

La célula progenitora hematopoyética en el país de las maravillas

*My blood so red
For thee was shed
Come home again*

Anónimo S. XVI

La sangre, sinónimo de lo vital. Pocos órganos anatómicos han sido tan citados a lo largo de la historia de la humanidad. No hace falta ser un historiador de la medicina: derramar sangre es metáfora de asesinato ya en el Génesis, cuando Caín es interrogado por la sangre de Abel que clama desde la tierra. Mencionada en mitos y poesías, la sangre ha sido señalada a lo largo de la historia en sus aspectos obvios, pero el conocimiento de la fuente de origen, el hallazgo del sitio donde la sangre se forma, debe esperar al desarrollo de la teoría celular en el siglo XIX. Neumann y Bizzozero en 1868 reconocen a la médula ósea como lugar de producción de la sangre circulante¹. El progenitor primitivo hematopoyético, elusivo elemento formador de una prolífica descendencia, ha sido buscado desde entonces por los investigadores munidos del instrumento que aún constituye una herramienta clave de la rutina del hematólogo: el microscopio que Van Leewenhoek utiliza en el siglo XVII para observar por primera vez sus propios eritrocitos. Papenheim en 1898 propone que el antecesor celular corresponde a un elemento mononuclear al que denomina linfocito. Maximow sugiere en 1907 que las células sanguíneas provienen del mesénquima embrionario y esta célula indiferenciada produce a todo el componente circulante². En ellos, aparece el concepto de una célula madre capaz de perpetuarse y generar una progenie madura. Debe transcurrir más de medio siglo para comenzar a definir la identidad de la célula progenitora hematopoyética.

Clave en la investigación de la hematopoyesis, desprovistos de algún modo del microscopio tradicional (hematología sin microscopio), los trabajos en Canadá de Till y McCulloch demuestran la existencia de un progenitor primitivo con capacidad pluripotente utilizando el método de las colonias esplénicas³. El mismo grupo canadiense establece que una sola célula origina a todos los elementos de una colonia, al producir una lesión cromosómica por radiación, identificable en todas las células hijas, las que a su vez pueden formar nuevas colonias⁴. La vindicación de la célula totipotente, hipótesis formulada hacia fines del siglo XIX se concreta a mediados de la década del sesenta. En Australia y en Israel, dos grupos casi simultáneamente, definen el concepto de factor de crecimiento hematopoyético^{5, 6} y el origen clonal de una enfermedad de la sangre, la leucemia mieloide crónica, se comprueba en esta misma época⁷.

Los avances parecen acelerarse, la información se multiplica. En la década del setenta se comprenden aún mejor las influencias del estroma medular en la hematopoyesis, se desarrollan las técnicas de cultivo in vitro y se comienzan a identificar moléculas que marcan a células progenitoras en distintos estadios de diferenciación. Este estallido de investigaciones y la irrupción de la biología molecular en la práctica cotidiana modifican sustancialmente a la hematología asistencial. La idea en sí de célula madre no ha cambiado desde entonces. Los esfuerzos se centran en identificarla con precisión, sin embargo es aún difícil poder definir cuál es la verdadera fuente de los linajes celulares que circulan en la sangre.

Por otra parte, la posibilidad de utilizar las células progenitoras hematopoyéticas terapéuticamente ha sido teorizada desde principios de siglo. Alexis Carrell inicia el camino de los trasplantes de órganos al describir en modelos de trasplante renal el fenómeno del rechazo. El trasplante de progenitores hematopoyéticos, llamado durante décadas trasplante de médula ósea por ser ése el sitio de obtención inicial de los progenitores, no cobra impulso sino luego de concluida la Segunda Guerra Mundial. Los efectos mieloides de las irradiaciones son conocidos, y rápidamente se desarrollan modelos murinos experimentales. El estudio de Jacobson en la década del cincuenta demuestra que la protección esplénica en el ratón permite sobrevivir a una dosis supraletal de radiación⁸ y poco tiempo después este mismo efecto se observa al infundir a los ratones células de la médula ósea en un modelo murino singénico⁹.

Los primeros casos de pacientes que reciben trasplante de médula ósea son desalentadores¹⁰, pero los avances en el reconocimiento de los antígenos de histocompatibilidad, la optimización de los regímenes de acondicionamiento (tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia previa al trasplante), y el tratamiento inmunosupresor post-trasplante, permiten obtener resultados satisfactorios en patologías hematológicas hasta entonces incurables. Las décadas del sesenta y setenta demuestran un crecimiento sostenido. En la década del ochenta, la posibilidad de contar con factores de crecimiento hematopoyético y ampliar la cantidad de progenitores disponibles, catapultó el uso de trasplantes autólogos como rescate de quimioterapia y radioterapia mieloablativas en distintas neoplasias humanas. El reconocimiento llega en 1990 con el Premio Nobel de Medicina al Dr. E.D. Thomas por sus trabajos de investigación clínica en el área del trasplante de médula ósea (compartido con J. Murray).

En la actualidad, el reconocimiento de la célula madre pluripotente se establece con ensayos de cultivos o marcadores de distintos antígenos en su membrana celular. Células que pueden aproximarse al potencial de formar colonias de larga sobrevivencia en receptores irradiados, tienen marcadores CD34⁺, Thy-1⁺ (CD90), CD38- y negativos de linaje específico mieloide o linfóide¹¹. Permanecen sin responder todavía muchos interrogantes sobre estas células, pero la concepción esencial de progenitor hematopoyético de las células presentes en la sangre, continúa inalterada desde principios del siglo XX. Su precisa identificación es aún camino por recorrer.

La clonación celular abre en la comunidad científica un debate que trasciende a la sociedad toda. Este hecho reaviva en el imaginario colectivo las fantasías de Mary Shelley y su Dr. Frankenstein, o la tradición cabalística con el mito del Golem. El tema se entromete en la hematología al planear la posibilidad de lograr clonar células embrionarias humanas que sean desviadas en un sentido particular de diferenciación, en este caso el hematopoyético¹², pudiendo generar repositorios de células progenitoras para diferentes usos terapéuticos, entre los cuales se incluye el trasplante. Parece adecuado entonces marcar la diferencia que se establece entre clonación reproductiva y clonación terapéutica¹³. La discusión pertenece al terreno de la ética aplicada a las ciencias biológicas y debe ser tomado con toda la seriedad que merece.

La posibilidad de generar progenitores hematopoyéticos a partir del tejido nervioso y viceversa ha justificado un comentario reciente del *New England Journal of Medicine*¹⁴. Estas investigaciones abren un camino insospechado para las aplicaciones terapéuticas de las células progenitoras hematopoyéticas en el futuro. ¿Podrá ser el tejido nervioso u otro una fuente pura de progenitores hematopoyéticos en pacientes con leucemias u otras neoplasias en las que la médula ósea suele estar contaminada? ¿Cómo podrán ser obtenidas estas células? Lo mismo puede plantearse en sentido inverso, es decir células nerviosas a partir de progenitores presentes en la médula ósea. Ello quedaría reafirmado en un trabajo en el que la médula ósea representa un sitio accesible de donde pueden tomarse progenitores mesenquimáticos multipotentes con capacidad de diferenciarse a células de distintos tejidos,

incluso células de músculo cardíaco¹³. El músculo estriado como fuente de progenitores mesenquimáticos con capacidad hematopoyética totipotente es otra de estas alternativas, situación considerada en otro momento inverosímil, pero con la contundencia de que elementos celulares de estirpe mesenquimática obtenidos de músculo, pueden repoblar totalmente la médula de un receptor murino letalmente irradiado, y demostrar esta capacidad en un segundo trasplante hematopoyético¹⁶.

Estas células progenitoras multipotentes se encuentra a las puertas de un mundo casi de ciencia ficción, en este siglo XXI que se asoma. Aumentar los recursos del trasplante hematopoyético es uno de los escenarios más atractivos. La clonación celular de líneas hematopoyéticas no debe ser sobrestimada, baste recordarse que la naturaleza ha dado un modelo de clonación humana y su uso en trasplante hematopoyético: los gemelos univitelinos, en quienes el trasplante singénico carece de la efectividad del trasplante alogénico para erradicar definitivamente las enfermedades neoplásicas por la falta del efecto injerto contra malignidad (¿falla de la vigilancia inmunológica?). Tal vez sea más plausible y aplicable pensar a esta célula como blanco de intervenciones para terapias génicas, aumentando o disminuyendo su reactividad frente a determinados antígenos, portadora de enzimas en situaciones deficientes, expandiendo su número y mejorando sus propiedades inmunológicas.

La imaginación no tiene fronteras, sin embargo los recursos presentan serias limitaciones económicas. El desafío de la medicina consiste en proseguir con el sueño de cosas que parecen imposibles pese a estas restricciones. ¿Es acaso imposible pensar en la curación definitiva de las enfermedades oncohematológicas? La célula progenitora hematopoyética u otra más primitiva, abre nuevas expectativas para este futuro de maravillas: inserción de vectores génicos, expansión ex vivo con nuevas citoquinas, clonación de líneas progenitoras embrionarias, tejido neuronal o muscular como fuente de células hematopoyéticas, producción de líneas hematopoyéticas universales para trasplante. Sueños inexistentes en las mentes de nuestros predecesores. Valga entonces citar a Lewis Carroll:

"There's no use trying" Alice said. "one can't believe impossible things"

"I daresay you haven't had much practice", said the Queen. "When I was your age I always did it for half-an hour a day. Why, sometimes I believed as many as six impossible things before breakfast".

Through the looking-glass

No vale la pena intentarlo –dijo Alicia– No se puede creer en cosas imposibles.

Me parece que no has tenido mucha práctica –dijo la Reina– Cuando yo tenía tu edad siempre lo hacía media hora al día. A veces creía hasta seis cosas imposibles antes del desayuno.

A través del espejo

Gustavo D. Kusminsky

Unidad de Trasplante de Médula Osea,
Instituto Médico Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina
e-mail: gkusmins@mbox.servicenet.com.ar

1. Tavassoli M. Bone marrow. The seedbed of blood. *In: Blood Pure and Eloquent*, M. Wintrobe (ed) New York: MacGraw-Hill 1980, p 57.
2. Lajtha L. The common ancestral cell. *In: Blood Pure and Eloquent*, M. Wintrobe (ed) New York: McGraw-Hill 1980, p 81.
3. Till JE, McCulloch EA. Direct measurement of the radiation sensitivity of normal bone marrow cells. *Radiat Res* 1961; 14: 213-22.
4. Becker A, McCulloch E, Till J. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature* 1963; 197: 452-4.
5. Bradley TR, Metcalf D. The growth of mouse bone marrow cells in vitro. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1966; 44: 287-300.

6. Pluznik DH, Sachs L: The induction of clones of normal mast cells by a substance of conditioned medium. *Exp Cell Res* 1966; 43: 553-63.
7. Fialkow PJ, Gartler SM, Yoshida A. Clonal origin of CML in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967; 58: 1468-72.
8. Jacobson LO, Simmons EL, Marks EK, Eldredge JH. Recovery from radiation injury. *Science* 1951; 113: 510-1.
9. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Can Inst* 1951; 12: 197-201.
10. Thomas DE, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957; 257: 491-6.
11. Shizuru JA, Weissman I. Isolation and characterization of hematopoietic stem cells. In: Hematopoietic cell transplantation, Second Edition. Thomas, Blume Forman (eds), London: Blackwell 1999 p 63-77.
12. Thomson JA, Itskovits-Eldor J, Shapiro S, et al. Embryonic stem cell Lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282: 1145-8.
13. Solter D, Gearhart J. Putting stem cells to work: *Science* 1999; 283: 1469-70.
14. Moore MA. Turning brain into blood. Clinical applications of stem-cell research in neurobiology and hematology. *N Engl J Med* 1999; 341: 605-7.
15. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 1999; 103: 697-705.
16. McKinney SL, Jackson KA, Mi T, Goodell MA. Muscle-derived cells can repopulate all hematopoietic lineages of lethally irradiated mice. *Blood* 1999; 94 (Suppl 1); 367 a.

The complete ignorance of the function of the lymphocyte is one of the most humiliating and disgraceful gaps of all medical knowledge. They phagocytose neither bacteria nor other particulate matter. Congregated often in the more peripheral parts of the lesion, they have the appearance of phlegmatic spectators passively watching the turbulent activities of the phagocytes (Rich).

La completa ignorancia de la función del linfocito es uno de los más humillantes y desgraciados huecos de todo el conocimiento médico. Ellos no fagocitan ni bacterias ni otras partículas. Congregados a menudo en las partes más periféricas de la lesión [inflamatoria], tienen la apariencia de flemáticos espectadores observando pasivamente las turbulentas actividades de los fagocitos (Rich).

Arnold Rice Rich (1983-1962)

Fragmento citado en: William Boyd. *A Text-Book of Pathology. An Introduction to medicine*. 4th ed, Philadelphia: Lea & Febiger, 1943, p 110

[La cita está tomada de una publicación de Rich de 1936. Arnold Rice Rich fue un patólogo norteamericano, profesor de Patología en la Universidad de Johns Hopkins (Baltimore), interesado, entre otras muchas cosas, en la respuesta inflamatoria, las reacciones por hipersensibilidad y la tuberculosis. Su libro *The Pathogenesis of Tuberculosis* (1951) tuvo dos ediciones y gran acogida entre los interesados; fue traducido al castellano por O.C. Croxatto, discípulo de Rich y antiguo miembro del Comité de Redacción de *Medicina (Buenos Aires)*. Hubo que esperar hasta los años sesenta para que se llene el hueco de la desconocida función de los linfocitos. **JAB**].