

# Célula madre hematopoyética y hematopoyesis

1

Dr. José Carlos Jaime Pérez • Dr. David Gómez Almaguer

## ● Célula madre hematopoyética

La primera evidencia de la existencia de células madre hematopoyéticas en el ser humano surgió en 1945, cuando se observó que algunos individuos que habían sido expuestos a dosis letales de radiación podían ser rescatados mediante un trasplante de médula ósea de un donador sano, el cual permitía la regeneración del tejido sanguíneo. En 1960, McCulloch y Till notaron que ratones radiados letalmente, a los que se había inyectado células extraídas de la médula ósea de ratones no radiados, podían sobrevivir y comenzaron a analizar los tejidos hematopoyéticos de estos animales con la finalidad de encontrar los componentes causales de la regeneración sanguínea. De esta manera, hallaron masas tumorales en el bazo de los ratones que, una vez examinadas, resultaron ser colonias de hematopoyesis, capaces de generar las tres estirpes celulares, de donde nació el concepto y definición de la célula madre como aquella capaz de autorrenovarse, diferenciarse y proliferar extensamente. Las células madre hematopoyéticas circulan en la sangre fetal y en la del adulto. Se estima que el porcentaje de ellas en la médula ósea es del 1%, y en la sangre periférica del 0.01 al 0.1%.

La médula ósea es el sitio donde se producen las células sanguíneas. A partir de esta célula totipotencial, llamada célula madre hematopoyética o progenitora, se originan todas las células sanguíneas: eritrocitos, leucocitos (que incluyen los distintos linfocitos) y plaquetas. El término “célula madre” se utilizó por primera vez en hematología en 1896, cuando Pappenheim propuso la existencia de una célula precursora capaz de dar origen a las estirpes celulares de la sangre. Las células madre se pueden clasificar, según su potencial de diferenciación, en totipotenciales (que pueden dar lugar a un organismo completo), pluripotenciales (que tienen la capacidad para desarrollarse en una de las tres capas germinativas: endodermo, mesodermo o ectodermo) y multipotenciales (que tienen la capacidad de generar todos los tipos de células de un mismo tejido), y según el tejido de origen en células madre embrionarias (células derivadas de la masa celular interna del embrión temprano, en esta etapa llamado blasto) o adultas (célula multipotente, que puede generar todos los tipos celulares de un mismo tejido, como el sanguíneo).

Las células madre se encuentran en todos los organismos multicelulares y se distinguen por dos propiedades: se autorrenuevan, es decir, se multiplican infinitamente conservándose indiferenciadas y, al mismo tiempo se diferencian, siendo capaces de originar uno o varios tipos de células diferenciadas, como las células de la piel, hígado, de músculo, las neuronas, etcétera.

La célula madre hematopoyética es entonces capaz de dividirse sin diferenciarse y de esta manera se perpetúa (capacidad de autorrenovación). También es capaz de aumentar su número en situaciones de sangrado, infección, etc., es decir, en situaciones de apremio del cuerpo humano y en las cuales se requiere un aumento urgente en la celularidad sanguínea. Recientemente se ha observado que las células hematopoyéticas totipotenciales tienen la capacidad de influir en la regeneración histórica, lo cual se conoce hoy en día como “plasticidad”, la cual es la capacidad de la célula madre adulta de un tejido para generar una célula especializada de un tejido diferente. Estas células se han utilizado en estudios clínicos en el tratamiento de la isquemia vascular, infarto de miocardio, cirrosis, enfermedades neurológicas, etc., si bien falta tiempo para definir muchas dudas en este campo.

Hay células madre en el embrión, el feto y el adulto. La terapia celular consiste en sustituir las células dañadas o ausentes por las sanas, aprovechando las características mencionadas de autorrenovación, diferenciación y plasticidad; de manera simple, se extraen células madre del paciente, se conduce su diferenciación hacia el tipo celular deseado, para por último injertarlo en el tejido enfermo.

Desde hace tiempo se utilizan los trasplantes de células madre adultas de la médula ósea, y en fecha más reciente las obtenidas de la sangre periférica, capaces de reconstituir la hematopoyesis trilineal, para el tratamiento de enfermedades hematológicas benignas y malignas. Las células madre pluripotenciales son capaces de restablecer de manera duradera la inmunohematopoyesis después de terapia mieloablativa, la cual permite al receptor aceptar el nuevo tejido hematopoyético sano.

Las células madre hematopoyéticas circulan en la sangre periférica durante la ontogenia y en el adulto, y su número en la circulación puede aumentar de modo considerable con diferentes estímulos, entre ellos la administración de quimioterapia. La inyección subcutánea de un recombinante,

el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) (*granulocyte colony stimulating factor*, en inglés), permite que, al aumentar 10 veces el número circulante de células hematoprogenitoras, sea posible realizar trasplantes autólogos y alogénicos mediante concentrados de células mononucleares de la sangre periférica que contienen cantidades suficientes de células hematopoyéticas, si la estimulación es adecuada. Estas células se recolectan mediante leucocitoféresis con máquinas llamadas procesadores celulares.

La identificación de las células madre hematopoyéticas no es fácil, ya que morfológicamente pueden ser indistinguibles de otras células de la médula ósea o de la sangre periférica; por ello, para su identificación y cuantificación, es necesario recurrir a anticuerpos marcados con fluoresceína dirigidos contra sus antígenos de superficie, sobre todo el CD34, mediante la técnica de citometría de flujo.

## ● Hematopoyesis

### Hematopoyesis normal en los seres humanos

Alrededor de tres semanas después de la fecundación, a los lados del esbozo primitivo, se observan grupos celulares llamados islotes sanguíneos, a partir de los cuales se originan los vasos sanguíneos y el sistema hematopoyético. Las primeras células precursoras identificadas son los hemocitoblastos, que no poseen hemoglobina y dan origen a los eritroblastos primitivos, los cuales contienen hemoglobina (Hb) en su citoplasma y cuentan con núcleo. Asimismo, es posible observar en esta etapa de la vida intrauterina megacariocitos y granulocitos.

Todas las células sanguíneas derivan del tejido conjuntivo embrionario, el mesénquima. En la especie humana, el embrión contiene cuando menos dos fuentes de células madre hematopoyéticas distintas, constituidas por linajes celulares separados. Una de ellas se localiza en la esplancopleura paraaórtica y la otra en el mesonefros aortogonadal; previamente se había considerado al saco vitelino, extraembrionario, como el reservorio de las células hematoprogenitoras capaces de autorrenovación. Los glóbulos rojos primitivos morfológicamente reconocibles se originan primero a partir de los hemangioblastos, los cuales son precursores mesodérmicos de los tejidos hematopoyético y endotelial. Estos eritroblastos expresan los genes de la globina embrionaria, en contraste con los genes de la globina de la hematopoyesis madura, los cuales sólo se expresan en los eritrocitos sin núcleo.

Hacia la octava semana, la hematopoyesis o hemopoyesis intravascular ha disminuido de modo progresivo, y en la novena es ya básicamente extravascular; el hígado es el órgano principal donde se lleva a cabo.

Entre las semanas 12 y 16 dejan de producirse hemoglobinas fetales (Gowers I y II, Portland), con lo que predomina la producción de hemoglobina fetal. Hasta aquí, la actividad hematopoyética sigue estando fundamentalmente relacionada con los eritrocitos y sus precursores; otros órganos donde se realiza esta hematopoyesis visceral son el bazo, el timo, los ganglios linfáticos y los riñones. A partir del quinto o el sexto

mes, cuando la actividad visceral es mayor, inicia su disminución gradual hasta el nacimiento, etapa en la que el hígado y el bazo sólo conservan vestigios de la importante función que realizaron en la vida intrauterina.

Con respecto a la hematopoyesis en la médula ósea, ésta se inicia en el cuarto mes de la vida fetal: primero ocurre la de la serie leucocítica y después la de la estirpe eritroide. Para el séptimo mes, la médula ósea ya se encuentra ocupada totalmente por células de todas las series, con lo que se convierte desde entonces en el órgano hematopoyético más importante.

En esta etapa, cualquier estímulo que haga aumentar la hematopoyesis produce un incremento de la actividad extramedular en el hígado y el bazo (pues el esqueleto del producto está formado en gran parte de cartilago), lo que se manifiesta en hepatoesplenomegalia. Por estas mismas características del esqueleto de los recién nacidos y los lactantes, cuando es necesario practicar el aspirado de médula ósea, se prefiere realizarla en el tercio superior de la cara anterior de la tibia, ya que este sitio permite, desde el punto de vista técnico, introducir la aguja de aspirado.

En lo que concierne a los diferentes valores de las células sanguíneas, tanto las precursoras de la médula ósea como las de la sangre periférica, es importante mencionar que la celularidad de la médula ósea en la infancia varía según la edad en que se evalúa, de ahí la utilidad de revisar las tablas que se han publicado al respecto, cada vez que sea necesario.

La biometría hemática (BH) del recién nacido normal muestra una concentración de Hb entre 14 y 16 g/dl, con tendencia a la macrocitosis; a partir del nacimiento hay una disminución progresiva de esta cifra hasta alcanzar, al cuarto mes de vida, un valor de casi 11.5 g/dl; este cambio significativo se conoce como anemia fisiológica del lactante. Después de permanecer estable hasta los tres a cuatro años, se produce un aumento moderado hasta los 10 a 12 años, cuando empieza a ser más alta en varones por los efectos hormonales propios de la edad. Los glóbulos blancos al nacimiento muestran una leucocitosis del orden de  $18\,000 \pm 8000 \mu\text{l}$  de predominio neutrófilo; desde los tres meses de edad, la cifra normal es de  $12\,000 \pm 6000/\mu\text{l}$ , con un 60% de linfocitos y 35% de neutrófilos.

En la médula ósea normal, se encuentran todas las células de la sangre, maduras e inmaduras, de las tres estirpes celulares: eritroide, mieloides y megacariocítica. Por otra parte, en la sangre periférica en condiciones normales se hallan casi siempre células maduras, en tanto que en situaciones particulares (fisiológicas o patológicas) es posible observar células inmaduras, como en la eritroblastosis fetal, o neoplásicas, como en las leucemias. La médula ósea en el adulto produce alrededor de 6 billones de células/kg/día: 2.5 de glóbulos rojos, 2.5 de plaquetas y 1 de leucocitos. Las células de la médula ósea se mencionan en el cuadro 1-1.

Según sus características de tinción, los granulocitos se dividen en neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Las plaquetas provienen de los megacariocitos, células grandes de la médula ósea, de cuyo citoplasma se desprenden fragmentos que constituyen las plaquetas. Se dividen de la siguiente manera:

● **Cuadro 1-1**

Maduración de las células de la médula ósea

Pronormoblasto	→	normoblasto basófilo	→	normoblasto policromatófilo	→	normoblasto ortocromático	→	reticulocito	→	eritrocito
Mieloblasto	→	promielocito	→	mielocito metamielocito	→	banda	→	segmentado		
Monoblasto	→	promonocito	→	monocito						
Linfoblasto	→	prolinfocito	→	linfocito						
Megacarioblasto	→	promegacariocito	→	megacariocito	→	plaquetas				

megacarioblasto, megacariocito joven, megacariocito adulto o maduro.

Las células maduras que normalmente circulan en el torrente sanguíneo son reticulocitos y eritrocitos; neutrófilos, bandas y segmentados, eosinófilos, basófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas. Cuando la producción de un tipo de células aumenta por razones fisiológicas o patológicas, es posible que se aprecien células menos maduras circulando. Por ejemplo, en un paciente con anemia hemolítica se advierte incremento de reticulocitos y es factible encontrar en la circulación eritroblastos ortocromáticos; en un individuo con infección bacteriana grave, es posible observar aumento de bandas y segmentados, así como metamielocitos e incluso mielocitos.

### Regulación de la hematopoyesis

Hay diferentes proteínas reguladoras de la hematopoyesis, algunas con una función muy específica y otras con una función general.

- Eritrocitos: eritropoyetina.
- Plaquetas: trombopoyetina.
- Granulocitos: G-CSF y GM-CSF.
- Monocitos: M-CSF y GM-CSF.

Las interleucinas son proteínas cuyos subtipos se distinguen con números arábigos, y sus funciones son menos específicas que las de los factores señalados; muchas de ellas tienen distintas funciones en la hematopoyesis. Las interleucinas 1 y 3 son probablemente las más importantes.

La proteína estimulante de la hematopoyesis más conocida es la eritropoyetina, la cual se secreta por el riñón y tal vez en pequeñas cantidades por el hígado. Esta hormona estimula la eritropoyesis de manera selectiva. Los pacientes con insuficiencia renal presentan disminución en la eritropoyetina y anemia. La administración de ésta corrige en gran parte la anemia de los pacientes con insuficiencia renal crónica. La eritropoyetina y otros factores de crecimiento hematopoyéticos se han logrado producir en grandes cantidades mediante técnicas

de ingeniería genética. Al presente constituyen medios muy útiles para regular, aumentar o estimular a la hematopoyesis.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) o de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) son capaces de aumentar la producción de granulocitos y monocitos; además, son capaces de aumentar la cantidad de células madre y favorecen la circulación de éstas en la sangre periférica. Lo anterior ha hecho que se utilicen para tratar pacientes con neutropenia primaria o en que han recibido quimioterapia, por lo que es posible aumentar las dosis de quimioterapia, destruir con mayor eficacia la neoplasia sin aumentar la duración de la neutropenia resultante, con lo que disminuyen la incidencia de sepsis y la morbimortalidad en los pacientes.

Para que haya una hematopoyesis normal, es necesario que el organismo se halle en equilibrio fisiológico. Asimismo, se requieren nutrimentos adecuados, como proteínas y vitaminas, al igual que elementos como el hierro. De igual manera, para la eritropoyesis o formación de eritrocitos, se necesita la mayoría de las hormonas, sobre todo la eritropoyetina, que se produce en el riñón; la testosterona (por esta razón, los varones tienen más eritrocitos que las mujeres), y las hormonas tiroideas. Por lo anterior, aquellos con insuficiencia renal, o endocrina, o ambas, como hipotiroidismo o insuficiencia suprarrenal, presentan anemia.

### BIBLIOGRAFÍA

- Bock G, Goode J.** Stem cells: nuclear reprogramming and therapeutic applications. Chichester: John Wiley & Sons, 2005;3:19.
- Kaushansky K.** Hematopoietic stem cells, progenitors, and cytokines. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ (eds.). Williams Hematology. 7a. ed. New York: McGraw-Hill, 2006;201-220.
- Origin and development of blood cells. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). Wintrobe's Clinical Hematology. 11a. ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;2143-2168.
- Ramalho SM, Willenbring H.** On the origin of the term "stem cell". Cell Stem Cell, 2007;1:35-38.
- Snyder E, Haley NR.** Cellular therapy: a physician's handbook. 1a. ed. American Association of Blood Banks (AABB), 2004;1-11.

