

Linfopoyesis, una nueva visión

Rosana Pelayo*

Laboratorio de Linfopoyesis, 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 conocimiento actual del sistema linfo-hematopoyético proviene, en gran medida, de la investigación en modelos de ratón, debido a la posibilidad que ofrecen éstos de llevar a cabo experimentos *in vivo* que demuestran la actividad precursora de las diferentes poblaciones celulares. Ello ha permitido determinar que el programa de diferenciación linfóide inicia en la médula ósea en la fracción de los progenitores linfóides tempranos o ELPs por sus siglas en inglés (early lymphoid progenitors), células en su mayoría mitóticamente inactivas que entran en ciclo celular lenta e intermitentemente en condiciones normales, pero son capaces de proliferar en una forma similar a como lo hacen sus contrapartes fetales cuando son expuestas a quimioterapéuticos.

Palabras clave:

Linfopoyesis, células linfóides, células progenitoras

SUMMARY

Knowledge of the current lymphohematopoietic system stems largely from research in mouse models because they offer the possibility of conducting *in vivo* experiments that demonstrate the precursor activity of different cell populations. This has enabled us to determine that lymphoid differentiation begins in the bone marrow in a fraction of early lymphoid progenitor cells, the majority of which are mitotically inactive and enter a slow or intermittent cellular cycle under normal conditions but are able to proliferate similar to their fetal counterparts when exposed to chemotherapeutic agents.

Key words:

Lymphopoiesis, lymphoid cells, progenitor cells

Sistema linfo-hematopoyético

Las células sanguíneas maduras son tradicionalmente clasificadas en dos linajes o estirpes: linfóide y mieloide. El linaje linfóide consiste de células B, T y asesinas naturales (NK), mientras que el linaje mieloide incluye diferentes subtipos de granulocitos, monocitos, macrófagos, eritrocitos, megacariocitos y células cebadas. Las células dendríticas (DCs) tienen un programa único que puede ser activado desde las vías de diferenciación linfóide o mieloide. De acuerdo a esta clasificación, las rutas de desarrollo linfóide y mieloide progresan a través de estadios críticos de diferenciación de las células troncales hematopoyéticas, de compromiso de los progenitores tempranos y de maduración de los precursores ya comprometidos; y se han representado por mucho tiempo como una serie de opciones binarias, excluyentes e independientes. Sin embargo, hallazgos más recientes sugieren que las diversas poblaciones de progenitores tempranos son heterogéneas y además retienen cierto grado de plasticidad potencialmente sensible a agentes exógenos, lo que hace a la divergencia linfóide-mieloide menos abrupta, pero más complicada de lo previamente concebido.¹

Actualmente, la mejor comprensión de la biología de dichos progenitores tempranos y el desarrollo del sistema linfohematopoyético proviene, en gran medida, de la investigación en modelos de ratón, debido a la posibilidad que ofrecen éstos de llevar a cabo experimentos *in vivo* que demuestran la actividad precursora de poblaciones celulares conspicuas. Ello nos ha permitido determinar que el programa de diferenciación linfóide inicia en la médula ósea en la fracción de los progenitores linfóides tempranos o ELPs por sus siglas en inglés (*early lymphoid progenitors*), células en su mayoría mitóticamente inactivas que entran en ciclo celular lenta e intermitentemente en condiciones normales, pero son capaces de proliferar en una forma similar a como lo hacen sus contrapartes fetales cuando son expuestas a quimioterapéuticos.² Los sistemas de cocultivos, así como los ensayos de reconstitución a corto plazo muestran que, además de constituir los candidatos celulares más probables para la colonización del timo y el inicio de la diferenciación tímica, sorprendentemente estos progenitores linfóides tempranos son responsables de la producción directa de dos categorías de células dendríticas plasmacitoides (pDCs) y de las células dendríticas asesinas productoras de interferón (IKDC),³ uno y otro componentes

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Rosana Pelayo, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores, 06720 México D. F., México. Tel: (55) 5627 6900, Extensión 21959, Tel: (55) 5627 6959, Fax: (55) 5761 0952, Correo electrónico: rosana.pelayo@imss.gob.mx

clave de la respuesta inmune innata contra infecciones virales. Al mismo tiempo, los ELPs dan origen a progenitores linfoides más diferenciados o CLPs (del inglés '*common lymphoid progenitors*'), los cuales generan precursores de linfocitos B y células NK en la médula ósea, pero pierden sustancialmente la posibilidad de diferenciarse al resto de los linajes. Así, se ha establecido un nuevo modelo de linfopoyesis temprana, guiada por combinaciones de factores intrínsecos y extrínsecos que impulsan la pérdida gradual de opciones de diferenciación en paralelo con una ganancia de funciones especializadas.^{1,4} Ni las células troncales ni los progenitores primitivos crecen como unidades autónomas independientes sino que ambos están rodeados en todas dimensiones por el microambiente de la médula ósea. Tomando en cuenta que los individuos se ven amenazados frecuentemente por infecciones virales y bacterianas cuya resolución demanda el reabastecimiento de células del sistema inmune, una interrogante es si los progenitores están provistos de la maquinaria necesaria para reconocer posibles cambios en el microambiente y si la estabilidad del linaje es perturbada por señales liberadas en dichas situaciones de inflamación e infección, representando una vía para robustecer periódicamente la linfo-hematopoyesis temprana, o por el contrario, una amenaza para la reconstitución del sistema inmune en escenarios tales como después de un trasplante hematopoyético. Nuestras observaciones señalan que algunos de los receptores encargados de reconocer componentes virales y bacterianos, los receptores tipo Toll (TLRs, toll-like receptors), son expresados por las células troncales y algunos progenitores de médula ósea de ratón. Más aún, se pueden detectar altos niveles de transcritos de TLR9 en las fracciones purificadas de progenitores linfoides, abriendo la posibilidad de que éstos sean funcionales y directamente identifiquen productos virales.⁵

Cuando se utiliza el oligodeoxinucleótido-CpG, un ligando sintético de TLR9, para inducir la señalización en los progenitores linfoides comunes, éstos pierden la capacidad de responder a IL-7 y adquieren alto potencial para producir células dendríticas. Así mismo, los progenitores recobrados de médula ósea de animales tratados con CpG detienen su habilidad para producir linfocitos B y muestran aumentada competencia para producir tres tipos de células dendríticas, incluyendo a las células dendríticas convencionales (cDCs), IKDCs y pDCs.

En concordancia, la infección por virus de herpes simple 1 (HSV-1, cuyo DNA contiene motivos CpG) induce, de una manera dependiente de TLR9, la reducción de la actividad precursora de B en médula ósea y polariza la producción de células dendríticas y plasmacitoides dendríticas a partir de

progenitores linfoides comunes en cultivo.⁵ Estos hallazgos denotan una regulada pero vigorosa plasticidad en la fracción de progenitores comprometidos al linaje linfóide y sugieren que en circunstancias de infección viral o exposición a componentes microbianos, dichos progenitores pueden ser reprogramados o seleccionados a un destino de diferenciación distinto, favoreciéndose fuertemente la producción de células del sistema inmune innato.^{5,6}

En humanos, el aporte de células linfoides es también sostenido por progenitores hematopoyéticos especializados, posibles contrapartes de los CLPs, con fenotipo Lin⁺CD34⁺CD38⁺CD10⁺Thy-1⁺CD45RA⁺IL-7R α ⁺, los cuales se diferencian principalmente a células B, T y NK, aunque exhiben un potencial residual hacia células dendríticas.

Implicaciones futuras

La extensión de los estudios de redirección de linaje muestran que también en el humano, las células hematopoyéticas más primitivas están provistas de receptores tipo Toll funcionales y que los progenitores linfoides tempranos altamente purificados pueden asumir destinos alternos en respuesta a componentes microbianos. Por lo tanto, la relativa inestabilidad de linaje es un atributo normal de las células linfopoyéticas tempranas y sufre ajustes durante una infección, que impulsa una nueva visión sobre la linfopoyesis temprana. Las posibles implicaciones de este fenómeno durante un estado de desequilibrio hematopoyético o enfermedad hematológica, así como en el diseño de estrategias de manipulación celular, indudablemente le merecen mayor estudio.

Referencias

1. Pelayo R, Welner R, Perry SS, Huang J, Baba Y, Yokota T, et al. Lymphoid progenitors and primary routes to becoming cells of the immune system. *Curr Opin Immunol* 2005;17:100-107.
2. Pelayo R, Miyazaki K, Huang J, Garrett KP, Osmond DG, Kincade PW. Cell cycle quiescence of Early Lymphoid Progenitors. *Stem Cells* 2006;24:2703-2713.
3. Welner RS, Pelayo R, Garrett KP, Chen X, Perry SS, Sun X-H, et al. Interferon-producing killer dendritic cells (IKDC) arise via a unique differentiation pathway from primitive c-kit⁺CD62L⁺ lymphoid progenitors. *Blood* 2007;109:4825-4831.
4. Welner RS, Pelayo R, Kincade PW. Evolving views on the genealogy of B lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 2008;8:95-106.
5. Welner RS, Pelayo R, Nagai Y, Garrett KP, Wuest T, Carr DJ, et al. Lymphoid precursors are directed to produce dendritic cells as a result of TLR9 ligation during Herpes infection. *Blood* 2008;112:3753-3761.
6. Rathinam C, Flavell RA. The hematopoiesis paradigm: clarity or ambiguity? *Blood* 2008;112:3534-3535.