

Atlas de Histología Vegetal y Animal

Tipos celulares
FIBROBLASTO

Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.

Facultad de Biología. Universidad de Vigo

(Versión: Abril 2023)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>.

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo
la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA
(Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar
sin restricción siempre que no se use para fines comerciales,
que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre
a los autores)

La edición de este documento se ha realizado con el software \LaTeX
(<http://www.latex-project.org/>), usando Texstudio
(www.texstudio.org/) como editor.

Contenidos

1 Fibroblasto

1

1 Fibroblasto

El fibroblasto es el tipo celular característico y más abundante del tejido conectivo propiamente dicho y su función principal es la síntesis y mantenimiento de la matriz extracelular de dicho tipo de tejido. Aunque en términos generales el sufijo "blasto" se usa para referirse a una célula madre o indiferenciada que origina la célula madura, que lleva el sufijo "cito", en este caso, sin embargo, se utiliza para indicar el estado metabólico y capacidad proliferativa de la célula. Así, fibroblasto y fibrocito son dos estados diferentes del mismo tipo celular. Siendo el fibroblasto el estado activo y el fibrocito el estado menos activo. Muchos autores hablan de una célula activa joven sintetizadora y proliferante como el fibroblasto y el término fibrocito lo reservan para una célula no secretora y vieja en cuanto a su función sintetizadora de la matriz. La tendencia general, sin embargo, es hablar de fibroblasto para referirse a ambas formas.

El fibroblasto es actualmente una de las células estrella en la investigación de regeneración de tejidos y se usa desde hace tiempo en numerosos experimentos *in vitro*. En 2006 se consiguió que fibroblastos de embriones y adultos de ratón adquirieran propiedades similares a las células madre embrionarias. Para ello se modificó la expresión de 4 genes mediante retrovirus que codificaban para cuatro factores de transcripción. Estas nuevas células se denominaron células madre pluripotentes inducidas o iPSC ("induced pluripotent stem cells"). En 2007 se obtuvieron iPSC a partir de fibroblastos humanos. Esto ha abierto un nuevo campo de investigación que explora nuevas vías en la regeneración tisular sin la necesidad del uso de embriones.

1. Morfología

Los fibroblastos son muy variables en forma y tamaño dependiendo del órgano donde se encuentren y de su estado de actividad. En general, son células fusiformes (Figuras 1 y 2) o estrelladas con prolongaciones citoplasmáticas que pueden ser relativamente cortas y anchas, o bien largas, delgadas y muy ramificadas. En este último caso, los fibroblastos pueden estar en contacto unos con otros por uniones tipo nexo o por contactos físicos simples. También inter-

actúan con el resto de células que hay en el tejido conectivo, como neuronas, células musculares, células endoteliales, leucocitos, y otras, mediante contactos físicos directos, utilizando a la matriz extracelular como intermediaria o mediante la secreción de sustancias.

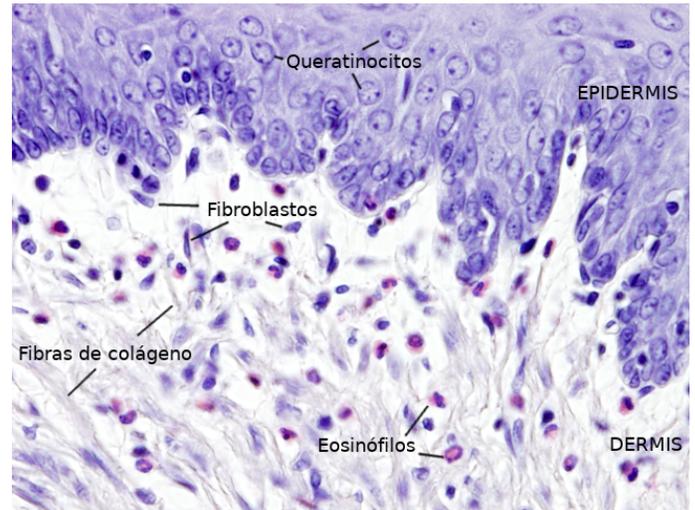


Figura 1: Fibroblastos en la dermis. En la dermis hay muchos otros tipos celulares difícilmente identificables con tinciones generales como ésta.

Se identifican a microscopía óptica por su núcleo extremadamente ovoide y por un citoplasma poco abundante. La presencia de un prominente nucléolo en el fibroblasto en contraste con su ausencia en el fibrocito podría marcar las diferencias entre los dos estados metabólicos. Con el microscopio electrónico de transmisión (Figuras 3 y 4) los fibroblastos aparecen como células delgadas con poco desarrollo de los orgánulos celulares. Los fibroblastos activos son de mayor tamaño, con mayor cantidad de citoplasma y un gran desarrollo de los orgánulos relacionados con la síntesis de los componentes de la matriz extracelular: ribosomas, complejo de Golgi y retículo endoplasmático.

Presentan un citoesqueleto muy diferenciado, la actina y la actinina se concentran en la periferia celular donde también se observa miosina. La actinina permite que la actina se ancle a la membrana plasmática mediante su unión con proteínas transmembrana del tipo de integrinas. Las integrinas en su porción extracelular permiten la conexión de es-

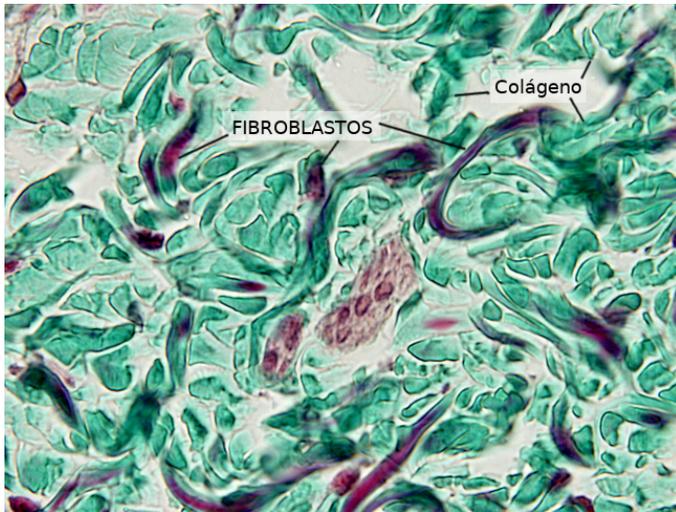


Figura 2: Fibroblastos en la dermis. Esta imagen pertenece a un tejido conectivo denso irregular donde los fibroblastos se encuentran entre paquetes de fibras de colágeno (ver imagen de microscopía electrónica más abajo).

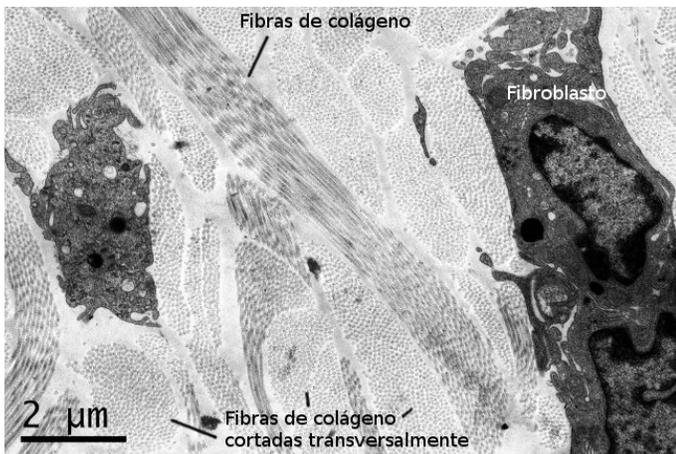


Figura 3: Fibroblastos en la dermis a microscopía electrónica de transmisión.

tas células con colágeno o con proteínas de adhesión, como las fibronectinas, de la matriz extracelular. Es una unión débil que se forma y deshace con facilidad. Todos estos elementos estructurales hacen que el fibroblasto pueda moverse a través de la matriz extracelular con una velocidad de $1 \mu\text{m}/\text{min}$.

2. Funciones

Los fibroblastos desempeñan multitud de funciones. La primera y más conocida es la capacidad de sintetizar y mantener todos los componentes de la ma-

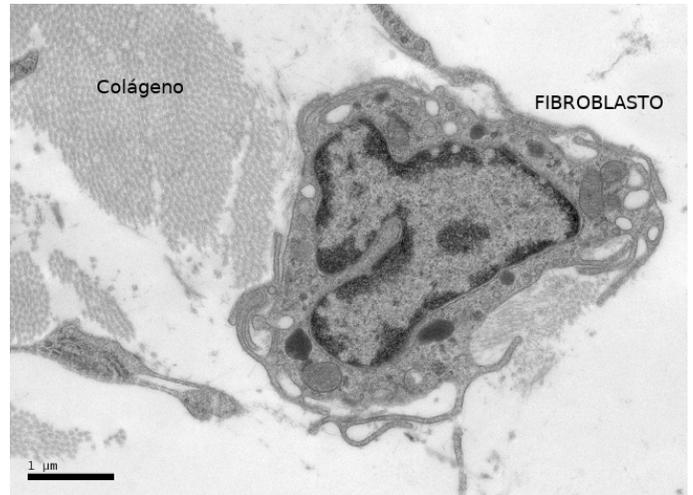


Figura 4: Fibroblastos en la dermis a microscopía electrónica de transmisión.

triz extracelular, tanto fibras de colágeno, reticulares y elásticas, como la sustancia fundamental: glicosaminoglicanos, proteoglicanos y glicoproteínas. Por ejemplo, en adultos contribuyen al mantenimiento de la homeostasis de la piel. Parece haber subpoblaciones de fibroblastos en una misma localización tisular que realizan funciones distintas. Otra función característica está relacionada con la organización estructural del tejido al que pertenece. Por ejemplo, los fibroblastos dirigen la formación de la epidermis durante el desarrollo embrionario. Derivada de su gran capacidad de síntesis y mantenimiento de la matriz extracelular interviene activamente en la cicatrización de heridas. Se acumulan en los extremos de las heridas y secretan matriz capaz de reparar el tejido y formar cicatrices. También se ha reportado que intervienen en las primeras fases de la respuesta inmune.

Esa misma versatilidad hace al fibroblasto una célula fácilmente manipulable en el laboratorio y, por tanto, muy útil en investigación. El cultivo de fibroblastos es muy usado en la industria cosmética. Las arrugas de la piel aparecen por pérdida de matriz extracelular en la dermis. Tanto colágeno, elastina como proteoglicanos se sintetizan con mayor lentitud a medida que se envejece. La industria cosmética usa el cultivo de fibroblastos para la obtención de esas moléculas que pueden ser inyectadas en la piel. La última novedad es rellenar arrugas inyectando

fibroblastos directamente. En este último caso el tratamiento consiste en tomarnos una muestra de piel mediante una biopsia cutánea, de la zona de detrás de la oreja, para después extraer los fibroblastos en el laboratorio, cultivarlos e inyectarlos posteriormente en las zonas donde se necesite rellenar.

3. Origen, distribución y diversidad

La diversidad morfológica de los fibroblastos viene determinada por su origen embrionario y por el ambiente donde se desenvuelven. Los fibroblastos se identifican molecularmente por expresar marcadores de células mesenquimáticas como vimentina y colágeno tipo I, y porque carecen de marcadores típicos de otros linajes. Durante el desarrollo embrionario se pueden generarse a partir del ectodermo (crestas neurales) y del mesodermo. Pero incluso los fibroblastos de una población con un mismo origen embrionario son diferentes.

Dermis

Quizá, las poblaciones de fibroblastos más conocidas son las que se encuentra en la dermis de la piel. El patrón de expresión génica de los fibroblastos de la dermis de diferentes localizaciones del cuerpo es diferente. Estos perfiles de expresión génica parecen heredados de sus orígenes embrionarios, en parte influidos por los genes *Hox* como genes que proporcionan información posicional. Los genes expresados en los fibroblastos están relacionados con el crecimiento, diferenciación, migración celular, producción de matriz extracelular y metabolismo lipídico.

Se pueden distinguir dos tipos de heterogeneidades poblacionales de los fibroblastos en la dermis. a) Una depende de la posición que ocupan en el cuerpo: rostral o caudal y ventral o dorsal. La posición que ocupan los fibroblastos en el cuerpo es importante, es una información espacial importante para su función. Se les atribuye la inducción de los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas o las plumas en las aves, estructuras de la piel que tienen una distribución desigual según la zona del cuerpo. Los fibroblastos de diferentes localizaciones tienen orígenes embrionarios diferentes: así los fibroblastos de la dermis de la cara vienen de las crestas neurales (ectodermo), los de la piel dorsal del mesodermo somático, y los

de la piel ventral del mesodermo lateral. Aparte de su origen, su posición final en el cuerpo condiciona su funcionamiento, y también la regionalización de la dermis, además de la propia morfología de los fibroblastos. Por ejemplo, parece que la distribución de folículos pilosos y glándulas sudoríparas regionalmente depende en parte de los fibroblastos dérmicos. b) La otra heterogeneidad es a nivel local (Figura 5). La dermis tiene una región papilar, próxima a la epidermis, una región reticular más profunda, y una región más interna que es la hipodermis. Los fibroblastos papilares y reticulares son diferentes fisiológicamente y sobre todo se diferencian por el tipo de matriz extracelular y señales moleculares que producen. En la dermis papilar hay fibras de colágeno más finas y dispersas, más colágeno tipo I y III, y más decorina que en la dermis reticular. Los fibroblastos papilares parecen verse más afectados por la edad que los reticulares. Además, existen los fibroblastos asociados a los folículos, que a su vez se pueden dividir en dos subpoblaciones: los de la papila dérmica que se encuentran en el interior del folículo piloso y contribuyen al tamaño del bulbo, longitud y diámetro del pelo, y los que rodean la membrana basal del epitelio del folículo.

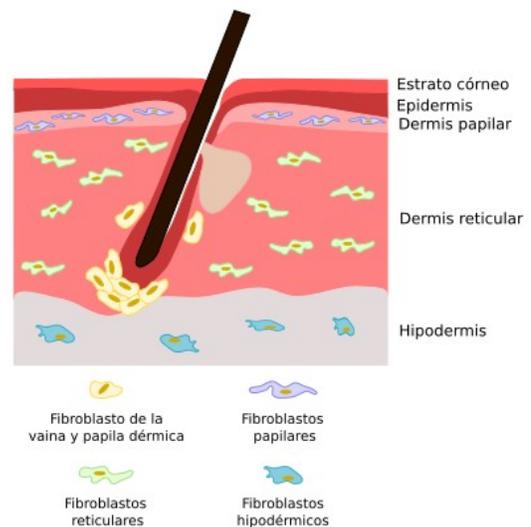


Figura 5: Poblaciones de fibroblastos distribuidos en las diferentes capas de la piel. (Modificado de Driskell y Fiona, 2013).

Corazón

Los fibroblastos son esenciales para el funcionamiento del corazón, su eliminación en animales de experimentación lleva a fallos cardiacos. Aparte de formar la matriz extracelular, el esqueleto del corazón que define las propiedades de los ventrículos, aurículas y troncos pulmonares y aórticos, y la separación física de éstos con los septos, participan en la transmisión eléctrica y en la homeostasis de los cardiomiocitos. También forman el tejido fibroso que separa las aurículas de los ventrículos, aislando ambas partes eléctricamente. Los fibroblastos pueden representar en torno al 20 % de las células del corazón, aunque la mayor parte del volumen lo ocupan los cardiomiocitos porque son células mucho más grandes. Se encuentran en todos los compartimentos del corazón, incluyendo las paredes musculares, los septos y las válvulas.

Los fibroblastos del corazón proceden del miocardio y del epicardio embrionarios por delaminación. En la zona de salida de la sangre del corazón, sin embargo, proceden de las crestas neurales. Por tanto, hay poblaciones distintas de fibroblastos en el corazón. Cuando se analiza el patrón genético de poblaciones de fibroblastos de las paredes del ventrículo y de las aurículas se comprueba que tienen distinto patrón de expresión de genes. Esto puede ser indicativo que los fibroblastos se adaptan al ambiente donde se encuentran donde realizan funciones ligeramente distintas o con distinta intensidad.

Cuando se produce un daño en el corazón hay una sobreproducción de fibroblastos, los cuales proceden de líneas celulares ya presentes en las paredes del corazón y que derivaron sobre todo del epicardio embrionario. La reparación de daños en el tejido cardiaco se lleva a cabo por los fibroblastos que sintetizan matriz extracelular y sellan la región de la pared dañada. El corazón humano, al contrario que el de otros vertebrados como los peces, tiene muy poca capacidad de reparación. Se dice que una mayor especialización resulta en una menor capacidad de regeneración.

Bibliografía

- Driskell FF, Fiona MW. 2015. Understanding fibroblast heterogeneity in the skin. *Trends in cell biology*. 25: 2. doi 10.1016/j.tcb.2014.10.001
- Furtado MB, Costa MW, Rosenthal NA. 2016. The cardiac fibroblast: Origin, identity and role in homeostasis and disease. *Differentiation*. 92: 93-101.
- LeBleu VS, Neilson EG. 2020. Origin and functional heterogeneity of fibroblasts. *The FASEB journal*. 34: 3519-3536.
- Sriram G, Bigliardi PL, Bigliardi-Qi M. 2015. Fibroblast heterogeneity and its implications for engineering organotypic skin models in vitro. *European journal of cell biology*. 94: 483-512.