

Hematopoyesis: 50 años de descubrimientos y aplicaciones

Héctor Mayani-Viveros*

Laboratorio de Células Troncales Hematopoyéticas, Grupo de Investigación en Hematopoyesis y Células Troncales,
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D. F., México

RESUMEN

El estudio de la hematopoyesis ha jugado un papel fundamental en el desarrollo de la hematología moderna. Por un lado, ha permitido conocer en gran detalle los principios básicos, tanto celulares como moleculares, que rigen la formación de las células sanguíneas; por otro lado, ha ayudado a entender cómo se producen las alteraciones que dan origen a diversos trastornos hematológicos; finalmente, ha permitido implementar tratamientos encaminados a combatir diversos tipos de enfermedades.

Palabras clave:

Hematopoyesis, células madre, células progenitoras hematopoyéticas

SUMMARY

The study of hematopoiesis has played a key role in the development of modern hematology. On one hand it has allowed the detailed knowledge of the basic principles, both cellular and molecular, which govern the formation of blood cells. On the other hand it has helped us to understand how alterations occur that give rise to various hematological disorders. Finally, it has allowed the implementation of treatments to combat various diseases.

Key words:

Hematopoiesis, stem cells, hematopoietic progenitor cells

Introducción

Este año, 2009, la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. (AMEH) cumple 50 años de existencia. A lo largo de este tiempo, la hematología, tanto a nivel mundial como nacional, ha logrado un desarrollo que se puede calificar como impresionante, el cual ha sido producto de intensa investigación biomédica realizada en diversos países. Hoy en día el trasplante de células hematopoyéticas (TCH), el uso de fármacos generados por diseño (como los inhibidores de cinasas de tirosina), la terapia celular basada en el uso de células troncales y la terapia génica, se han convertido en los pilares para el desarrollo de nuevos y mejores tratamientos hematológicos, presentes y futuros. De hecho, cualquier tratamiento o fármaco de empleo actual, es resultado de muchos años de investigación. Pocas veces, sin embargo, se reflexiona sobre todo el trabajo que existe detrás de cada uno de esos tratamientos. En el presente artículo se hará una muy breve revisión acerca del desarrollo del estudio de la hematopoyesis, a lo largo de cinco décadas y su impacto en la hematología clínica actual.

Primera mitad del siglo XX

Aun cuando la idea de este documento es presentar una visión panorámica sobre el estudio de la hematopoyesis en los últimos 50 años, es necesario poner en perspectiva dicho periodo, para lo cual se revisan algunos de los descubrimientos que antecedieron a la quinta década del siglo XX.

Desde finales del siglo XIX —gracias a los trabajos de Bizzozzero en Italia y Neuman en Alemania— se sabía que la formación de las células sanguíneas o hematopoyesis, ocurría en el interior de los huesos, en la llamada médula ósea. A principios del siglo XX, Carnot y Deflandre (en Francia), mostraron evidencias que apuntaban hacia la existencia de un factor regulador de la eritropoyesis, acuñando el nombre de *eritropoyetina*. En la segunda década del siglo, varios médicos europeos, entre los que destacaban Sabin, Maximow y Ferrata, basados en estudios morfológicos de la médula ósea y sangre periférica, propusieron la existencia de un tipo celular muy primitivo, capaz de dar origen a todos los linajes hematopoyéticos, al que denominaron *hemocitoblasto*.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Héctor Mayani-Viveros. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores, 06720 México D. F., México. Tel: (55) 5627 6900. Ext. 21959 Tel: (55) 5627 6959, Fax. (55) 5761 0952. Correo electrónico: hmayaniv@prodigy.net.mx

Si bien en ese momento la existencia de un progenitor común para todas las células de la sangre y de una molécula reguladora de la hematopoyesis eran sólo hipótesis, dichas observaciones constituyeron las bases para futuras investigaciones. Fue precisamente en la década del 50, cuando los primeros resultados confirmatorios fueron presentados.

Década 1950

En 1953, Allan Erslev en Filadelfia, publicó un estudio realizado en conejos en el que demostró que la eritropoyesis es controlada por una proteína sérica, la cual aumenta sus niveles en condiciones de anemia. Dicho estudio demostró, de manera experimental, que la eritropoyetina propuesta por Carnot y Deflandre cincuenta años atrás, sí existe. En 1957, Donall Thomas, un médico militar estadounidense y colaboradores publicaron el primer reporte sobre trasplante de médula ósea en humanos. Aun cuando los resultados fueron decepcionantes, dicho estudio marcó el inicio de una nueva era en el tratamiento de las enfermedades hematológicas. Un año después fueron publicados los primeros estudios que demostraban la existencia de antígenos involucrados en la histocompatibilidad en mamíferos. Este hallazgo fue fundamental en el desarrollo del TCH como tratamiento de trastornos hematológicos.

En 1959 ocurrieron dos acontecimientos que marcaron el futuro de la hematología, uno de ellos a nivel nacional y el otro a nivel mundial. En ese año, un grupo de médicos hematólogos mexicanos, encabezados por el Dr. Luís Sánchez Medal, formó la AMEH, agrupación que desde entonces ha dirigido los pasos académicos de la hematología nacional. En ese mismo año, dos jóvenes investigadores canadienses, Ernest McCulloch y James Till, iniciaron una serie de estudios acerca de las células de la médula ósea; estudios que dos años más tarde culminarían con la publicación del primer artículo demostrando la existencia de las *células troncales (células madre) hematopoyéticas*.

Década 1960

La década de los años 60 se caracterizó por avances muy importantes en cuanto al estudio de las células hematopoyéticas. Los estudios de McCulloch y Till demostraron que en la médula ósea de mamíferos existe un tipo celular muy primitivo, capaz de autorrenovarse y diferenciarse en los distintos linajes sanguíneos; dichas células multipotenciales constituyen alrededor del 0.5% del total de células de la médula ósea. Estos estudios, publicados en 1961, fueron los primeros en presentar ante el mundo entero, el concepto de células troncales somáticas. Cuatro años después, entre 1965 y 1966, dos grupos de investigación —uno en Israel, encabezado por Leo Sachs y otro en Australia, liderado por Donald Metcalf^{1,2} publicaron los primeros estudios en los que se describía el cultivo *in vitro* de células de la médula ósea. Dichos estudios abrieron todavía más el panorama de las células hematopoyéticas, permitiendo su análisis en cajas de cultivo, bajo condiciones experimentales totalmente controladas.

Hacia finales de esa década, Trentin y colaboradores publicaron evidencia experimental que sugería que la diferen-

ciación de las células hematopoyéticas primitivas ocurre bajo la influencia del ambiente tisular en el que se desarrollan. Con esto, surgió el concepto del *microambiente hematopoyético*. En esa misma época, el grupo de Thomas y colaboradores reportaron los primeros TCH exitosos en humanos.

Década 1970

Así como en los años 60 sobresalieron los trabajos acerca del descubrimiento de las células troncales hematopoyéticas, los años 70 se distinguieron por avances muy significativos en cuanto al descubrimiento de diversos factores reguladores de la hematopoyesis. A la cabeza de dichos trabajos se encontraba el grupo de Metcalf³ y colaboradores, quienes realizaron una serie de estudios seminales que dieron como fruto el descubrimiento y caracterización de varias moléculas proteicas reguladoras de la producción de macrófagos y granulocitos, tales como M-CSF, GM-CSF, IL-3 y G-CSF. En esa misma década, Eugene Goldwasser y sus colegas en Chicago, purificaron la eritropoyetina.⁴

En cuanto al aspecto celular de la hematopoyesis, probablemente el logro más importante de esta década fue el estudio de Michael Dexter y su grupo, en Manchester, Inglaterra, en el que describieron el desarrollo de un sistema de cultivo *in vitro*, en el que lograron reproducir el microambiente hematopoyético de la médula ósea. Empleando dicho sistema, fue posible obtener células hematopoyéticas primitivas y mantenerlas por periodos que sobrepasaban los 4 meses de cultivo. Los cultivos tipo Dexter son, de hecho, los cultivos que más se semejan a las condiciones *in vivo* y se siguen empleando en forma frecuente.

Década 1980

En 1984, en Baltimore, EUA, Curt Civin y cols. describieron la presencia de una molécula que es expresada en la superficie de células primitivas de la médula ósea. Esa molécula es el antígeno CD34 el cual, desde entonces, ha permitido el enriquecimiento y purificación de células troncales y progenitoras hematopoyéticas. A mediados de dicha década, diversos grupos académicos y compañías biotecnológicas y farmacéuticas lograron la clonación de los genes de varios factores reguladores de la hematopoyesis. Esto permitió que dichas moléculas pudieran ser producidas a gran escala, por medio de métodos de ADN recombinante y fueran lanzadas al mercado.

El uso de citocinas recombinantes en pacientes hematológicos llevó a la observación de la movilización de células progenitoras hacia la sangre periférica. A partir de ese momento, factores como G-CSF y GM-CSF fueron empleados para movilizar células hematopoyéticas y esto, a su vez, ha repercutido de manera directa en el desarrollo de TCH empleando sangre periférica en lugar de médula ósea.

Hacia finales de la década de los 80s, Hal Broxmeyer y su grupo demostraron que en la sangre de cordón umbilical existen células troncales y progenitoras hematopoyéticas, las cuales se encuentran en cantidades adecuadas para ser utilizadas en trasplantes hematopoyéticos. En octubre de

1988, en París, Francia la Doctora Eliane Gluckman y su equipo clínico, realizaron el primer TCH con sangre de cordón umbilical como fuente de células hematopoyéticas.

Década 1990

Durante la última década del siglo XX se desarrollaron nuevos sistemas *in vivo* para el estudio de la hematopoyesis humana. Entre ellos destacan los ratones SCID y las ovejas en desarrollo fetal. Uno y otro sistemas se basan en las condiciones de inmunodeficiencia de los animales en cuestión, lo que permite implantar (trasplantar) células humanas y seguir su desarrollo por largos periodos de tiempo. En esa misma década se identificaron nuevos marcadores de células troncales y progenitoras, como CD90, CD117 y CD133. Todo lo anterior ha contribuido a que en la actualidad tengamos mayor claridad en cuanto a nuestro conocimiento acerca de la organización y funcionamiento del sistema hematopoyético.

Los primeros años del Siglo XXI

Desde el punto de vista biológico, probablemente el concepto más fascinante surgido en estos primeros años del siglo XXI es el referente a la plasticidad de las células troncales hematopoyéticas. Diversos grupos han demostrado que,

contrario a lo que se pensaba, dichas células tienen la capacidad de generar células no hematopoyéticas. Si bien éste ha sido un punto extremadamente controvertido y debatible, son fuertes las evidencias que indican que las células troncales hematopoyéticas tienen una versatilidad biológica más amplia de lo que originalmente se había pensado.

A lo largo de estos 50 años, hemos visto el gran desarrollo alcanzado en la hematología mundial. Tan sólo el año pasado, se realizaron cerca de 60,000 TCH en todo el mundo; miles de pacientes con neoplasias hematológicas son tratados con fármacos generados por diseño; la terapia celular ha ido ganando terreno en el campo de los nuevos tratamientos contra enfermedades hematológicas que en otros tiempos resultaban devastadoras y en los últimos años se han ido estableciendo las bases para la terapia génica. Todavía queda mucho camino por recorrer, pero es innegable que el camino recorrido ha sido extraordinario.

Referencias

1. Metcalf D, Moore MAS. Haemopoietic cells. North-Holland Publishing Company 1971, pp. 550.
2. Metcalf D. Summon up the Blood. In dogged pursuit of the blood cell regulators. AlphaMed Press 2000, pp. 214.
3. Metcalf D. Hematopoietic cytokines. Blood 2008;111:485-591.
4. Weissman IL, Shizuru JA. The origins of the identification and isolation of hematopoietic stem cells, and their capability to induce donor-specific transplantation tolerance and treat autoimmune diseases. Blood 2008;112:3543-3553.