



HEMATOPOIESE

curso • **Histologia**

• HEMATOPOIESE

É o processo de formação das células sanguíneas. Ocorre em vários locais. No início da vida embrionária, seu sítio é o saco vitelínico, que produz apenas hemácias. Depois, 30 dias após a formação do embrião, ocorre na mesoderme, onde há formação de todas as linhagens hematopoiéticas; hemácias, leucócitos e plaquetas. Na 5ª semana, o fígado fetal e a placenta passam a ser os responsáveis pela hematopoiese. A partir da 12ª semana, a medula óssea passa a ser o órgão principal da hematopoiese. Se a medula óssea deixa de produzir células sanguíneas, sedes potenciais se encarregam do processo: o baço e o fígado.

Dentre as principais funções da hematopoiese, destacam-se a renovação das células do sangue, manutenção dos níveis circulantes fisiológicos e adaptação às necessidades patológicas iminentes, como em patologias pulmonares que diminuem o aporte de oxigênio e incentivam a medula óssea a adaptar-se, produzindo mais hemácias.

O processo tem início com uma célula tronco hematopoiética, que gera um progenitor multipotente e fica em um reservatório (a célula tronco inicial), sendo um potencial transformador em outras células multipotentes progenitoras; ou seja, ao mesmo tempo que gera um progenitor multipotente, se autorenova. O progenitor multipotente gera um progenitor comum linfoide ou progenitor comum mieloide. Do progenitor comum linfoide, derivam os principais linfócitos e a célula dendrítica. Do progenitor comum mieloide, deriva a maioria das outras células: células monocitoides, monócitos, neutrófilo, basófilo, mastócito, eosinófilo, hemácias e plaquetas. Vale destacar que o processo de auto-renovação mantém o reservatório de células tronco na medula óssea.

Hemácias e plaquetas tem um precursor comum: o progenitor megacariocítico e eritroide. Dependendo da substância que estimula esse progenitor, eritropoietina ou trombopoietina, haverá formação do progenitor eritroide ou do progenitor megacariocítico, respectivamente. Esses progenitores gerarão hemácias e plaquetas, respectivamente. Em algumas anemias, há trombocitose, como na



anemia ferropriva. Isso ocorre devido à ausência de fonte para a síntese de hemácias e, como o progenitor é o mesmo, ele é desviado para a via de produção de plaquetas. A anemia ferropriva é uma das principais causas de trombocitose.

A hematopoiese é regulada por células parenquimatosas, que dão origem às células sanguíneas, e por células estromais, que formam a matriz extracelular e fazem um microambiente que propicia a produção de uma determinada célula ou de outra. Dentre as células estromais, estão fibroblastos, células endoteliais, células reticulares, adipócitos e células acessórias (ex: linfócitos. Os linfócitos T produzem boa parte dos estimuladores da medula óssea para a produção de outras células). A inibição da hematopoiese pode ocorrer pela ação de citocinas inflamatórias, que fazem com que na inflamação possa haver pancitopenia. Além delas, a matriz extracelular produz algumas moléculas de adesão que têm a propriedade de aderir a alguns desses precursores menos maduros, evitando que ganhem a corrente sanguínea. Entre elas, há a fibronectina, que se adere aos precursores eritroides, e a hemonectina, que se adere a precursores granulócitos. Também fazem parte da matriz extracelular a laminina, fibras colágenas e proteoglicanos.

A medula óssea é o principal órgão produtor de células sanguíneas. É considerada um órgão linfóide primário: produz linfócitos. A única célula que não amadurece na medula óssea é o linfócito T, que o faz no timo. Ela está presente em todos os ossos na infância, mas, depois da puberdade, pode ser substituída por gordura nos ossos longos. Isso causa uma restrição nas epífises dos ossos longos e dos ossos chatos (pelve, crânio, vértebras, costelas e esterno).

• CARACTERÍSTICAS DAS CÉLULAS

1) Tronco-pluripotentes

Capacidade para diferenciação em mielóide ou linfóide e autorrenovação.



2) Progenitoras

Perdem pluripotencialidade e adquirem alta capacidade proliferativa. São chamadas de unidades formadoras de colônia (CFU).

3) Precursoras

Depois que essas CFU se reproduzem, geram as células precursoras, que já são comprometidas com uma linhagem específica, tendo alto poder de mitose e que são grandes em tamanho. São elas: proeritroblastos, megacarioblastos, mieloblastos, monoblastos e linfoblastos. Algumas doenças interrompem o desenvolvimento das células sanguíneas nessa fase de células precursoras, devido às mutações, fazendo com que elas se reproduzam sem diferenciar-se e atinjam o sangue periférico (na normalidade, ficam restritos à medula óssea). É o que ocorre na leucemia aguda.

4) Células maduras

São originadas dos precursores. Tem morfologia típica e atividade funcional diferenciada; sem potencial de divisão. Encontrados no Sangue periférico. Algumas não são células verdadeiras: hemácias e plaquetas não têm núcleo, sendo as segundas fragmentos do citoplasma do megacariócito.

5) Estimuladores de colônias

Estimulam a medula óssea a produzir uma determinada linhagem hemato-poética. Muitos são produzidos pelos linfócitos T. O mais importante é o G-CSF, estimulador de colônias granulocíticas, produzido por macrófagos, células endoteliais e fibroblastos. Uma medicação utiliza o G-CSF, o granulokine. A IL-5 estimula a produção de eosinófilos e é produzida no parênquima renal e por linfócitos T.

Doenças com eosinofilia podem ser causadas por deficiência do linfócito T, por exemplo, como um linfoma T ou leucemia T.



6) Eritropoetina (EPO)

Estimula a produção das hemácias. É produzida no rim (90%) e no fígado (10%).

7) Trombopoietina (TPO)

Estimula a produção de plaquetas, é sintetizada no fígado e é considerada uma proteína de fase aguda, ficando elevada em estados de inflamação e infecção e levando ao aumento de plaquetas.

8) Interleucinas

São estimuladoras de CFU, mas também podem ser inibidoras.

9) GM-CSF

Estimula colônias grânulo-monocíticas; produzido por linfócitos T.

10) M-CSF

Estimula colônias monocítico-macrofágicas; produzido por macrófagos, fibroblastos e células endoteliais.

11) IL-2

Promove autoestimulação de linfócitos T.

12) IL-3

Estimula produção de células mielóides; produzido por linfócitos T.



13) IL-1 e TNF

Produzido por linfócitos T e macrófagos e estimulam a produção das outras citocinas.

14) SCF

Fator estimulador de células tronco.

• ERITROPOIESE

A eritropoietina estimula todas as células que se dividem (CFU-E, pró-eritroblasto, eritroblasto basofílico, eritroblasto policromático, eritroblasto ortocromático e reticulócito), mas não estimula a transformação do reticulócito em hemácia, que é estimulada por outras citocinas. O reticulócito é o último precursor das hemácias e recebe este nome por ter uma rede de fragmentos de DNA espalhada em seu citoplasma. Essa rede é o restante de material genético que fora sendo expelido da célula ao longo da via de formação das hemácias.

O reticulócito fica na circulação por 1 dia, ao contrário das outras células da via, que ficam restritas à medula óssea. Por isso, o reticulócito fornece uma boa estimativa da capacidade atual da medula óssea de produzir hemácias, estando baixo em casos de anemia ferropriva ou aplasia, mas estando aumentado em caso de anemia hemolítica e sangramento agudo. O reticulócito se torna hemácia no baço, após a expulsão dos fragmentos de DNA e diminuição da membrana.

Anemias são chamadas de hipoproliferativas, quando os níveis de reticulócitos estão baixos, e hiperproliferativas, quando estão altos. As hipoproliferativas, portanto, são anemias decorrentes de uma eritropoese ineficaz, devido à deficiência nutricional (de ferro, ácido fólico ou vitamina B12), à gravidez (deficiência de ferro, folato ou B12) ou à insuficiência da medula óssea (por infiltração maligna, infecções, drogas).

