

## Las células madre y el nicho

MH Escobedo-Cousin,\* J Alejandro Madrigal\*

### RESUMEN

Las células madre habitan en un microambiente altamente regulado mediante interacciones celulares y bajo la influencia de factores solubles, como: citocinas, quimocinas, hormonas, entre otros. En años recientes, diferentes grupos se han dedicado a investigar la interacción de las células madre con su nicho, estudiando los mecanismos de regulación y las interacciones entre las células madre y las células que conforman el nicho. En este artículo exponemos de manera breve el entendimiento que se tiene hasta la fecha de la interacción de las células madre y su nicho.

**Palabras clave:** células madre, nicho, interacción, mecanismos de regulación.

### ABSTRACT

#### Stem cells and the niche

Stem cells reside in a highly regulated microenvironment via cell-cell interactions, and also under the influence of soluble factors such as cytokines, chemokines, hormones, to mention some. Recently, many groups have devoted their time and resources to understand the interaction between stem cells and their niche, studying the mechanism that regulate this process and the interactions between stem cells and the cells that are part of the niche. This article presents briefly the understanding that exists up to date about the interaction between stem cells and their niche.

**Key words:** Stem cells, niche, interaction, regulatory mechanisms.

Las células madre tienen la capacidad de auto-regenerarse, crear más células madre con las mismas características y capacidades biológicas; son pluripotentes, con capacidad de diferenciarse en otros tipos celulares. En esta revisión sólo se alude a las células madre hematopoyéticas que residen en la médula ósea, en un microambiente altamente regulado, en donde interactúan con diferentes tipos celulares, como las células del estroma, células endoteliales, osteoblastos y macrófagos, principalmente. Esa interacción está mediada por quimocinas, hormonas, citocinas y otros factores importantes para la supervivencia de las células madre, para su proliferación, diferenciación, y para mantener a las células madre

en un estado quiescente. Está descrito que en estado de homeostasis, al mismo tiempo que las células madre en la médula ósea proliferan y se diferencian en células del sistema inmune, también existen células madre que migran hacia la periferia. La función de estas células madre circulantes no se ha dilucidado aún, y el mecanismo por el que esta migración se inicia no se conoce, pero se propone que las células madre circulantes están encargadas de realizar inmuno-vigilancia.<sup>1</sup> En esta revisión se alude brevemente a los avances científicos que hasta la fecha han ayudado a entender mejor la interacción de las células madre con su nicho y las células que lo integran.

#### Células madre y CXCL12

Las células madre tienen la capacidad de autorregeneración y diferenciación. La diferenciación celular desde células madre hematopoyéticas hasta células completamente diferenciadas del sistema inmune posee un orden jerárquico. Se inicia con células madre con capacidad total de autorregeneración y diferenciación que son caracterizadas, en humanos, principalmente por la expresión del antígeno de superficie CD34 y la ausencia de antígenos específicos de linaje (Lin-). Durante el proceso de diferenciación

\* Anthony Nolan, University College London.

Correspondencia: Prof. J. Alejandro Madrigal. Anthony Nolan, Royal Free Hospital. University College London. Pond street, Hampstead. London, UK. NW3 2QG. E-Mail: a.madrigal@ucl.ac.uk  
Recibido: abril 2011. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: Escobedo-Cousin MH, Madrigal JA. La células madre y el nicho. Rev Hematol Mex 2011;12(2):82-85.

se pierde la capacidad de autorregeneración y aparecen diversos marcadores de superficie que definen grupos celulares con funciones biológicas específicas. Una vez que las células madre comienzan a diferenciarse se generan progenitores oligopotentes como progenitores comunes linfoides, progenitores mieloides comunes, progenitores megacariocíticos y eritroides, y progenitores de granulocitos y macrófagos. De estos progenitores oligopotentes se generan progenitores de linaje restringido y finalmente células maduras o diferenciadas.

Durante las últimas décadas se ha estudiado el fenotipo de las células madre. Actualmente se sabe que para poder caracterizar a las células madre es necesario una combinación de expresión y de ausencia de expresión de diferentes marcadores celulares. Las células madre con capacidad de autorregeneración y diferenciación son caracterizadas por la ausencia de marcadores de linaje (Lin-), y expresión de CD34 y CD133. Más aún, para obtener las células definidas como LTR (del inglés long-term repopulating cells), se emplea también el marcador CD38, que se encuentra negativo o con muy baja expresión en las células LTR y es positivo en alrededor de 98% de las células madre, no LTR, que están preparadas para iniciar el proceso de diferenciación. Estos marcadores se emplean para caracterizar y aislar células madre de diferentes fuentes, como médula ósea de adulto, sangre de cordón umbilical o células fetales humanas.

Así como se ha estudiado el fenotipo de las células madre para poder aislarlas y estudiar sus características biológicas, también se ha buscado comprender el microambiente en el que habitan estas células y las interacciones entre ambos. Actualmente se conoce que las células madre habitan en la médula ósea y que interactúan con otras células en dicho microambiente. Esta interacción es altamente regulada por CXCL12, también conocida como SDF-1 (del inglés stromal derived factor 1). CXCL12 es una quimocina expresada en la médula ósea humana y murina principalmente por células endoteliales, osteoblastos del endostio y células estromales. Las quimocinas suelen ser moléculas con más de un receptor, excepto por CXCL12. Esta quimocina se une únicamente a CXCR4, receptor expresado por las células madre periféricas, derivadas de médula ósea y de cordón umbilical, además de diferentes células del sistema inmune.<sup>2,3</sup> Diversos grupos han estudiado el papel que desempeña CXCL12 en el proceso de migración de las células madre a la médula ósea, así

como su función como un factor importante de supervivencia y adhesión.<sup>4,7</sup> CXCL12 es decisiva para regular la localización de las células madre en la médula ósea. Por ejemplo, en modelos animales de fetos murinos con deficiencia en la expresión de CXCL12 se ha observado que estos animales tienen una linfopoyesis y mielopoyesis disminuida, lo que demuestra que CXCL12 es importante en el desarrollo hematológico temprano.<sup>8</sup> De la misma manera, ratones tratados con anticuerpos anti-CXCL12 presentan una significativa disminución en la migración de células CD34+ a la médula ósea.<sup>9</sup> La retención de las células madre en la médula ósea es un proceso mediado principalmente por el eje CXCL12-CXCR4. CXCL12 expresado por las células que conforman el microambiente, sobre todo osteoblastos y células estromales, interactúa con CXCR4 expresado por las células madre, reteniendo a dichas células en el endostio para generar el reservorio (“pool” en inglés) celular.<sup>1</sup>

La unión de CXCL12 a CXCR4 produce la dimerización de CXCR4, la asociación a proteínas G y residuos de tirosina que inician una cascada intracelular que finaliza con la internalización del complejo CXCL12-CXCR4.<sup>3</sup> Una vez internalizado CXCR4 puede ser expresado nuevamente por las células, indicando una expresión y una función dinámica de este eje de señalización. Con base en esto, podemos suponer que la interacción CXCL12-CXCR4 puede afectarse más fácilmente cuando se afecta la expresión o producción de CXCL12 que la de CXCR4, debido a la manera dinámica y de reciclaje de la expresión de CXCR4 por las células madre.

### El nicho

El hueso, parte del sistema músculo-esquelético, es un órgano dinámico, importante para dar soporte y estructura al cuerpo humano, para la homeostasis mineral, y como órgano primario de hematopoyesis. El concepto de un nicho para las células madre hematopoyéticas se conceptualizó desde el decenio de 1970.<sup>10</sup> No obstante, en los últimos años, gracias a nuevos modelos animales y de microscopía *in vivo*, se ha podido estudiar y comprender más acerca de este fascinante microambiente y sobre la interacción y regulación de todos sus componentes celulares.

Actualmente se sabe que las células madre pueden tener diferentes destinos: quiescencia, apoptosis, autorregeneración, proliferación, diferenciación y migración. Estudios recientes de microscopía *in vivo* en modelos animales han

demostrado que las células madre habitan en el endostio, que es una región de la médula ósea con baja oxigenación; en el endostio las células madre se encuentran en proximidad con los osteoblastos.<sup>11,12</sup> Estudios efectuados en ratones transgénicos con una función osteoblástica aumentada han mostrado aumento en el número de células madre en la médula ósea, comparados con ratones deficientes de osteoblastos.<sup>13</sup> También se ha observado que las células madre están reguladas por los osteoblastos y factores solubles o de superficie expresados o producidos por los mismos. Las citocinas fundamentales para el mantenimiento de las células madre en el nicho son: CXCL12, quimocina esencial para la retención de las células madre en la médula ósea, para su supervivencia y proliferación. KL (del inglés Kit-ligand) y angiopoyetina-1 (Ang-1) son citocinas que tienen efecto en el desarrollo y función de las células madre.<sup>14</sup> Winkler y su grupo<sup>14</sup> demostraron que CXCL12, KL y Ang-1 son producidas por osteoblastos murinos del endostio, y que son los osteoblastos, y no los osteoclastos, los que desempeñan un papel fundamental en la movilización de células madre desde la médula ósea a la periferia. Con el uso de un modelo animal estudiaron la interacción entre osteoblastos y macrófagos de tejido óseo (osteomacs) y concluyeron que G-CSF (del inglés granulocyte colony-stimulating factor) posee un efecto indirecto en la migración de las células madre, el efecto directo es sobre los osteomacs que son quienes expresan el receptor para G-CSF (GCSFR) y que son también productores de CXCL12, KL y Ang-1.<sup>14</sup>

Aunado a este sistema tan enredado, Weber y su grupo<sup>15</sup> demostraron que los ratones tratados de manera intermitente con paratohormona (PTH) mostraron un leve incremento en la expresión del ligando de Notch, Jagged 1, en osteoblastos y estroma del endostio. Notch se ha implicado en la autorregeneración y diferenciación de las células madre. Cuando los osteoblastos son estimulados con PTH aumentan la producción de Jagged 1, el cual estimula a las células madre, vía Notch, para autorregenerarse y así mantener un reservorio celular. Así como con Notch, la autorregeneración de las células madre también está mediada por Wnt, el cual también es expresado por los osteoblastos del endostio.<sup>16</sup> Aún no se sabe si Notch y Wnt poseen un efecto sinérgico o si funcionan mediante diferentes mecanismos celulares a pesar de tener el mismo efecto, aumentar el número de células madre y mantener el reservorio celular propio del nicho.<sup>16</sup>

Queda claro que el nicho es un sistema complejo en el que los osteoblastos juegan un papel fundamental para mantener las células madre en homeostasis y en armonía dentro del nicho. Sin embargo, existen otros factores que también están implicados, como la matriz extracelular, electrólitos extracelulares, mediadores químicos locales como prostaglandinas, y señales adrenérgicas. Este último descrito recientemente por Frenette y sus colaboradores,<sup>17</sup> quienes demostraron que las células madre responden, en el nicho, a señales adrenérgicas originadas por el sistema nervioso la circulación de las células madre y la expresión de CXCL12 poseen un ciclo circadiano, regulado mediante secreción noradrenérgica. La regulación de las células madre bajo un ciclo circadiano puede tener como objetivo la circulación de células madre en el organismo para mantener un estado de homeostasis, que se ve más marcado cuando existe daño orgánico o enfermedad.

#### REFERENCIAS

1. Kollet OA, Dar L, Lapidot T. The multiple roles of osteoclasts in host defense: bone remodeling and hematopoietic stem cell mobilization. *Annual review of Immunology* 2007;25:51-69.
2. Lapidot TA, Dar L, Kollet O. How do stem cells find their way home? *Blood* 2005;106(6): 1901-1910.
3. Kucia M, Reca R, Miekus K, et al. Trafficking of normal stem cells and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms: pivotal role of the SDF-1-CXCR4 axis. *Stem cells* 2005; 23(7):879-894.
4. Lee Y, Gotoh A, Kwon HJ, et al. Enhancement of intracellular signaling associated with hematopoietic progenitor cell survival in response to SDF-1/CXCL12 in synergy with other cytokines. *Blood* 2002;99(12):4307-4317.
5. Avigdor A, Goichberg P, Shivrit S, et al. CD44 and hyaluronic acid cooperate with SDF-1 in the trafficking of human CD34+ stem/progenitor cells to bone marrow. *Blood* 2004;103(8):2981-2989.
6. Peled A, Grabovsky V, Habler L, et al. The chemokine SDF-1 stimulates integrin-mediated arrest of CD34(+) cells on vascular endothelium under shear flow. *J Clinical Investigation* 1999;104(9):1199-1211.
7. Peled A, Kollet O, Ponomaryov T, Petit I, et al. The chemokine SDF-1 activates the integrins LFA-1, VLA-4, and VLA-5 on immature human CD34(+) cells: role in transendothelial/stromal migration and engraftment of NOD/SCID mice. *Blood* 2000;95(11):3289-3296.
8. Nagasawa T, Hirota S, Tachibana K, et al. Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1. *Nature* 1996;382(6592):635-638.
9. Peled A, Petit I, Kollet O, et al. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. *Science* 1999;283(5403):845-848.

10. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood cells* 1978;4(1-2):7-25.
11. Xie Y, Yin T, Wiegraebe W, et al. Detection of functional haematopoietic stem cell niche using real-time imaging. *Nature* 2009;457(7225):97-101.
12. Lo Celso C, Fleming HE, Wo JW, et al. Live-animal tracking of individual haematopoietic stem/progenitor cells in their niche. *Nature* 2009;457(7225):92-96.
13. Grassinger J, Haylock DN, Williams B, Olsen GH, Nilsson SK. Phenotypically identical hemopoietic stem cells isolated from different regions of bone marrow have different biologic potential. *Blood* 2010;116(17):3185-3196.
14. Winkler IG, Sims NA, Pettit AR, et al. Bone marrow macrophages maintain hematopoietic stem cell (HSC) niches and their depletion mobilizes HSCs. *Blood* 2010;116(23):4815-4828.
15. Weber JM, Forsythe SR, Christianson CA, et al. Parathyroid hormone stimulates expression of the Notch ligand Jagged1 in osteoblastic cells. *Bone* 2006;39(3):485-493.
16. Porter RL, Calvi LM. Communications between bone cells and hematopoietic stem cells. *Arch Biochemistry Bioph* 2008;473(2):193-200.
17. Mendez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, Frenette P. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature* 2008;452(7186):442-447.