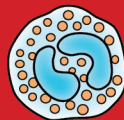
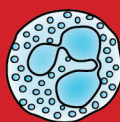
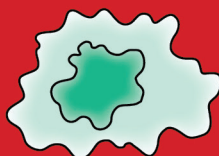


# HEMATOPOESE:

segundo uma via de diferenciação



Autoras: **Vivian Lavander Mendonça**

**Ana Carolina Susuki Dias Cintra**

Revisão: **Eliana Maria Beluzzo Dessen**

Diagramação: **Regina de Siqueira Bueno**



## Introdução:

Essa atividade simula as diversas vias de diferenciação das células sanguíneas a partir da célula-tronco hematopoética inicial. Todos os tipos de células presentes nas vias de diferenciação estão representados em cartas. Elas devem ser dispostas sobre um tabuleiro, que representa três diferentes tecidos do corpo, à medida que o participante segue as instruções contidas em uma chave de classificação.

A atividade pode ser realizada individualmente ou em grupo. Para aplicação em sala de aula, recomenda-se que a classe seja dividida em 10 grupos de 3 ou mais alunos, garantindo assim que a via de diferenciação de todos os possíveis tipos de células sanguíneas sejam estudados.

O objetivo da oficina é compreender a diferenciação das células sanguíneas a partir da célula-tronco hematopoética multipotente presente na medula óssea.

## Material por grupo

- Um tabuleiro com a indicação de três tecidos do corpo relacionados às células sanguíneas (anexo 1)
- Uma chave de classificação que representa vias de diferenciação celular durante a hematopoese (anexo 2)
- Um dado de seis faces
- Cartas representando células do sangue em diferentes estágios de diferenciação (anexo 3 – imprimir e recortar)

**Observações:** O material necessário para a oficina (exceto o dado) encontra-se nesse manual. Para uso em sala de aula as cartas podem ser impressas, recortadas e, opcionalmente, plastificadas. As páginas referentes à chave de classificação, após impressão, são recortadas para um tamanho de meia folha A4, ordenadas de acordo com a numeração e encadernadas.

## Regras da oficina

1. iniciar com a leitura da página da chave de classificação. Localizar a carta que representa a célula-tronco hematopoética multipotente inicial e colocá-la no tabuleiro na região correspondente à medula óssea.
2. Lançar o dado quando solicitado e seguir as instruções da chave de classificação, indo para a página indicada.
3. Um evento de diferenciação ocorre de uma página para outra da chave de classificação. Localizar entre as cartas disponíveis o tipo de célula indicado na chave e colocar no tabuleiro no local adequado.
4. Ao final da oficina espera-se obter uma seqüência de tipos celulares que representam uma via de diferenciação hematopoética.
5. Repetir os procedimentos para obter diferentes seqüências de diferenciação.

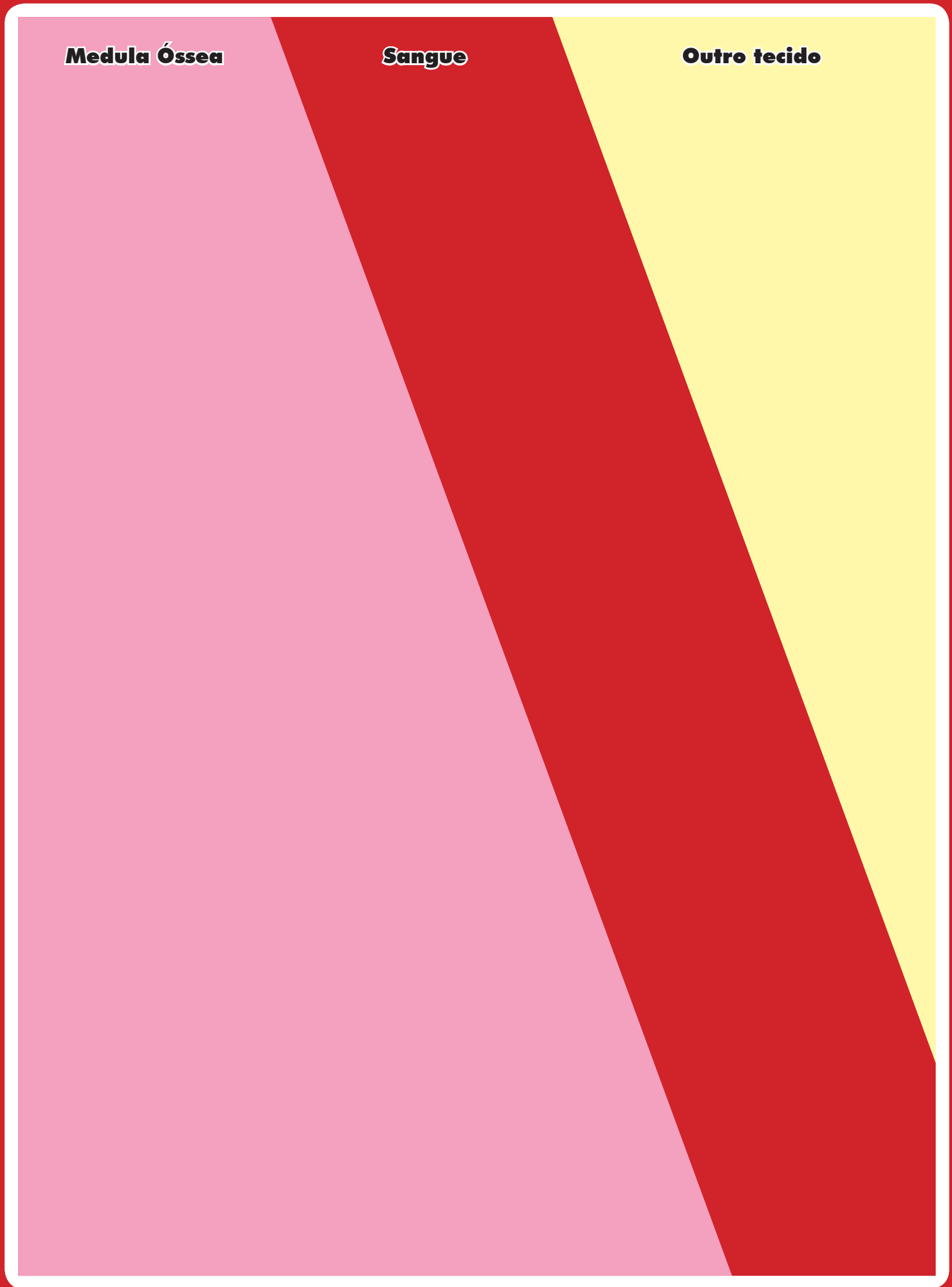
**Tempo estimado** – 30 minutos.

# Anexo 1 - Tabuleiro

**Medula Óssea**

**Sangue**

**Outro tecido**



## Anexo 2

### Chave de classificação

#### Célula-tronco hematopoética (CT-H)

- Principal característica: é uma célula-tronco **multipotente**, pois tem o potencial de gerar linhagens de células que darão origem aos diversos tipos de células do sangue, como as hemácias, os granulócitos, os linfócitos, os monócitos e os megacariócitos (de onde se originam as plaquetas).
- A célula-tronco hematopoética multipotente origina por mitose células-filhas que seguem dois destinos: umas permanecem como células-tronco, mantendo a população dessas células na medula óssea vermelha, e outras se tornam células progenitoras, que também são multipotentes mas com potencialidade reduzida em relação à célula-tronco inicial.

Você é uma CT-H que responde a um **fator A**, presente no meio extracelular. O fator A estimula a divisão mitótica em células-tronco. Para saber o seu destino após a divisão, lance o dado e:

- se sair um número par, vá para a página 2;
- se sair um número ímpar, vá para a página 3.

2. Você continua na medula óssea como **célula-tronco**, mantendo o mesmo nível de potencialidade do estágio anterior.

Lance o dado e:

- se sair um número par, continue nesta página e lance o dado novamente;
- se sair um número ímpar, vá para a página 3.

3. Você se transformou em uma **célula-tronco progenitora multipotente**.

Dois fatores estão presentes no meio extracelular: o **fator B**, que determina a redução da atividade mitótica, e o **IL-3**, que é um fator de crescimento celular. Para saber a qual dos fatores você é capaz de responder, lance o dado e:

- se sair 1 ou 2, vá para a página 2;
- se sair 3 ou 4, vá para a página 4;
- se sair 5 ou 6, vá para a página 5.

4. Você respondeu ao fator **B**, reduzindo sua atividade mitótica, e não respondeu ao fator **IL-3**. Tornou-se uma **célula-tronco linfóide multipotente**.

Dois fatores – **E** e **F** – estão presentes no meio extracelular e atuam promovendo vias de determinação distintas. Uma célula determinada torna-se mais comprometida com um destino de diferenciação, reduzindo sua potencialidade.

Para saber a qual dos fatores de determinação você é capaz de responder, lance o dado e:

- se sair 1 ou 2, você não responde aos estímulos → vá para a página 2;
- se sair 3 ou 4, vá para a página 6;
- se sair 5 ou 6, vá para a página 7.

5. Você respondeu ao fator **B**, reduzindo sua atividade mitótica, e também respondeu ao fator **IL-3**, tornando-se uma **célula-tronco mielóide multipotente**.

Dois fatores – **G** e **H** – estão presentes no meio extracelular e atuam promovendo vias de determinação distintas. Uma célula determinada torna-se mais comprometida com um destino de diferenciação, reduzindo sua potencialidade.

Para saber a qual dos fatores de determinação você é capaz de responder, lance o dado e:

- se sair 1 ou 2, você não responde aos estímulos → vá para a página 2;
- se sair 3 ou 4, vá para a página 12;
- se sair 5 ou 6, vá para a página 13.

6. Você respondeu ao fator **E**, que é um estímulo de determinação e também estimula sua ida ao timo. Você se tornou, então, uma **célula progenitora de linfócito T** e migrou para o timo.

Para saber o que vai acontecer com você chegando ao timo, vá para a página 10.

7. Você respondeu ao fator **F**, que é um estímulo de determinação. Você se tornou, então, uma **célula progenitora de linfócito B**, que permanece na medula óssea.

Para saber o que vai acontecer com você, vá para a página 8.

8. Existem fatores de diferenciação presentes na medula óssea e você respondeu a eles, tornando-se a **célula precursora de linfócitos B** ou **linfoblasto-B**.

Em seguida, você recebeu estímulos para se dividir e estímulos para diferenciação de todas as células-filhas. Para saber o que vai acontecer com você e com suas células-filhas, vá para a página 9.

9. Você respondeu a fatores de diferenciação, sofreu um processo de maturação e se tornou um **linfócito B**. Você não responde mais aos estímulos de divisão e não se multiplica mais.

Você é liberado para a corrente sanguínea.

Para saber qual a sua morfologia e função quando vai para o sangue, vá para a página 25.

10. No timo, você entrou em contato com fatores de diferenciação. Você respondeu à presença deles, tornando-se a **célula precursora de linfócitos T** ou **linfoblasto-T**.

O timo também libera um hormônio chamado **timosina**. Para saber se o que vai acontecer com você após a liberação de timosina, vá para a página 11.

11. Você apresentava receptores em sua membrana plasmática que reconhecem o hormônio timosina e, como resposta à ligação entre os receptores e as moléculas de timosina, você sofreu diferenciação tornando-se um **linfócito T**.

Para conhecer a sua morfologia e função, vá para a página 24.

12. Você respondeu ao fator **G**, que é um estímulo de determinação. Você se tornou, então, uma **célula progenitora granulocítica/monocítica** da medula óssea.

Dois fatores – **I** e **J** – estão presentes no meio extracelular e atuam promovendo vias de determinação distintas. Uma célula determinada torna-se mais comprometida com um destino de diferenciação, reduzindo sua potencialidade.

Para saber o que vai acontecer com você, lance o dado e:

- se sair 1 ou 2, você não responde aos estímulos → vá para a página 2;
- se sair 3 ou 4, vá para a página 14;
- se sair 5 ou 6, vá para a página 15.

13. Você respondeu ao fator **H**, que é um estímulo de determinação. Você se tornou, então, uma **célula progenitora megacariocítica/eritrocítica** da medula óssea.

Dois hormônios presentes no sangue atuam promovendo vias de determinação distintas na medula óssea: são os hormônios trombopoetina e eritropoetina. Uma célula determinada torna-se mais comprometida com um destino de diferenciação, reduzindo sua potencialidade.

Para saber o que vai acontecer com você, lance o dado e:

- se sair 1 ou 2, você não responde aos hormônios → vá para a página 2;
- se sair 3 ou 4, vá para a página 20;
- se sair 5 ou 6, vá para a página 21.

14. Você respondeu ao fator I e se tornou uma célula determinada: o **mieloblasto granulocítico**.

Em seguida, você recebeu estímulos para o início da diferenciação.

Para saber qual a via de diferenciação que vai seguir, lance o dado e:

- se sair 1, 2 ou 3, vá para a página 17;
- se sair 4 ou 5, vá para a página 18;
- se sair 6, vá para a página 19.

15. Você respondeu ao fator J e se tornou uma célula determinada: o **promonócito**.

Em seguida, você recebeu estímulos para se dividir e estímulos para diferenciação de todas as células-filhas.

Para saber o que vai acontecer nessa diferenciação, vá para a página 16.

16. Após duas divisões mitóticas, você aumentou de volume e se tornou uma célula diferenciada rica em lisossomos. Você agora recebe o nome de **monócito**.

Para saber como é sua morfologia e função, vá para a página 29.

17. Você se tornou um **mielócito neutrófilo**, uma célula que acumula em seu citoplasma grande quantidade de grânulos específicos e lisossomos. Você não se divide mais.

O processo de diferenciação celular continua. Você é finalmente liberado para o sangue. Para saber o resultado desse processo, vá para a página 31.

18. Você se tornou um **mielócito eosinófilo**, uma célula que acumula em seu citoplasma grande quantidade de grânulos acidófilos (que se coram quando a célula é submetida a tratamento com corantes ácidos). Você não se divide mais.

O processo de diferenciação celular continua. Você é finalmente liberado para o sangue. Para saber o resultado desse processo, vá para a página 32.

19. Você se tornou um **mielócito basófilo**, uma célula que acumula em seu citoplasma grande quantidade de grânulos de histamina. Você não se divide mais.

O processo de diferenciação celular continua. Você é finalmente liberado para o sangue. Para saber o resultado desse processo, vá para a página 33.

20. A trombopoetina é sintetizada pelo fígado, liberada na corrente sanguínea e ao passar pela medula óssea difunde para o tecido hematopoético. Você respondeu à presença do hormônio trombopoetina, pois apresentava os receptores para esse hormônio na membrana plasmática.

Como resposta a essa ligação, você se tornou uma célula **precursora de megacariócito** (ou **megacarioblasto**).

Você vai entrar em uma via de diferenciação. Para saber o que vai acontecer, vá para a página 22.

21. A eritropoetina é sintetizada pelos rins, liberada na corrente sanguínea e ao passar pela medula óssea difunde para o tecido hematopoético. Você respondeu à presença do hormônio eritropoetina, pois apresentava os receptores para esse hormônio na membrana plasmática.

Como resposta a essa ligação, você se tornou uma célula precursora de eritrócito ou **pró-eritroblasto**. Você não se divide mais, a cromatina apresenta-se condensada e no citoplasma tem início a síntese da proteína hemoglobina.

Você vai entrar em uma via de diferenciação. Para saber o que vai acontecer, vá para a página 23.

22. Você se tornou um **megacariócito**: uma célula grande, que apresenta granulações no citoplasma. Você está sintetizando proteínas que vão futuramente atuar como fatores de coagulação sangüínea.

As granulações do citoplasma começam a se desprender, gerando fragmentos de célula que são liberados no sangue. Para saber o que acontece a esses fragmentos, vá para a página 35.

23. Você se tornou um **eritroblasto**. Seu tamanho está reduzido em relação ao pró-eritroblasto e você está produzindo hemoglobina intensamente no citoplasma.

Em cerca de 24 horas, você sofre transformações intensas e passa a ser chamado de reticulócito. Nesse estágio, que dura cerca de 3 dias, o núcleo é deslocado para a periferia da célula até ser eliminado.

Para saber o resultado dessas transformações, vá para a página 34.

## LINFÓCITOS T

Do timo, os linfócitos T são liberados para a circulação sangüínea e podem migrar para diversos tecidos do corpo quando ocorre uma infecção. Após o combate à infecção, eles podem voltar ao sangue, circulando continuamente.

Os linfócitos T não sintetizam anticorpos, mas apresentam receptores na membrana plasmática que detectam antígenos específicos. Assim, um determinado linfócito T possui apenas um tipo de receptor, que reconhece um único tipo de antígeno.

Os linfócitos T podem ser classificados em subtipos de acordo com sua ação após o reconhecimento do antígeno específico: existem os citotóxicos, capazes de destruir as células que apresentam o antígeno; os auxiliares, que ativam linfócitos B; e os supressores, que inibem a liberação de anticorpos pelos linfócitos B quando necessário.

## LINFÓCITOS B

Você passou para a circulação sangüínea no estado maduro, ou seja, com anticorpos já expostos na membrana plasmática. Do sangue, você também pode ir para o sistema circulatório linfático, passando pela linfa, por linfonodos e pelo baço.

Um linfócito B produz apenas um tipo específico de anticorpo.

No sangue, moléculas de um antígeno são reconhecidas pelos anticorpos que estão na sua membrana plasmática, resultando em uma resposta.

Para descobrir que resposta é essa, vá para a página 26.

Você reconheceu a presença de seu antígeno específico no organismo. Com a ligação antígeno – anticorpo, você aumenta de volume e divide-se por mitose, por diversas vezes. Ao final do processo, formam-se numerosas células idênticas.

Para saber o que acontece em seguida, lance o dado e:

- se sair um número par, vá para a página 27;
- se sair um número ímpar, vá para a página 28.

## PLASMÓCITO

Ao final das sucessivas divisões, você faz parte de um grupo de linfócitos B que se transformam em plasmócitos.

O plasmócito é uma célula que produz anticorpos intensamente, liberando-os na corrente sangüínea. Esses anticorpos reconhecem os antígenos específicos e “chamam a atenção” de macrófagos, neutrófilos e eosinófilos, que vão para o local da infecção e eliminam as bactérias que possuem o tal antígeno.

Ao final das sucessivas divisões, você faz parte de um grupo de linfócitos B que se tornam **células B de memória**. Você não participará do combate à infecção bacteriana que está ocorrendo no organismo neste momento. Você terá vida longa no organismo, circulando pelo sangue e pela linfa, e ficará de prontidão para sintetizar rapidamente seus anticorpos específicos se o organismo entrar novamente em contato com as bactérias que possuem o antígeno.

## MONÓCITO

Os monócitos têm o núcleo oval ou em forma de ferradura. O citoplasma é rico em lisossomos, que aparecem em preparações como numerosos grânulos. As mitocôndrias também são numerosas e o complexo golgiense, muito desenvolvido, já que ali são formados os lisossomos.

Você é um monócito que acabou de ser liberado da medula óssea para o sangue. Para saber o seu destino, lance o dado e:

- se sair um número par, vá para página 30;
- se sair um número ímpar, significa que você circulará pelo sangue por 2 horas. Lance novamente o dado. Você pode circular pelo sangue por até 8 horas.

Obs.: se você permanecer circulando no sangue por mais de 8 horas, vá direto para a página 30.

## MACRÓFAGO

Os monócitos são células precursoras de macrófagos. Quando os monócitos saem dos vasos sanguíneos e se dirigem aos tecidos, completam sua maturação, tornando-se macrófagos. Nessa maturação, a célula aumenta de volume e torna-se ainda mais rica em lisossomos.

Os macrófagos apresentam núcleo grande e em forma de ferradura. Eles participam do mecanismo de defesa do organismo por fagocitose. Podem ficar entre as células de um tecido durante meses, e são ativados na presença de células ou partículas estranhas ao organismo. Nessas situações, emitem pseudópodes e fagocitam as partículas estranhas, ao mesmo tempo em que liberam substâncias que desencadeiam uma resposta inflamatória. Com a resposta inflamatória, mais macrófagos são atraídos para o local infectado.

## NEUTRÓFILO

Os neutrófilos são células maduras (diferenciadas) também conhecidas como leucócitos polimorfonucleares, porque a forma do núcleo pode variar, apresentando de dois a cinco lóbulos. No citoplasma, os neutrófilos apresentam grande quantidade de lisossomos e de grânulos específicos.

Os neutrófilos fazem parte do sistema de defesa do organismo contra invasão de microrganismos. Enquanto estão circulando no sangue, são esféricos, mas em contato com um substrato sólido emitem pseudópodes e podem fagocitar os invasores.

Após a fagocitose, ocorre a digestão dos invasores pelas enzimas lisossômicas. No entanto, em uma infecção nem todas as bactérias são mortas e algumas podem atacar os neutrófilos, “escapando” da ação fagocitária dos neutrófilos. Nessas situações, forma-se um líquido amarelado que contém bactérias, neutrófilos mortos e líquido extracelular: o pus.

## **EOSINÓFILOS**

Os eosinófilos são células maduras (diferenciadas) que constituem cerca de 5% do total de leucócitos. Possuem núcleo com dois lóbulos e citoplasma cheio de grânulos ovais acidófilos, além de grande quantidade de lisossomos.

Os eosinófilos fagocitam e digerem complexos de antígenos-anticorpos, principalmente aqueles formados em processos de alergia. O número de eosinófilos no sangue aumenta durante reações alérgicas e em infecções por vermes parasitas, como o esquistossomo.

## **BASÓFILOS**

Os basófilos são células maduras (diferenciadas) que se caracterizam por um núcleo volumoso e de forma irregular. O citoplasma é rico em grânulos maiores do que os dos outros granulócitos. Esses grânulos contêm heparina e histamina, uma substância que atrai eosinófilos e neutrófilos. Quando ocorre uma infecção, a presença de determinados anticorpos na circulação sanguínea faz com que os basófilos liberem o conteúdo dos grânulos. A consequência é a migração de eosinófilos e neutrófilos para o local, o que intensifica o combate aos causadores da infecção.

Os basófilos constituem menos de 1% dos leucócitos do sangue.

## HEMÁCIAS OU ERITRÓCITOS OU GLÓBULOS VERMELHOS

Assim que os reticulócitos são liberados na corrente sangüínea, passam a ser chamados de eritrócitos, ou glóbulos vermelhos.

Os eritrócitos são células anucleadas com formato de disco bicôncavo, com cerca de 7 $\mu$ m de diâmetro. O citoplasma acumula moléculas de hemoglobina e possui pequena quantidade de ribossomos e mitocôndrias. Sua função é o transporte de oxigênio e, em menor proporção, de gás carbônico.

## PLAQUETAS

As plaquetas correspondem a fragmentos de citoplasma do megacariócito. Elas são fundamentais para o processo de coagulação sangüínea.

A coagulação sangüínea bloqueia lesões em vasos, impedindo a ocorrência de hemorragias. Sob estímulo das células lesadas, as plaquetas se agregam auxiliando na formação do coágulo. Além disso, as plaquetas liberam fatores de coagulação que participam de uma cascata de reações junto com outros fatores presentes no plasma sangüíneo. Ao final desse processo, forma-se a proteína fibrina. As moléculas de fibrina se agrupam formando uma rede que aprisiona hemácias, glóbulos brancos e plaquetas, formando assim o coágulo. O coágulo pára o fluxo de sangue na região lesada do vaso.

