

Fundamentos de hematología: estructura y función de los elementos sanguíneos



Hematopoyesis prenatal y posnatal

Capítulo 1

Julia Reyes Realí

HEMATOPOYESIS PRENATAL

Se conoce como hematopoyesis al proceso mediante el cual se generan los componentes celulares de la sangre, e involucra la proliferación, diferenciación y maduración celular.¹

El sistema hematopoyético es un tejido que participa en el transporte de oxígeno y nutrientes, en la función inmune, la hemostasia y la cicatrización de heridas, y en humanos genera 500 mil millones de células cada día.²

La hematopoyesis consta de dos etapas: una prenatal y otra posnatal; la primera sigue un patrón secuencial en la que participan el saco vitelino, la región aorta-gónada-mesonefros (AGM) y el hígado fetal, mientras que la hematopoyesis posnatal ocurre en la médula ósea.^{1,3} (figuras 1-1 y 1-2).

SACO VITELINO

Las primeras células sanguíneas se originan en el saco vitelino a partir del mesodermo entre las

semanas 3 a 6 de la gestación en el humano.⁴ Este tejido genera las primeras células sanguíneas del embrión en estructuras llamadas islotes sanguíneos, donde las células centrales se diferencian en linajes eritroides y mieloides; mientras que las células periféricas se transforman en células endoteliales^{1,5} (figura 1-3). Los islotes sanguíneos se fusionan para formar la red vascular del saco vitelino; tanto las células endoteliales como las hematopoyéticas comparten un progenitor común llamado hemangioblasto. Al inicio, los islotes sanguíneos contienen eritrocitos de linaje primitivo observados a partir del día 18 de la gestación y difieren de su contraparte adulta.¹ En los mamíferos, los eritrocitos primitivos son las únicas células que retienen su núcleo cuando entran en la circulación y conservan la capacidad proliferativa; se pueden observar figuras mitóticas en la sangre circulante de los embriones.⁵⁻⁷

Los eritrocitos producidos en el saco vitelino son más grandes y contienen seis veces más hemoglobina, como lo muestran estudios en modelos

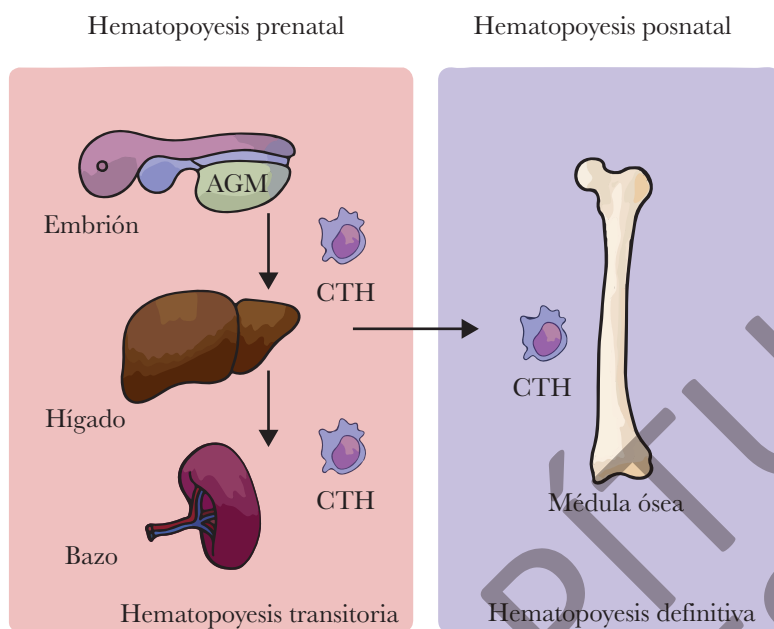


Figura 1-1. Sitios hematopoyéticos durante el desarrollo intra- y extrauterino.

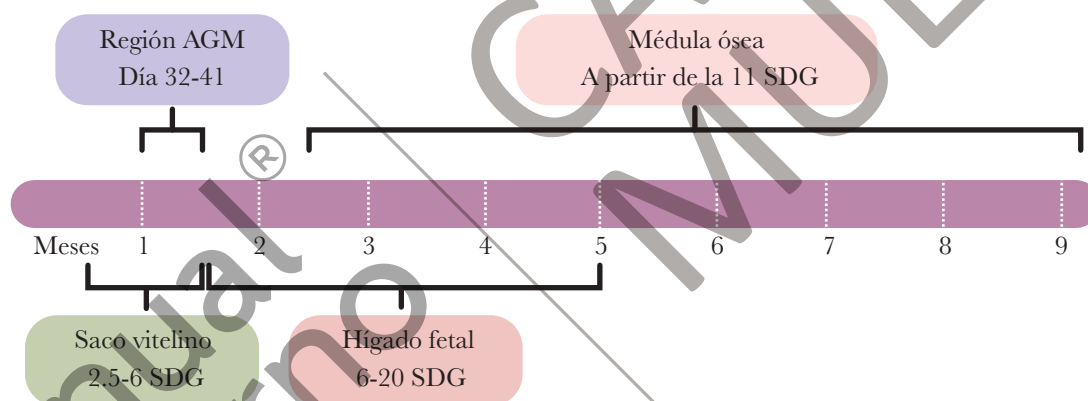


Figura 1-2. Sitios hematopoyéticos y periodos de contribución. AGM, aorta-gónada-mesonefros; SDG, semanas de gestación.

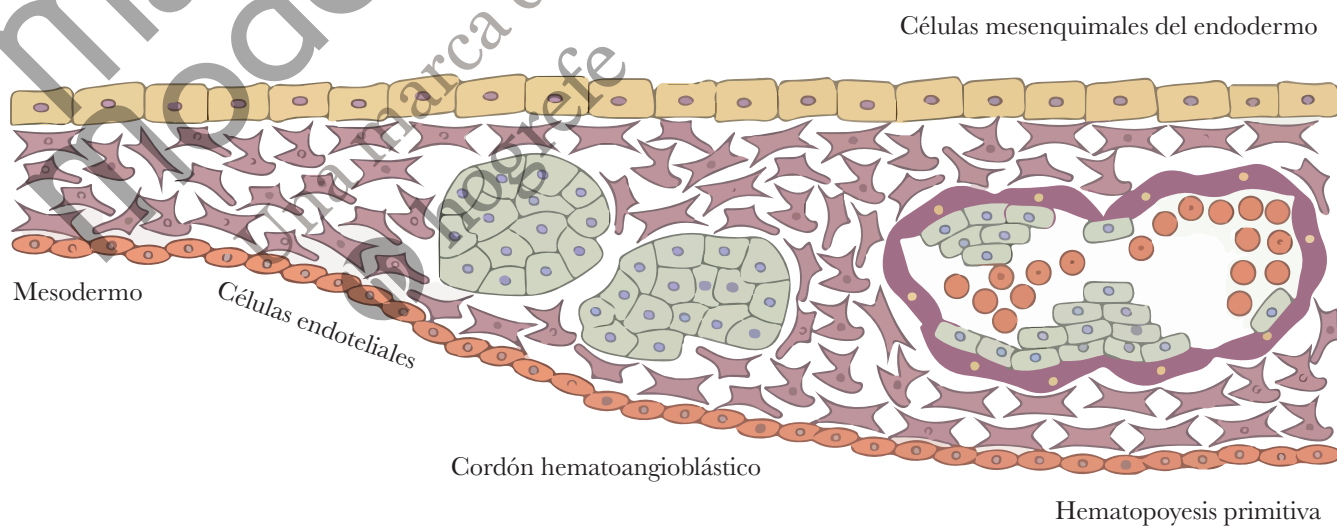


Figura 1-3. Formación de islotes sanguíneos.

murinos; dependen de manera diferente de la señalización de factores de crecimiento con respecto a los eritrocitos producidos en la etapa adulta y expresan diferentes combinaciones de globinas embrionarias (ϵ , γ y ζ) que forman distintos tetrámeros de hemoglobina distinguibles en el ser humano ($\zeta_2\epsilon_2$ (Gower I), $\alpha_2\epsilon_2$ (Gower II), $\zeta_2\gamma_2$ (Portland I) y $\zeta_2\beta_2$ (Portland II))^{6,7} (cuadro 1-1).

El saco vitelino produce eritrocitos primitivos que proporcionan al embrión el primer transportador de oxígeno y son, por lo tanto, esenciales para la viabilidad del embrión.

Experimentos en varios modelos animales han sugerido que la generación hematopoyética del saco vitelino es independiente de la generación intraembrionaria y que no hay evidencia concluyente de su contribución a la hematopoyesis adulta.^{1,8}

En resumen, el saco vitelino produce una hematopoyesis temprana y transitoria, con progenitores limitados que se diferencian hacia linajes eritroide-mieloide.⁹

REGIÓN AGM

La aorta-gónada-mesonefros (AGM) es una región compleja en el embrión que comprende, como su nombre lo indica, la aorta dorsal y el primordio de las gónadas y el mesonefros.⁸

A diferencia de la hematopoyesis temprana del saco vitelino, que produce en particular eritrocitos primitivos, la región AGM es el sitio en el que se generan las primeras células troncales hematopoyéticas (CTH) capaces de generar todas las líneas sanguíneas, incluyendo linaje linfóide. Las primeras CTH aparecen en la región AGM en humanos alrededor del día 27 del desarrollo, adheridas al endotelio ventral de la aorta dorsal, y forman grandes cúmulos celulares visibles entre los días 27 a 42 después de lo cual desaparecen del sitio.

La región AGM es la única fuente temprana de CTH multipotentes necesarias para establecer la hematopoyesis del hígado fetal en el que proliferan de manera amplia, la colonización posterior del timo y, por último, en la médula ósea (MO), donde se establecen y mantienen la capacidad regenerativa de las células sanguíneas por toda la vida.⁹

Está bien establecido que las CTH tienen un alto potencial de renovación, Ivanovs *et al.*, en 2020,¹⁰ demostraron que una sola CTH humana de la región AGM es capaz de generar entre 600 y 1 600 células CTH hijas y que este potencial puede disminuir cuando colonizan el hígado fetal.¹⁰

HÍGADO FETAL

El hígado es un órgano hematopoyético importante durante el desarrollo intrauterino en humanos. Su actividad hematopoyética inicia después del día 23 de la gestación en humana.³ El hígado es colonizado por CTH y células progenitoras hematopoyéticas provenientes de la región AGM; estas células se diferencian de forma gradual y una vez maduras ingresan al sistema circulatorio a través de las sinusoides hepáticas.^{8,11}

Cuando la eritropoyesis comienza en el hígado fetal hay un cambio inmediato a las globinas fetales (γ) y adultas (β). Los tetrámeros de hemoglobina que contienen cadenas de globina α y γ ($\alpha_2\gamma_2$) se conocen como hemoglobina fetal (HbF) en humanos (cuadro 1-1). La HbF permite al feto en desarrollo extraer oxígeno de manera más eficiente de la sangre materna. Los eritrocitos definitivos de los mamíferos expulsan su

Cuadro 1-1. Tipos de hemoglobina producidos durante el desarrollo prenatal y posnatal

Hemoglobina	Fórmula	Sitio de producción
Gower I	$\zeta_2\epsilon_2$	Saco vitelino
Gower II	$\alpha_2\epsilon_2$	Saco vitelino
Portland I	$\zeta_2\gamma_2$	Saco vitelino
Portland II	$\zeta_2\beta_2$	Saco vitelino
Fetal	$\alpha_2\gamma_2$	Hígado fetal
Hb A	$\alpha_2\beta_2$	Médula ósea
Hb A 2	$\alpha_2\delta_2$	Médula ósea

núcleo antes de entrar en la circulación y son más pequeños en tamaño que los eritrocitos primitivos producidos en el saco vitelino. Estos eritrocitos enucleados es probable que alcancen la diferenciación terminal en el hígado fetal por la exposición a la eritropoyetina.⁷

La morfología de la hematopoyesis hepática se ha estudiado en humanos a lo largo de los años y ha conducido a la caracterización de todos los tipos celulares que componen este proceso.

Varios estudios en modelos murinos y en humanos han descrito cuatro etapas de la hematopoyesis hepática. En la etapa I, que abarca de la 0 a las 9 semanas de gestación, el hígado está formado por hepatoblastos y aún no son visibles focos hematopoyéticos; en los sinusoides se observan eritrocitos nucleados provenientes del saco vitelino, y se identifican CTH en los sinusoides y entre los cordones de hepatoblastos. En la etapa II, de la semana 10 a la 12 de gestación, se observa una ocupación hematopoyética del 20 al 30% del parénquima hepático; aparecen focos hematopoyéticos pequeños e irregulares situados en particular en el espacio de Disse entre sinusoides y hepatoblastos con predominio de precursores eritroides. La etapa III, de la semana 13 a la 22 de gestación, se caracteriza por presentar la máxima actividad hematopoyética, equivalente a la fase central de expansión masiva de CTH y precursores hematopoyéticos; se identifica una mayor ocupación hematopoyética, siendo mayor al 70% del parénquima; además de eritrocitos, se identifican granulocitos y megacariocitos aislados. En la etapa IV, de la semana 23 a la 39 de gestación, se observa una ocupación hematopoyética menor al 30% del parénquima, persisten células eritroides y mieloides, con aumento relativo de granulocitos; en esta etapa da indicio la regresión y marca el proceso mediante el cual el hígado deja de ser el órgano hematopoyético principal para dar paso a la médula ósea como sitio hematopoyético definitivo.^{12,13}

BAZO FETAL

El bazo aparece entre la quinta y sexta semana de gestación, y tiene su origen a partir del meso-dermo

esplénico. En la etapa fetal funciona como un órgano hematopoyético transitorio, posterior al hígado y previo al establecimiento de la hematopoyesis definitiva en la MO. La actividad hematopoyética esplénica se limita al segundo trimestre de la gestación en humanos.^{8,14} Las CTH que llegan al bazo provienen de la región AGM y de las que de forma previa colonizan y se expanden en el hígado fetal. El microambiente esplénico en la etapa fetal no permite la expansión de CTH, limitándose a procesos de diferenciación y maduración de linfocitos B, células mieloides y eritrocitos, en mucha menor proporción que el hígado fetal. La hematopoyesis esplénica es temporal y se extingue cuando la médula ósea madura.¹

MÉDULA ÓSEA

La hematopoyesis en la médula ósea inicia durante la semana 11 del desarrollo; es el último tejido hematopoyético que se desarrolla durante la ontogenia, esto es, cuando la hematopoyesis se extingue en el saco vitelino y está transitoriamente activa en el hígado fetal. Las primeras células sanguíneas que se desarrollan dentro de la médula ósea fetal en el medio de los senos vasculares son células progenitoras mieloides y eritroides que establecen una primera línea de hematopoyesis en rápido desarrollo para la adquisición acelerada de células sanguíneas mieloeitroides vitales. Las CTH, así como su entorno estromal de apoyo, se asientan más tarde para mantener la hematopoyesis a largo plazo.³

Las principales estructuras que organizan de forma espacial la médula ósea son el hueso, la vasculatura y una red de células estromales reticulares. El hueso encierra por completo la médula ósea, define sus límites y proyecta trabéculas que penetran en el parénquima de la médula ósea. La hematopoyesis ocurre en los espacios entre los vasos, el hueso y las células reticulares. Existen otros tipos de células estromales (no hematopoyéticas) presentes en la médula ósea, incluidos los nervios simpáticos, adipocitos, osteoblastos, osteocitos, precursores

osteoblásticos y diversos tipos de fibroblastos. Estas células y estructuras, en asociación con diferentes tipos de células hematopoyéticas,

cooperan para proporcionar microambientes distintos que regulan y organizan de modo regional la hematopoyesis en la médula ósea.¹⁵

Puntos clave:

- **Principales órganos de la hematopoyesis prenatal:** la hematopoyesis intrauterina ocurre de forma secuencial: inicia en el saco vitelino; continúa en la región AGM (aorta-gónada-mesonefros); se establece sobre todo en el hígado fetal; participa de manera transitoria el bazo fetal, y al final se establece en la médula ósea.
- **Importancia del hígado fetal:** es el principal órgano hematopoyético durante la mayor parte de la vida intrauterina; produce eritrocitos, granulocitos y megacariocitos.
- **Establecimiento en la médula ósea:** durante el último trimestre de la vida fetal, la médula ósea adopta de manera progresiva la función hematopoyética hasta asumir el papel definitivo en la etapa posnatal.

HEMATOPOYESIS POSNATAL

Después del nacimiento, la producción de todas las células de la sangre está a cargo de la MO, donde la hematopoyesis se describe mediante un modelo jerárquico o en cascada propuesto por Maximow en 1909, y que inicia con la CTH y progresa a través de varios estadios hasta llegar a las células maduras.^{2,16}

A continuación se describen las principales características de las células que forman los diferentes compartimentos (CTH pluripotentes, progenitores multipotentes, precursores comprometidos y células maduras) en la jerarquía hematopoyética, según el modelo clásico de la hematopoyesis (figura 1-4).

CÉLULAS TRONCALES HEMATOPOYÉTICAS

Las células troncales hematopoyéticas son células primitivas que residen en la MO y representan el 0.005% del total de células en este tejido. Se caracterizan por su capacidad de autorrenovación; en este proceso, una o ambas células hijas conser-

van las mismas características y potencial de la célula original y permiten mantener un nivel constante de dichas células a lo largo de toda la vida. Otra característica funcional importante es su capacidad de diferenciación, que permite producir células progenitoras hematopoyéticas (CPH) que se diferencian hacia todos los elementos formes de la sangre. La mayoría de las CTH en MO de animales adultos están en la etapa G0 del ciclo celular y eventualmente entrarán en G1.^{1,2,17,18}

Las CTH y CPH pueden ser identificadas y cuantificadas mediante ensayos *in vivo*, en los que se evalúa su capacidad para repoblar el sistema hematopoyético de ratones inmunodeficientes; también se han identificado mediante técnicas inmunofenotípicas que detectan marcadores específicos en la membrana celular. El marcador más utilizado para la identificación y aislamiento de CPH y CTH humanas es la sialomucina CD34; en las CTH también se expresan los antígenos CD90, CD117 y CD133. De acuerdo con su inmadurez, las CTH no expresan CD38, CD45Ra, CD71, HLA-DR ni ningún antígeno específico del linaje (células Lin-).^{18,19}

Estudios recientes han demostrado que una subpoblación de CTH no expresa el antígeno CD34

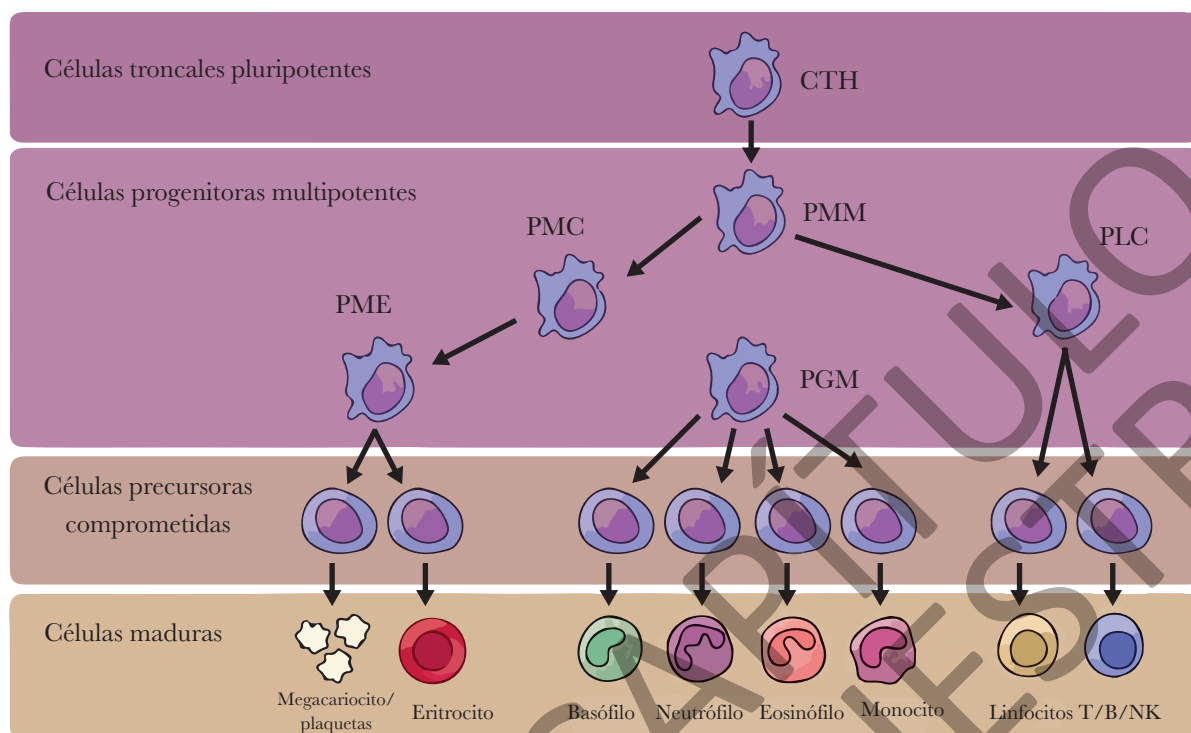


Figura 1-4. Modelo clásico de la jerarquía hematopoyética.

(CD34-) y se ha planteado la hipótesis de que las CTH CD34- Lin- son las células sanguíneas más primitivas identificadas hasta la fecha en la MO.^{19,20}

Se ha observado que las CTH son una población de células muy heterogénea y que no puede definirse solo por la agrupación de marcadores de superficie, por lo que de manera reciente se emplean nuevas metodologías para el rastreo de linajes por secuenciación de RNA de células individuales.²¹

NICHO DE LAS CTH

En la década de 1970, Raymond Schofield teorizó la existencia de un nicho especializado para las CTH y lo definió como la unidad anatómica dentro de los tejidos hematopoyéticos en la que las CTH se preservan y regulan. En la actualidad se plantea que la residencia de las CTH en estos sitios les otorga acceso a señales moleculares y celulares que son indispensables para la preservación de las propiedades de las CTH (autorrenovación y diferenciación).^{22,23}

Las células osteoblásticas fueron la primera población celular en ser descrita como el nicho

de las CTH en la MO. Sin embargo, estudios en los que los osteoblastos fueron eliminados de modo condicional por toxina diftérica mostraron un agotamiento agudo de progenitores linfoides, pero no de CTH, lo cual debilita la noción de un nicho “osteoblástico”.

Mediante estudios de imagenología en modelos murinos se ha podido localizar a una población de CTH en su microambiente nativo, en el que se les observa cerca de los sinusoides, en lugar de estar confinadas al endostio; ello sugiere la existencia de un nicho vascular. Aunado a esto, también se han observado células troncales mesenquimales (CTM) perivasculares y sinusoidales en MO humana y de ratones. Las CTM tienen capacidad de renovación y pueden diferenciarse en células del tejido óseo, adiposo o cartilaginoso.

El nicho de las CTH ahora se considera como una red multicelular compleja que proporciona señales moleculares e interacciones físicas esenciales para la localización, mantenimiento y diferenciación de las CTH. En el cuadro 1-2 se muestran los principales factores que regulan a las CTH y las células que los producen. Estudios recientes han propuesto que casi todos los constituyentes celulares de la médula ósea con-

Cuadro 1-2. Células y factores que constituyen el nicho de las CTH. El color de los factores indica la actividad de las CTH afectada. CXC, quimiocina; CXCL, ligando de quimiocina; DARC, receptor de antígeno Duffy para quimiocinas; FGF1, factor de crecimiento de fibroblastos 1; gp130, glicoproteína 130; IL-10, interleucina-10; SCF, factor de célula troncal; TGFβ, factor de crecimiento transformante beta; VCAM1, molécula de adhesión celular vascular 1

Células que interaccionan con CTH		Factores de nicho		
CTM perivasculares		Angiopoyetina 1		
		VCAM1		
		Osteopontina		
		Pleiotrofina		
		CXCL12		
		CXCL12		
Células de linaje adipocítico		SCF		
Megacariocitos		CXCL4		
		FGF1		
		TGFβ		
Macrófagos		Oncostatina M		
		DARC		
		TGFB		
Osteoblastos		Osteopontina		
Células de Schwann		TGFβ		
Nervios SNS		Noradrenalina		
Células Treg		Adenosina		
		CDC39		
		IL-10		
Células endoteliales		Ligando de Notch		
		Pleiotrofina		
		Pleiotrofina		
		CXCL12		
		CXCL12		
		Gp130		
		SCF		
		VCAM1		
Indirecto	Retención	Quiescencia	Mantenimiento	Proliferación

tribuyen al nicho, muchos de los cuales actúan de manera redundante. Por otra parte, debido a que se ha planteado que el conjunto de CTH es fun-

cional y molecularmente heterogéneo, existe la posibilidad de que haya distintos nichos especializados para distintas subpoblaciones de CTH.²³

CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (CPH)

Las CPH constituyen el segundo compartimento del sistema hematopoyético y son la progenie inmediata de las CTH; representan el 0.1% del total de células de la médula ósea e incluyen células con potencial multilineaje como el progenitor mieloide común (PMc), que dan origen a neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, megacariocitos y eritrocitos y la célula progenitora linfóide común (PLc), que dan origen a linfocitos B, linfocitos T y células NK, o pueden estar restringidas a dos linajes (bipotenciales), así como a células comprometidas con linajes individuales (monopotenciales). Poseen una capacidad limitada, si la hay, para autorrenovarse, además de potenciales variables de proliferación y diferenciación. Tienen la capacidad de formar colonias hematopoyéticas en cultivos semisólidos, por lo que se les conoce como células formadoras de colonias o CFC. Las CPH, al igual

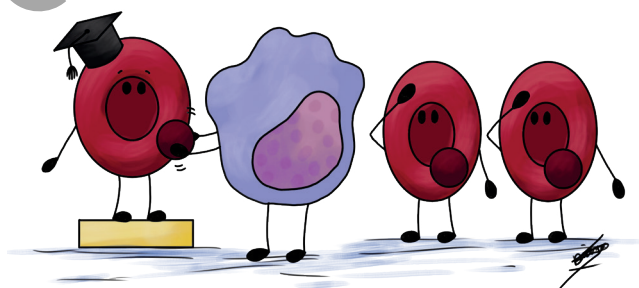
que las CTH, expresan el marcador CD34 y otros marcadores celulares, dependiendo del linaje al que vayan a dar origen.^{18,24}

CÉLULAS PRECURSORAS HEMATOPOYÉTICAS

Representan el tercer compartimento hematopoyético. Son la progenie inmediata de las CPH monopotentes y las células más abundantes en la MO: un 90% de las células que reside en la MO pertenece a este compartimento. Las células precursoras pueden ser reconocidas morfológicamente mediante tinción de frotis de MO y su posterior observación al microscopio de luz. Las células precursoras hematopoyéticas al finalizar su proceso de diferenciación dan origen a las células maduras que forman parte de la sangre periférica, tales células maduras constituyen el cuarto y último compartimento del tejido hematopoyético (figura 1-4).^{18,24,25}

Puntos clave:

- **Principal sitio de la hematopoyesis después del nacimiento:** en la vida posnatal, la hematopoyesis ocurre sobre todo en la médula ósea roja, en especial en huesos planos y epífisis proximales.
- **Células troncales hematopoyéticas (CTH):** células multipotentes con capacidad de autorrenovación y diferenciación hacia todos los linajes sanguíneos.
- **Nicho hematopoyético:** se conoce como nicho al microambiente medular, compuesto por células estromales, matriz extracelular y citocinas, que regula la supervivencia, quiescencia y diferenciación de las CTH.
- **Jerarquía celular:** las CTH dan origen a células progenitoras comprometidas, que a su vez generan células precursoras, las cuales son morfológicamente identificables en la médula ósea y con diferenciación específica de linaje.



Caso clínico

Hematopoyesis prenatal y posnatal

RESUMEN DEL CASO

Recién nacido masculino de 10 días de vida, producto de embarazo único, gesta 2, obtenido por vía abdominal, secundario a preeclampsia materna con datos de severidad a las 30 semanas de gestación. Lloro y respira al nacer, APGAR 7/9, peso 1 800 g y talla 38 cm, por lo que se indica ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, debido a prematuridad y bajo peso. Sin datos de infección ni dificultad respiratoria, con adecuada tolerancia a la vía oral y ganancia ponderal.

Durante el pase de visita matutino se observa palidez cutánea y de mucosas y distensión abdominal. A la exploración física se identifica hepatomegalia de 2 cm por debajo del reborde costal derecho y esplenomegalia de 1 cm por debajo del reborde costal izquierdo, cardiopulmonar sin alteraciones.

Se solicita biometría hemática, la cual reporta hemoglobina de 9.4 g/dL, hematócrito de 28% y reticulocitosis. El resto se encuentra dentro de parámetros esperados para la edad.

Se realiza ultrasonido abdominal, el cual confirma hepatomegalia y esplenomegalia, sin evidencia de lesiones focales (figura 1-5). Debido a los hallazgos clínicos y de laboratorio, se sospecha persistencia de hematopoyesis extramedular.

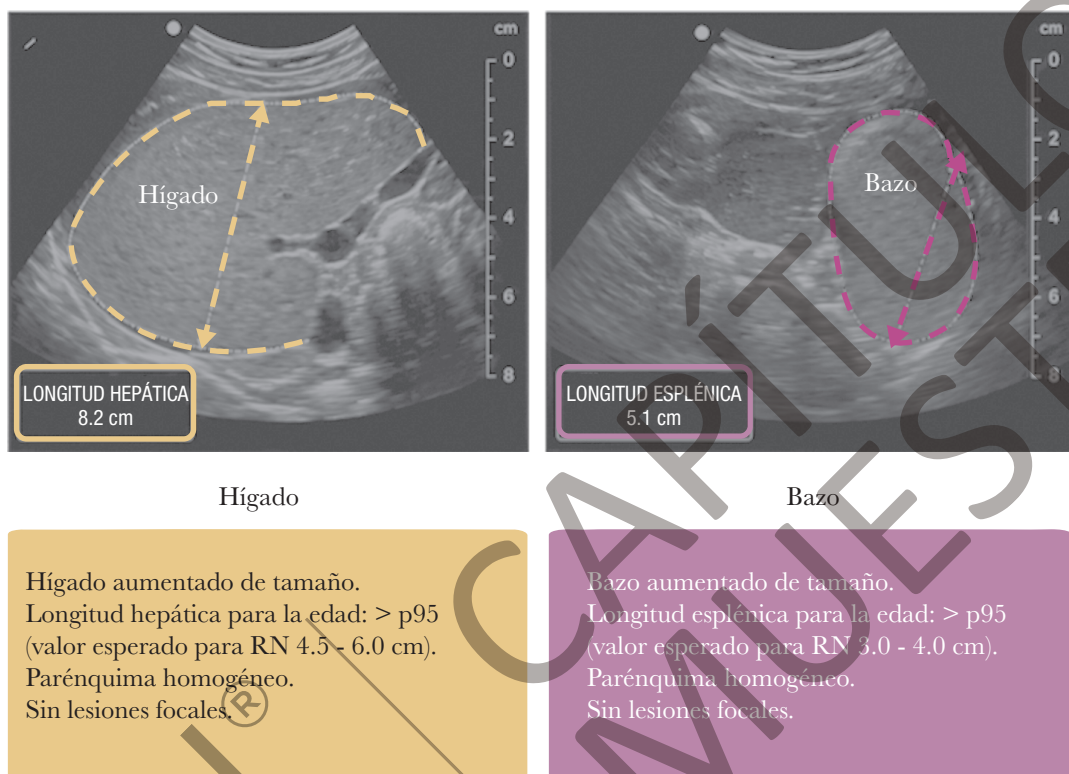


Figura 1-5. Ultrasonido abdominal del paciente.

Punto clave:

- En el periodo neonatal, la persistencia de hematopoyesis extramedular puede manifestarse con hepatomegalia, esplenomegalia y anemia con reticulocitosis. Le ecografía abdominal es útil para documentar el aumento de tamaño del hígado y descartar diagnósticos diferenciales.

CUESTIONARIO DE AUTOEVALUACIÓN

1. El primer sitio donde aparece la hematopoyesis en el desarrollo embrionario es:
 - a) Hígado fetal
 - b) Región AGM
 - c) Saco vitelino
 - d) Médula ósea
2. El principal órgano donde se lleva a cabo la hematopoyesis durante la mayor parte de la vida intrauterina es:
 - a) Bazo fetal
 - b) Saco vitelino
 - c) Médula ósea
 - d) Hígado fetal
3. La importancia de la región AGM radica en que:
 - a) Produce eritrocitos maduros en el feto
 - b) Origina células troncales hematopoyéticas definitivas
 - c) Sustituye al hígado fetal
 - d) Produce solo linfocitos
4. Después del nacimiento, la hematopoyesis ocurre sobre todo en:
 - a) Bazo
 - b) Hígado
 - c) Médula ósea
 - d) Timo
5. Una característica fundamental de las células troncales hematopoyéticas es su capacidad de:
 - a) Autorrenovarse y diferenciarse en múltiples linajes celulares
 - b) Producir solo eritrocitos
 - c) Circular de manera permanente en sangre periférica
 - d) Convertirse solo en células mieloides
6. La función principal del nicho hematopoyético es:
 - a) Destruir los eritrocitos envejecidos
 - b) Regular la proliferación y diferenciación de las CTH
 - c) Producir eritropoyetina
 - d) Activar linfocitos maduros
7. La diferencia principal de las células progenitoras hematopoyéticas con las células troncales es que:
 - a) Tienen mayor capacidad de autorrenovación
 - b) No poseen la capacidad de dividirse
 - c) Circulan en sangre periférica
 - d) Están comprometidas con un linaje específico

8. La eritropoyetina se produce de manera principal en:
- a) Riñón
 - b) Médula ósea
 - c) Hígado
 - d) Bazo
9. El principal estímulo para la producción y liberación de eritropoyetina es:
- a) Hipercapnia
 - b) Hipoxia tisular
 - c) Hipervolemia
 - d) Inflamación
10. Para que la eritropoyesis se lleve a cabo de manera adecuada son indispensables:
- a) Calcio y vitamina D
 - b) Sodio y potasio
 - c) Hierro, vitamina B12 y ácido fólico
 - d) Magnesio y fósforo

Las respuestas a los cuestionarios de autoevaluación y otros materiales de apoyo, se encuentran en el sitio de recursos digitales de la obra, vaya a la sección de preliminares de este libro para más información.

REFERENCIAS

- Cumano A, Godin I. Ontogeny of the hematopoietic system. *Ann Rev Immunol* 2007; 25(1): 745-85. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141538
- Liggett LA, Sankaran VG. Unraveling hematopoiesis through the lens of genomics. *Cell* 2020; 182(6): 1384-400. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.030
- Tavian M, Péault B. The changing cellular environments of hematopoiesis in human development in utero. *Exp Hematol* 2005; 33(9): 1062-9. doi: 10.1016/j.exphem.2005.06.025
- Palis J, Yoder MC. Yolk-Sac hematopoiesis: The first blood cells of mouse and man. *Exp Hematol* 2001 Aug; 29(8): 927-36. doi: 10.1016/s0301-472x(01)00669-5
- Pietilä I, Vainio S. The embryonic aorta-gonad-mesonephros region as a generator of haematopoietic stem cells. *APMIS* 2005; 113(11-12): 804-12. doi: 10.1111/j.1600-0463.2005.apm_368.x
- McGrath KE, Palis J. Hematopoiesis in the yolk sac: More than meets the eye. *Exp Hematol* 2005; 33(9 spec. iss.): 1021-28. doi: 10.1016/j.exphem.2005.06.012
- Dzierzak E, Philipsen S. Erythropoiesis: Development and differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3(4). doi: 10.1101/cshperspect.a011601
- Golub R, Cumano A. Embryonic hematopoiesis. *Blood Cells Mol Dis* 2013; 51(4): 226-31. doi: 10.1016/j.bcmd.2013.08.004
- Tavian M, Biasch K, Sinka L *et al.* Embryonic origin of human hematopoiesis. *Int J Dev Biol* 2010; 54(6-7): 1061-5. doi: 10.1387/ijdb.103097mt
- Ivanovs A, Rybtsov S, Anderson RA *et al.* Vast self-renewal potential of human AGM region HSCs dramatically declines in the umbilical cord blood. *Stem Cell Rep* 2020; 15(4): 811-6. doi: 10.1016/j.stemcr.2020.08.008
- Agrawal H, Mehatre SH, Khurana S. The hematopoietic stem cell expansion niche in fetal liver: Current state of the art and the way forward. *Exp Hematol Elsev Inc.* 2024; 136. doi: 10.1016/j.exphem.2024.104585
- Fanni D, Angotzi F, Lai F *et al.* Four stages of hepatic hematopoiesis in human embryos and fetuses. *J Mat-Fet Neon Med* 2018; 31(6): 701-7. doi: 10.1080/14767058.2017.1297400
- Sasaki K, Sonoda Y. Histometrical and three-dimensional analyses of liver hematopoiesis in the mouse embryo. *Arch Histol Cytol* 2000; 63(2): 137-46. doi: 10.1679/aohc.63.137
- Crosby WH. Hematopoiesis in the human spleen. *Arch Intern Med* 1983; 143(7): 1321-2.
- Lucas D. Structural organization of the bone marrow and its role in hematopoiesis. *Curr Opin Hematol* 2021; 28(1): 36-42. doi: 10.1097/MOH.0000000000000621
- Doulatov S, Notta F, Laurenti E *et al.* Hematopoiesis: A human perspective. *Cell Stem Cell* 2012; 10(2): 120-36. doi: 10.1016/j.stem.2012.01.006
- Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: An Evolving paradigm for stem cell biology. *Cell Elsev BV* 2008; 132(4): 631-44. doi: 10.1016/j.cell.2008.01.025
- Mayani H. Biological differences between neonatal and adult human hematopoietic stem/progenitor cells. *Stem Cells Dev* 2010; 19(3): 285-98. doi: 10.1089/scd.2009.0327
- Gallacher L, Murdoch B, Wu DM *et al.* Isolation and Characterization of Human CD34 Lin and CD34 Lin Hematopoietic Stem Cells Using Cell Surface Markers AC133 and CD7. *Blood* 2000 May 1; 95(9): 2813-20.
- Sonoda Y. Immunophenotype and functional characteristics of human primitive CD34-negative hematopoietic stem cells: The significance of the intra-bone marrow injection. *J Autoimmun* 2008; 30(3): 136-44. doi: 10.1016/j.jaut.2007.12.004
- Tusi BK, Wolock SL, Weinreb C *et al.* Population snapshots predict early haematopoietic and erythroid hierarchies. *Nature* 2018; 555(7694): 54-60. doi: 10.1038/nature25741
- Gomariz A, Isringhausen S, Helbling PM *et al.* Imaging and spatial analysis of hematopoietic stem cell niches. *Ann NY Acad Sci* 2020; 1466(1): 5-16. doi: 10.1111/nyas.14184
- Pinho S, Frenette PS. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20(5): 303-20. doi: 10.1038/s41580-019-0103-9
- Mayani H, Flores-Figueroa E, Pelayo R *et al.* *Hematopoyesis*; 2007. Disponible en <https://www.academia.edu/34365877/Hematopoyesis>
- Tsiftoglou AS, Vizirianakis IS, Strouboulis J. Erythropoiesis: Model systems, molecular regulators, and developmental programs. *IUBMB Life* 2009; 61(8): 800-30. doi: 10.1002/iub.226