

Cambios hematopoyéticos en el inicio de las enfermedades infecciosas y autoinmunes

Hematopoietic changes in infectious and autoimmune diseases

Maydana L.

*Bioquímica responsable del Área Hematología y Hemostasia.
Laboratorio D'Agostino-Bruno.*

lmaydana@dagostino-bruno.com.ar

Fecha recepción: 27/06/2019
Fecha aprobación: 20/04/2020



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 N° 1: 59-69
Enero - Abril 2020

Palabras claves: sistema hematopoyético, autoinmunidad, enfermedades infecciosas, survivina.

Keywords: hematopoietic system, autoimmunity, infectious diseases, survivin.

Resumen

El sistema hematopoyético tiene características particulares: capacidad de auto-renovarse y diferenciarse, garantizando un número constante de precursores y la producción de todas las células de la sangre a lo largo de la vida de un individuo. El direccionamiento a los diferentes perfiles celulares dependerá del estímulo que genere la activación y de la expresión selectiva de receptores de superficie que permitan, además, la movilización de células desde la médula ósea hacia los sitios efectores. La estimulación continua de las células hematopoyéticas es un proceso que puede resultar perjudicial para éstas, siendo en parte la causal del desarrollo de enfermedades oncológicas o autoinmunes. El descubrimiento de la proteína survivina ha abierto una nueva ventana a la investigación de un potencial blanco terapéutico para la modulación de la apoptosis de estas células desreguladas.

Abstract

The hematopoietic system has particular characteristics: the capacity to self-renew and differentiate itself, guaranteeing a constant number of precursors and the production of all the blood cells through-

out an individual's life. The differentiation to the diverse cell profiles will depend on the activation stimuli generated and the selective expression of surface receptors which allow the mobilization of cells from the bone marrow towards the effectors sites. The continuous stimulation of hematopoietic cells may be harmful for them, contributing in the development of oncological or autoimmune diseases. The discovery of the survivin protein provides the opportunity for the investigation of a potential therapeutic target for the apoptosis modulation of these deregulated cells.

Introducción

El sistema hematopoyético presenta características particulares: está constituido por células con capacidad de autorrenovarse continuamente, proliferar y morir en forma programada. Se estima que en un adulto de 70 kg se producen 300.000 eritrocitos y 30.000 leucocitos por segundo. Y en situaciones específicas de demanda, por ejemplo ante una pérdida de sangre o ante una infección, este número puede incrementarse de 2 a 8 veces, y luego, mediante la puesta en marcha de diversos mecanismos regulatorios y de retroalimentación a distancia, volver a su

estado basal⁽¹⁾.

Se podría pensar al sistema hematopoyético como una organización jerárquica, con las células madres en la cima de la pirámide. Estas células troncales representan menos del 1% de las células de la médula ósea. No son identificables morfológicamente, por lo que deben ser estudiadas por el inmunofenotipo (CD34+, CD38- y adicionalmente CD90+, CD117+, CD133 y HLA-DR-), o a través de cultivos *in vitro*⁽²⁾. Estas células, mediante procesos de autorrenovación y diferenciación, permiten garantizar un número constante de progenitores y la producción continua de todas las células de la sangre durante toda la vida de un individuo (Figura 1)⁽³⁻⁴⁾.

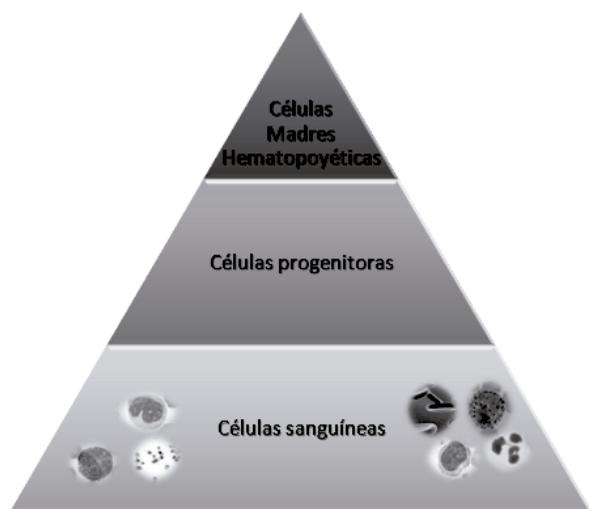


Figura 1. Sistema hematopoyético y su organización jerárquica (Figura adaptada⁽³⁾)

También se lo puede considerar un sistema dinámico y flexible, con capacidad de aumentar la producción y diferenciación celular bajo ciertos estímulos. Por ejemplo, una infección bacteriana sistémica genera la activación de la mielopoyesis como respuesta adaptada a la demanda, con leucocitosis, neutrofilia y presencia de granulocitos inmaduros (conocido como desviación a la izquierda). Las infecciones locales no generan esta magnitud de respuesta. En estos casos, suele haber una atracción de neutrófilos por quimiotaxis al sitio de la infección, y control local mediante intervención de las células polimorfonucleares/monocitos/macrófagos, y suele ser autolimitada. Por otro lado, frente a una infección viral (HIV, parvovirus B19, CMV, virus de Epstein Barr, hepatitis), la respuesta del sistema hematopoyético predominante

es la activación de linfocitos con linfocitosis absoluta y alteración en su morfología (aumento de tamaño, cambios en el aspecto del núcleo, basofilia citoplasmática, posible presencia de nucléolos)⁽⁵⁾. En cualquier caso, la diferenciación y maduración desde la célula madre involucra detener los procesos de autorrenovación, adquirir alta capacidad de proliferación y restricción a diferenciarse a una línea celular, para montar la respuesta más eficiente contra ese estímulo que modificó el estado de equilibrio⁽¹⁾.

La hematopoyesis: ¿dónde, cómo, cuándo?

A partir del nacimiento y hasta la muerte del individuo la médula ósea es el principal órgano hematopoyético. Es un tejido que se localiza en el interior de los huesos y está formado por 3 componentes celulares: el componente hematopoyético, el mesenquimal y el endotelial. El componente hematopoyético está formado por las células madres (HSC) que se ubican físicamente en nichos hematopoyéticos⁽⁶⁾. Este término fue acuñado por Joseph Grinell en 1917 y adaptado por Schofield en 1978⁽⁷⁾, aludiendo a un espacio donde las HSC se encuentran rodeadas por células que generan un ambiente favorable para su protección, proliferación y maduración. La zona endosteal, integrada por osteocitos y osteoblastos, fue el primer lugar físico identificado como nicho de las células troncales (nicho endosteal). La zona vascular, integrada por células endoteliales (CE) y mesenquimales (CM), fue identificada como un nicho adicional al endosteal (nicho vascular o endotelial) donde también se localizan las HSC y las células progenitoras hematopoyéticas (HSPC). Las células endoteliales median el paso de elementos celulares y proteicos hacia adentro y hacia afuera de la cavidad medular⁽⁸⁾. La CXCL12 o quimoquina SDF-1 (factor derivado del estroma), producida por las células endoteliales, es esencial para el *homing* y mantenimiento de las células troncales hematopoyéticas, el desarrollo de células B y de células dendríticas plasmacitoides⁽⁹⁾. Las células reticulares productoras de CXCL12 además secretan SCF (factor de células troncales), que es una quimoquina importante para mantener la viabilidad de las células troncales hematopoyéticas⁽¹⁰⁾. El Dr. Toshio Suda (investigador japonés, líder en el estudio de nichos de las HSC) ha propuesto que el nicho de las HSC está compuesto por células no especializadas, y que son las interacciones de múltiples linajes celulares (osteoblastos,

endoteliales, mesenquimales y hematopoyéticas) las que conforman el nicho de las HSC⁽¹¹⁾.

En condiciones normales, la hematopoyesis comienza en una HSC que, según el estímulo o entorno medular mediado por células del estroma, matriz extracelular (fibronectina, vitronectina, laminina, colágeno), moléculas de adhesión (integrinas, superfamilia de las inmunoglobulinas, selectinas), citoquinas y factores de crecimiento, se diferenciará a una célula progenitora multipotente (MPP), que pierde la capacidad de autorrenovarse, pero que presenta alta capacidad de diferenciarse, y va a ser la precursora por un lado de un progenitor mieloide común (CMP) -célula progenitora primitiva-, que a su vez dará origen al progenitor común a línea granulocito-macrófago (GMP), y eritrocito-megacariocito (MEP); y por otro lado, esa célula MPP puede ser precursora de un progenitor linfoide común (CLP), que dará origen a linfocitos B, T y células NK. Los linfocitos T requerirán luego una etapa de maduración en el timo. A su vez, tanto CMP como CLP, bajo el estímulo adecuado, puede dar origen al precursor de las células dendríticas (CDP) (Figura 2)⁽¹²⁾.

Esta regulación de la hematopoyesis se da tanto por estímulos externos, como las citoquinas, interacciones entre células o factores de maduración del microambiente medular, que además afectan la diferenciación, proliferación y retención de las HSC

en la médula ósea, como por reguladores intrínsecos epigenéticos que actúan en conjunto para favorecer la diferenciación de la HSC en los diferentes tipos celulares⁽¹³⁾. Y en esto tiene un rol fundamental la microbiota intestinal. Esto fue publicado por Josefsdottir y col⁽¹⁴⁾, donde se observa que el tratamiento prolongado con antibióticos tiene acción negativa sobre la microbiota intestinal en un modelo experimental murino, y esto, a su vez, da origen a citopenias, afectando la hematopoyesis normal. El efecto resulta reversible, suprimiendo el antibiótico. El efecto del fármaco sobre la hematopoyesis no es directo sobre las HSC o los progenitores sino sobre la microbiota intestinal. Ésta define un estado inflamatorio basal que incluye niveles de citoquinas como interferón (IFN) α/γ , IL-6, TNF con capacidad de modular la hematopoyesis. Las citoquinas proinflamatorias, como IFN, al unirse a su respectivo receptor de membrana, generan la activación de la vía de señalización JAK-STAT la cual converge en la activación del factor de transcripción STAT1, que juega un rol importante en la activación de linfocitos T. El fármaco, al modificar la microbiota intestinal, afecta el nivel de citoquinas anteriormente nombradas y, por lo tanto, suprime la vía de señalización mediada por STAT1, alterando la activación de linfocitos T. Entonces, modificando los niveles basales de citoquinas proinflamatorias, se afectaría la hematopoyesis a nivel medular (Figura 3)⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

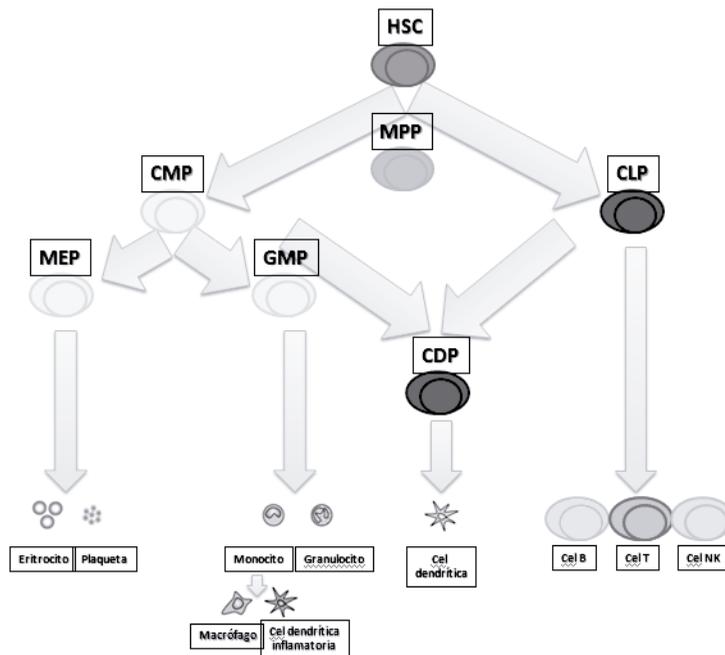


Figura 2. Hematopoyesis normal (Figura adaptada⁽¹⁾)

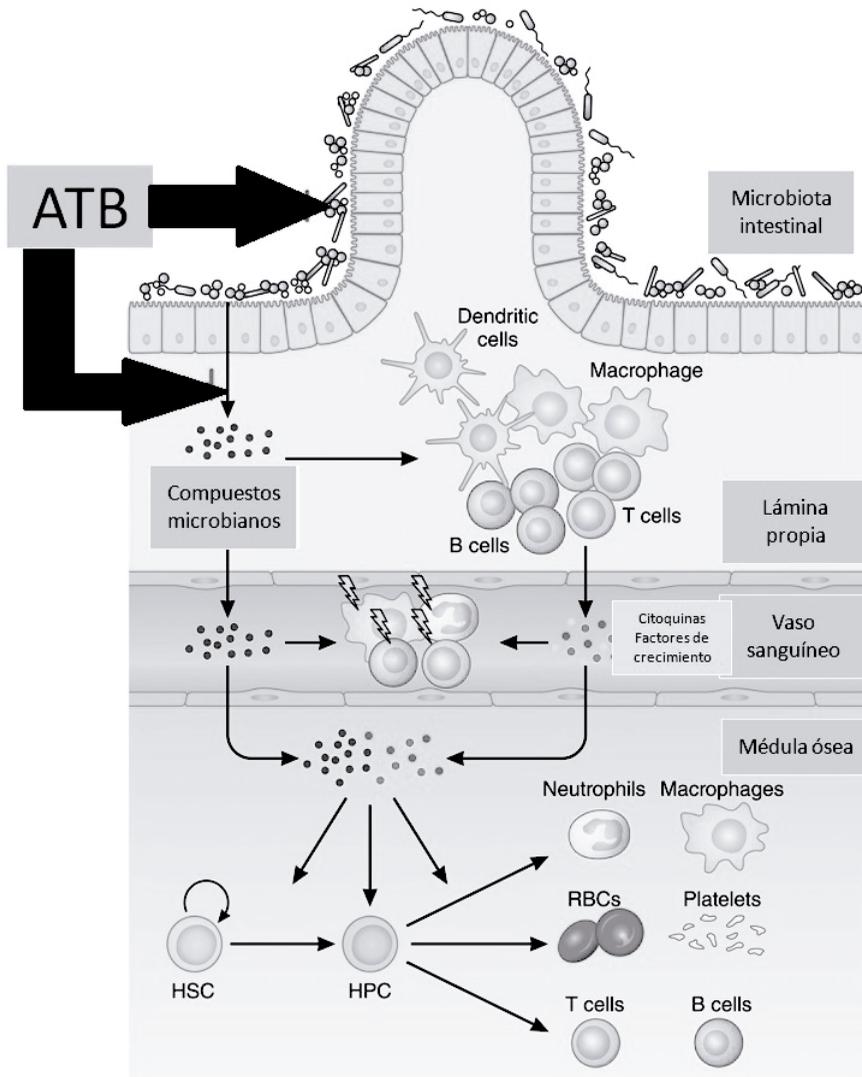


Figura 3. Acción de la microbiota intestinal sobre la hematopoyesis (Figura adaptada⁽¹⁵⁾)

Mecanismos y modelos de activación del sistema hematopoyético

Para la activación del sistema hematopoyético el primer paso será censar y reconocer el estímulo que alteró la homeostasis. Los componentes del sistema inmune innato, como las células dendríticas, poseen receptores especializados en el reconocimiento de patrón (PRRs) que censan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) cuando ha ocurrido daño tisular⁽³⁸⁾. Los receptores tipo Toll (TLR) pertenecen a la familia de los PRR y reconocen productos conservados de patógenos exógenos y posiblemente algún ligando endógeno del huésped^(16,17). Las HSPC también poseen PRR (TLR y receptores tipo NOD)⁽³⁰⁾. La unión al receptor activa una cas-

cada de señalización que induce la proliferación, diferenciación y migración celular y, además, la producción y secreción de citoquinas, como IL-6, destinadas a montar una respuesta inmune eficiente, estimulando un linaje celular en particular que actúe contra el agente invasor. Las CM y CE del nicho vascular también expresan receptores de citoquinas/quimoquinas y PRR que les permiten reconocer un medio inflamatorio local o sistémico generado por cambios o activación hematopoyética. La activación de estos receptores en CM y CE modula funciones celulares y activa la producción de una segunda ola de factores inflamatorios que también regulan la hematopoyesis. Ante el estímulo de IL-1 β y TNF- α , las CE producen GM-CSF, estimulando la granulopoyesis y el reclutamiento de neutrófilos⁽⁴¹⁾. Así es

como ha ido cambiando el concepto histológico que se ha tenido de las HSC, donde se pensaba que éstas se ubicaban en nichos estáticos de la médula ósea, rodeadas por células que sólo ejercían un papel de protección frente a agentes tóxicos o infecciosos. En la actualidad se conoce que juegan un rol activo en el montaje de la respuesta hacia un agente invasor: expresión de TLR, producción de citoquinas inflamatorias y quimoquinas (factores movilizantes)⁽¹⁸⁾. Ante un estímulo, cabe preguntarse ¿cómo se logra gestionar la diferenciación celular al linaje específico? Actualmente se aceptan dos modelos.

MODELO PERMISIVO (modelo A): consiste en regular la proliferación o apoptosis de células ya delegadas a un linaje específico⁽¹⁹⁾.

MODELO INSTRUCTIVO (modelo B): consiste en la inducción de un programa molecular en las células progenitoras que las induce a diferenciarse a un linaje en particular.

Cualquiera de los dos modelos implica la expresión de los receptores de citoquinas correspondientes en las células progenitoras y la unión de la citoquina implicada. Por ejemplo, la diferenciación de GMP a granulocitos o monocito/macrófago está direccionada por la presencia de G-CSF o M-CSF⁽²⁰⁾. Por otro lado, la linfopoyesis estará estimulada bajo el efecto de la IL-7, la cual suele estar presente en el medio ante un estado de linfopenia⁽²¹⁾. A través de la modulación de la expresión de la densidad de receptores de citoquinas, las HSCP responden de manera diferente a los cambios en su entorno al que están expuestas, logrando entonces la respuesta dirigida. Con la expresión diferenciada de receptores de citoquinas, se logra comisionar la diferenciación a un linaje celular particular y dirigir la respuesta medular a línea más eficiente (Figura 4)⁽²⁰⁾.

Otro dato: los receptores de citoquinas responsables de la diferenciación mieloide o linfoide se expresan

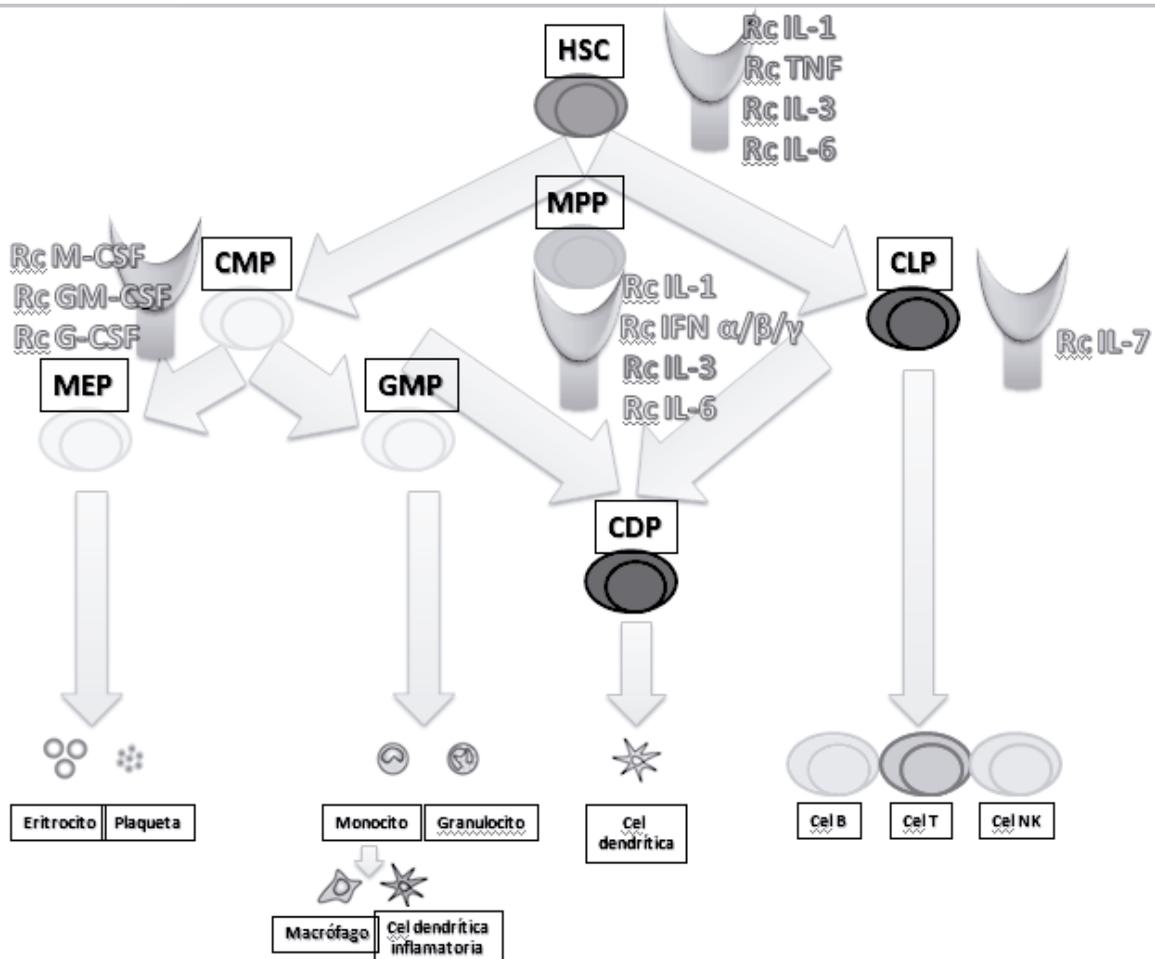


Figura 4. Regulación de la expresión de receptores de citoquinas (Figura adaptada⁽¹⁾)

en concentraciones medibles en los progenitores hematopoyéticos ya comisionados a linaje, mientras que en las HSC se hallan en baja concentración, con lo cual, ante un proceso inflamatorio o infeccioso, las células que responden son las ya comisionadas a linaje, que presentan una alta capacidad de proliferación más que de autorrenovación^(1,24,25). Pero sin el soporte de la HSC que, con sus procesos de autorrenovación y proliferación cooperen en el aporte de mayor número de progenitores, esta respuesta no puede ser sostenida en el tiempo. Y aquí es fundamental el papel del IFN tanto tipo I (α/β) como tipo II (γ). Por lo tanto, se necesita del trabajo conjunto entre el sistema inmune y el hematopoyético, mediado por el IFN para garantizar el reabastecimiento de progenitores y la capacidad de perpetuar la respuesta^(12,26).

Al aumentar la densidad celular, naturalmente la médula ósea se expande, con la limitante dada por la cavidad ósea. Por lo tanto, para obtener espacio, se requerirá de la movilización de células hacia otros órganos hematopoyéticos, que le permitan la expansión a aquellas líneas celulares que así lo requieran⁽²²⁾. En el trabajo de Takizawa y col se plantea que durante la respuesta mielopoyética, las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-3, IL-6, G-CSF, GM-CSF) reducen la expresión de los factores de retención para la linfopoyesis y favorecen la movilización de linfocitos a los órganos linfoides periféricos, como el bazo. Y de esta manera se logra el efecto deseado: espacio físico en el interior del hueso para la expansión celular requerida^(12,22,23).

Inicio de la respuesta ante un estímulo

Anteriormente se planteó que las células del sistema innato son las que, mediante la unión del ligando a los PRR, desencadenan el perfil de citoquinas proinflamatorias para lograr la respuesta medular. Ahora existe evidencia de que los progenitores también expresan PRRs y responden a esta unión⁽²⁷⁾. Esto está sustentado por 3 líneas de evidencia. La primera línea muestra que, ante el reconocimiento de los PRR por parte de los TRL, existe una instrucción del linaje al que debe diferenciarse ese progenitor, con generación de células del sistema inmune innato, a expensas de frenar la diferenciación a otros linajes⁽²⁸⁻²⁹⁾. En la segunda línea, se sabe que un número pequeño de células madre y células progenitoras (HSCP) circulan en sangre periférica, pasan

por ganglios linfáticos y algunas retornan a la médula ósea para participar de la producción celular. Se cree que las células realizan estas migraciones para mantener el equilibrio en diferentes huesos, poblar el timo, actuar en la reparación de tejidos o respuesta frente a una infección. Hay evidencia de generación local de *clusters* de células con inmunofenotipo compatible con monocitos/granulocitos y células dendríticas. Las HSCP estarían haciendo una especie de patrullaje tisular, y controlando de manera local cualquier tipo de infección⁽³⁰⁾. Y en tercer lugar, se ha visto que las CDP expresan TLR2, 4 y 9. Ante un estímulo estas células regulan en forma decreciente la expresión del CXCR4, que retiene las HSCP en la MO, y expresan el receptor de *homing* de los ganglios linfoides (CCR7). De esta manera se favorece el reclutamiento de progenitores ya comisionados a un linaje, sin cambios de linaje, aumentando el número de células para dar batalla⁽³¹⁾. De esta manera queda claro que las HSCP pueden censar patógenos, y modulando la expresión de receptores de quimoquinas, tienen la capacidad de migrar a los sitios de inflamación y actuar intentando restaurar rápidamente la homeostasis del tejido involucrado.

Alteración en la regulación de los procesos asociados a la HSC

Es conocido que la estimulación crónica de las HSC puede resultar ser perjudicial. Se podría considerar que los 3 procesos “normales” que involucran a la HSC son: la autorreplicación, la diferenciación y la muerte celular programada. Las HSC pueden sufrir 40-60 divisiones durante la vida de un individuo⁽³¹⁾. Aquellas HSC envejecidas o aquellas utilizadas para un trasplante, o si han estado bajo estimulación continua por procesos inflamatorios o infecciosos y han sufrido una alta tasa de proliferación, podrían presentar alteraciones intrínsecas, como disminución en la capacidad de diferenciación a serie mieloides, disminución en la capacidad de autoduplicarse, agotamiento de la HSC y riesgo de acumular alteraciones genéticas⁽³²⁻³⁴⁾. Estas HSC con alteraciones genéticas no son competitivas, y en condiciones basales mueren. Pero bajo el estímulo continuo de un proceso inflamatorio o infeccioso, podrían ser rescatadas por el entorno o el microambiente en nichos pro-oncológicos y dar lugar a una hematopoyesis clonal (hematopoyesis clonal de significado incierto

-CHIP⁽⁶¹⁾ con alto potencial a desarrollar a una neoplasia hematológica (como LMC o SMD) o tumores sólidos⁽³⁵⁻³⁷⁾. Son células que escapan a la apoptosis o a la remoción por parte del sistema inmune, acumulan eventos genéticos en genes como los que codifican para NFκB, el receptor de TNF o TRL4, y son potenciales clones formadores de tumores⁽⁴⁰⁾. La resistencia a la apoptosis y los altos índices de proliferación celular constituyen dos mecanismos muy importantes que dan lugar a las enfermedades en humanos. La resistencia a la apoptosis de linfocitos autorreactivos en la selección en timo o médula ósea, o la falla en la apoptosis de linfocitos activados en forma crónica podrían jugar un rol fundamental en el inicio de una enfermedad autoinmune⁽⁴²⁾. Entonces cabe preguntarse: ¿es posible eliminar la estimulación celular continua?, ¿habrá que direccionar el blanco terapéutico a mejorar los procesos de apoptosis? En el trabajo de Ebrahimiyan y col⁽⁴³⁾ se

describe el rol de la proteína survivina (BIRC5), que pertenece al grupo de proteínas cuya función está vinculada a la inhibición de la apoptosis (IAP). Se trata de una proteína codificada por el gen ^{BIRC5}. Este gen pertenece a la familia de genes inhibidores de la apoptosis. Está ubicado en el cromosoma 17q25.3 y codifica para la proteína survivina de 16.5 kDa. Presenta 4 exones y 3 intrones. Gracias a los procesos de empalme alternativo, se pueden generar 6 variantes de survivina de diferente longitud. El 98% que se encuentra en la célula (citoplasma, núcleo y mitocondria) está compuesto por las 3 primeras isoformas de la figura 5. BIRC5 está altamente expresado en médula ósea, nódulos linfoides, placenta, testículos, granulocitos y células eritroides^(43,44).

Rol de la proteína survivina

La proteína survivina desempeña un rol importante en la regulación de la mitosis, inhibición de la apop-

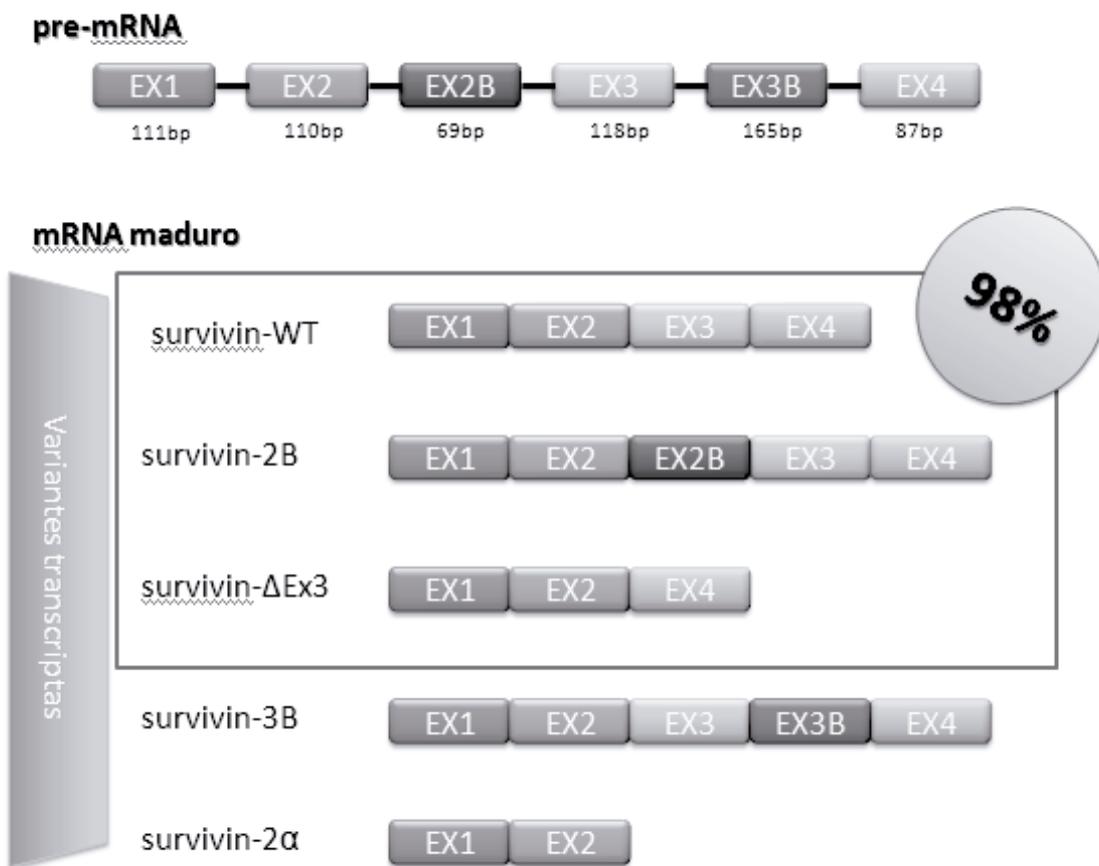


Figura 5. El gen *BIRC5* que codifica para la proteína survivina está ubicado en el cromosoma 17q25.3 (figura adaptada⁽⁴³⁾)

tosis y funcionamiento del sistema inmune.

Regulación de la mitosis: survivina se expresa en la fase G2/M, y durante esta fase interacciona con las aurora kinasas (AURK) y diferentes estructuras como el centrosoma, el kinetocoro, cromosomas en metafase y microtúbulos del huso mitótico⁽⁴⁷⁾.

Inhibición de la apoptosis: survivina se une a las caspasas tanto en el citoplasma como en la mitocondria bloqueando su función. En el citoplasma ocurre la formación del complejo survivina-XIAP (IAP ligada al X), el cual se vuelve resistente a la acción de la degradación dependiente de ubiquitina. Este complejo luego se une a la caspasa-3 para inhibir su función apoptótica. Actualmente este mecanismo de acción está cuestionado y en revisión⁽⁴⁴⁾. En la mitocondria ocurre la inhibición de la caspasa-9 mediante la unión de survivina al segundo activador mitocondrial de caspasa (Smac)/Diablo⁽⁴⁶⁾.

Funcionamiento del sistema inmune: survivina regula la diferenciación de linfocitos T efectores CD4+ y mantiene linfocitos CD8+ de memoria ante la unión de survivina al segundo activador mitocondrial de caspasa (Smac)/Diablo⁽⁴⁸⁾. Survivina está expresada en linfocitos estadio pro-B en el centro germinal, donde hay alta proliferación celular, cambio de cadenas e hipermutación somática en los receptores de células B⁽⁴⁹⁾. Regula la maduración de células dendríticas y la expresión de moléculas MHC clase II activando la expresión del coestimulador CD80/CD86, favoreciendo así el proceso de presentación antigénica⁽⁵⁰⁾. En la granulopoyesis se observa aumento de neutrófilos inmaduros, ya que éstos expresan la isoforma 2 α .

Pero la sobre-expresión de esta proteína no sería beneficiosa. Esto ha sido estudiado en células tumorales. La elevación de los niveles de survivina se asocia a la progresión del tumor, resistencia al tratamiento, menor tiempo de supervivencia y peor pronóstico, en relación al grupo de pacientes control. Se creó que la sobre-expresión se debe a mecanismos genéticos y epigenéticos en estas células tumorales. Y, por otro lado, la inhibición de la expresión de survivina lleva a la muerte de la célula tumoral^(51,52).

La sobre-expresión de survivina se ha asociado al desarrollo de enfermedades autoinmunes como liquen plano, miastenia gravis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoidea, como consecuencia de la capacidad

de la proteína de mantener sobrevivientes los linfocitos autorreactivos⁽⁵³⁾.

Si bien el laboratorio ha acompañado el avance de la medicina, a través del desarrollo de metodología que permite cuantificar citoquinas pro-inflamatorias, por el momento, la medición de survivina sólo está validada con fines de investigación.

Conclusiones

El aprendizaje de los mecanismos de la inmunidad innata ha progresado notablemente a partir del descubrimiento de los PRRs, entre ellos destacan los TLR, que no solamente participan en la secreción de citoquinas proinflamatorias y la expresión de moléculas coestimuladoras implicadas en la modulación de la respuesta inmune, sino también en el control de los eventos más tempranos de la hematopoyesis. Y esto ha permitido la comprensión tanto del sistema inmune como del hematopoyético de una manera más integral.

Conocer la expresión temprana de los receptores en las HSC ha generado una apertura de conocimiento de potenciales blancos terapéuticos, además de permitir avanzar en la fisiopatología de las enfermedades.

Lo mismo ha ocurrido con los avances en el estudio del nicho hematopoyético, de manera tal que la “nichoterapia”, que se basa en la modificación del ambiente y nicho de las HSC con fines terapéuticos, es considerado una más entre los tratamientos clínicos a aplicar frente a diferentes enfermedades del sistema hematopoyético⁽⁵⁴⁾.

A partir del descubrimiento de la proteína survivina se ha abierto una posibilidad para el estudio de la apoptosis y, además, utilizar este proceso como un potencial blanco terapéutico a través de los antagonistas de los IAP.

La proteína survivina ha sido muy estudiada en cáncer, inclusive los efectos de su disminución y el impacto en células tumorales. Por otro lado, en enfermedades autoinmunes los tratamientos se orientan a disminuir el nivel de citoquinas proinflamatorias e, indirectamente, esto disminuye los niveles de survivina. Hay que reconocer que, a pesar de que han pasado 21 años desde su descubrimiento, aún no se ha alcanzado el desarrollo de un agente anti-tumoral único y específico para survivina que presente alta eficiencia anti-tumoral y baja toxicidad tisular para ser utilizado en pacientes con cáncer⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾. Actualmente, un anti bcl-2 (venetoclax) ha sido aprobado por la FDA en 2016 para el tratamiento de la leuce-

mia linfocítica crónica (LLC)⁽⁵⁷⁾. Y recientemente la FDA ha aprobado el tratamiento de interferencia de RNA (ONPATTRO™-Patisiran) para el tratamiento de la polineuropatía de la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina (hATTR) en adultos⁽⁵⁸⁾. Se desconoce aún si ambos fármacos tienen acción en pacientes con enfermedades autoinmunes.

A pesar de que nuestro conocimiento actual sobre el sistema hematopoyético se ha incrementado de manera notable gracias a la evidencia de las últimas décadas, la composición, el funcionamiento del microambiente medular y su injerencia sobre las HSC y HSPC es aún motivo de estudio^(59,60).

Conflictos de interés: La autora declara no poseer conflictos de interés.

Estos nuevos conocimientos animan a continuar investigando en la búsqueda del blanco terapéutico más adecuado.

Agradecimiento

A la Dra. Liliana D'Agostino, Directora Técnica del laboratorio D'Agostino-Bruno, por la revisión del manuscrito.

Al Dr. Fernando Ventimiglia, profesor asociado de la cátedra Hematología de la Universidad Nacional Arturo Jauretche, por la revisión del manuscrito y sus valiosos aportes.

Bibliografía

1. Takizawa H, Boettcher S. Demand-adapted regulation of early hematopoiesis in infection and inflammation. *Blood*. 2012; 119(13):2991-3002.
2. Doulatov S, Notta F, Laurenti E y col. Hematopoiesis: a human perspective. *Cell Stem Cell*. 2012; 10(2):120-36.
3. Saldívar-Santoyo HJ, Flores-Guzmán P, Mayani H y col. El nicho de las células troncales: los secretos de su "código postal". *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2013; 56(3):47-59.
4. Sánchez SC, Palomo GI. Hematopoyesis. *Hematología*. Palomo GI, Pereira GJ y Palma BJ 2009, p 46-66. Editorial Universidad de Talca. Chile.
5. Rios E. Hemograma en las infecciones (segunda parte). *Rev Chil Pediatr*. 1986; 57(3):287-291.
6. Hoggatt J, Scadden DT. The stem cell niche: tissue physiology at a single cell level. *J Clin Invest*. 2012; 122(9):3029-34.
7. Schofield R. The relationship between the spleen colony forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells*. 1978; 4(1-2):7-25.
8. Sipkins D, Wie X, Wu JW y col. In vivo imaging of specialized bone marrow endothelial microdomains for tumour engraftment. *Nature*. 2005; 435(7044):969-73.
9. Nagasawa T, Omatsu Y, Sugiyama T. Control of hematopoietic stem cells by the bone marrow stromal niche: the role of reticular cells. *Trends Immunol*. 2011; 32(7):315-20.
10. Omatsu Y, Sugiyama T, Kohara H y col. The essential functions of adipo-osteogenic progenitors as the hematopoietic stem and progenitor cell niche. *Immunity*. 2010 Sep 24; 33(3):387-99.
11. Nakamura-Ishizu A, Suda T. Hematopoietic stem cell niche: An interplay among a repertoire of multiple functional niches. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1830(2):2404-9.
12. Takizawa H, Manz MG. Impact of inflammation on early hematopoiesis and the microenvironment. *Int J Hematol*. 2017; 106:27-33
13. Cabezas-Wallscheid N, Klimmeck D, Hansson J y col. Identification of regulatory networks in HSCs and their immediate progeny via integrated proteome, transcriptome and DNA methylome analysis. *Cell Stem Cell*. 2014; 15:507-22.
14. Josefsson KS, Baldrige MT, Kadmon CS y col. Antibiotics impair murine hematopoiesis by depleting the intestinal microbiota. *Blood*. 2017; 129(6):729-739.
15. Theilgaard-Mönch K. Gut microbiota sustains hematopoyesis. *Blood*. 2017; 129(6):662-663.
16. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*. 2003; 21:335-376.
17. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010; 11(5):373-384.
18. Wang LD, Wagers AJ. Dynamic niches in the origination and differentiation of haematopoietic stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011; 12(10):643-655.

19. Metcalf D. Lineage commitment and maturation in hematopoietic cells: the case for extrinsic regulation. *Blood*. 1998; 92(2):345-347, discussion 352.
20. Rieger MA, Hoppe PS, Smejkal BM y col. Hematopoietic cytokines can instruct lineage choice. *Science*. 2009; 325(5937):217-218.
21. Napolitano LA, Grant RM, Deeks SG y col. Increased production of IL-7 accompanies HIV-1-mediated T-cell depletion: implications for T-cell homeostasis. *Nat Med*. 2001; 7(1):73-79.
22. Ueda Y, Kondo M, Kelsoe G. Inflammation and the reciprocal production of granulocytes and lymphocytes in bone marrow. *J Exp Med*. 2005; 201(11):1771-1780.
23. Ueda Y, Yang KY, Foster SJ y col. Inflammation controls B lymphopoiesis by regulating chemokine CXCL12 expression. *J Exp Med*. 2004; 199(1):47-57.
24. Akashi K, Traver D, Miyamoto T y col. A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. *Nature*. 2000; 404(6774):193-197.
25. Adolfsson J, Borge OJ, Bryder D y col. Upregulation of Flt3 expression within the bone marrow Lin(-) Sca1(-)c-kit(-) stem cell compartment is accompanied by loss of self-renewal capacity. *Immunity*. 2001; 15(4):659-669.
26. Baldrige MT, King KY, Boles NC y col. Quiescent haematopoietic stem cells are activated by IFN-gamma in response to chronic infection. *Nature*. 2010; 465(7299):793-797.
27. Nagai Y, Garrett KP, Ohta S y col. Toll-like receptors on hematopoietic progenitor cells stimulate innate immune system replenishment. *Immunity*. 2006; 24(6):801-812.
28. De Luca K, Frances-Duvert V, Asensio MJ y col. The TLR1/2 agonist PAM(3)CSK(4) instructs commitment of human hematopoietic stem cells to a myeloid cell fate. *Leukemia*. 2009; 23(11):2063-2074.
29. Sioud M, Floisand Y, Forfang L y col. Signaling through toll-like receptor 7/8 induces the differentiation of human bone marrow CD34+ progenitor cells along the myeloid lineage. *J Mol Biol*. 2006; 364(5):945-954.
30. Massberg S, Schaerli P, Knezevic-Maramica I y col. Immunosurveillance by hematopoietic progenitor cells trafficking through blood, lymph, and peripheral tissues. *Cell*. 2007; 131(5):994-1008.
31. Schmid MA, Takizawa H, Baumjohann DR y col. Bone marrow dendritic cell progenitors sense pathogens via Toll-like receptors and subsequently migrate to inflamed lymph nodes. *Blood*. 2011; 118(18):4829-4840.
32. Takizawa H, Regoes RR, Boddupalli CS y col. Dynamic variation in cycling of hematopoietic stem cells in steady state and inflammation. *J Exp Med*. 2011; 208(2):273-284.
33. Sudo K, Ema H, Morita Y y col. Age associated characteristics of murine hematopoietic stem cells. *J Exp Med*. 2000; 192(9):1273-1280.
34. Dykstra B, Olthof S, Schreuder J y col. Clonal analysis reveals multiple functional defects of aged murine hematopoietic stem cells. *J Exp Med*. 2011; 208(13):2691-2703.
35. Raaijmakers MH. Niche contributions to oncogenesis: emerging concepts and implications for the hematopoietic system. *Haematologica*. 2011; 96(7):1041-1048.
36. Raaijmakers MH, Mukherjee S, Guo S y col. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia. *Nature*. 2010; 464(7290):852-857.
37. Kristinsson SY, Bjorkholm M, Hultcrantz M y col. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2011; 29(21):2897-2903.
38. Schmid MA, Takizawa H, Baumjohann DR y col. Bone marrow dendritic cell progenitors sense pathogens via Toll-like receptors and subsequently migrate to inflamed lymph nodes. *Blood*. 2011; 118:4829-40.
39. Palmer L, Briggs C, McFadden S y col. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. *Int J Lab Hematol*. 2015; 37:287-303.
40. Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF- κ B as the matchmaker. *Nat Immunol*. 2011; 12:715-23.
41. Broudy VC, Kaushansky K, Segal GM y col. Tumor necrosis factor type alpha stimulates human endothelial cells to produce granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83:7467-71.
42. Lenardo M, Chan KM, Hornung F y col. Mature T lymphocyte apoptosis immune regulation in a dynamic and unpredictable antigenic environment. *Annu Rev Immunol* 1999; 17:221-253.
43. Ebrahimiyan H. Survivin and autoimmunity; the ins and outs. *Immunology Letters*. 2018; 193:14-24.

44. Hrdinka M, Yabal M. Inhibitor of apoptosis proteins in human health and disease. *Genes and Immunity*. 2019; 20:641-650.
45. Zumbärgel FK, Machtens DA, Curth U y col. Survivin does not influence the anti-apoptotic action of XIAP on caspase-9. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 482:530-5.
46. Du C, Fang M, Li Y y col. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell*. 2000; 102(1):33-42.
47. Li F, Ambrosini G, Chu EY y col. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. *Nature*. 1998; 396(6711):580-584.
48. Xing Z, Conway EM, Kang C y col. Essential role of survivin, an inhibitor of apoptosis protein, in T cell development, maturation, and homeostasis. *J. Exp. Med*. 2004; 199(1):69-80.
49. Miletic AV, Jellusova J, Cato MH y col. Essential role for survivin in the proliferative expansion of progenitor and mature B cells. *J. Immunol*. 2016; 196(5):2195-2204.
50. Singh P, Hoggatt J, Hu P y col. Blockade of prostaglandin E2 signaling through EP1 and EP3 receptors attenuates Flt3L-dependent dendritic cell development from hematopoietic progenitor cells. *Blood*. 2012; 119(7):1671-1682.
51. Li F. Survivin study: what is the next wave? *J. Cell. Physiol*. 2003; 197(1):8-29.
52. Wu J, Ling X, Pan D y col. Molecular mechanism of inhibition of survivin transcription by the GC-rich sequence-selective DNA binding antitumor agent, hedamycin: evidence of surviving down-regulation associated with drug sensitivity. *J Biol Chem*. 2005; 280(10):9745-9751.
53. Gravina G, Wasén C, Garcia-Bonete MJ y col. Survivin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2017; 16:845-55.
54. Levesque JP, Winkler IG, Rasko JEJ. Nichotherapy for stem cells: There goes the neighborhood. *Bioessays*. 2013; 35(3):183-90.
55. Li F, Aljahdali I, Ling X. Cancer therapeutics using survivin BIRC5 as a target: what can we do after over two decades of study? *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019; 38:368.
56. Wheatley SP, Altieri DC. Survivin at a glance. *J Cell Sci*. 2019; 132(7).
57. Croce CM, Reed JC. Finally, An Apoptosis-Targeting Therapeutic for Cancer. *Cancer Res*. 2016; 76(20):5914-20.
58. Weng Y, Xiao H, Zhang J y col. RNAi therapeutic and its innovative biotechnological evolution. *Biotechnol Adv*. 2019; 37(5):801-25.
59. Vinchi F, Mendelson A, Yazdanbakhsh K y col. Uncovering the Bone Marrow Microenvironment Cell by Cell. *HemaSphere*. 2019; 3:6.
60. Tikhonova AN, Dolgalev I, Hu H y col. The bone marrow microenvironment at single-cell resolution. *Nature*. 2019; 569:222-228.
61. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J y col. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *N Engl J Med*. 2014; 371:2488-2498.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.