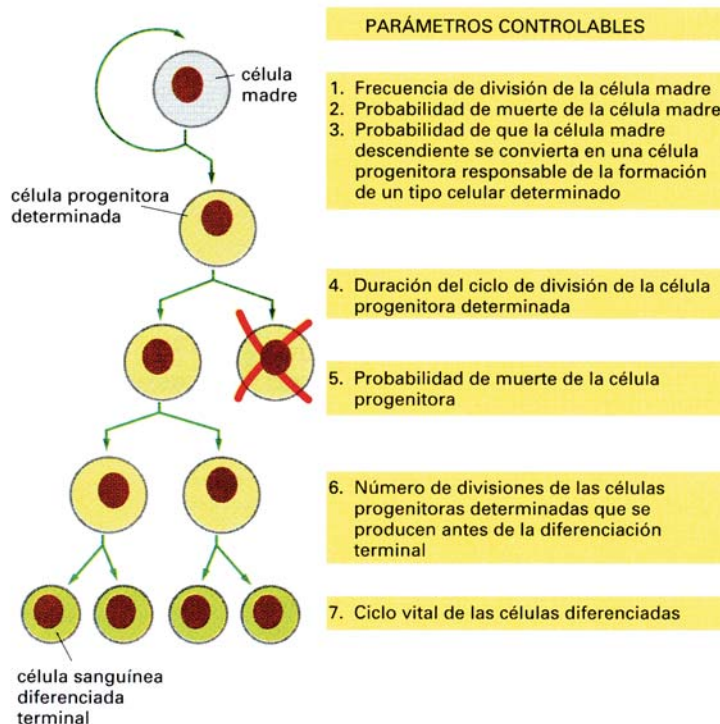


Figura 22-34 Algunos de los parámetros que pueden regular la producción de un tipo determinado de células sanguíneas. Estudios *in vitro* sugieren que los factores estimuladores de colonias (CSF) pueden afectar todos estos aspectos de la hematopoyesis.

rectamente lo que debe hacer cada célula sino que actúa regulando probabilidades. En cultivos de células hematopoyéticas, incluso cuando las células seleccionadas constituyen una población lo más homogénea posible, se produce una marcada variabilidad en cuanto a tamaños y a menudo en cuanto a características de las colonias a que dan lugar. Dos células hermanas que se separen inmediatamente después de una división y que se cultiven aparte bajo condiciones idénticas, frecuentemente darán lugar a colonias que contengan distintos tipos de células sanguíneas, o los mismos tipos pero en cantidades distintas. Así pues parece que tanto en la programación de la división celular como en el proceso de la determinación de una célula en una vía particular de diferenciación participan una serie de acontecimientos aleatorios a nivel individual, aunque el comportamiento de un sistema multicelular en su conjunto se regula de forma más precisa.

La regulación de la supervivencia celular es tan importante como la regulación de la proliferación celular³³

Aunque estas observaciones muestran que los CSF no son estrictamente necesarios para ordenar a las células hematopoyéticas cómo deben diferenciarse o cuántas veces tienen que dividirse, los CSF *son* necesarios para el mantenimiento de las células vivas: el comportamiento defectuoso de las células en ausencia de los CSF es suicida. En principio, los CSF deberían regular el número de los distintos tipos de células sanguíneas de forma completa mediante el control selectivo de la supervivencia celular y existen evidencias de que el control selectivo de la supervivencia celular juega un papel fundamental en la regulación normal del número de células sanguíneas y, tal como vimos anteriormente para los hepatocitos, también de muchos otros tipos celulares. Al parecer, en muchos tejidos las células están programadas para destruirse a sí mismas si no reciben señales específicas para su supervivencia. Ya hemos visto la importancia y el mecanismo de la *muerte celular programada* durante el desarrollo (véase pág. 1152); es un factor igualmente importante para el recambio y la renovación de las poblaciones celulares en el individuo adulto (Figura 22-35). Los genes que la

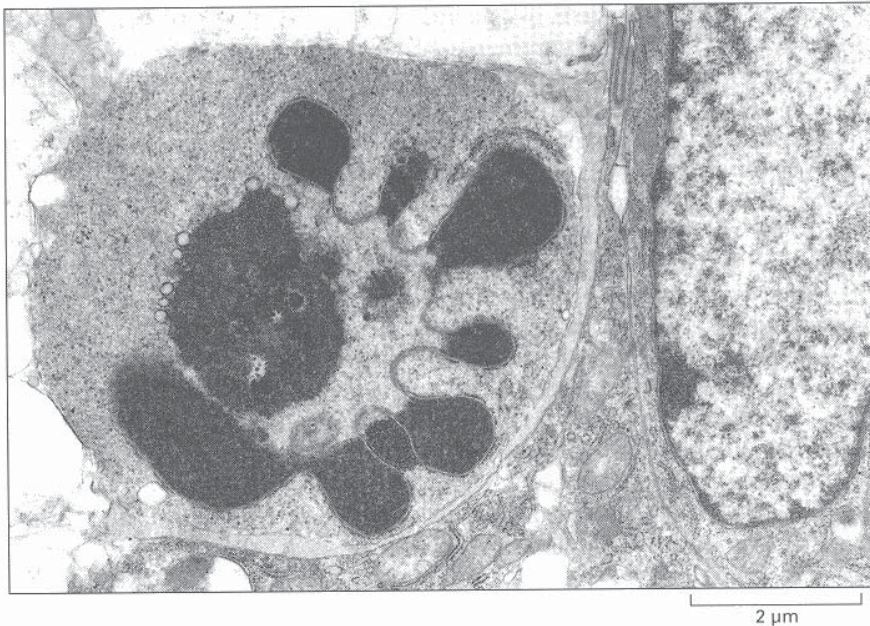


Figura 22-35 Muerte celular por apoptosis. La electronmicrografía muestra una célula apoptótica de la glándula mamaria. La muerte celular apoptótica es un hecho normal en dicha glándula, estabilizando la proliferación de las células epiteliales mamarias que se da en cada ciclo menstrual. Obsérvese la desintegración de la envoltura nuclear y las zonas oscuras de la cromatina condensada. Puede compararse con una zona de una célula normal, visible a un lado de la figura. (Cortesía de David Ferguson.)

regulan se han conservado durante la evolución hasta el punto que al menos uno de dichos genes, denominado *bcl-2*, que codifica un inhibidor intracelular de la muerte celular programada en células de mamíferos, puede llevar a cabo la misma función en células de un gusano nemátodo. Una frecuencia de muerte celular demasiado baja puede ser tan peligrosa para la salud de un organismo pluricelular como un exceso de proliferación, y las mutaciones que inhiben la muerte celular debido a una sobreexpresión del *bcl-2* se hallan implicadas en el desarrollo del cáncer, tal como se verá en el Capítulo 24.

El cantidad de muerte celular programada en el sistema hematopoyético de los vertebrados es enorme; por ejemplo, miles de millones de neutrófilos mueren de esta forma cada día en el hombre adulto. Aunque el mecanismo de la muerte celular programada continúa siendo un misterio, generalmente las células que mueren experimentan una serie de cambios morfológicos característicos denominados **apoptosis**, durante los cuales la célula, incluido el núcleo, se contraen condensándose y con frecuencia se fragmentan. Por el contrario, las células que mueren accidentalmente, como resultado de una lesión aguda, generalmente se hinchan y estallan –un proceso denominado *necrosis celular*. Mientras las células que mueren por necrosis liberan su contenido citosólico al espacio extracelular y provocan una respuesta inflamatoria, las células que mueren por apoptosis desaparecen de una forma más eficiente para el organismo: rápidamente son fagocitadas por los macrófagos (u otras células vecinas) lo cual no provoca la liberación de componentes citosólicos ni respuesta inflamatoria. Una vez en el interior del macrófago, la célula apoptótica rápidamente se fragmenta y sus componentes básicos son reutilizados.

Para activar este dispositivo, las células apoptóticas cambian la composición química de su superficie de forma que puedan ser reconocidas por los macrófagos. El mecanismo de reconocimiento depende del tejido y del tipo de célula sanguínea. En algunos casos una lectina de la superficie del macrófago parece que reconoce los grupos de azúcares alterados de la superficie de la célula apoptótica. En otros casos una integrina (como hemos visto en el Capítulo 19) de la superficie del macrófago reconoce una proteína de la matriz extracelular denominada *trombospondina*, que es segregada por el macrófago y parece que actúa como puente entre éste y la célula apoptótica; se desconoce el mecanismo por el cual la trombospondina se une a la célula apoptótica. En algún otro caso el macrófago es capaz de reconocer la fosfatidilserina, un fosfolípido cargado negati-

vamente que normalmente se localiza en la subcapa citosólica de la bicapa lipídica de la membrana plasmática (véase Figura 10-11) pero aparentemente se resitúa en la subcapa extracelular de las células sanguíneas apoptóticas. Independientemente del sistema de reconocimiento utilizado, los macrófagos reaccionan frente a las células apoptóticas de forma específica: las engloban y las digieren, pero no segregan señales inductoras de inflamación como ocurre cuando fagocitan y digieren células necróticas. Ésta es la segunda razón por la que la necrosis celular se asocia con la inflamación y la apoptosis no.

Si bien los biólogos han centrado mucho más la atención en el control de la proliferación celular que en el control de la supervivencia, se observa claramente que ambos tipos de controles pueden servir para regular el número de células. Ambos tipos de controles dependen de señales específicas producidas por otras células, que aseguran que una célula se divida únicamente cuando se necesitan más células y que una célula sobreviva sólo cuando y dónde se la necesita. El desafío reside en poder definir todas las señales que regulan la supervivencia y la proliferación de cada tipo celular, para determinar cómo se controlan sus niveles para equilibrar la proliferación y la muerte celular de acuerdo con las distintas necesidades del organismo, y comprender cómo una única célula integra todas estas señales extracelulares y decide si vivir o morir y si dividirse o permanecer quiescente.

Resumen

Los principales tipos de células sanguíneas proceden de una célula madre pluripotencial común. En el individuo adulto las células madre se localizan principalmente en la médula ósea, donde normalmente se dividen, de tarde en tarde, produciendo más células madre (autorregenerantes) y varias células progenitoras determinadas que pueden dar lugar a uno o varios tipos de células sanguíneas. Las células progenitoras determinadas se dividen profusamente bajo la influencia de varias moléculas proteicas señal (denominadas factores estimuladores de colonias o CSF) y posteriormente se diferencian en células sanguíneas adultas, que generalmente mueren al cabo de unos cuantos días o semanas. Los estudios sobre la hematopoyesis han progresado enormemente gracias a experimentos in vitro, en los cuales las células madre o las células progenitoras implicadas forman colonias de tipo clónico cuando se cultivan en una matriz semisólida. El linaje de células madre parece ejercer su selección entre vías de desarrollo alternativas de una forma parcialmente casual. La muerte celular, controlada por la disponibilidad de los CSF, también juega un papel fundamental en la regulación del número de células sanguíneas diferenciadas; depende de la activación de un suicidio intracelular programado y es capaz de contribuir a la regulación del número de células en muchos otros tejidos y en otros grupos de animales.

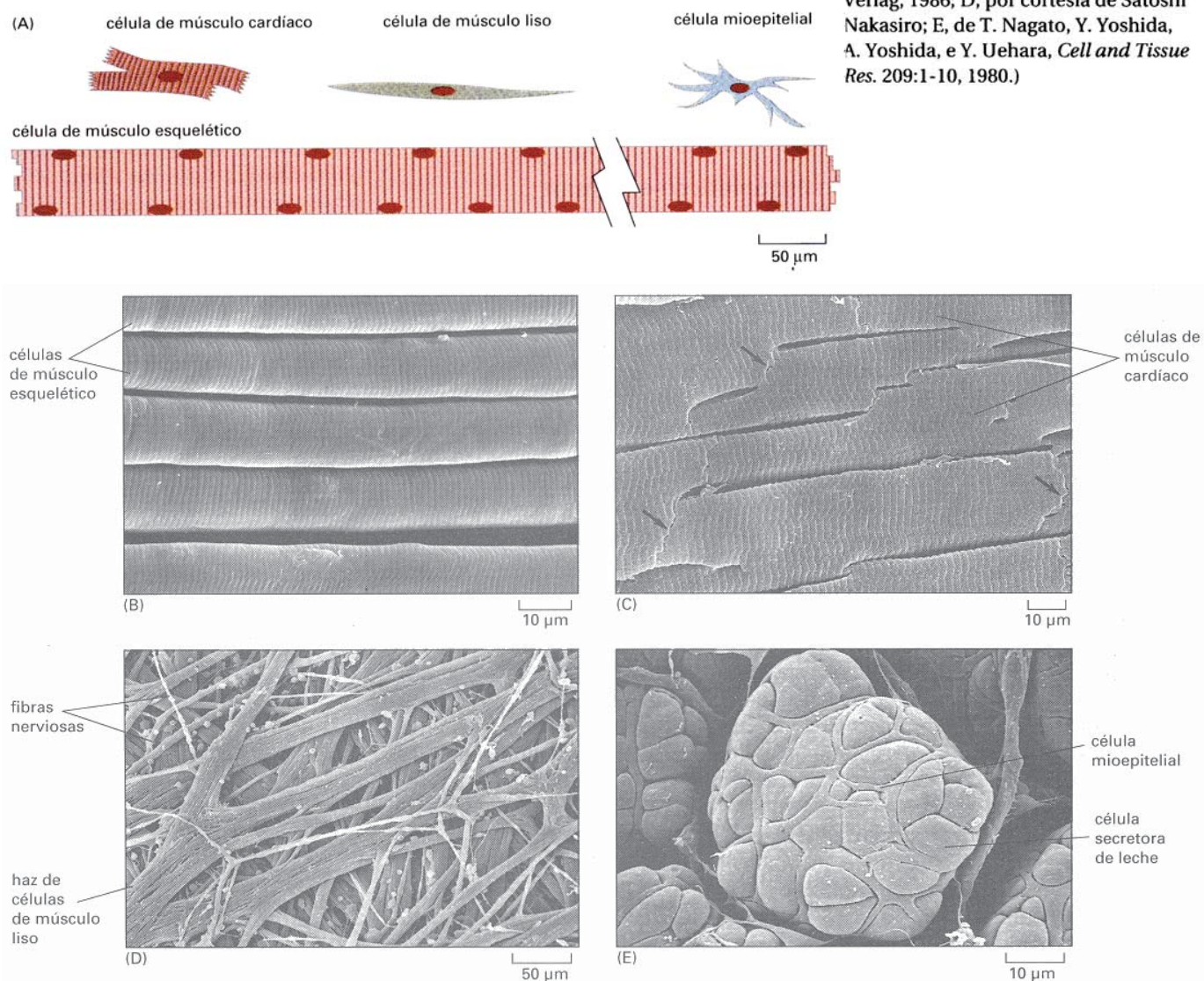
Génesis, modulación y regeneración del músculo esquelético³⁴

El término “músculo” se aplica a un gran número de tipos celulares, todos ellos especializados en la contracción, pero distintos en otros aspectos. Como se dijo en el Capítulo 16, el sistema contráctil compuesto por actina y miosina es una característica básica de las células animales en general, aunque las células de tipo muscular han desarrollado este sistema hasta un grado elevado: los mamíferos poseen cuatro categorías principales de células especializadas en la contracción: células del *músculo esquelético*, células *musculares del corazón* (o *cardíacas*), fibras *musculares lisas* y células *mioepiteliales* (Figura 22-36). Estos tipos de células se diferencian en cuanto a función, estructura y desarrollo. Aunque todas ellas generan fuerzas de contracción mediante sistemas organizados de filamentos de actina y de miosina, las moléculas de actina y de miosina utilizadas son algo distintas en cuanto a su secuencia de aminoácidos, tienen una distribución espacial distinta y el control de la contracción se produce a través de su asociación con distintos conjuntos de proteínas.

Las **células del músculo esquelético**, cuyo aparato contráctil se discute en detalle en el Capítulo 16, son las responsables de prácticamente todos los movimientos que están bajo control voluntario. Estas células pueden ser muy largas (2 o 3 cm de largo y 100 μm de diámetro en un humano adulto) por lo que a menudo se les denomina *fibras musculares*. Cada una de ellas es un sincitio que contiene varios núcleos en un citoplasma común. Los otros tipos de células musculares son más convencionales, y tienen un solo núcleo. Las **células musculares cardíacas** se parecen a las células musculares esqueléticas en que sus filamentos de actina y miosina están alineados de una forma muy ordenada, formando series de unidades contráctiles denominadas *sarcómeros*, de forma que las células tienen una apariencia estriada. Las **células del músculo liso** reciben este nombre porque, contrariamente, no tienen aspecto estriado. Las funciones del músculo liso son muy variadas y abarcan desde la propulsión del alimento a lo largo del tracto digestivo hasta la erección de los pelos como respuesta al frío o al miedo. Las **células mioepiteliales** también carecen de estrías pero, a diferencia de los demás tipos de fibras musculares, se hallan en los epitelios y derivan del ectodermo. Forman el músculo dilatador del iris y también actúan expulsando la saliva, el sudor y la leche de las glándulas correspondientes (véase Figura 22-36E). Las cuatro categorías principales de fibras musculares se pueden dividir en varios subtipos, cada uno de los cuales tiene sus rasgos característicos.

Figura 22-36 Las cuatro clases de células musculares de un mamífero.

(A) Esquemas (a escala). (B-E) Electronmicrográficas de barrido, en las que aparecen (B) músculo esquelético del cuello de hámster, (C) músculo cardíaco de rata, (D) músculo liso de la vejiga urinaria de cobaya y (E) células mioepiteliales en un alvéolo secretor de una glándula mamaria de rata lactante. Las flechas en (C) señalan los discos intercalares –uniones entre los extremos de las células musculares del corazón; las células de la musculatura esquelética de los grandes músculos unen un extremo con otro de forma similar. Obsérvese que el músculo liso se ha presentado en esta figura a menos aumentos que los restantes. (B, por cortesía de Junzo Desaki; C, de T. Fujiwara, en *Cardiac Muscle* en *Handbook of Microscopic Anatomy* [E.D. Canal ed.]. Berlín: Springer Verlag, 1986; D, por cortesía de Satoshi Nakasiro; E, de T. Nagato, Y. Yoshida, A. Yoshida, e Y. Uehara, *Cell and Tissue Res.* 209:1-10, 1980.)



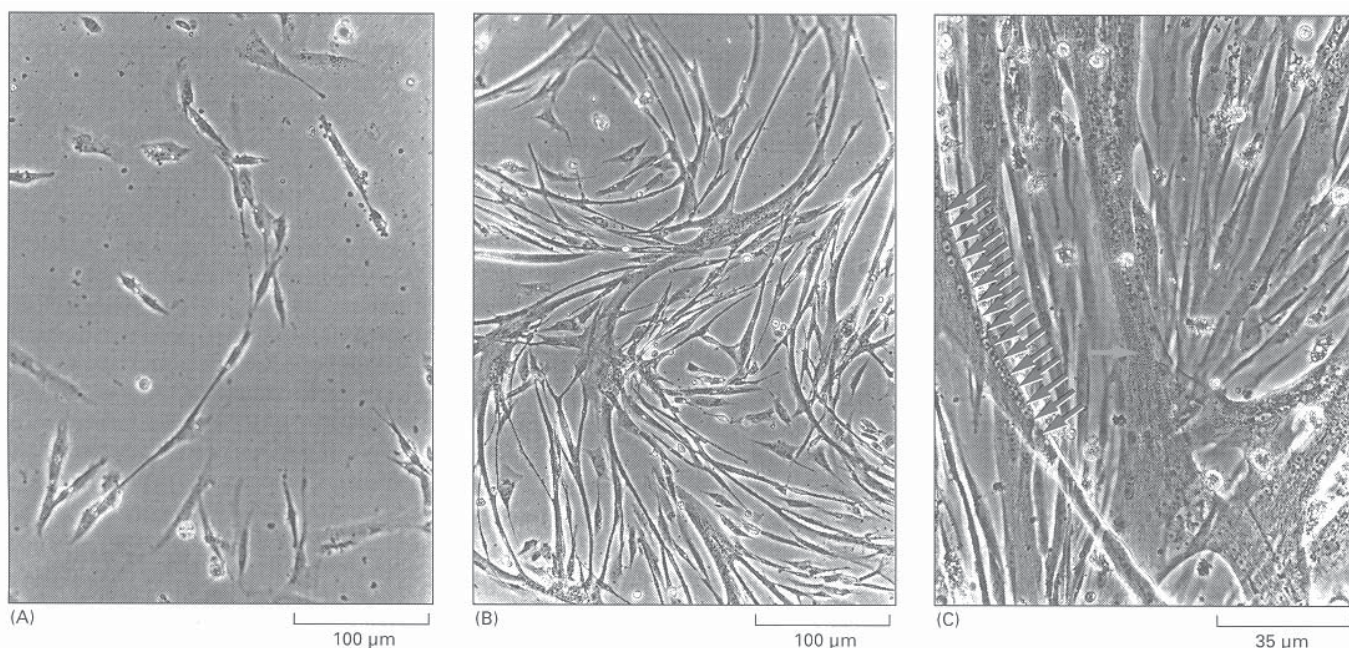


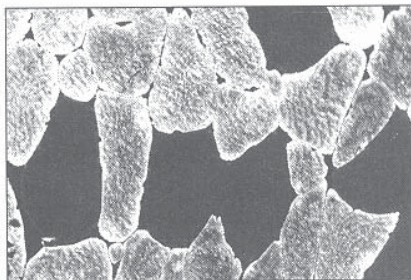
Figura 22-37 Fusión de mioblastos en cultivo. Micrografías de contraste de fases de mioblastos en cultivo, en las que se observa cómo las células van proliferando, se alinean y luego se fusionan formando células musculares plurinucleadas. A mayores aumentos (C) se observan las estriaciones transversales que empiezan a visualizarse al desarrollarse el aparato contráctil (*flecha roja*), así como las acumulaciones de numerosos núcleos dentro de una misma célula (*flechas verdes*). (Cortesía de Rosalind Zalin.)

Los mecanismos de la contracción muscular se han visto en el Capítulo 16; en este capítulo vamos a considerar cómo se genera y se mantiene el tejido muscular. Nos centraremos en la célula del músculo esquelético, que presenta un modelo especial de desarrollo y también una notable capacidad para modular su carácter diferenciado, así como una estrategia especial de regeneración.

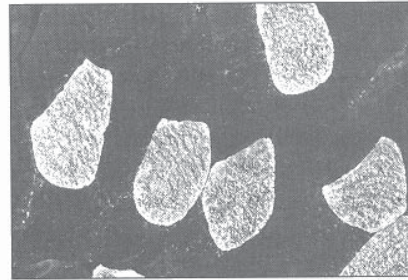
Las nuevas células del músculo esquelético se forman por fusión de los mioblastos^{2, 35}

En el capítulo anterior describíamos cómo ciertas células, originadas a partir de los somitos de un embrión de vertebrado en un estadio muy temprano, quedan determinadas como *mioblastos* (es decir, precursoras de las células del músculo esquelético) y migran hacia el tejido conjuntivo embrionario adyacente o mesénquima. Tal como se trató en el Capítulo 9, parece que la determinación de constituir un mioblasto (y también la de constituir un fibroblasto) depende de la activación de uno o más *genes miogénicos*, que codifican proteínas reguladoras de genes, de la familia hélice-bucle-hélice. Después de un período de proliferación, los mioblastos se fusionan entre sí formando células del músculo esquelético plurinucleadas (Figura 22-37). Al fusionarse sufren un marcado cambio de fenotipo que depende de la activación coordinada de un conjunto de genes específicos de la célula muscular. Una vez se ha producido la fusión, los núcleos ya no replican más su DNA. La fusión implica moléculas de adhesión célula-célula que intervienen en el reconocimiento entre los mioblastos.

Mioblastos que se han mantenido en proliferación en un cultivo celular durante dos años todavía conservan la capacidad de diferenciarse y de fusionarse formando fibras musculares en respuesta a un cambio adecuado de las condiciones de cultivo. Parece que la presencia en el medio del *factor de crecimiento de fibroblastos* (FGF, de Fibroblast Growth Factor) es esencial para mantener la proliferación de los mioblastos e impedir su diferenciación: si se elimina el FGF, las células detienen rápidamente sus procesos de división, se fusionan y se diferencian. Sin embargo, el sistema de controles es complejo. Por ejemplo, para diferenciarse los mioblastos deben adherirse a la matriz extracelular. Por otro lado, el proceso de fusión es cooperativo: los mioblastos que se fusionan segregan factores que incitan a otros mioblastos a fusionarse. En el animal intacto los mioblastos y las fibras musculares se sostienen en las mallas de una red de tejido conjuntivo formada por los fibroblastos. Esta red coordina el desarrollo muscular y controla la ordenación y la orientación de las fibras musculares.



(A)



(B)

100 μm

Las fibras musculares pueden modular sus propiedades mediante cambios de las proteínas isoformas que poseen³⁶

Generalmente cuando una célula de músculo esquelético se ha formado, se mantiene durante todo el ciclo vital del animal. Durante este período, crece, madura y modula sus características según los requerimientos funcionales. El genoma contiene múltiples copias variantes de los genes que codifican la mayoría de las proteínas características de la célula muscular esquelética, y además los transcritos de RNA de estos genes pueden madurar de distintas formas. Como resultado de ello, para los componentes del aparato contráctil se pueden producir numerosas variantes proteicas (*isoformas*). A medida que la célula va madurando, se van produciendo distintas selecciones de isoformas proteicas, adaptadas a las sucesivas demandas de velocidad, fuerza y resistencia en el feto, en el recién nacido y en el adulto. En el músculo de un individuo adulto, se pueden encontrar adosados distintos tipos de fibras musculares esqueléticas, cada uno de ellos con un conjunto distintos de proteínas isoformas y con distintas propiedades funcionales (Figura 22-38).

En el adulto persisten algunos mioblastos como células madre quiescentes³⁷

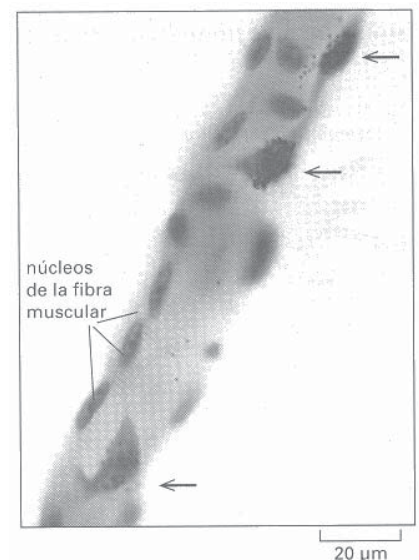
Un músculo puede crecer de tres maneras: sus fibras musculares diferenciadas pueden aumentar en número, en longitud o en grosor. Debido a que las fibras musculares esqueléticas no pueden dividirse, la mayor parte de ellas se forman por fusión de mioblastos. El número fibras musculares esqueléticas plurinucleadas que tiene un adulto se alcanza en una etapa temprana –en la especie humana antes del nacimiento. El enorme incremento posterior del volumen muscular se produce por aumento del volumen de las células. El crecimiento en longitud depende de la incorporación de más mioblastos a una célula plurinucleada ya formada, principalmente por fusión a nivel de los extremos, con lo cual se incrementa el número de núcleos de cada célula. En contraposición, el crecimiento en grosor, tal como ocurre en los músculos de los levantadores de pesas, depende de un incremento del volumen muscular y del número de las miofibrillas contráctiles que contiene cada fibra muscular más que de variaciones del número de las fibras musculares o de sus núcleos.

En el adulto, sin embargo, persiste un pequeño número de mioblastos en forma de células inactivas, pequeñas y aplanadas, en estrecho contacto con la

Figura 22-38 Fibras musculares rápidas y lentas.

Dos cortes consecutivos de un mismo fragmento de músculo de pollo se han teñido con dos anticuerpos fluorescentes, cada uno específico para una isoforma distinta de la miosina II. En (A) células especializadas en la producción de contracciones rápidas se tiñen con anticuerpos contra miosina "rápida"; en (B) las células especializadas en la producción de contracciones lentas y sostenidas se tiñen con anticuerpos contra miosina "lenta". Las células de contracción rápida se conocen como *fibras musculares blancas*, debido a su contenido relativamente bajo en una proteína de color rojo que une oxígeno, la mioglobina; las células musculares lentas se denominan *fibras musculares rojas* debido a su mayor contenido en dicha proteína. Las células pueden ajustar su carácter lento o rápido mediante cambios de la expresión génica según el tipo de estímulo nervioso que reciben. (De G. Gauthier et al., *J. Cell Biol.* 92:471-484, 1982, con permiso de copyright de The Rockefeller University Press.)

Figura 22-39 Autorradiografía de una sola célula muscular plurinucleada con células satélite asociadas. La fibra se ha aislado a partir de una rata adulta y se ha transferido a un medio de cultivo que contenía timidina ³H y un extracto de un músculo lesionado, que estimula la división de las células satélite. Las células satélite en división (*flechas*) aparecen marcadas radiactivamente (los granos de plata se visualizan como *puntos negros*); los núcleos de la célula muscular no tienen posibilidad de proliferar y permanecen sin marcar. (De R. Bischoff, *Dev. Biol.* 115: 140-147, 1986.)



20 μm

célula muscular madura y localizados a nivel de la lámina basal. Si se lesiona el músculo o se trata artificialmente con FGF, estas denominadas *células satélite* se activan y proliferan (Figura 22-39) y su descendencia puede fusionarse formando nuevas fibras musculares. Las células satélite constituyen las células madre de la musculatura esquelética de un adulto, que normalmente se mantienen en reserva en un estado quiescente pero que son utilizables cuando se requiere una autorrenovación de células diferenciadas de forma terminal.

Aunque este mecanismo de reparación muscular funciona bien en animales pequeños como el ratón, es menos eficiente en el hombre. Por ejemplo, en la distrofia muscular, las fibras musculares esqueléticas diferenciadas mueren debido a un defecto genético en la proteína del citoesqueleto distrofina (véase pág. 917). Como resultado de ello, las células satélite proliferan formando nuevas fibras musculares; pero dicha respuesta regenerativa no consigue ajustarse a la lesión y las fibras musculares quedan finalmente reemplazadas por tejido conjuntivo, bloqueando cualquier posibilidad posterior de regeneración.

Resumen

Las células del músculo esquelético constituyen una de las principales categorías celulares de los vertebrados especializadas en la contracción; son responsables del movimiento voluntario. Cada célula del músculo esquelético es un sincitio y se desarrolla por la fusión de mioblastos. Los mioblastos son estimulados para proliferar por factores de crecimiento, como el FGF, pero una vez se han fusionado, ya no pueden volver a dividirse. Generalmente la fusión de los mioblastos se halla acoplada con el programa de la diferenciación de la fibra muscular, en la cual varios genes que codifican las proteínas específicas del músculo actúan de forma coordinada. En el músculo del individuo adulto persisten algunos mioblastos (en estado quiescente) como células satélite; cuando se lesiona un músculo, estas células se reactivan, proliferando y fusionándose, y reemplazando las fibras musculares perdidas.

Los fibroblastos y sus transformaciones: la familia de las células del tejido conjuntivo³⁸

En el individuo adulto, la mayor parte de las células diferenciadas pueden agruparse en familias cuyos miembros se hallan estrechamente relacionados entre sí en función de su origen y de sus características. Un ejemplo importante lo constituye la familia de las **células del tejido conjuntivo**, cuyos componentes no sólo están relacionados sino que también son interconvertibles en un alto grado. Esta familia incluye *fibroblastos*, *condrocitos* y *osteocitos*, células todas ellas especiali-

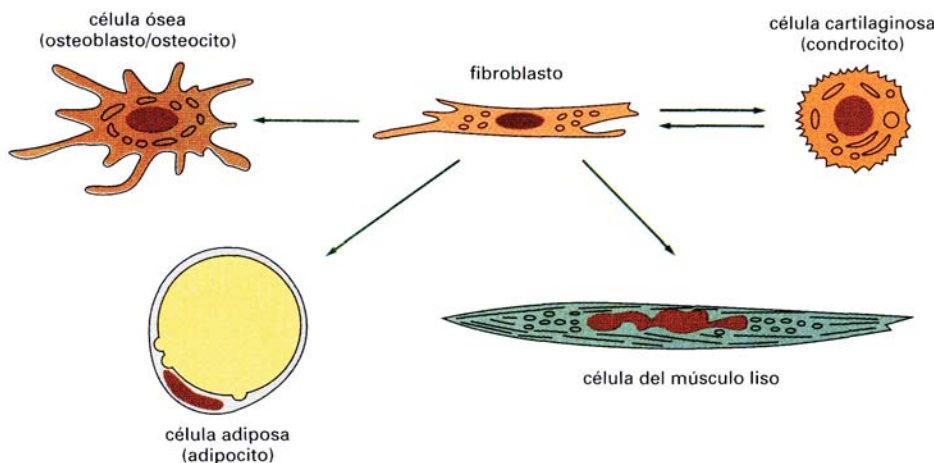
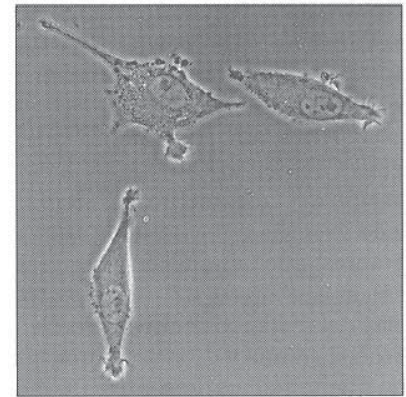


Figura 22-40 La familia de células del tejido conjuntivo. Las flechas señalan las interconversiones que posiblemente tienen lugar entre las células de la familia del tejido conjuntivo. Para mayor simplicidad, el fibroblasto aparece como un tipo celular único, aunque de hecho se desconoce cuántos tipos de fibroblastos existen y si la diferenciación potencial de los distintos tipos puede restringirse de formas distintas.

Figura 22-41 El fibroblasto. (A) Micrografía en contraste de fases de un fibroblasto en cultivo. (B) Esquemas de una célula viva similar a un fibroblasto, de la cola transparente de un renacuajo, en el que aparecen los cambios de forma y de posición en días sucesivos. Obsérvese que los fibroblastos en cultivo se aplanan pero que en los tejidos pueden presentar morfologías más complejas, formando diferentes expansiones. (A, por cortesía de Daniel Zicha; B, dibujado a partir de E. Clark, *Am. J. Anat.* 13:351-379, 1912.)



(A)



día 1



día 2



día 3



día 4

(B)

zadas en la secreción de la colágena de la matriz extracelular y que en conjunto son las responsables del soporte arquitectónico del cuerpo, así como los *adipocitos* y las *fibras musculares lisas*, que parecen tener un origen común con las anteriores. En la Figura 22-40 se ilustran estos tipos celulares y las interconversiones que tienen lugar entre ellos. Las células del tejido conjuntivo juegan un papel fundamental en el sostén y en la reparación de la mayor parte de los tejidos y órganos; la adaptabilidad de su carácter diferenciado constituye uno de los aspectos más importantes de las respuestas frente a distintos tipos de lesiones.

Los fibroblastos cambian sus características en respuesta a señales de la matriz extracelular^{38, 39}

Los fibroblastos son las células menos especializadas de la familia del tejido conjuntivo. Se hallan dispersas en el tejido conjuntivo de todo el cuerpo, donde segregan una matriz extracelular blanda rica en colágena de tipo I o de tipo III, tal como vimos en el Capítulo 19. Cuando se lesiona un tejido, los fibroblastos migran hacia la herida, proliferan y producen grandes cantidades de colágena, la cual contribuye al aislamiento y reparación de los tejidos dañados. Su capacidad para desplazarse en el momento de una lesión, junto con el sistema de vida solitario que presentan, podría explicar por qué los fibroblastos son las células que crecen más fácilmente en cultivo –una característica que las ha hecho el elemento fundamental en los estudios de biología celular (Figura 22-41).

Tal como se indica en la Figura 22-40, parece que los fibroblastos son las células más versátiles del tejido conjuntivo, ya que poseen una notable capacidad para diferenciarse en otros miembros de la misma familia. Sin embargo, existen algunos puntos oscuros acerca de dichas interconversiones. Existe una evidencia clara de que los fibroblastos de distintas partes del cuerpo son intrínsecamente distintos y está totalmente comprobado que todos los fibroblastos de una región determinada son equivalentes. Ante la falta de evidencias que prueben lo contrario, lo más sencillo es suponer que efectivamente son equivalentes, aunque es igualmente posible que el tejido conjuntivo pueda contener una mezcla de linajes procedentes de fibroblastos distintos, algunos de ellos capaces de transformarse en condrocitos, otros en adipocitos, etc., en lugar de que un solo tipo de fibroblasto posea múltiples capacidades de desarrollo. Es posible también que puedan coexistir los fibroblastos “maduros” incapaces de transformarse junto con fibroblastos “inmaduros” (frecuentemente denominados *células mesenquimáticas*), los cuales pueden dar lugar a una gran variedad de tipos celulares maduros.

A pesar de estas indeterminaciones, a partir de estudios realizados tanto *in vivo* como *in vitro*, existe una evidencia clara de que las células del tejido conjuntivo pueden sufrir cambios radicales de sus características. En este sentido, si se obtiene una preparación de matriz ósea mediante raspado del hueso hasta obtener un polvo fino, se elimina por disolución el componente mineral duro y se implanta en la capa dérmica de la piel, algunas de las células (posiblemente fibroblastos de la dermis) se transforman en células cartilaginosas y, algo más tarde, otras lo hacen en células óseas, de tal forma que constituyen una pequeña protuberancia de hueso que se completa con una cavidad medular. Este tipo de experimentos sugiere que los componentes de la matriz extracelular pueden in-

fluir notablemente en la diferenciación celular del tejido conjuntivo. Veremos más adelante que transformaciones celulares muy similares a éstas son importantes en la reparación espontánea de fracturas óseas. De hecho, se ha detectado que la matriz ósea contiene en su interior concentraciones elevadas de algunos factores de crecimiento que pueden afectar el comportamiento de las células del tejido conjuntivo, incluyendo, en particular, el factor β de transformación del crecimiento TGF- β (de Transforming Growth Factor β), y un conjunto de diversas *proteínas morfogenéticas del hueso* (BMP, de Bone Morphogenetic Proteins) que pertenecen a la superfamilia TGF- β . Estos factores constituyen potentes reguladores del crecimiento, diferenciación y síntesis de la matriz por células del tejido conjuntivo, ejerciendo distintas acciones que dependen del tipo de célula diana y de la combinación con otros factores y componentes de la matriz que se hallan presentes. Cuando se inyectan en un organismo vivo, pueden inducir formación de cartílago, de hueso o de matriz fibrosa, según la zona y las circunstancias de la inyección.

La matriz extracelular puede influir en la diferenciación de las células del tejido conjuntivo, afectando a su adhesión y a su forma⁴⁰

La matriz extracelular puede influir en el estado de diferenciación de las células del tejido conjuntivo, mediante efectos físicos o químicos. Esto se ha demostrado en estudios realizados sobre cultivos de células cartilaginosas o *condrocitos*. Bajo condiciones de cultivo apropiadas, estas células proliferan y mantienen su carácter diferenciado, manteniendo durante muchas generaciones la síntesis de grandes cantidades de una matriz cartilaginosa notablemente característica, que las rodea por completo. Sin embargo, bajo condiciones en las que las células se mantienen a una densidad relativamente baja y permanecen en forma de monocapa en la placa de cultivo, tiene lugar una transformación. Las células pierden la forma redondeada típica de los condrocitos, se aplanan contra el sustrato y dejan de fabricar matriz cartilaginosa. Concretamente dejan de producir colágena de tipo II –la característica del cartílago– y en su lugar empiezan a producir colágena de tipo I –la característica de los fibroblastos. Al cabo de un mes de cultivo, casi todas las células han modificado la expresión génica de la colágena y presentan aspecto de fibroblastos. Probablemente los cambios bioquímicos deben de producirse de forma brusca, ya que sólo unas cuantas células fabrican simultáneamente ambos tipos de colágena.

Algunas líneas de evidencia sugieren que los cambios bioquímicos están inducidos, al menos en parte, por cambios producidos en la forma y en la adhesión celular. Por ejemplo, las células del cartílago que han realizado la transición al carácter fibroblástico pueden irse separando poco a poco de la placa de cultivo y transferirse a una placa de agar. Al formar el depósito de gel a su alrededor, el agar mantiene las células en suspensión sin ningún tipo de adhesión al sustrato, viéndose obligadas a adoptar una forma redondeada. En estas condiciones, las células reversion inmediatamente al carácter de condrocitos y empiezan a fabricar de nuevo colágena de tipo II. La forma y la adhesión de la célula puede controlar la expresión génica mediante señales intracelulares generadas en forma de contactos focales, tal como vimos en el Capítulo 16.

Para la mayoría de tipos celulares y especialmente para las células del tejido conjuntivo, las posibilidades de anclaje y adhesión dependen de la matriz circundante, que generalmente está elaborada por las propias células. De este modo una célula puede crear un entorno que posteriormente actúa sobre sí misma reforzando el estado diferenciado. Además, la matriz extracelular que segrega una célula forma parte tanto de su propio entorno como del de las células vecinas, lo cual provoca un mismo tipo de diferenciación en estas células próximas. Por ejemplo, se puede observar que un grupo de condrocitos que constituyen un nódulo de cartílago se expande, tanto en el organismo en desarrollo como en una placa de cultivo, debido a la conversión en condrocitos de los fibroblastos vecinos.

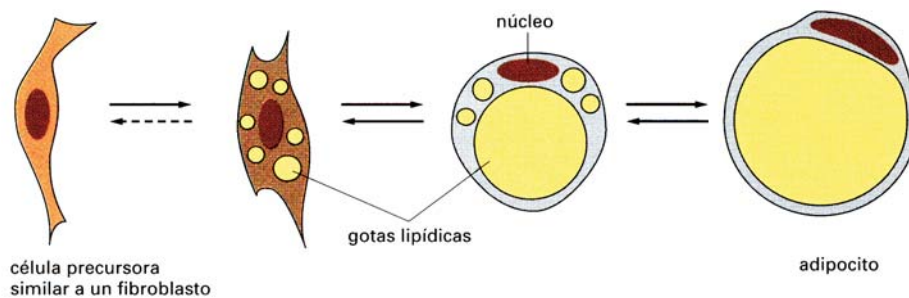


Figura 22-42 Desarrollo de un adipocito. Una célula precursora similar a un fibroblasto se convierte en una célula adiposa madura mediante acumulación y coalescencia de gotas lipídicas. El proceso es, por lo menos parcialmente, reversible, tal como indican las flechas. Las células en los estadios temprano e intermedio pueden dividirse, pero la célula adiposa madura ya no puede hacerlo.

Distintas moléculas señal actúan de forma secuencial regulando la producción de adipocitos⁴¹

Se cree que las **células adiposas** o **adipocitos** también se originan a partir de células similares a los fibroblastos, tanto en condiciones normales de desarrollo de los mamíferos como en circunstancias patológicas –por ejemplo, en la distrofia muscular, en la que las fibras musculares mueren y gradualmente son reemplazadas por tejido adiposo. La diferenciación de la célula adiposa se inicia con la producción de enzimas específicas, seguida de una acumulación de gotas lipídicas que posteriormente se fusionan y ensanchan hasta que toda la célula queda enormemente dilatada, de forma que tan sólo queda un fino cordón de citoplasma alrededor de la masa lipídica (Figura 22-42).

El proceso puede estudiarse en cultivo (utilizando líneas celulares de fibroblastos como las células 3T3 de ratón), de forma que se pueden analizar los factores que influyen en ellos. En un principio se observó que el desarrollo de células adiposas en cultivo requería la presencia de suero bovino fetal, un aditivo corriente para los medios de cultivo. El factor crucial del suero que desencadena la diferenciación celular fue posteriormente identificado como *hormona del crecimiento* –una proteína que normalmente segrega a la circulación sanguínea la hipófisis. Se ha demostrado que la hormona del crecimiento estimula la diferenciación tanto del condrocito como de la célula adiposa, y que actúa de esta forma tanto *in vivo* como *in vitro*. Sin embargo la hormona de crecimiento no es la única molécula señal segregada que regula el desarrollo de la célula adiposa. Los precursores celulares de los adipocitos que se han estimulado mediante la hormona de crecimiento se vuelven sensibles a IGF-1 (de Insulinlike Growth Factor-1), el cual estimula la proliferación de los adipocitos en diferenciación.

La diferenciación de las células adiposas, al igual que la de los condrocitos, también está influida por factores que afectan a la forma y al anclaje celulares. La diferenciación de las células 3T3 a células adiposas, por ejemplo, queda inhibida si las células se dejan expandir sobre una placa de cultivo recubierta con fibronectina, a la que se adhieren fuertemente. Sin embargo, esta inhibición revierte mediante el tratamiento con el fármaco citocalasina, que disgrega los filamentos de actina y provoca que las células se dispongan en la periferia.

Todos estos experimentos con células del tejido conjuntivo ilustran un concepto recurrente: la diferenciación viene regulada por una combinación de señales solubles y de contactos con la matriz extracelular. Los efectos de cada uno de estos factores dependen de las características de la célula afectada lo cual, a su vez, depende de la historia del desarrollo de la célula.

El hueso se remodela continuamente por medio de las células que lo constituyen⁴²

El **hueso** constituye una modalidad muy densa y especializada del tejido conjuntivo. Como el hormigón armado, la matriz ósea está formada principalmente por una mezcla de fibras resistentes (fibrillas de colágena de tipo I), que resisten las fuerzas de presión, y de partículas sólidas (fosfato cálcico y cristales de hidro-

xiapatita), que resisten la compresión. El volumen ocupado por la colágena es prácticamente igual que el que ocupa el fosfato cálcico. En el hueso adulto las fibrillas de colágena se ordenan en capas regulares en forma estratificada, de tal manera que las fibrillas de cada capa se disponen paralelas entre sí, pero perpendiculares respecto a las fibrillas de las capas contiguas.

A pesar de proporcionar esta gran rigidez el hueso no es, aunque parezca lo contrario, un tejido inmutable y permanente. Atravesando su dura matriz extracelular se hallan conductos y cavidades ocupados por células vivas, que alcanzan alrededor de un 15% del peso del hueso compacto. Estas células se hallan implicadas en un incesante proceso de remodelaje: un tipo de células destruye la matriz ósea envejecida mientras que otras células depositan matriz ósea nueva. Este mecanismo posibilita una continua renovación y sustitución de la matriz en el interior del hueso.

El hueso únicamente puede crecer por *aposisión*, es decir, mediante el depósito de matriz adicional y de células sobre las superficies libres del tejido duro. En el embrión, este proceso debe producirse de forma coordinada con el crecimiento de los demás tejidos, de modo que el patrón corporal pueda aumentar de escala sin que se alteren radicalmente sus proporciones. Para la mayor parte del esqueleto y en particular para los huesos largos de las extremidades y del tronco, el crecimiento coordinado se consigue mediante una compleja estrategia. En el embrión se forma primero un conjunto de diminutos “modelos a escala” de los huesos, a base de cartílago. Cada modelo a escala crece, y a medida que se forma más cartílago, el cartílago viejo se substituye por hueso. El crecimiento y la erosión del cartílago y el depósito de hueso durante el desarrollo están coordinados de una forma tan ingeniosa que el hueso adulto, aunque pueda tener medio metro de largo, tiene casi la misma forma que el modelo cartilaginoso inicial, que únicamente medía unos cuantos milímetros.

Los osteoblastos segregan matriz ósea, mientras que los osteoclastos la erosionan^{40, 42, 43}

El cartílago es un tejido sencillo, constituido por un único tipo de células –los condrocitos– inmersos en una matriz más o menos uniforme. Esta matriz cartilaginosa es deformable, y el tejido crece por expansión a medida que los condrocitos se dividen y segregan nueva matriz (Figura 22-43). El hueso es un tejido más complejo. La matriz ósea está segregada por los **osteoblastos**, que se hallan en la periferia de la matriz existente y depositan nuevas capas de hueso sobre ellas. Algunos osteoblastos permanecen libres en la periferia, mientras que otros quedan gradualmente englobados en su propia secreción. Este material recién fabricado (formado principalmente por colágena de tipo I) recibe el nombre de *osteoides*. Se transforma rápidamente en matriz ósea dura, mediante el depósito de cristales de fosfato cálcico en su interior. Una vez aprisionada en la matriz dura, la célula original formadora de hueso, llamada ahora **osteocito**, ya no tiene oportunidad de dividirse, aunque continúa segregando a su alrededor, en pequeñas cantidades, más cantidad de matriz. El osteocito, al igual que el condrocito, ocupa una pequeña cavidad o laguna en la matriz, pero a diferencia del condrocito no está aislado de los otros osteocitos. Desde cada laguna parten unos diminutos conductos o *canalículos*, que albergan las prolongaciones celu-

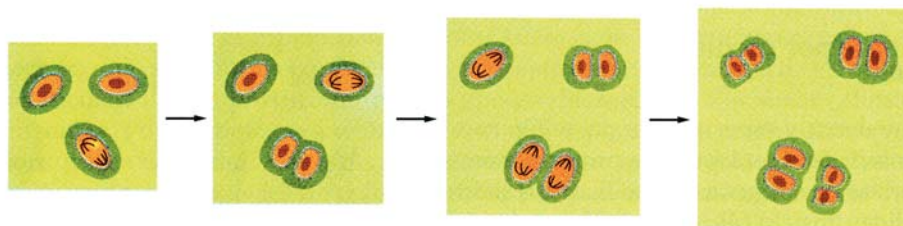


Figura 22-43 Crecimiento del cartílago. El tejido se expande a medida que los condrocitos se dividen y producen más cantidad de matriz. La matriz recién sintetizada, con la que se rodea cada célula, está sombreada en *verde oscuro*. El cartílago también puede crecer incorporando fibroblastos del tejido periférico y convirtiéndolos en condrocitos.

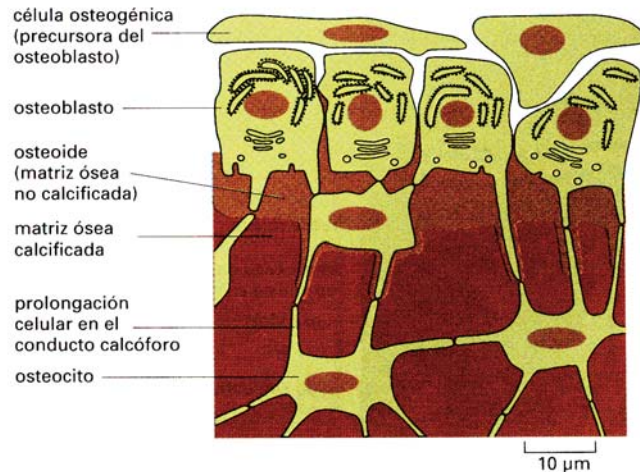


Figura 22-44 Depósito de matriz ósea por los osteoblastos. Los osteoblastos que revisten la superficie del hueso segregan la matriz orgánica del hueso (osteoide) y se transforman en osteocitos al quedar englobados por esta matriz. La matriz se calcifica poco después de haber sido depositada. Parece que los propios osteoblastos derivan de las células madre osteogénicas que se hallan estrechamente relacionadas con los fibroblastos.

lares del osteocito que reside en ellas, permitiéndole formar uniones de comunicantes con los osteocitos adyacentes (Figura 22-44). Aunque los osteocitos no segregan ni erosionan cantidades apreciables de matriz por sí mismos, es probable que desempeñen un papel importante en el control de las actividades de las células que sí lo hacen.

La matriz ósea es generada por los osteoblastos, y se erosiona por los **osteoclastos** (Figura 22-45). Estas grandes células plurinucleadas se originan, al igual que los macrófagos, a partir de células madre hematopoyéticas de la médula ósea. Las células precursoras se liberan como monocitos hacia la corriente sanguínea y se agrupan en las áreas de resorción ósea, donde se fusionan dando lugar a osteoclastos plurinucleados que se fijan a las superficies de la matriz ósea y la destruyen. Los osteoclastos son capaces de abrir profundos túneles en la sustancia intercelular del hueso compacto, formando cavidades que posteriormente son invadidas por otras células. Un capilar sanguíneo crece hacia el centro de cada túnel y las paredes del túnel quedan tapizadas por una capa de osteoblastos (Figura 22-46). Para producir la estructura estratificada del hueso compacto,

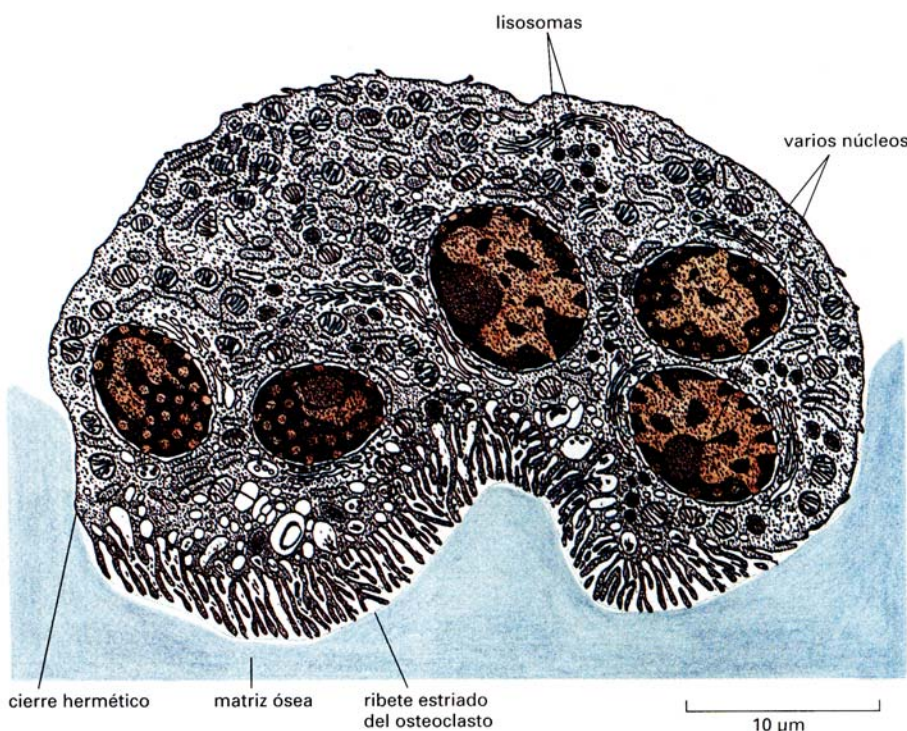


Figura 22-45 Sección transversal de un osteoclasto. Esta célula gigante multinucleada erosiona la matriz ósea. El "ribete estriado" es una zona de secreción de ácidos (que disuelven los minerales del hueso) y de hidrolasas (que digieren los componentes orgánicos de la matriz). Los osteoclastos varían en cuanto a forma, son móviles, y a menudo forman prolongaciones que reabsorben el hueso en distintas zonas. Se originan a partir de los monocitos y se pueden considerar macrófagos especializados. (De R.V. Krstić: *Ultrastructure of the Mammalian Cell: An Atlas*. Berlin: Springer, 1979.)

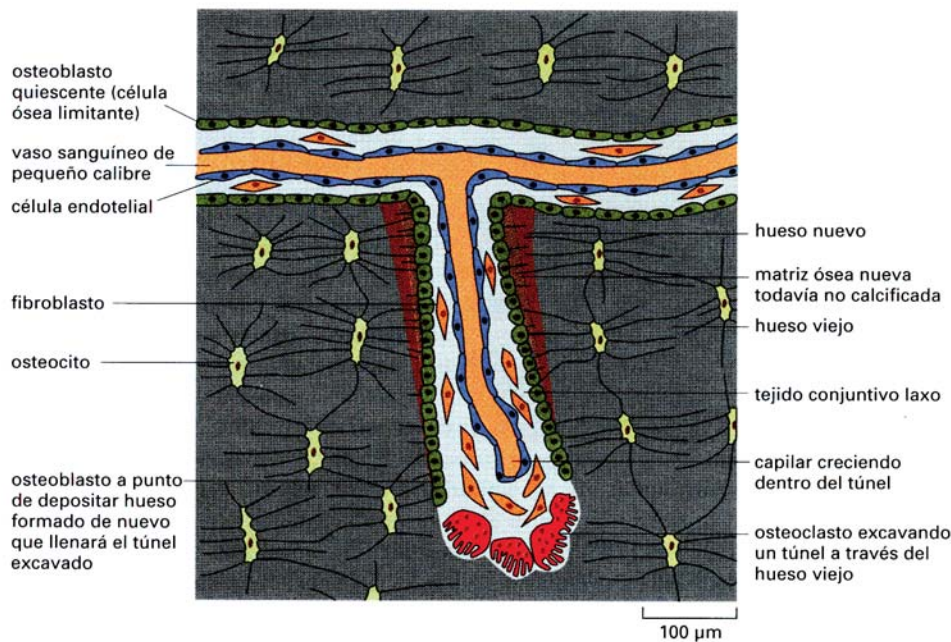
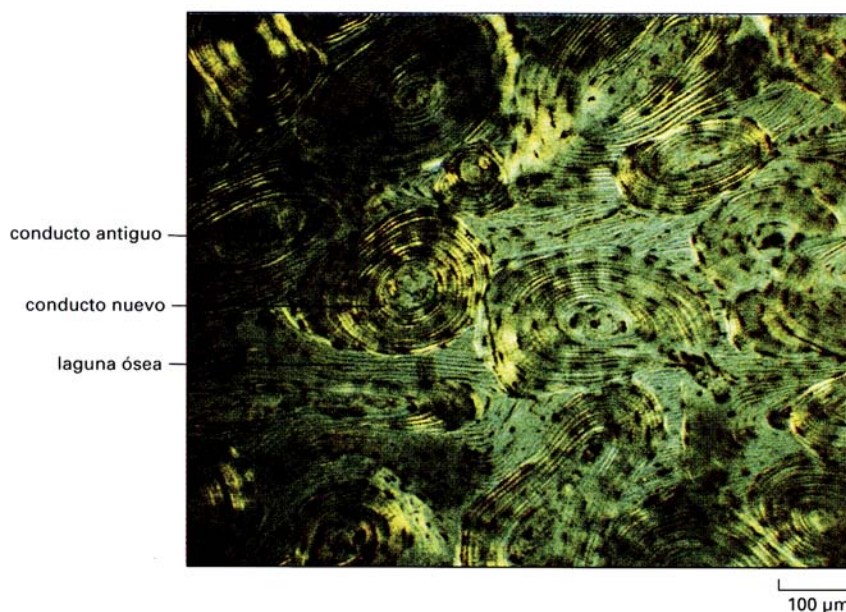


Figura 22-46 El remodelado del hueso compacto. Los osteoclastos, que actúan juntos como un pequeño grupo, excavan un túnel a través del hueso viejo, avanzando a una velocidad de aproximadamente 50 µm al día. Los osteoblastos penetran tras ellos en el túnel, revisten sus paredes y empiezan a formar hueso nuevo depositando matriz a una velocidad de 1-2 µm al día. Al mismo tiempo, un capilar crece a lo largo del centro del túnel. Finalmente, el túnel quedará lleno de capas concéntricas de hueso formado de nuevo, únicamente con un estrecho conducto central. Cada uno de estos conductos, además de constituir una vía de acceso para los osteoclastos y los osteoblastos, contiene uno o más vasos sanguíneos que transportan los nutrientes que las células óseas necesitan para sobrevivir. De esta manera cada año se substituye un 5-10% del hueso de un mamífero adulto sano. (Según Z.F.G. Jaworski, B. Duck y G. Sekaly, *J. Anat.* 133:397-405, 1981.)

estos osteoblastos depositan capas concéntricas de hueso recién formado, que gradualmente llena la cavidad, dejando únicamente un estrecho canal que rodea al nuevo vaso sanguíneo. Muchos de los osteoblastos quedan atrapados en la matriz ósea y sobreviven en los anillos concéntricos que forman los osteocitos. Al mismo tiempo que algunos de los túneles se llenan de hueso, otros quedan perforados por los osteoclastos, que de este modo se abren paso a través de sistemas concéntricos más antiguos. Las consecuencias de este remodelaje constante se ponen claramente de manifiesto en los bonitos patrones estratificados de la matriz que se observan en el hueso compacto (Figura 22-47).

Todavía existen muchos problemas no resueltos en cuanto a estos procesos. Por ejemplo, los huesos presentan una marcada capacidad de adaptación frente a la carga que deben soportar, debido al remodelaje de su estructura, lo cual implica que el depósito y la erosión de la matriz están de alguna forma controlados por un desgaste mecánico local. No se conocen los mecanismos que determinan

Figura 22-47 Sección transversal de una región compacta externa de un hueso largo. La micrografía muestra los límites de los túneles formados por los osteoclastos y posteriormente rellenos por los osteoblastos durante períodos sucesivos de remodelaje del hueso. La sección se ha preparado mediante la técnica de desgaste. La matriz dura ha quedado conservada, pero no así las células. Sin embargo, las lagunas y los conductos calcíforos que habían estado ocupados por los osteocitos son claramente visibles. Los anillos concéntricos claros y oscuros en alternancia corresponden a una orientación alternante de las fibras de colágena en las sucesivas capas de la matriz ósea depositada por los osteoblastos que en vida revestían la pared del conducto. (Este modelo se revela aquí observando la muestra entre filtros polaroid parcialmente cerrados.) Obsérvese cómo el sistema más viejo de capas concéntricas de hueso de la parte inferior derecha se ha cortado parcialmente y se ha reemplazado por sistemas más nuevos.



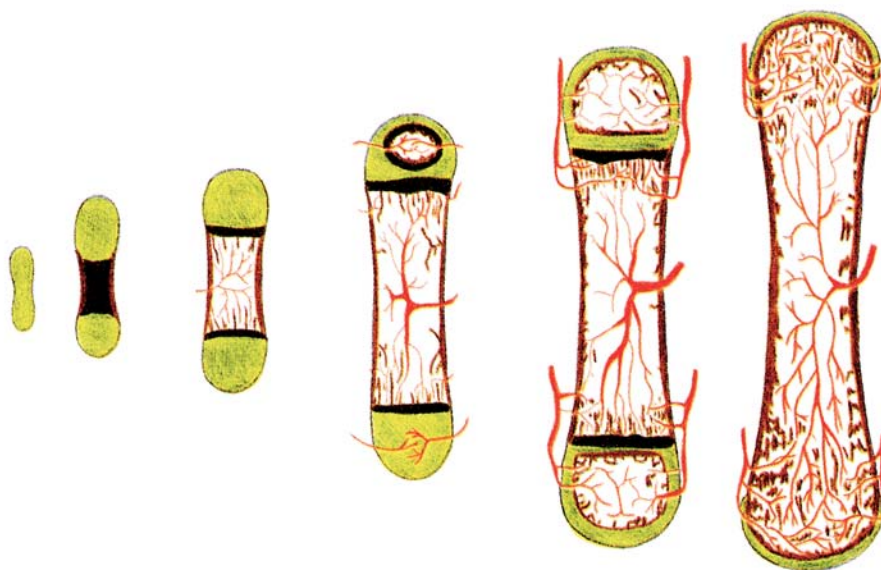


Figura 22-48 Desarrollo de un hueso largo. Los huesos largos, como el fémur o el húmero, se desarrollan a partir de un modelo cartilaginoso en miniatura. El cartilago no calcificado se ha dibujado en *verde*, el cartilago calcificado en *negro*, el hueso en *marrón* y los vasos sanguíneos en *rojo*. El cartilago no se transforma en hueso, sino que gradualmente se substituye por éste debido a la acción de los condrocitos y de los osteoblastos, que invaden el cartilago en asociación con los vasos sanguíneos. Los osteoclastos erosionan el cartilago y la matriz ósea, mientras que los osteoblastos segregan matriz ósea. El proceso de osificación empieza en el embrión y no termina hasta el final de la pubertad. El hueso resultante consiste en un cilindro vacío de paredes gruesas constituidas por hueso compacto que limitan una cavidad central ocupada por la médula ósea. Téngase en cuenta que no todos los huesos se desarrollan de esta manera. Los *huesos membranosos* del cráneo, por ejemplo, no se forman a partir de un modelo cartilaginoso sino directamente como placas óseas. (Adaptado de D.W. Fawcett, A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia: Saunders, 1986.)

que la matriz sea depositada por los osteoblastos o bien sea erosionada por los osteoclastos localizados en una determinada superficie ósea, aunque probablemente jueguen un papel importante los factores de crecimiento sintetizados por las células óseas, aprisionados en la matriz y liberados, posiblemente, cuando la matriz se degrada o se desgasta de una forma adecuada.

Durante el desarrollo, los osteoclastos erosionan el cartilago y se abren paso en el hueso⁴⁴

La substitución del cartilago por hueso en el transcurso del desarrollo parece que depende también de las actividades de los osteoclastos. A medida que el cartilago madura, en algunas regiones sus células se ensanchan enormemente a expensas de la matriz que las rodea, y la propia matriz se va mineralizando, al igual que el hueso, por depósito de cristales de fosfato cálcico. Los condrocitos hinchados mueren, dejando grandes cavidades vacías. Los osteoclastos y los vasos sanguíneos invaden las cavidades y erosionan la matriz cartilaginosa residual, mientras que los osteoblastos siguen su recorrido empezando a depositar matriz ósea. El único residuo de cartilago que permanece en el hueso adulto es una fina capa que forma una cubierta lisa en la superficie de los huesos a nivel de las articulaciones óseas (Figura 22-48).

Sin embargo, en el tejido conjuntivo que rodea el hueso persisten algunas células capaces de formar más cartilago. Si el hueso se rompe, las células próximas a la fractura llevan a cabo la reparación mediante una rudimentaria pero efectiva recapitulación del proceso embrionario original, depositando primero cartilago para llenar la rotura y substituyendo luego ese cartilago por hueso.

La estructura del cuerpo está estabilizada mediante su almacén de tejido conjuntivo y mediante la cohesión selectiva de las células⁴⁵

Un hueso, al igual que un organismo completo, es un sistema dinámico que mantiene su estructura mediante un equilibrio entre actividades opuestas de numerosas células especializadas. Cualquier sistema dinámico plantea un problema de estabilidad, lo cual hace que nos planteemos una cuestión de tipo general sobre el mantenimiento de la estructura del cuerpo. Hemos visto que las células, de tejidos distintos mantienen su estado diferenciado, se producen nuevas células de forma controlada reemplazando a las que se han perdido y se renueva y remodela la matriz extracelular. Pero, ¿por qué los diferentes tipos de

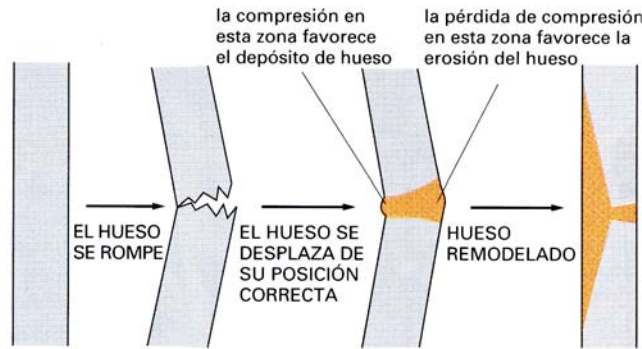


Figura 22-49 Remodelado de un hueso largo de la pierna después de una fractura, reparada fuera de su posición correcta. La deformación que se origina en el hueso recientemente reparado lo somete a tensiones anómalas. Donde las fuerzas de compresión se han incrementado, el nivel de depósito de hueso aumenta respecto al nivel de erosión; en la zona donde las fuerzas disminuyen, el nivel de depósito disminuye en relación al nivel de erosión. De esta manera el hueso se remodela gradualmente hasta recuperar su forma normal.

células no van quedando paulatinamente desordenados y desplazados? ¿Por qué toda la estructura no cede, se deforma o cambia sus proporciones cuando las zonas viejas son substituidas por zonas nuevas?

Hasta cierto punto, evidentemente, el cuerpo cede y se deforma con el paso del tiempo –esto forma parte del envejecimiento. Pero tiene lugar de forma muy lenta. El esqueleto, a pesar de su constante remodelación, proporciona un armazón rígido cuyas dimensiones cambian muy poco. Ello se debe en parte a que las regiones de un hueso se renuevan no todas a la vez sino poco a poco, al igual que un edificio cuyos ladrillos se substituyeran uno a uno. Junto a un tipo de renovación tan conservador actúan mecanismos homeostáticos activos. Por ello pequeñas desviaciones de un hueso respecto a su forma normal constituyen patrones de desgaste alterados que regulan la remodelación del hueso de tal forma que el hueso llega a recuperar su forma normal (Figura 22-49).

El crecimiento y renovación de muchas de las partes blandas del cuerpo están controlados también homeostáticamente, de modo que cada componente se adapta a su nicho. La epidermis se extiende manteniendo cubierta la superficie corporal, y si se lesiona, las células crecen cubriendo la lesión y detienen su migración cuando han cumplido esta misión; el tejido conjuntivo crece justo lo necesario para llenar el vacío creado por una herida; etc. Sin embargo se necesita algo más. Los diversos tipos de células diferenciadas se deben mantener no sólo en las cantidades relativas correctas. La renovación tisular implica necesariamente movimientos celulares. Estos movimientos han de estar limitados de alguna manera; las células han de estar sometidas a restricciones territoriales.

Estas restricciones son de diversos tipos. Por ejemplo, a menudo las glándulas y otros grupos celulares especializados se hallan contenidos dentro de cápsulas resistentes de tejido conjuntivo. Muchos tipos de células mueren si se encuentran fuera de su entorno normal, privadas de unos factores de crecimiento específicos de los que depende su supervivencia. Posiblemente la estrategia más importante para mantener las diferentes células en su lugar sea la estrategia de la adhesión intercelular selectiva: células del mismo tipo tienden a unirse unas con otras, ya sea en masas sólidas, como el músculo liso, o en capas epiteliales, tales como el revestimiento del intestino. Tal como se describió en Capítulo 19, este mecanismo posibilita, por ejemplo, que células epidérmicas disociadas se reagrupen espontáneamente formando un epitelio correctamente ordenado. En un sentido más amplio, las capas de células epiteliales sirven para dividir el organismo en diferentes compartimientos, manteniendo así las distintas células debidamente separadas y confinadas a sus territorios correspondientes.

Los controles y equilibrios que preservan la estructura del cuerpo y la organización celular frente a continuos procesos de recambio y de renovación son sumamente intrincados y sutiles. La importancia de dichos controles queda claramente en evidencia cuando fallan, tal como veremos al tratar el tema del cáncer en el último capítulo de este libro.

Resumen

La familia de células del tejido conjuntivo incluye los fibroblastos, los condrocitos, las células del tejido óseo, los adipocitos y las fibras de la musculatura lisa. Al parecer, los fibroblastos pueden llegar a transformarse en cualquier otro de los miembros de dicha familia –en algunos casos de forma reversible– aunque no queda claro si es una característica de un único tipo de fibroblasto pluripotencial o de una mezcla de distintos tipos de fibroblastos con potencial más restrictivo. Dichas transformaciones de los tipos celulares del tejido conjuntivo están reguladas por la propia composición de la matriz extracelular circundante, por la forma celular y por las hormonas y los factores de crecimiento.

Tanto el cartílago como el hueso están constituidos por células inmersas en una matriz sólida. El cartílago presenta una matriz deformable y puede crecer por hinchamiento, mientras que el hueso es rígido y sólo puede crecer por aposición en sus superficies. No obstante, el hueso está sometido a una constante remodelación a través de la acción combinada de los osteoclastos, que erosionan la matriz, y los osteoblastos, que la segregan. Algunos osteoblastos quedan atrapados en la matriz en forma de osteocitos y desempeñan una cierta función en la regulación de la renovación de la matriz ósea. La mayoría de huesos largos se desarrollan a partir de “modelos” cartilaginosos en miniatura que, al crecer, actúan como moldes para el depósito de hueso mediante la acción combinada de los osteoblastos y los condrocitos. Análogamente, en la reparación de una fractura ósea en el adulto, la fisura se llena primero con cartílago, que más tarde es substituido por hueso. Aunque el hueso, al igual que otros tejidos, está sometido a una continua renovación, este proceso dinámico se regula de tal forma que la estructura global queda preservada. De este modo, y mediante otro tipo de mecanismos como la adherencia intercelular selectiva, la organización del cuerpo se mantiene de forma estable a pesar de que la mayor parte de sus componentes se reemplazan continuamente.

Apéndice

Catálogo de las células del cuerpo humano adulto

¿Cuántos tipos celulares distintos existen en un ser humano adulto? En otras palabras, ¿cuántas vías de expresión del genoma humano existen en un adulto normal? Un voluminoso tratado de histología citará unos 200 tipos, con sus denominaciones específicas. Estos nombres tradicionales no son, como los nombres de los colores, unas etiquetas para las distintas partes de un sistema continuo que se ha subdividido arbitrariamente. En su mayor parte representan categorías discretas claramente distintas. Dentro de una determinada categoría celular a menudo existe una cierta variación –las fibras de músculo esquelético que mueven el globo ocular son pequeñas, mientras que las que mueven la pierna son grandes; las células auditivas ciliadas de diferentes partes del oído pueden estar adaptadas a distintas frecuencias de sonido; y así sucesivamente. Pero no existe ningún sistema continuo de tipos celulares adultos, intermedios en cuanto a carácter, entre, por ejemplo, la fibra muscular y la célula auditiva ciliada.

La clasificación histológica tradicional se basa en la forma (morfología) y en la estructura de la célula observada al microscopio y en su naturaleza química, determinada por su afinidad a diversos colorantes. Métodos más útiles revelan nuevas subdivisiones dentro de la clasificación tradicional. Así, la inmunología moderna ha demostrado que la vieja categoría de “linfocitos” incluye más de 10 tipos celulares bastante diferentes. Análogamente los exámenes farmacológicos y fisiológicos revelan que existen muchas variedades distintas de fibras musculares lisas –las de la pared del útero, por ejemplo, son altamente sensibles a los estrógenos, y en las últimas fases del embarazo, a la oxitocina, mientras que las de la pared intestinal no muestran esta sensibilidad. Otro tipo importante de diversidad se ha revelado mediante experimentos embriológicos como los discutidos

en el Capítulo 21. Dichos experimentos demuestran que, en muchos casos, células aparentemente similares de regiones distintas del cuerpo no son equivalentes, es decir, son intrínsecamente diferentes en cuanto a sus capacidades de desarrollo y a sus influencias sobre otras células. Así, dentro de categorías como la de “fibroblasto” probablemente existen muchos tipos celulares distintos, diferentes químicamente en aspectos que aún no podemos apreciar directamente.

Por estas razones, cualquier clasificación de los tipos celulares del cuerpo ha de ser algo arbitraria con respecto a la exactitud de las subdivisiones. En la relación que ofrecemos a continuación sólo constan los tipos celulares del hombre adulto que un tratado moderno de histología reconocería como diferentes, agrupados más o menos en familias según su función. No hemos intentado subdividir la clase de neuronas del sistema nervioso central. Asimismo, en el caso de un único tipo celular, como el queratinocito que recibe convencionalmente una sucesión de nombres diferentes a medida que madura, hemos indicado sólo dos entradas –una para la célula diferenciada y una para la célula madre. Con estas importantes salvedades, las 210 variedades de células del catálogo representan una lista más o menos exhaustiva de las diferentes maneras en que un genoma determinado de mamífero se puede expresar en el fenotipo de una célula normal del cuerpo adulto.

Células epiteliales queratinizadas

queratinocito de la epidermis (= célula epidérmica diferenciada)
célula basal de la epidermis (célula madre)
queratinocito de las uñas de manos y pies
célula basal de lecho ungueal (célula madre)
célula de la vaina pilosa
medulares
corticales
cuticulares
célula de la vaina de la raíz pilosa
cuticulares
de la capa de Huxley
de la capa de Henle
externas
célula de la matriz pilosa (célula madre)

Células de los epitelios de barrera estratificados húmedos

célula epitelial superficial del epitelio escamoso pluriestratificado de la córnea, de la lengua, cavidad oral, esófago, ano, uretra distal, vagina
célula basal de estos epitelios (célula madre)
célula del epitelio urinario (reviste la vejiga y los conductos urinarios)

Células epiteliales especializadas en la secreción exocrina

células de la glándula salival
célula mucosa (secreción rica en polisacáridos)
célula serosa (secreción rica en enzimas glucoproteicas)
célula de glándula lingual de von Ebner (secreción para lavar los botones gustativos)

célula de glándula mamaria, segrega leche
célula de glándula lacrimal, segrega lágrimas
célula de glándula ceruminosa del oído, segrega cera
célula de glándula sudorípara ecrina, segrega pequeñas moléculas (célula oscura)
célula de glándula sudorípara ecrina, segrega pequeñas moléculas (célula clara)
célula de glándula sudorípara apocrina (secreción odorífera, sensible a las hormonas sexuales)
célula de glándula de Moll del párpado (glándula sudorípara especializada)
célula de glándula sebácea, segrega sebo rico en lípidos
célula de glándula de Bowman de la nariz (secreción para lavar el epitelio olfativo)
célula de glándula de Brünner del duodeno, segrega una solución alcalina de mucus y enzimas
células de la vesícula seminal, segrega componentes del líquido seminal, junto con fructosa (como combustible para los movimientos del espermatozoide)
célula de glándula prostática, segrega otros componentes del líquido seminal
célula de glándula bulbouretral, segrega mucus
célula de glándula de Bartholin, segrega lubricante vaginal
célula de glándula de Littre, segrega mucus
célula del endometrio del útero, sobre todo segrega carbohidratos
célula calciforme aislada de los tractos

respiratorio y digestivo, segrega mucus
célula mucosa del revestimiento del estómago
célula zimógena de glándula gástrica, segrega pepsinógeno
célula oxíntica de glándula gástrica, segrega HCl
célula acinar del páncreas, segrega enzimas digestivas y bicarbonato
célula de Paneth del intestino delgado, segrega lisozima
pneumocito de tipo II del pulmón, segrega surfactante
célula de Clara del pulmón (función desconocida)

Células especializadas en la secreción de hormonas

células de la hipófisis anterior, segregan
hormona del crecimiento
hormona folículo estimulante
hormona luteinizante
prolactina
hormona adrenocorticotrópica
hormona estimulante de la tiroides
célula de la hipófisis intermedia, segrega hormona estimuladora de los melanocitos
células de la hipófisis posterior, segregan
oxitocina
vasopresina
células del tracto intestinal y respiratorio, segregan
serotonina
endomorfinas
somatostatina
gastrina
secretina
colecistoquinina
insulina
glucagón
bombesina

células de la glándula tiroides, segregan hormonas tiroideas calcitonina

células de la glándula paratiroides, segregan hormona paratiroidea

célula oxífila (función desconocida)

células de la glándula suprarrenal, segregan epinefrina norepinefrina hormonas esteroideas mineralocorticoides glucocorticoides

células de las gónadas, segregan testosterona (célula de Leydig del testículo) estrógeno (célula de la teca interna del folículo ovárico) progesterona (célula del cuerpo lúteo del folículo ovárico eclosionado)

célula del aparato yuxtaglomerular del riñón

célula yuxtaglomerular (segrega renina

célula de la mácula densa
célula peripolar
célula mesangial

(inciertas, pero probablemente relacionadas funcionalmente; posiblemente implicadas en la secreción de eritropoyetina)

Células epiteliales de absorción intestinal, glándulas exocrinas y tracto urogenital

célula con ribete en cepillo del intestino (con microvilli) (= enterocito)

célula del conducto estriado de las glándulas exocrinas

célula epitelial de la vesícula biliar

célula con ribete en cepillo del túbulo proximal del riñón

célula del túbulo distal del riñón

célula no ciliada del conducto eferente

célula principal del epidídimo

célula basal del epidídimo

Células especializadas en el metabolismo y en el almacenamiento

hepatocito (célula hepática)

células adiposas (adipocitos)

grasa blanca

grasa parda

lipocito del hígado

Células epiteliales que actúan primariamente como barrera y revisten el pulmón, el intestino, las glándulas exocrinas y el tracto urogenital

pneumocito de tipo I (reviste el espacio aéreo del pulmón)

célula de conducto pancreático (célula centroacinar)

célula de conducto no estriado de glándula sudorípara, glándula salival, glándula mamaria, etcétera (varias)

célula parietal de glomérulo renal

podocito de glomérulo renal

célula del segmento delgado del asa de Henle (en el riñón) (= túbulo descendente)

célula del conducto colector (en el riñón)

célula del conducto de la vesícula seminal, la glándula prostática, etc. (varias)

Células epiteliales que revisten cavidades internas cerradas del cuerpo

células endoteliales vasculares de vasos sanguíneos y linfáticos

fenestradas

continuas

esplénicas

célula sinovial (reviste cavidades articulares, segrega en gran parte ácido hialurónico)

célula serosa (reviste las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica)

célula escamosa que reviste el espacio endolinfático del oído

célula escamosa

células columnares del saco endolinfático con microvilli sin microvilli

célula "oscura"

célula de la membrana vestibular (parecida a la célula del plexo coroideo)

célula basal de la stria vascularis

célula marginal de la stria vascularis

célula de Claudius

célula de Boettcher

célula del plexo coroideo (segrega líquido cefalorraquídeo)

célula escamosa de la pía-aracnoides

células del epitelio ciliar del ojo pigmentadas no pigmentadas

célula "endotelial" de la córnea

Células ciliadas con función de propulsión

del tracto respiratorio

del oviducto y del endometrio uterino (en la mujer)

del rete testis y del conducto eferente (en el hombre)

del sistema nervioso central (célula ependimaria que reviste las cavidades cerebrales)

Células especializadas en la secreción de matriz extracelular

epiteliales:

ameloblasto (segrega el esmalte dentario)

célula del planum semilunatum del aparato vestibular del oído (segrega proteoglucanos)

célula interdental del órgano de Corti (segrega la "membrana" tectorial que cubre las células ciliadas del órgano de Corti)

no epiteliales (tejido conjuntivo):

fibroblastos (varios –del tejido conjuntivo laxo, de la córnea, del

tendón, del tejido reticular de la médula ósea, roja y amarilla, etc.)

pericito del capilar sanguíneo

célula del núcleo pulposo del disco intervertebral

cementoblasto/cementocito (segrega un cemento parecido a hueso en la raíz de los dientes)

odontoblasto/odontocito (segrega la dentina de los dientes)

condroblasto/condrocito del cartílago hialino del fibrocartilago del cartílago elástico

osteoblasto/osteocito

célula osteoprogenitora (célula madre de los osteoblastos)

hialocito del cuerpo vítreo del ojo

célula estrellada del espacio perilinfático del oído

Células contráctiles

células del músculo esquelético

rojas (lentas)

blancas (rápidas)

intermedias

haz muscular –saco nuclear

haz muscular –cadena nuclear

célula satélite (célula madre)

células del músculo cardíaco

ordinarias

nodales

fibra de Purkinje

células del músculo liso (varias)

células mioepiteliales del iris de las glándulas exocrinas

Células de la sangre y del sistema inmunitario

glóbulo rojo (eritrocito)

megacariocito

macrófagos

monocito

macrófago del tejido conjuntivo (varios)

célula de Langerhans (en la epidermis)

osteoclasto (en el hueso)

condroclasto (en el cartílago)

célula dendrítica (en los tejidos linfoides)

célula microglial (en el sistema nervioso central)

neutrófilo

eosinófilo

basófilo

célula cebada

linfocito T

célula T auxiliar

célula T supresora

célula T asesina

linfocito B

IgM

IgG

IgA

IgE

célula asesina

células madre para la sangre y para el sistema inmunitario (varias)

Transductores sensoriales

fotorreceptores

- bastones
- conos
- sensible al azul
- sensible al verde
- sensible al rojo

auditivos

- célula ciliada interna del órgano de Corti
- célula ciliada externa del órgano de Corti

aceleración y gravedad

- célula ciliada de tipo I del aparato vestibular del oído
- célula ciliada de tipo II del aparato vestibular del oído

gusto

- célula del botón gustativo de tipo II

olor

- neurona olfatoria
- célula basal del epitelio olfatorio (célula madre para las neuronas olfatorias)

pH sanguíneo

- célula del cuerpo carotídeo
- tipo I
- tipo II

tacto

- célula de Merkel de la epidermis
- neuronas sensoriales primarias especializadas en el tacto (varias)

temperatura

- neuronas sensoriales primarias especializadas en la temperatura
- sensibles al frío
- sensibles al calor

dolor

- neuronas sensoriales primarias especializadas en el dolor (varias)
- configuraciones y fuerzas en el sistema musculoesquelético
- neuronas sensoriales primarias propioceptivas (varias)

Neuronas autónomas

- colinérgicas (varias)
- adrenérgicas (varias)
- peptidérgicas (varias)

Células de sostén de los órganos de los sentidos y neuronas periféricas

- células de sostén del órgano de Corti
- célula del pilar interno
- célula del pilar externo
- célula falángica interna
- célula falángica externa
- célula marginal
- célula de Hensen
- célula de sostén del aparato vestibular
- célula de sostén del botón gustativo (célula del botón gustativo de tipo I)
- célula de sostén del epitelio olfativo
- célula de Schwann

- célula satélite (rodea a los cuerpos celulares de los nervios periféricos)
- célula glial entérica

Neuronas y células gliales del sistema nervioso central

- neuronas (inmensa variedad de tipos –aún mal clasificados)
- células gliales
- astrocito (varios)
- oligodendrocito

Células del cristalino

- célula del epitelio anterior del cristalino
- fibra del cristalino (célula que contiene cristalina)

Células pigmentarias

- melanocito
- célula del epitelio pigmentario de la retina

Células germinales

- oogonia/oocito
- espermatoocito
- espermatogonia (célula madre para el espermatoocito)

Células nodrizas

- célula folicular ovárica
- célula de Sertoli (en el testículo)
- célula epitelial del timo

Bibliografía

General

- Burkitt, H.G.; Young, B.; Heath, J.W. *Wheater's Functional Histology*, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993.
- Clark, W.E. Le Gros. *The Tissues of the Body*, 6th ed. Oxford, UK: Clarendon Press, 1971.
- Cormack, D.H. *Essential Histology*. Philadelphia: Lippincott, 1993.
- Fawcett, D.W. (Bloom and Fawcett) *A Textbook of Histology*, 11th ed. Philadelphia: Saunders, 1986.
- Goss, R.J. *The Physiology of Growth*. New York: Academic Press, 1978.
- Krstić, R.V. *Illustrated Encyclopedia of Human Histology*. Berlin: Springer-Verlag, 1984.
- Weiss, L., ed. *Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology*, 6th ed. Baltimore: Urban and Schwarzenberg, 1988.

Citas

1. Clark, W.E. Le Gros. *The Tissues of the Body*, 6th ed. Oxford, UK: Clarendon Press, 1971.
2. Cahn, R.D.; Cahn, M.B. Heritability of cellular differentiation: clonal growth and expression of differentiation in retinal pigment cells *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 55:106-114, 1966.

- Coon, H.G. Clonal stability and phenotypic expression of chick cartilage cells *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 55:66-73, 1966.
- Eguchi, G.; Kodama, R. Transdifferentiation. *Curr. Opin. Cell Biol.* 5:1023-1028, 1993.
- Watt, F.M. Cell culture models of differentiation. *FASEB J.* 5:287-294, 1991.
- Yaffe, D. Retention of differentiation potentialities during prolonged cultivation of myogenic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 61:477-483, 1968.
3. Anderson, J.E. The effect of steroid hormones on gene transcription. In *Biological Regulation and Development* (R.F. Goldberger, K. Yamamoto, eds.), Vol. 3B, pp. 169-212. New York: Plenum Press, 1983.
- Hay, E.D. Extracellular matrix alters epithelial differentiation. *Curr. Opin. Cell Biol.* 5:1029-1035, 1993.
- Okada, T.S.; Kondoh, H., eds. *Commitment and Instability in Cell Differentiation*. *Curr. Top. Dev. Biol.* 20, 1986.
4. Goss, R.J. *The Physiology of Growth*. New York: Academic Press, 1978.
- Richardson, G. Hair-cell regeneration: keep the noise down. *Curr. Biol.* 3:759-762, 1993.
5. Clayton, R.M. Divergence and convergence in lens cell differentiation: regulation of the formation and specific content of lens fibre cells. In *Stem Cells and Tissue Homeostasis* (B. Lord, C. Potten, R. Cole, eds.), pp. 115-138. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1978.