

## TEJIDO CONJUNTIVO

Los tejidos conectivos, derivados del mesénquima, constituyen una familia de tejidos que se caracterizan porque sus células están inmersas en un abundante material intercelular, llamado la matriz extracelular.

Existen 2 variedades de células del tejido conectivo:

**CÉLULAS ESTABLES:** las que se originan en el mismo tejido y que sintetizan los diversos componentes de la matriz extracelular que las rodea

**POBLACIÓN DE CÉLULAS MIGRATORIAS:** originadas en otros territorios del organismo, las que llegan a habitar transitoriamente el tejido conjuntivo.

La matriz extracelular es una red organizada, formada por el ensamblaje de una variedad de polisacáridos y de proteínas secretadas por las células estables, que determina las propiedades físicas de cada una de las variedades de tejido conjuntivo.

Existen varios tipos de tejidos conjuntivos. localizados en diversos sitios del organismo, adaptados a funciones específicas tales como:

- mantener unidos entre sí a los otros tejidos del individuo, formando el estroma de diversos órganos: tejidos conjuntivos laxos
- contener a las células que participan en los procesos de defensa ante agente extraños: inicia la reacción inflamatoria: tejidos conjuntivos laxo
- constituir un medio tisular adecuado para alojar células en proceso de proliferación constituyendo el sitio donde se y diferenciación para formar los elementos figurados **S** de la sangre correspondientes a glóbulos rojos y plaquetas, y a los distintos tipos de glóbulos blancos, los que migran luego a los tejidos conectivos, para realizar en ellos sus funciones específicas ya sea como células cebadas, macrófagos, células plasmáticas, linfocitos y granulocitos: tejidos conjuntivos reticulares
- almacenar grasas, para su uso posterior como fuente de energía, ya sea por ellos mismos o para otros tejidos del organismo: tejidos adiposos.
- formar láminas con una gran resistencia a la tracción, tal como ocurre en la dermis de la piel, y en los tendones y ligamentos: tejidos conjuntivos fibrosos densos.
- formar placas o láminas relativamente sólidas, caracterizadas por una gran resistencia a la compresión: tejidos cartilaginosos.

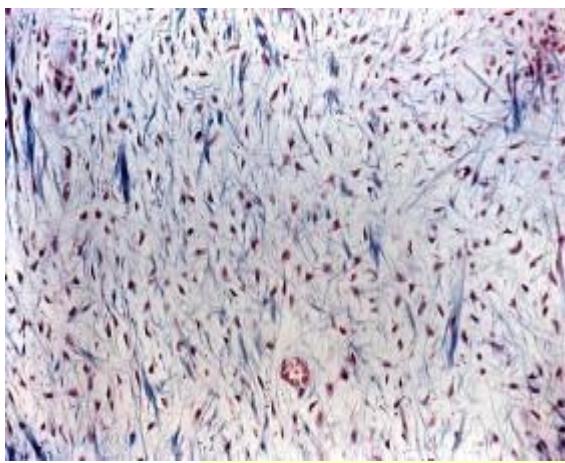


Figura 1

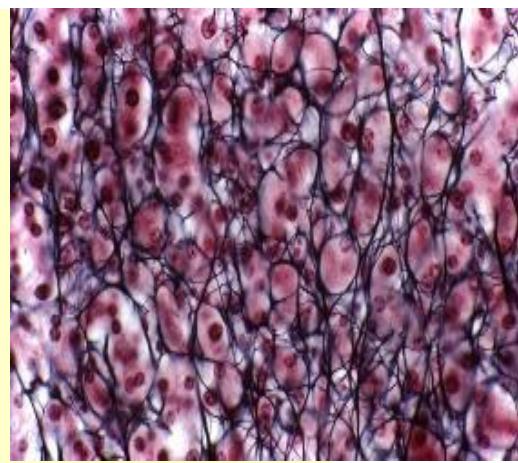


figura 2



Figura 4



figura 5

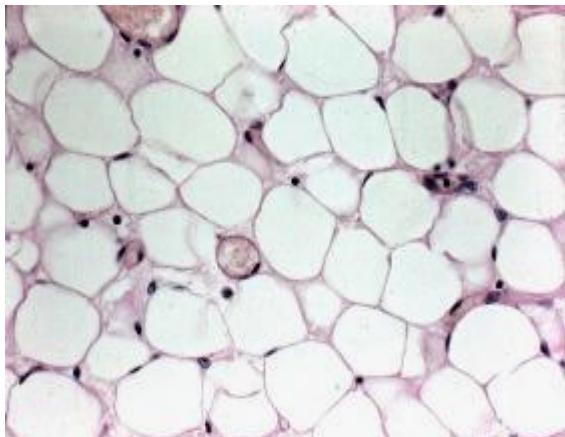


Figura 6

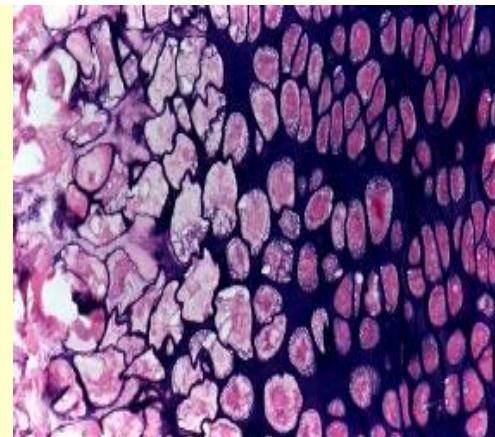


figura 7

## CÉLULAS PROPIAS DE LOS TEJIDOS CONJUNTIVOS

Las células estables o de sostén corresponden a un grupo de células diferenciadas cuyo principal rol es producir la matriz intercelular propia de cada tipo de tejido conjuntivo. Ellas se forman a partir de células mesenquimáticas localizadas en los sitios del organismo en que van a formar al tejido conjuntivo.

Estas células se caracterizan por encontrarse en proceso de activa diferenciación para sintetizar a la matriz extracelular que caracteriza al tipo de tejido conjuntivo que corresponda.

Estas células pueden diferenciarse como:

- Fibroblastos
- Lipoblastos
- Condroblasto
- Osteoblastos

Se caracterizan, al microscopio de luz, por su basofilia citoplasmática. Poseen un retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado, un aparato de Golgi definido y escasas vesículas de secreción, organelos que se relacionan con la síntesis de moléculas precursoras del colágeno, elastina, proteoglicanos y glicoproteínas de la matriz extracelular. Cuando estas células se hallan en fase de relativa quiescencia en la matriz extracelular que han formado se las llama: fibroцитos, osteocitos y condrocitos. Los lipoblastos se diferencian posteriormente a células adiposas cuyo principal rol es almacenar grasas.

### FIBROBLASTOS

Producen los tejidos conjuntivos fibrosos cuya matriz extracelular está constituida por fibras colágenas y fibras elásticas, asociadas a glucosaminoglucanos, proteoglicanos y glucoproteínas.

CONDROBLASTOS: producen el tejido cartilaginoso, cuya matriz extracelular se caracteriza por la presencia de una cantidad importante de proteoglicanos asociados a ácido hialurónico y a micro fibrillas de colágeno tipo II. Al quedar totalmente rodeados por la matriz cartilaginosa ellos pasan a llamarse condrocitos.

### OSTEOBLASTOS

Producen el tejido óseo, sintetizando el componente orgánico de la matriz extracelular ósea que se caracteriza por un alto contenido en colágeno tipo I, glicosaminoglicanos y glicoproteínas. Al quedar totalmente rodeados por la matriz ósea pasan a llamarse osteocitos.

### LIPOBLASTOS

Producen el tejido adiposo, se diferencian a células almacenadoras de grasa, sintetizan su matriz extracelular y se rodean de una lámina basal, pasan así a formar los adipocitos o células adiposas.

## CÉLULAS CONJUNTIVAS LIBRES

Estas células se originan en la médula ósea hematopoyética y usan la circulación sanguínea como un medio de transporte hacia los tejidos conjuntivos, donde realizan sus principales funciones.

Entre ellas se encuentran las células cebadas o mastocitos y los macrófagos o histiocitos, que son componentes estables del tejido conjuntivo al que llegan.

Un grupo distinto lo forman las células plasmáticas, los linfocitos y los granulocitos, todos ellos células de vida media relativamente corta y que tienden a concentrarse en las zonas de tejido conjuntivo en que ocurren reacciones relacionadas con la defensa.

## CÉLULAS CEBADAS

Son células grandes de forma redondeada (20-30 um) y al microscopio de luz se caracterizan por presentar el citoplasma llena de gránulos basófilos que se tiñen meta cromáticamente con azul de toluidina. Su núcleo es esférico y está situado en el centro de la célula.

Ellas se ubican de preferencia vecinas a los vasos sanguíneos.

Los gránulos contienen heparina, proteoglicano sulfatado de unos 750 kD, que forma la matriz de los gránulos. A esta macromolécula se asocian varias moléculas de bajo peso molecular, cargadas positivamente, como histamina; proteasas neutras, y factores quimio tácticos para eosinófilos y para neutrófilos. Su superficie muestra largas prolongaciones muy finas, su citoplasma contiene pocos organelos y sus gránulos pueden presentar un grado variable de compactación.

En la membrana de las células cebadas se ubican receptores para el fragmento Fc de las IgE, anticuerpos secretadas por las células plasmáticas. Cuando la IgE , anclada en su receptor, se une a su antígeno se produce una señal hacia el citoplasma de la célula cebada que:

estimula la síntesis de leucotrieno y su liberación hacia el extracelular induce la exocitosis de los gránulos y entre las sustancias liberadas destaca la histamina, que

Aumenta la permeabilidad de las vérulas, con lo que aumenta el líquido en la matriz extracelular conjuntiva, produciendo edema.

Se origina así una reacción de hipersensibilidad inmediata a escasos minutos de haber penetrado el antígeno (alérgeno) la que se manifiesta en fenómenos como edema, rinitis alérgica, asma y shock anafiláctico .

La principal función de las células cebadas es almacenar los mediadores químicos de la respuesta inflamatoria. Comparten así muchas características con los leucocitos basófilos de la sangre, pero son otra familia celular.

En roedores se han demostrado dos poblaciones de células cebadas : las células cebadas de tejidos conjuntivos ya descritas, y las células cebadas de mucosas de menor tamaño, cuyos gránulos contienen proteoglicanos de condroitínsulfato en lugar de heparina y con un contenido 10 veces menor de histamina. Ambos tipos de células reaccionan en forma diferente ante agentes farmacológicos que inducen la de granulación.

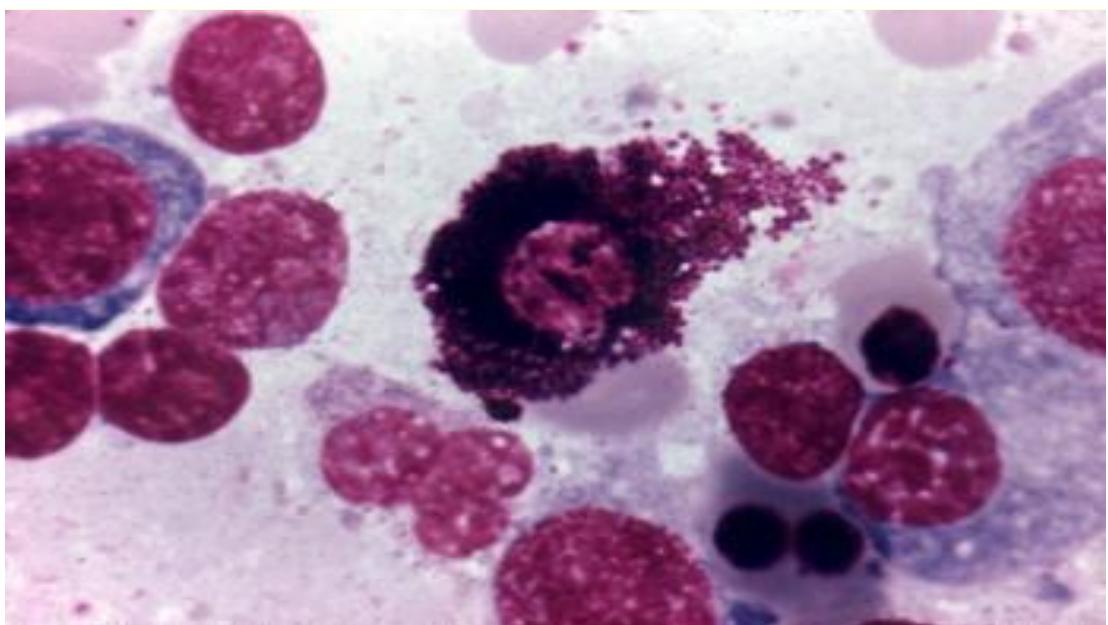


Figura 8

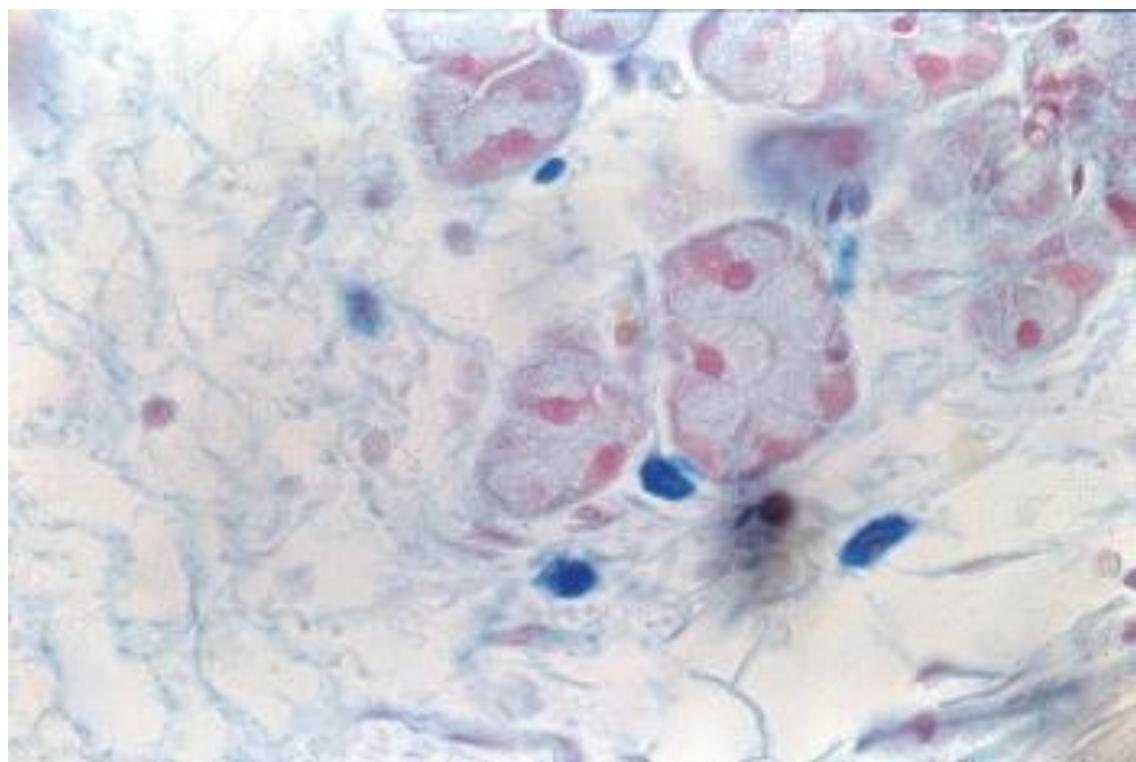


Figura 9

## MACRÓFAGOS

Son células mono nucleadas que se caracterizan por su capacidad de fagocitar y degradar material particulado. Se originan a partir de células de la médula ósea que dan origen a los monocitos de la sangre los que luego migran desde el lumen de los capilares sanguíneos al tejido conjuntivo donde terminan su diferenciación.

Los macrófagos de los tejidos conjuntivos miden entre 10 y 30  $\mu\text{m}$  de diámetro y su estructura se modifica según su estado de actividad. Su superficie presenta numerosas prolongaciones digitiformes, su núcleo es indentado, y en su citoplasma presenta numerosas vacuolas endocíticas, lisosomas primarios y fago lisosomas. Tienen un retículo endoplásmico rugoso desarrollado y su aparato de Golgi es prominente. Poseen, además, micro túbulos, filamentos intermedios y micro filamentos de actina.

Los macrófagos activados tienen más prolongaciones de membrana, un mayor número de vacuolas, lisosomas, fago somas y cuerpos residuales. Estas células se reconocen fácilmente cuando han fagocitado partículas visibles al microscopio.

En respuesta a ciertos procesos infecciosos los macrófagos se pueden fusionar originando células de 20 más núcleos llamadas células gigantes multinucleadas. Bajo estímulos adecuados también modifican su aspecto rodeando materiales extraños y formando las llamadas células gigantes de reacción a cuerpo extraño.

Entre sus funciones destacan:

- Su alta capacidad fagocítica les permite cumplir un papel importante en la eliminación de microorganismos, tejidos dañados y contaminantes particulados.
- Su capacidad de secretar diversos factores y su participación en la respuesta inmune como células presentadoras de antígeno, se discutirán en la sección de Sistema Inmunológico.

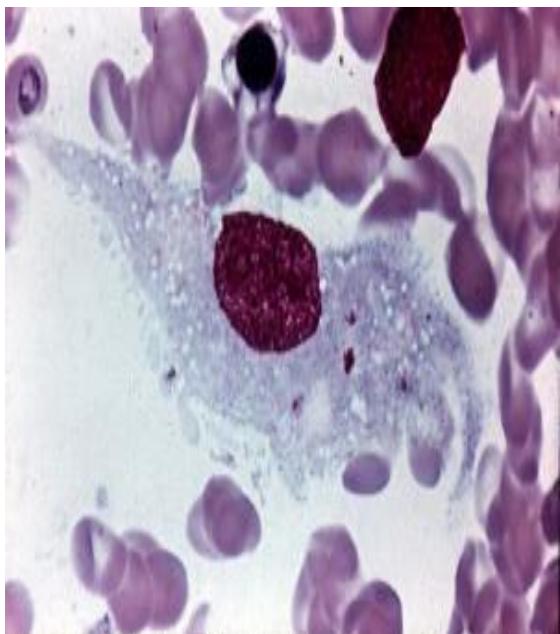


Figura 10

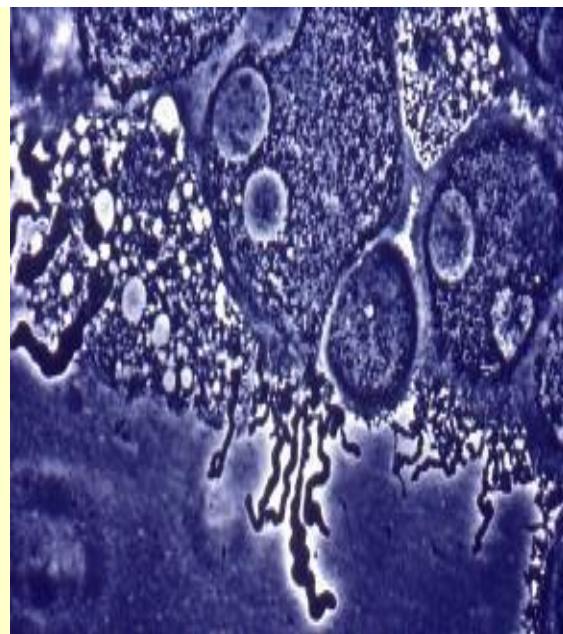


figura11

## CÉLULAS PLASMÁTICAS

Las células plasmáticas se originan en los tejidos linfáticos por diferenciación de linfocitos B activados y llegan a los tejidos conjuntivos por la circulación sanguínea. En los tejidos conjuntivos su vida media es de 10 a 20 días.

Su función es sintetizar y secretar los anticuerpos, moléculas que pertenecen a una familia de proteínas específicas llamadas inmunoglobulinas.

Estas células tienen de 10 a 20 um de diámetro, su forma es ovalada con un citoplasma muy basófilo. El núcleo redondo y excéntrico, se caracteriza porque la heterocromatina se dispone como ruedas de carreta. Su citoplasma se caracteriza por un gran desarrollo del retículo endoplásmico rugoso. Responsable de la basofilia de su citoplasma y por una aparato de Golgi yuxtanuclear muy desarrollado.

Los anticuerpos que está sintetizando se pueden localizar inmunocitoquímicas ubicados tanto en el espacio peri nuclear, como en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso del aparato de Golgi. Normalmente no se observan gránulos de secreción almacenados en el citoplasma de estas células.

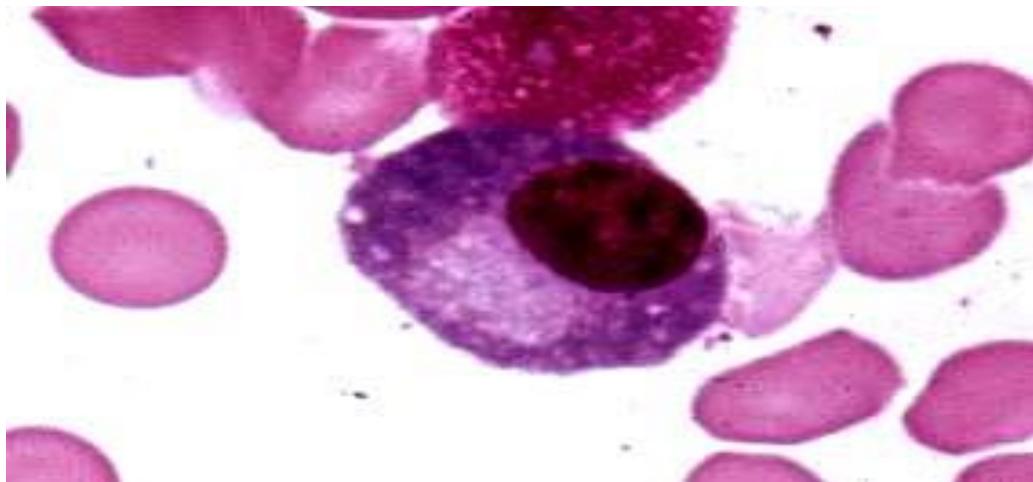


Figura 12

## LINFOCITOS

Son leucocitos a granulocitos que juegan un rol fundamental en la respuesta inmune. La mayoría de los linfocitos circulantes son linfocitos pequeños (6-8  $\mu$ m de diámetro). Aunque estructuralmente iguales, mediante marcadores cito químicos es posible distinguir 3 tipos de linfocitos: linfocitos B, T y nulos.

Los linfocitos de los tejidos conectivos corresponden a linfocitos pequeños, de 6 a 8  $\mu$ m de diámetro. Poseen un núcleo ovoide con cromatina muy condensada y una pequeña cantidad de citoplasma suavemente basófilo.

Al MET presentan una superficie irregular debido a la presencia de numerosas proyecciones citoplasmáticas. El citoplasma contiene escasas mitocondrias, ribosomas libres, cisternas de ergastoplasma, un Golgi pequeño y granos azurófilos. Según la variedad de linfocito de que se trate su vida media celular pueden variar entre unos pocos días hasta meses y años. Su duración como células libres del tejido conjuntivo es en general de pocos días.

Cumplen un papel fundamental en la respuesta inmune. Relaciones complejas entre linfocitos B, linfocitos T y células presentadoras de antígeno generan las respuestas de defensa inmune humoral y celular. A su vez, los linfocitos nulos participan en los mecanismos de defensa dando origen a células asesinas.

## GRANULOCITOS POLIMORFONUCLEARES

Corresponden a leucocitos que presentan un núcleo lobulado (polimorfonucleares) y contienen en su citoplasma gránulos específicos.

## MATRIZ EXTRACELULAR

El análisis microscópico de la estructura del material intercelular muestra:

- elementos fibrilares bien estructurados llamados fibras conjuntivas, que pueden ser colágenas, reticulares o elásticas,
- un material poco estructurado al que se denomina sustancia fundamental amorfía y
- en los sitios en que la matriz extracelular conjuntiva se asocia a células de otros tejidos se observan las láminas basales.

- El análisis de la composición molecular del espacio intercelular demuestra que las tres principales clases de macromoléculas extracelulares son:
- Cadenas de polisacáridos de la clase de los glucosaminoglucanos, que pueden unirse covalentemente a proteínas, formando macromoléculas más complejas llamadas proteoglucanos. Estas moléculas forman el gel altamente hidratado que constituye la sustancia fundamental en la cual están embebidas las células y fibras conjuntivas. La fase acuosa del gel de polisacáridos permite una rápida difusión de nutrientes, metabolitos y hormonas entre la sangre y las células tisulares
- Proteínas fibrosas que se organizan para formar estructuras bien definidas de la matriz extracelular como son las fibrillas colágenas, la lámina densa de las láminas basales y las fibras elásticas.
- Glucoproteínas de adhesión como fibronectina que asocian entre sí a células, fibras y proteoglicanos del tejido conjuntivo y como laminina que asocia la lámina basal a las células que están rodeadas por ella.

Las variaciones en las cantidades relativas de las distintas macromoléculas presentes y en la forma en que están organizadas dan origen a variedades tan diversas de matriz como son la dura matriz extracelular del hueso y la transparente matriz extracelular de la córnea.

## FIBRAS ELÁSTICAS

Las fibras elásticas se estiran fácilmente y recuperan su longitud original cuando la fuerza deformante ha desaparecido. Al microscopio electrónico aparecen formadas por un componente amorfó rodeado y penetrado por micro fibrillas de unos 10 nm de diámetro.

El principal componente de las fibras elásticas es la elastina, material proteico muy insoluble. Se caracteriza por un alto contenido en aminoácidos no polares como prolina y valina y tiene un alto contenido en aminoácidos no cargados como la glicina. Contiene además dos aminoácidos exclusivos: desmosina e isodesmosina.

La elastina se forma por la interacciones entre moléculas solubles de tropo elastina, proteína de unos 70.000 de PM que contiene el aminoácido lisina y carece del aminoácido desmosina, muestra como la interacción entre las lisinas de 4 moléculas de tropo elastina (catalizada por la enzima lisiloxidasa, en presencia de cobre) pueden dar origen a la desmosina y unir en puntos específicos a estas hebras polipeptídicas, ricas en aminoácidos hidrofóbicos.

Se ha propuesto que en estado de reposo la hebra poli peptídica rica en aminoácidos apolares se encuentra plegada sobre sí misma y que al tensionar la fibra elástica se induce el estiramiento de esta zona en cada una de las hebras poli peptídica las que son obligadas a ponerse paralelas entre sí, enfrentándose al medio acuoso del extracelular, permaneciendo unidas sólo a nivel de las desmosinas. Al desaparecer la fuerza deformante cada una de estas zonas de las hebras poli peptídicas recuperan su conformación plegada en forma espontánea y la fibra elástica recupera su longitud inicial.

Los micros fibrillas tienen como principal componente una glucoproteína llamada fibrilina, rica en aminoácidos hidrofílicos y que contiene residuos de cistina los cuales pueden formar puente disulfuro, estabilizando la estructura de los micros fibrillas. En las fibras elásticas juegan un rol estructural, formando una especie de vaina alrededor de la elastina, permitiendo así la formación de estructuras fibrilares elásticas. En ausencia de micro fibrillas la elastina se deposita formando láminas elásticas, como ocurre por ejemplo en la pared de las arterias.

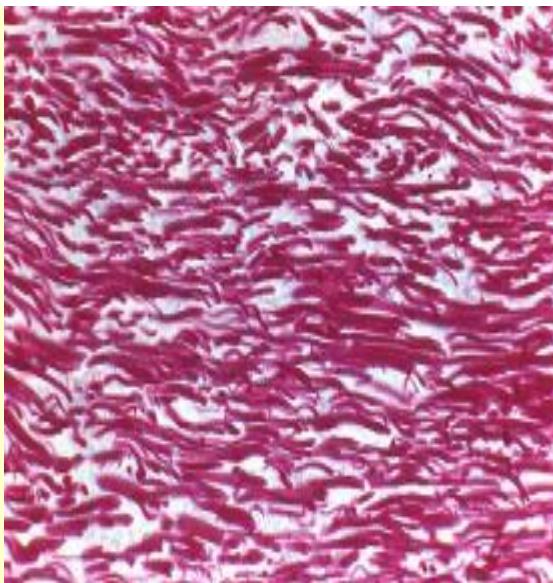


Figura 13

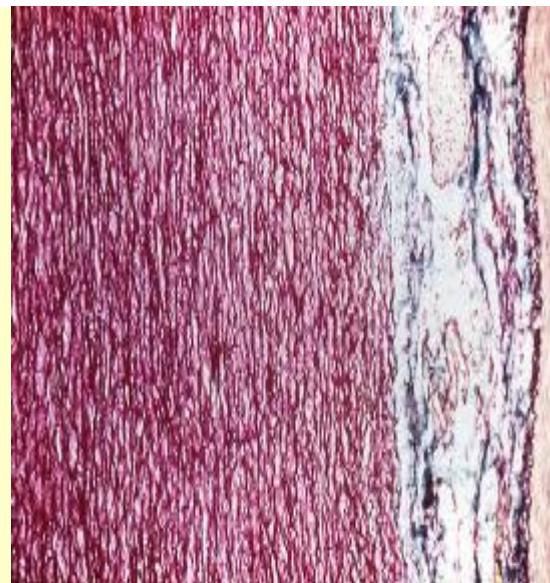


figura 14

## ESTRUCTURAS FORMADAS POR FIBRILLAS COLÁGENAS

Las fibrillas colágenas forman estructuras que se caracterizan por su gran resistencia a las fuerzas de tracción y el modo en que ellas se asocian entre sí varía de un tejido conjuntivo a otro. Ellas son el principal componente de:

- las fibras colágenas de los tejidos conjuntivos fibrosos
- las fibras reticulares
- las laminillas colágenas del hueso.

Cada fibrilla colágena está formada por la asociación de moléculas de colágena, proteínas fibrosas de varios tipos, que constituyen más del 25% de la masa proteica total de los mamíferos.

Las moléculas de colágena se asocian formando polímeros que corresponden a las fibrillas colágenas visibles al microscopio electrónico, las cuales pueden tener cientos de mm de largo y presentan una estriación transversal característica repetida cada 67 nm, la que refleja la disposición regularmente espaciada de las moléculas de colágena. El diámetro de las fibrillas varía entre 10 y 300 nm, según el tipo de colágeno de que se trate.

Las moléculas del colágeno son largas y rectas (300 x1,5 nm), formadas por la asociación en una estructura helicoidal de 3 cadenas polipeptídicas, las cadenas □. Cada cadena a contiene unos 100 aminoácidos ordenados como una hélice hacia la izquierda, con 3 aminoácidos por vuelta, correspondiendo siempre glicina al tercer residuo, de manera que cada cadena a está compuesta por una serie de secuencias de la tripleta -Gly-X-Y- , en la cual X ó Y corresponden con gran frecuencia prolina o hydroxiprolina respectivamente. Existen más de 25 tipos distintos de cadenas a codificadas por genes diferentes, las que se asocian forman unos 15 tipos distintos de moléculas de colágeno.

Las moléculas de colágena de tipo I, II y III, son capaces de interactuar entre sí, asociándose lateralmente en forma estable por uniones covalentes entre residuos de lisina.

De hecho, en la matriz extracelular propia del cartílago las fibrillas de colágena son muy delgadas (10 nm de diámetro) y están formadas por el ensamble de moléculas de colágeno tipo II (formadas por 3 cadenas a1 (II) ).

Las fibras colágenas, de varios mm de grosor, corresponden a la asociación de numerosos manojos de fibrillas de 150 a 300 nm de diámetro formadas.

Las fibras reticulares, de 0,5 a 2,0 mm de grosor (visibles al ser teñidas con sales de plata), están formadas por manojos de fibrillas de 50 nm diámetro formadas por moléculas de colágeno tipo III (3 cadenas a 1(III)).

Las laminillas colágenas óseas, están formadas por la disposición de capas sucesivas de fibrillas de colágeno tipo I . En cada capa las fibrillas están paralelas entre si, pero las capa sucesivas alternan ordenadamente la orientación de sus fibrillas en ángulos rectos. Una disposición laminillar similar se observa en tejidos fibrosos como la córnea.

## SUSTANCIA FUNDAMENTAL

Corresponde a la matriz translúcida que rodea a células y fibras conjuntivas y que no presenta una organización estructural visible al microscopio de luz.

Este componente constituye un gel semisólido, bioquímicamente complejo y

altamente hidratado. Las principales macromoléculas que forman la sustancia fundamental corresponden a polisacáridos de la clase de los glucosaminoglucanos que pueden existir como tales o pueden unirse covalentemente a proteínas, formando macromoléculas más complejas llamadas proteoglucanos.

## GLUCOSAMINOGLUCANOS

Los glicosaminoglicanos son largas cadenas de polisacáridos no ramificados formadas por la repetición sucesiva de la unidad de disacáridos formada por: ácido urónico y hexosa mina acetilada, la cual puede estar sulfatada.

El ácido hialurónico o hialuronato es un glucosaminoglicano no sulfatado formado por una secuencia de 25.000 unidades sucesivas de (ácido D-glucourónico- N-acetil glucosamina).

Por su riqueza en grupos ácidos está cargado negativamente y tiende a atraer cationes como el  $\text{Na}^+$  que, al ser osmóticamente activos, atraen agua disponiéndose cada molécula de hialuronato como un ovillo laxamente plegado y altamente hidratado, que ocupa un volumen importante del espacio intercelular.

Los glucosaminoglicanos sulfatados no existen en general en forma libre sino asociados a proteínas.

Los principales de ellos son:

Condroitín sulfato y dermatán sulfato, que se caracterizan por estar formados por una secuencia de 70 a 200 unidades sucesivas de (N-acetil-galactosa mina sulfatada y ácido D-glucourónico o L-idurónico).

he paran sulfato formado por una secuencia de 20 a 100 unidades sucesivas de (N-acetil-glucosamina sulfatada y ácido glucourónico o L-idurónico)

Keratan sulfato formado por la secuencia un numero variable de unidades de (D-galactosa y N-acetil glucosamina sulfatada).

## MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

Las moléculas de adhesión de la matriz extracelular se caracterizan por ser moléculas que presentan diversos dominios que les permiten interactuar simultáneamente tanto con componentes de la matriz extracelular como con las células conjuntivas. En esta parte nos referiremos como ejemplo sólo a dos de ellas: la fibronectina, que asocian entre sí a células, fibras y proteoglucanos del tejido conjuntivo y la laminina que asocia a células no conjuntivas con las macromoléculas de la lámina basal.

