

A 50 años del descubrimiento de las células troncales hematopoyéticas

Héctor Mayani

Desde los primeros años del siglo XX, médicos y científicos de diversos países buscaron descifrar los secretos del origen de las células sanguíneas. En ese entonces era bien sabido que la sangre se producía en el interior de los huesos, en la médula ósea; sin embargo, se desconocía la manera como se producían las células sanguíneas. Basados en estudios morfológicos, los grandes patólogos de la época, como Sabin, Ferrata y Maximow –entre otros– propusieron la existencia de una célula precursora, común para los eritrocitos, leucocitos y trombocitos, a la que se le denominó *hemocitoblasto*; sin embargo, no había prueba alguna de que esa célula realmente existiera.

Fue hasta febrero de 1961, justo hace 50 años, cuando la revista *Radiation Research* publicó un artículo que demostraría sin lugar a dudas, la existencia de dicha célula precursora; un artículo que cambiaría diametralmente el estudio de la hematopoyesis.¹ Los autores del trabajo eran dos jóvenes científicos canadienses, desconocidos hasta ese entonces: Ernest McCulloch y su alumno de posgrado, James Till. El artículo describía una serie de experimentos encaminados a demostrar la presencia –en la médula ósea de ratones– de células hematopoyéticas muy inmaduras, capaces de reconstituir el sistema hematopoyético de ratones que habían sido previamente irradiados. Debido a su capacidad para inducir la formación de colonias hematopoyéticas en el bazo de los ratones trasplantados, dichas células recibieron el nombre de Unidades Forma-

doras de Colonias en el Bazo (CFU-S, por sus siglas en inglés). Till y McCulloch encontraron que la frecuencia de las CFU-S en la médula ósea era muy baja (<0.5% del total de células en el tejido hematopoyético), demostraron que cada CFU-S era capaz de generar nuevas CFU-S (podían autorreplicarse), y que podían generar células de distintos linajes sanguíneos (eran multipotenciales). Esas tres características constituyeron la base funcional para definir a las células troncales del sistema hematopoyético.

Unos años después, a mediados del decenio de 1960, Leo Sachs, en Israel, y Don Metcalf, en Australia, establecieron las bases para el cultivo, en agar, de células hematopoyéticas de ratón, lo cual permitió llevar a cabo una caracterización más detallada de dichas células. Ellos, además, fueron los primeros en identificar y caracterizar diversas moléculas reguladoras de la mielopoyesis, conocidas más tarde como Factores Estimuladores de Colonias de Monocitos y Granulocitos.

A partir de esos estudios, el campo de la hematopoyesis emergió como una disciplina de gran trascendencia, aca- parando el interés de hematólogos clínicos y científicos básicos por igual. En el decenio de 1970 se desarrollaron mejores sistemas para cultivar *in vitro* células progenitoras hematopoyéticas, que permitieron identificar nuevas poblaciones celulares. Mike Dexter describió un sistema *in vitro* en el que se podía estudiar la interacción entre células hematopoyéticas y el estroma medular. Eugene Goldwasser purificó la eritropoyetina y varios grupos empezaron a emplear nuevas estrategias, como la cito- metría de flujo, para purificar a las células troncales y progenitoras hematopoyéticas. En la década de 1980 se identificó el antígeno CD34 como un excelente marcador de células hematopoyéticas primitivas. Se clonaron los genes de diversas proteínas reguladoras de la hematopoyesis y se empezaron a tratar pacientes citopénicos con factores hematopoyéticos recombinantes. Se describió la movilización de células hematopoyéticas a partir de la

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Este artículo debe citarse como: Mayani H. A 50 años del descubrimiento de las células troncales hematopoyéticas. Rev Hematol Mex 2011;12(1):5-6.

administración de algunos de esos factores. Se purificaron, por vez primera, células troncales hematopoyéticas de ratones y se hizo el primer trasplante hematopoyético con células de la sangre de cordón umbilical.

En el decenio de 1990 se desarrollaron modelos animales para estudio de la hematopoyesis humana (xenotrasplantes); se describieron nuevos marcadores de CTH humanas, como CD90, CD117 y CD133. Se identificaron las células hematopoyéticas humanas capaces de iniciar y sostener la hematopoyesis leucémica (en un modelo animal de LMA). Se crearon los primeros bancos de células de sangre de cordón umbilical. Se extendió el uso de factores recombinantes y de sangre periférica movilizada y se realizaron los primeros ensayos de terapia génica con células hematopoyéticas. Durante los últimos once años se han logrado grandes avances en el entendimiento de las vías de señalización intracelular en células del sistema hematopoyético. Hemos presenciado el surgimiento de fármacos generados por diseño que han revolucionado el tratamiento de diversas enfermedades hematológicas, como la leucemia mieloide crónica. El trasplante de células hematopoyéticas ha alcanzado dimensiones extraordinarias, pues solo en 2008 se realizaron más de 56,000 procedimientos en todo el mundo. En los últimos años se han presentado evidencias que indican que las CTH tienen una plasticidad de diferenciación que excede al sistema hematopoyético, que puede generar células neurales y hepáticas, entre otras.

Los avances alcanzados a lo largo de todos estos años en el campo de la hematopoyesis han sido sorprendentes; el conocimiento actual acerca del origen de las células sanguíneas, aún cuando no es definitivo, es muy completo y, sin lugar a dudas, la influencia que ha tenido este campo de investigación en la clínica, ha sido muy relevante.

En la actualidad, el sistema experimental descrito por Till y McCulloch, hace 50 años, sigue empleándose y los conceptos establecidos por ellos siguen vigentes. Para los que gustan de los números y las estadísticas, resultará interesante que el artículo publicado en *Radiation Research* en febrero de 1961 ha sido citado en más de 10,000 ocasiones en la bibliografía científica mundial.

Los que trabajamos en el campo de la hematopoyesis tratando de entender el funcionamiento de las células troncales y progenitoras, los que diariamente atienden a pacientes hematológicos, buscando encontrar nuevos y mejores tratamientos, y los numerosos pacientes afectados con alguna enfermedad del sistema hematopoyético, como una leucemia, alguna variedad de síndrome mielodisplásico o alguna forma de falla medular, de una manera o de otra, hemos recibido la influencia del trabajo precursor de James Till y su maestro Ernest McCulloch. Si el campo de la hematopoyesis pudiera verse como el sistema hematopoyético, el trabajo inicial de Till y McCulloch sería la célula troncal de la que se derivaron todos los demás estudios.

El pasado miércoles 19 de enero del presente año, Ernest McCulloch murió, a los 84 años de edad, en Toronto, Canadá. Además de familiares y amigos, asistieron a su funeral numerosos colegas, estudiantes y discípulos. Entre todos ellos destacó la figura de su gran colaborador, Jim Till. Sirva esta pequeña nota editorial como un humilde tributo a esos dos extraordinarios científicos canadienses.

REFERENCIA

1. Till JE & McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Rad Res* 1961;14:213-222