

Fibroцитos circulantes.

Descubrimiento, características y relevancia clínica

CAROLINA GARCÍA DE ALBA RIVAS*

* Estudiante de Doctorado en Ciencias Biomédicas. Laboratorio de Biología Molecular, INER Ismael Cosío Villegas.
Trabajo recibido: 09-I-2007; aceptado: 24-II-2007.

RESUMEN

Los fibroblastos de tejido conectivo son considerados parte fundamental del proceso de reparación de heridas; su origen siempre ha sido controversial. Por décadas se ha aceptado que los fibroblastos cercanos a la zona de lesión migran en respuesta a una lesión local, proliferan y sintetizan matriz extracelular. El reciente auge en la investigación de las células troncales o células madre ha proporcionado numerosas evidencias que sugieren que el origen de los fibroblastos puede estar cuando menos, en parte, en la médula ósea.

132

Palabras clave: Fibroblastos, fibroцитos, células troncales, inflamación, fibrosis, cáncer.
Key words: Fibroblasts, fibrocytes, stem cells, inflammation, fibrosis, cancer.

Sos de tipo inflamatorio, fibrosis y cáncer, entre otros. Esta revisión presenta una visión panorámica de estas células que incluye su descubrimiento, origen y relevancia para la investigación básica y clínica.

INTRODUCCIÓN

Los fibroblastos de tejido son las células más abundantes en el tejido conectivo; son una fuente clave de matriz extracelular, de metaloproteinasas de matriz y de diversos factores de crecimiento por lo que desempeñan un papel importante en mecanismos normales y patológicos. El origen de los fibroblastos ha sido siempre motivo de controversia pero, en general, se aceptó por dé-

ABSTRACT

Connective tissue fibroblasts are considered fundamental in the process of wound healing, but their origin remains controversial. For decades the prevailing view was that local resident mesenchymal cells migrated, proliferated and synthesized extracellular matrix in response to injury. The recent boom in stem cell research has provided a vast amount of evidence suggesting that the origin of fibroblasts might be, partly at least, in the bone marrow. Circulating fibrocytes are cells from hematopoietic origin displaying a unique cell surface phenotype characterized by the expression of markers such as CD11b+/CD13+/CD34+/CD45+/MHC class II+/CD86+/Col I+. They were first described in 1994; it is known that they participate in inflammatory processes, fibrosis and cancer among other pathologies. This paper presents a comprehensive view of these cells including their discovery, origin and relevance for clinical and basic research.

cadas que migran a partir del tejido adyacente o son resultado de proliferación de fibroblastos residentes en el mismo sitio de la lesión; en ambos casos, responden a una serie de quimiocinas y factores de crecimiento. Éste fue el modelo prevalente, sin dar suficiente atención a la noción alternativa de que los fibroblastos podrían originarse de otros tejidos y contribuir significativamente en los procesos fisiológicos y patológicos de reparación y fibrosis.

Con el desarrollo del estudio de las células troncales o células madre ha surgido una gran cantidad de información, tanto de la biología de estas células en términos de su capacidad de proliferación y diferenciación como en el aspecto de su uso potencial en terapia celular y medicina regenerativa, siendo la médula ósea (MO) el mejor ejemplo.¹ Toda esta información ha favorecido el desarrollo de nuevos conceptos y la reconsideración de conceptos clásicos,¹ generándose la necesidad de replantear la participación de estas células en procesos fisiológicos o regenerativos, así como en procesos patológicos; incrementándose la evidencia de que los fibroblastos de tejido pueden tener origen en MO (células troncales mesenquimales y/o células troncales hematopoyéticas).²⁻⁸

Los fibrocitos circulantes son células de origen hematopoyético,² identificados y descritos en 1994 en estudios hechos en un modelo de herida-reparación.⁹ Expresan marcadores característicos, tanto de fibroblastos (colágena I y III, fibronectina, vimentina) como de células hematopoyéticas (antígeno de superficie de células troncales hematopoyéticas CD34, antígeno común de leucocitos CD45, antígeno pan-mieloide CD13, CD11b, HLA-DR, entre otros)⁹ y se han identificado circulando en sangre periférica, así como en diversos tejidos.¹⁰⁻¹³

El descubrimiento de estas células ha despertado el interés en todas las áreas de investigación biomédica, abriendo líneas de investigación respecto a su linaje y participación en la patogénesis de enfermedades aparentemente tan diversas como la fibrosis pulmonar, cáncer y artritis reumatoide.^{2,5,14-17}

DESCUBRIMIENTO

Inicialmente, los fibrocitos fueron descritos como una nueva población de células de sangre periférica que rápidamente entraban en sitios de lesión.⁹ Fueron identificados dentro de cámaras implantadas subcutáneamente en ratones, observándose células espigadas, parecidas a fibroblastos desde las primeras 24 h de su colocación.⁹ Este tipo de célula, que mostraba características propias de fibroblastos, al mismo tiempo que expresaba proteínas de superficie de

células sanguíneas, fue llamada fibrocito, término que combina el griego *Xitōv* (membrana) y el latín *fibro*, en relación con célula y fibra, respectivamente.¹⁸

Sin embargo, ésta no es la primera vez en que se hacía referencia a células con estas características. En 1960, Petrakis *et al.* publicaron los resultados de un experimento utilizando cámaras de difusión colocadas subcutáneamente en pacientes con cáncer terminal; la característica principal de estas cámaras era que no permitían la entrada ni salida de células, sólo la difusión de nutrientes, de manera que la cámara actuaba como caja de cultivo para las células mononucleares de sangre periférica del mismo paciente, que eran colocados en su interior antes de la implantación subcutánea permitiendo su interacción con el medio ambiente de la herida sin contaminación de células del tejido local. El análisis de estas cámaras condujo al hallazgo de una subpoblación de células mononucleares que adquiría una morfología similar a un fibroblasto a partir de la semana tres del ensayo; para la semana cuatro estas células formaban densas capas de fibroblastos positivos para tinciones de colágena y reticulina.¹⁹ Labat ha reportado la existencia de una población de células "monocitoides" de sangre periférica de adultos, capaz de diferenciarse de fibroblastos, tanto en condiciones normales como en algunas patologías.^{4,20} Por todo esto, aunque el término fibrocito fue acuñado hasta 1994 por Bucala es muy posible, dada la descripción que se hace de estas células y la similitud de los métodos utilizados para su hallazgo por estos tres grupos, que estos estudios hagan referencia al mismo tipo celular.

Origen

En los estudios iniciales que condujeron a la caracterización de los fibrocitos, utilizando trasplantes de MO con ratones de diferente sexo, se mostró que después de la reconstitución del huésped con MO de macho, los fibrocitos cultivados de sangre periférica se originaban del huésped y no del donador. Basándose en estos resultados, se sugirió que los fibrocitos podrían tener origen en el estroma de la MO que es radiorresistente y forma parte del microambiente hema-

topoyético.^{9,18} Mencionaremos que las células que dan origen al estroma de la MO son las células troncales mesenquimales (MSC, por sus siglas en inglés) y muy recientemente se propusieron criterios mínimos para definir este último grupo de células.²¹ Primero, mostrar propiedades adherentes bajo condiciones estándar de cultivo; segundo, tener un inmunofenotipo particular caracterizado por expresión de CD105, CD73 y CD90, así como ausencia de CD45, CD34, CD14 o CD11b, CD79 α o CD19 y HLA-DR; tercero, capacidad para dar origen a diversas células del mesénquima como adipocitos, condroblastos y osteoblastos *in vitro*.²¹

Dado lo anterior, con la información que se cuenta hasta ahora sobre el inmunofenotipo de los fibroblastos, es posible descartar que el origen de los fibroblastos sea a partir de MSCs; con respecto a la capacidad de diferenciarse a otras células del mesénquima, hasta el momento sólo existe un trabajo donde se propone que los fibroblastos pueden dar origen a adipocitos *in vitro*, cuando son estimulados con un coctel de citocinas adipogénicas.²²

Además, investigaciones recientes de Ogawa, utilizando MO y sangre periférica de ratones letalmente irradiados, trasplantados con células troncales hematopoyéticas de ratones transgénicos que expresaban la proteína verde fluorescente (caracterizadas por el inmunofenotipo: Lin $^-$, Sca-1 $^+$, c-kit $^+$, CD34 $^+$ o Lin $^-$, Sca-1 $^+$, CD34 $^+$, SP, que son características ya reconocidas en la literatura de células troncales hematopoyéticas) mostraron, de forma contundente, que el origen más factible de los fibroblastos es hematopoyético y no estromal,² aunque debe quedar claro que los fibroblastos no parecen ser la única fuente de fibroblastos provenientes de la MO, según ésta y otras publicaciones del mismo y otros grupos.^{2,5,14,23}

La migración de los fibroblastos a partir de la circulación sanguínea a los sitios de lesión es un proceso clave para entender su participación en procesos patológicos de diversos órganos, y ésta puede estar facilitada por su expresión de diversos receptores de quimiocinas como CXCR4, CCR7, CCR3, CCR5.²⁴ Existen diversos trabajos que apoyan que el mecanismo de migración de fibroblastos está dado principalmente por los receptores CXCR4, CCR7 y sus ligandos

CXCL12 y CCL21/CCL19, respectivamente,^{12,25} punto que se revisará con mayor detalle más adelante.

Inmunofenotipo y perfil de expresión de proteínas

Los experimentos iniciales conducentes a la identificación de los fibroblastos tenían como objetivo el análisis de los diversos tipos celulares presentes en las cámaras de subcutáneas, observando que, en tiempos tan tempranos como 24 h hasta tiempos tan prolongados como 28 días era posible encontrar, además de las células inflamatorias, células espigadas fusiformes caracterizadas por la expresión de proteínas de matriz extracelular como colágena I y proteínas de superficie características de leucocitos como el marcador panleucocitario CD45 y el marcador de células troncales hematopoyéticas CD34.⁹

A posteriori, estudios más detallados del patrón de expresión de marcadores de superficie de fibroblastos mostraron que también expresan el antígeno de linaje mieloide CD13,⁹ no expresan el marcador de macrófagos y NK CD16, ni marcadores de la población de linfocitos B y T (CD4, CD3, CD19)^{9,26,27} y a diferencia de la mayoría de los fibroblastos^{28,29} no expresan el CD90. Expresan de manera constitutiva proteínas del complejo principal de histocompatibilidad como HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR, además de moléculas de adhesión como CD11a, CD54, CD58 y moléculas de coestimulación como CD86 y CD80.^{9,24,30} La expresión constitutiva de proteínas de superficie que se sabe son necesarias para presentación de antígeno contrasta con lo que se ha descrito para los fibroblastos de tejido, los cuales requieren de activación por IFN- γ para expresar cantidades medibles de HLA-DR.³¹⁻³³

La información inicial de Bucala⁹ refiere que los fibroblastos obtenidos de las cámaras de lesión son negativos para el marcador de monocitos y macrófagos CD14 y que, aun en tiempos prolongados de seguimiento, obtuvieron células CD34 $^+$, CD45 $^+$, colágena I $^+$. La información actual muestra que los fibroblastos provienen de la población de monocitos CD14 $^+$ de sangre periférica^{15,24} y que con el tiempo dejan de expresar los antígenos de superficie de leucocitos CD14,

Tabla I. Patrón de expresión de marcadores de fibrocitos circulantes.

Marcadores	Expresión	Referencias
Colágena I	+	9,15,26
Colágena III	+	9
Fibronectina	+	9
Vimentina	+	9
CD3	-	9,15
CD10	-	15
CD19	-	15
CD11a (LFA-1)	+	30
CD11b (Mac 1)	+	30
CD13	+	9
CD14	+ (lo dejan de expresar en cultivo)	15
CD34*	+ (lo dejan de expresar en cultivo)	9
CD45	+ (lo dejan de expresar en cultivo)	9
CD54 (ICAM)	+	30
CD58 (LFA-3)	+	30
CD80 (B7-1)	+	30
CD86 (B7-2)	+	30
CD90	-	15
CD103	-	15
CPH clase II	+	
(HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR)		30
CCR3	+	24
CCR5	+	24
CCR7	+	24
CXCR4	+	24
CCR2	-	15

135

* El marcador CD34 es conocido como marcador de células troncales hematopoyéticas, pero también es expresado en otras células como células endoteliales y células de la glía en sistema nervioso central.

CD34 y CD45.^{2,6,25,26,34} Existen, cuando menos, dos probables explicaciones para esta discrepancia: a. que la continua expresión del marcador CD34 y CD45 en fibrocitos presentes en las cámaras de herida sea propiciado de alguna manera por las características del microambiente inflamatorio dentro de la cámara, b. que con el tiempo sigan ingresando fibrocitos "nuevos" de la circulación sanguínea en respuesta al estímulo continuo de la cámara subcutánea, con la consecuente persistencia, a diferentes tiempos, de la expresión del inmunofenotipo que se ha descrito en forma temprana en los fibrocitos de cultivo.

Asimismo, se ha observado que la pérdida de estos marcadores es paralela a la adquisición del fenotipo de miofibroblasto.^{6,11,24} Esta observación es de gran importancia ya que podría indicar que, *in vivo*, después de cierto tiempo de su llegada

al tejido y bajo ciertos estímulos, los fibrocitos pierden sus marcadores leucocitarios, lo cual dificulta en gran medida evaluar su participación en procesos crónicos como la fibrosis.

En la Tabla I se presenta una revisión más detallada de los marcadores de fibrocitos, así como el patrón de expresión conocido hasta el momento en diferentes tiempos y condiciones de cultivo.

Dado que se ha mostrado que los fibrocitos entran rápidamente a sitios de lesión,^{6,9,24,25,35} no resulta sorprendente que produzcan toda una variedad de citocinas que sirven para coordinar las respuestas inflamatorias y de reparación. Por medio del análisis de expresión de proteínas, Bualla mostró que los fibrocitos obtenidos de cámaras de lesión expresan niveles detectables de IL-1 β , TNF- α e IL-10 y comparados con monocitos y lin-

Tabla II. Patrón de secreción de proteínas, quimiocinas y factores de crecimiento de fibroцитos.

Proteínas y factores secretados	Comentarios	Referencias
Colágeno tipo I	Constitutiva, se incrementa con TGF- β 1	9,26
Fibronectina	Constitutiva	9
Vimentina	Constitutiva	9
MMP-9	Constitutiva, latente y activa	52
MIP 1 α	Constitutiva, se incrementa con TGF- β e IL-1 β	15,26
MIP 1 β	Constitutiva, se incrementa con TGF- β e IL-1 β	15,26
MCP-1	Constitutiva, se incrementa con TGF- β e IL-1 β	15,26
IL-8	Constitutiva, se incrementa con TGF- β e IL-1 β	26,52
GRO α	Constitutiva, se incrementa con TGF- β e IL-1 β	26
TNF- α	Sólo con estimulación con IL-1 β	26
IL-6	Sólo con estimulación con IL-1 β	26
IL-10	Sólo con estimulación con IL-1 β	26
VEGF	Constitutiva	52
bFGF	Constitutiva	52
GM-CSF	Constitutiva	52
M-CSF	Constitutiva	26,52
TGF- β	Constitutiva	26
TGF- α	Constitutiva	26
PDGF-A	Constitutiva	26

136

focitos expresan mayores niveles de MIP-1 α , PDGF-A, TGF- β y MG-CSF;²⁶ también encontró que los fibroцитos obtenidos de sangre periférica secretan constitutivamente MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1 e IL-8 y que, al ser estimulados con IL-1 β y TNF- α la síntesis de estas citocinas aumenta significativamente.²⁶

Una de las principales características de los fibroцитos es que, siendo células provenientes de la circulación sanguínea, expresan proteínas de matriz extracelular y presentan características morfológicas y funcionales semejantes a los fibroblastos. Siguiendo esta línea, se han realizado experimentos *in vitro* para evaluar la respuesta de los fibroцитos a algunas citocinas y factores de crecimiento que se sabe afectan de diversa manera a los fibroblastos.

Existen estudios donde se ha mostrado que el INF- γ inhibe la proliferación y síntesis de colágeno en fibroblastos de tejido *in vitro*^{36,37} y que IL-1 β , TNF- α , PDGF-B y TGF- β pueden estimular estas actividades.³⁸⁻⁴⁰ Chesney *et al.*, mostraron que, a diferencia de lo que ocurre con los fibroblastos de tejido, el INF- γ no logró inhibir la proliferación o la síntesis de colágeno constitutiva de los fibroцитos y sólo la IL-1 β incrementó la expresión de

colágeno y proliferación así como la migración;²⁶ en otros trabajos se ha demostrado que el TGF- β 1 induce la proliferación de fibroцитos así como el incremento en la secreción de colágeno I y la diferenciación hacia miofibroblastos en cultivo.^{6,11}

El PDGF es uno de los principales factores de crecimiento que, se sabe, participan tanto en la migración como proliferación de fibroblastos de tejido; según Chesney, el PDGF no tuvo efecto alguno sobre los fibroцитos en el aspecto de migración,³⁰ su efecto sobre la proliferación no ha sido evaluado.

En la Tabla II se muestra detalladamente el perfil de secreción de proteínas de los fibroцитos.

OBTENCIÓN

Las técnicas de obtención de fibroцитos no han variado a través de los años. Pueden obtenerse a partir de sangre periférica o de concentrados leucocitarios a través de un gradiente de Ficoll, por medio del cual se recuperan las células mononucleares, éstas se lavan con PBS y se colocan en cajas de cultivo a una densidad aproximada de 1×10^6 células mononucleares por cm^2 , con medio DMEM (del inglés, Dubelcco's Modified Eagle

Media) más 10% de SH-AB (suero humano AB) o 20% de SFB (suero fetal bovino). A las 24 h de iniciado, en el cultivo se remueven por aspiración suave las células no adherentes y los cambios de medio se realizan cada 5-7 días. Muchos autores purifican los cultivos después de 10 días utilizando anticuerpos específicos asociados con perlas magnéticas para eliminar células T y B, así como macrófagos que puedan estar contaminando la población de fibroblastos, obteniendo posteriormente una pureza > 95% evaluada por citometría de flujo utilizando la combinación Col I⁺/CD34⁺ o Col I⁺/CD11b⁺.^{24,26,30} En nuestro laboratorio hemos observado que, aproximadamente a los 14 días, la pureza de cultivo (evaluada por la expresión de procolágena I por inmunocitoquímica) es superior al 95% sin necesidad de inmunoseparación magnética.

RELEVANCIA CLÍNICA

Al principio, la relevancia clínica de los fibroblastos se centró en su posible participación en procesos inflamatorios y de reparación, pero el conocimiento de que los fibroblastos podrían participar en numerosos procesos, tanto normales como patológicos, les ha conferido una gran notoriedad, con lo cual cada día hay más grupos de investigación que se dedican a estudiar la participación de estas células en diferentes procesos patológicos, ampliando así el entendimiento de su función y de los mecanismos de las enfermedades en las que se han identificado.

INFLAMACIÓN Y REPARACIÓN

Como se dijo, para Abe y Bucala,²⁴ los fibroblastos entran rápidamente a los sitios de lesión; en el caso de piel mostraron que la quimiocina linfoides secundaria (SLC, por sus siglas en inglés), que es uno de los ligandos del receptor CCR7 presente en fibroblastos, actúa como potente estímulo para la quimiotaxis de fibroblastos *in vitro* e *in vivo*, encontrándose expresada principalmente en el endotelio vascular de las zonas cercanas a la herida.

En heridas cutáneas, especialmente en los márgenes de cicatrices inflamatorias o queloides, se ha encontrado que la expresión del marcador

CD34+ disminuye gradualmente con el tiempo mientras que aumenta la expresión de prolil-4-hidroxilasa, enzima necesaria para la hidroxilación y consecuente estabilización de la triple hélice de la colágena.⁴¹ Aiba propuso que la reducción de la expresión de CD34 en las cicatrices puede representar una disminución en el estado inflamatorio de la herida, que la positividad general para CD34 es inversamente proporcional a la síntesis de colágena, y que la transición en el fenotipo de estas células se acompaña también de elevados niveles de TGF-β1 presentes en las lesiones;⁴¹ resultados corroborados por Tredget en humanos con quemaduras de diversos grados, reportando que existe mayor número de fibroblastos en las cicatrices hipertróficas que en queloides.^{10,34} Este grupo es el primero en reportar que existe mayor número de fibroblastos en los cultivos de células mononucleares de pacientes quemados, comparados con controles sanos, aun cuando la metodología utilizada para esta cuantificación tiene el sesgo de tratarse de células cultivadas; su importancia estriba en ser los primeros en reportar diferencias cuantitativas de fibroblastos entre enfermos y controles sanos, dando pauta para explorar el tema en otras patologías.

Recientemente se logró la participación de los fibroblastos en asma alérgica^{11,42} por medio de colocalización, demostrando la presencia de fibroblastos en biopsias bronquiales de pacientes asmáticos después de reto con un alergeno inhalado mostrando, al igual que los trabajos mencionados, que los fibroblastos son capaces de diferenciarse a miofibroblastos ante el estímulo de TGF-β1; refieren que la pérdida del receptor CD34+ en fibroblastos ocurre paralelamente con la aparición del fenotipo de miofibroblasto.¹¹ Westergren encontró correlación entre el número de fibroblastos en células de lavado bronquioloalveolar (caracterizados por colocalización: CXCR4+/col I+) con el grado de fibrosis subepitelial y grosor de la membrana basal de pacientes con asma leve.⁴²

FIBROSIS

El equilibrio entre la producción de matriz extracelular y la degradación de la misma en las zonas de lesión es crítico para prevenir el desarrollo de fibrosis durante el proceso de reparación. Desde

los primeros reportes hechos por Bucala se logró identificar la presencia de fibroblastos en zonas de cicatrización y abundante depósito de matriz extracelular, específicamente en el caso de esquistosomiasis experimental por *Schistosoma japonicum*, donde fibroblastos CD34+ fueron encontrados en áreas de depósito de matriz extracelular en hígados fibróticos, pero no así en hígados sanos.²⁶ Estos trabajos favorecieron el desarrollo de la hipótesis de la participación de los fibroblastos en la patogénesis de diversos procesos fibróticos en un gran número de trabajos experimentales, como el de Phan *et al*, quienes demuestran la participación de células provenientes de MO en la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones.³ Aunque este grupo no logra discernir el origen de estas células (células troncales hematopoyéticas o células troncales mesenquimales) son los primeros en demostrar la participación de células de MO en la fibrosis pulmonar y sugieren, además, que estas células pueden ser fibroblastos.

Como ya se mencionó, los fibroblastos expresan receptores de quimiocinas como CCR7 y CXCR4. En 2004 se reportó por primera vez que fibroblastos CD45+/Col+/CXCR4+ infiltran el pulmón después de la inducción de fibrosis por bleomicina, en respuesta a un gradiente de CXCL12; además, al utilizar anticuerpos neutralizadores de CXCL12 demuestran una disminución en la llegada de fibroblastos al pulmón, así como una marcada disminución en el depósito de colágeno y fibrosis, llegando a comportarse como los controles estimulados con solución salina.²⁵ En un trabajo reciente se sugiere la participación del receptor CCR2 y su ligando CCL12 como mecanismo de "homing" hacia pulmón en ratones, a los cuales se les indujo fibrosis por bleomicina,³⁵ pero hasta el momento no existe evidencia de que los fibroblastos humanos expresen el receptor CCR2,¹⁵ y en el caso del receptor CCR7 muy recientemente se demostró que no colocaliza con colágeno I en pulmones de pacientes con enfermedades fibrosantes del pulmón, incluyendo fibrosis pulmonar idiomática,⁴³ con lo cual no puede descartarse por completo su participación, pero sí sugiere que probablemente el mecanismo principal de migración y llegada al pulmón esté dado por el eje CXCR4/CXCL12.

En fibrosis renal experimental se demostró la participación de fibroblastos CD45+/Col I+ o CD34+/Col I+ y, a diferencia de lo encontrado en pulmón, la mayoría de los fibroblastos encontrados eran positivos para el receptor CCR7, y su ligando SLC fue encontrado en los vasos sanguíneos de la región corticomedular del riñón;¹² además, la respuesta fibrótica en riñones de ratones que fueron tratados con un anticuerpo neutralizador de CCR7 y ratones nulos para CCR7 fue significativamente menor que para los ratones silvestres.

Existen reportes de la participación de fibroblastos en otros procesos fibróticos además de los mencionados, como la dermopatía fibrosante nefrogénica,^{44,45} enfermedad de Lyme⁴⁶ y fibrosis hepática,¹³ donde se demostró expresión de CXCL12 en células epiteliales de conductos biliares en hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y hepatitis crónica.⁴⁷

La mayoría de estos trabajos son experimentales, faltando por corroborar mucha de esta información en fibrosis humana, pero dada la relevancia del tema es probable que no pase mucho tiempo antes de que esté disponible.

CÁNCER

Diversos estudios de investigación han mostrado la presencia de fibroblastos CD34+/Col I+ en tumores de mama, páncreas y cáncer de cuello uterino. Se ha correlacionado la pérdida del marcador CD34+ en los sitios de tumor con potencial de malignidad. En el caso de mama, se investigó si la distribución de fibroblastos CD34+ y miofibroblastos caracterizados por alfa-actina de músculo liso difiere entre lesiones malignas y benignas de mama; las lesiones benignas (hiperplasia ductal, fibroadenoma, adenoma tubular y adenosis esclerosante) mostraron un número significativo de células CD34+ en el estroma mientras que en el análisis de carcinoma ductal *in situ* se encontró una marcada pérdida de células CD34+;⁴⁸ la distribución de miofibroblastos fue similar entre lesiones benignas y malignas pero, cuando menos para ese estudio, la ausencia de células CD34+ correlacionó directamente con carcinoma ductal *in situ*.⁴⁸

En adenocarcinoma ductal del páncreas se ha demostrado una disminución en la cantidad de células CD34+ mientras que en pancreatitis crónica, el número de CD34+ se mantiene.⁴⁹ También, el carcinoma invasor de la cérvix puede ser diferenciado de la neoplasia intraepitelial cervical por la pérdida de positividad para CD34 en fibroцитos.⁵⁰ El grupo de Barth concluyó que la remodelación del estroma inducida por carcinomas invasores de faringe, cavidad oral y laringe se caracteriza también por pérdida del marcador CD34 en fibroцитos con la subsecuente presencia de miofibroblastos.⁵¹ Hasta ahora, el impacto diagnóstico y pronóstico de todos estos hallazgos es limitado ya que también se ha demostrado que la inflamación crónica puede acompañarse de pérdida de la expresión de CD34+ por los fibroцитos.⁵²

CONCLUSIONES

Hasta ahora se sabía que los fibroblastos de tejido son una población muy heterogénea de células que, dependiendo del sitio y características fenotípicas, desempeñan papeles muy diversos dentro del mismo tejido o proceso patológico. Esta heterogeneidad apoya la teoría de los diferentes orígenes de los fibroblastos, y los fibroцитos parecen ser una fuente hematopoyética de éstos.

Los fibroцитos circulantes son una novedosa población de células de origen hematopoyético que comparten características de leucocitos y fibroblastos. A pesar de que la mayoría de los trabajos realizados con fibroцитos hasta ahora son experimentales, la información generada es de gran importancia y ha dado pauta para la realización de trabajos en patología humana que nos ayudan a comprender más sobre la función de estas células, así como los mecanismos fisiológicos y patológicos de los procesos en los que participan.

Parte de la relevancia en el descubrimiento de estas células estriba no sólo en la posibilidad de ampliar el conocimiento de la patogénesis de muchas de estas enfermedades, sino también en la posibilidad de implementar nuevos tratamientos efectivos en patologías progresivas y mortales como el cáncer y la fibrosis pulmonar idiopática.

REFERENCIAS

- Mayani H. *A glance into somatic stem cell biology: basic principles, new concepts, and clinical relevance.* Arch Med Res 2003;34:3-15.
- Ebihara Y, Masuya M, Larue AC, et al. *Hematopoietic origins of fibroblasts: II. In vitro studies of fibroblasts, CFU-F, and fibrocytes.* Exp Hematol 2006;34:219-229.
- Hashimoto N, Jin H, Liu T, Chensue SW, Phan SH. *Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis.* J Clin Invest 2004;113:243-252.
- Labat ML, Bringuer AF, Arys-Philippart C, Arys A, Wellens F. *Monocytic origin of fibrosis. In vitro transformation of HLA-DR monocytes into neo-fibroblasts: inhibitory effect of all-trans retinoic acid on this process.* Biomed Pharmacother 1994;48:103-111.
- LaRue AC, Masuya M, Ebihara Y, et al. *Hematopoietic origins of fibroblasts: I. In vivo studies of fibroblasts associated with solid tumors.* Exp Hematol 2006;34:208-218.
- Mori L, Bellini A, Stacey MA, Schmidt M, Mattoli S. *Fibrocytes contribute to the myofibroblast population in wounded skin and originate from the bone marrow.* Exp Cell Res 2005;304:81-90.
- Petrakis NL, Davis M, Lucia SP. *The in vivo differentiation of human leukocytes into histiocytes, fibroblasts and fat cells in subcutaneous diffusion chambers.* Blood 1961;17:109-118.
- Postlethwaite AE, Shigemitsu H, Kanangat S. *Cellular origins of fibroblasts: possible implications for organ fibrosis in systemic sclerosis.* Curr Opin Rheumatol 2004;16:733-738.
- Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M, Cerami A. *Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair.* Mol Med 1994;1:71-81.
- Yang L, Scott PG, Dodd C, et al. *Identification of fibrocytes in postburn hypertrophic scar.* Wound Repair Regen 2005;13:398-404.
- Schmidt M, Sun G, Stacey MA, Mori L, Mattoli S. *Identification of circulating fibrocytes as precursors of bronchial myofibroblasts in asthma.* J Immunol 2003;171:380-389.
- Sakai N, Wada T, Yokoyama H, et al. *Secondary lymphoid tissue chemokine (SLC/CCL21)/CCR7 signaling regulates fibrocytes in renal fibrosis.* Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:14098-14103.
- Kisseleva T, Uchinami H, Feirt N, et al. *Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis.* J Hepatol 2006;45:429-438.
- Ogawa M, LaRue AC, Drake CJ. *Hematopoietic origin of fibroblasts/myofibroblasts: Its pathophysiological implications.* Blood 2006;108:2893-2896.
- Pilling D, Buckley CD, Salmon M, Gomer RH. *Inhibition of fibrocyte differentiation by serum amyloid P.* J Immunol 2003;171:5537-5546.
- Quan TE, Cowper SE, Bucala R. *The role of circulating fibrocytes in fibrosis.* Curr Rheumatol Rep 2006;8:145-150.
- Ramaswamy A, Moll R, Barth PJ. *CD34+ fibrocytes in tubular carcinomas and radial scars of the breast.* Virchow's Arch 2003;443:536-540.

18. Quan TE, Cowper S, Wu SP, Bockenstedt LK, Bucala R. *Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood*. Int J Biochem Cell Biol 2004; 36:598-606.
19. Petrakis NL, Davis M, Lucia SP. *The in vivo differentiation of human leukocytes into histiocytes, fibroblasts and fat cells in subcutaneous diffusion chambers*. Blood 1961;17:109-118.
20. Labat ML, Bringuier AF, Seibold-Choqueux C, et al. *Possible monocytic origin of chondrosarcoma: in vitro transdifferentiation of HLA-DR blood monocyte-like cells from a patient with chondrosarcoma, into neo-fibroblasts and chondrocyte-like cells*. Biomed Pharmacother 1997;51:79-93.
21. Dominici M, Le Blanck K, Mueller I, et al. *Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement*. Cyotherapy 2006;8:315-317.
22. Hong KM, Burdick MD, Phillips RJ, Heber D, Strieter RM. *Characterization of human fibrocytes as circulating adipocyte progenitors and the formation of human adipose tissue in SCID mice*. FASEB J 2005;19: 2029-2031.
23. Fathke C, Wilson L, Hutter J, et al. *Contribution of bone marrow-derived cells to skin: collagen deposition and wound repair*. Stem Cells 2004;22:812-822.
24. Abe R, Donnelly SC, Peng T, Bucala R, Metz CN. *Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites*. J Immunol 2001;166: 7556-7562.
25. Phillips RJ, Burdick MD, Hong K, et al. *Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis*. J Clin Invest 2004;114:438-446.
26. Chesney J, Metz C, Stavitsky AB, Bacher M, Bucala R. *Regulated production of type I collagen and inflammatory cytokines by peripheral blood fibrocytes*. J Immunol 1998;160:419-425.
27. Balmelli C, Ruggli N, McCullough K, Summerfield A. *Fibrocytes are potent stimulators of anti-virus cytotoxic T cells*. J Leukoc Biol 2005;77:923-933.
28. McIntosh JC, Hagood JS, Richardson TL, Simecka JW. *Thy1 (+) and (-) lung fibrosis subpopulations in LEW and F344 rats*. Eur Respir J 1994;7:2131-2138.
29. Hagood JS, Prabhakaran P, Kumbla P, et al. *Loss of fibroblast Thy-1 expression correlates with lung fibrogenesis*. Am J Pathol 2005;167:365-379.
30. Chesney J, Bacher M, Bender A, Bucala R. *The peripheral blood fibrocyte is a potent antigen-presenting cell capable of priming naive T cells in situ*. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:6307-6312.
31. Smith TJ. *Insights into the role of fibroblasts in human autoimmune diseases*. Clin Exp Immunol 2005;141: 388-397.
32. Geppert TD, Lipsky PE. *Antigen presentation by interferon-gamma-treated endothelial cells and fibroblasts: differential ability to function as antigen-presenting cells despite comparable Ia expression*. J Immunol 1985;135:3750-3762.
33. Zimmer J, Poli A, Andres E, Hanau D, Brons NH, Hentges F. *Reduced cytokine-mediated up-regulation of HLA-DR in TAP-deficient fibroblasts*. Immunol Lett 2006;107:109-118.
34. Yang L, Scott PG, Giuffre J, Shankowsky HA, Ghahary A, Tredget EE. *Peripheral blood fibrocytes from burn patients: identification and quantification of fibrocytes in adherent cells cultured from peripheral blood mononuclear cells*. Lab Invest 2002;82:1183-1192.
35. Moore BB, Kolodick JE, Thannickal VJ, et al. *CCR2-mediated recruitment of fibrocytes to the alveolar space after fibrotic injury*. Am J Pathol 2005;166: 675-684.
36. Yokozeki M, Baba Y, Shimokawa H, Moriyama K, Kuroda T. *Interferon-gamma inhibits the myofibroblastic phenotype of rat palatal fibroblasts induced by transforming growth factor-beta 1 in vitro*. FEBS Lett 1999;442:61-64.
37. Duncan MR, Berman B. *Gamma interferon is the lymphokine and beta interferon the monokine responsible for inhibition of fibroblast collagen production and late but not early fibroblast proliferation*. J Exp Med 1985;162: 516-527.
38. Sasaki M, Kashima M, Ito T, et al. *Differential regulation of metalloproteinase production, proliferation and chemotaxis of human lung fibroblasts by PDGF, Interleukin-1 beta and TNF-alpha*. Mediators Inflamm 2000;9:155-160.
39. Kovacs EJ, DiPietro LA. *Fibrogenic cytokines and connective tissue production*. FASEB J 1994;8:854-861.
40. Antoniades HN, Bravo MA, Avila RE, et al. *Platelet-derived growth factor in idiopathic pulmonary fibrosis*. J Clin Invest 1990;86:1055-1064.
41. Aiba S, Tagami H. *Inverse correlation between CD34 expression and proline-4-hydroxylase immunoreactivity on spindle cells noted in hypertrophic scars and keloids*. J Cutan Pathol 1997;24:65-69.
42. Nihlberg K, Larsen K, Hultgardh-Nilsson A, Malmstrom A, Bjermer L, Westergren-Thorsson G. *Tissue fibrocytes in patients with mild asthma: a possible link to thickness of reticular basement membrane?* Respir Res 2006;7:50.
43. Choi ES, Pierce EM, Jakubzick C, et al. *Focal interstitial CC chemokine receptor 7 (CCR7) expression in idiopathic interstitial pneumonia*. J Clin Pathol 2006;59:28-39.
44. Cowper SE. *Nephrogenic fibrosing dermopathy: the first 6 years*. Curr Opin Rheumatol 2003;15:785-790.
45. Galan A, Cowper SE, Bucala R. *Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy)*. Curr Opin Rheumatol 2006;18:614-617.
46. Grab DJ, Salim M, Chesney J, Bucala R, Lanners HN. *A role for peripheral blood fibrocytes in Lyme disease?* Med Hypotheses 2002;59:1-10.
47. Terada R, Yamamoto K, Hakoda T, et al. *Stromal cell-derived factor-1 from biliary epithelial cells recruits CXCR4-positive cells: implications for inflammatory liver diseases*. Lab Invest 2003;83:665-672.
48. Barth PJ, Ebrahimsade S, Ramaswamy A, Moll R. *CD34+ fibrocytes in invasive ductal carcinoma, ductal carcinoma in situ, and benign breast lesions*. Virchows Arch 2002;440:298-303.
49. Barth PJ, Ebrahimsade S, Hellinger A, Moll R, Ramaswamy A. *CD34+ fibrocytes in neoplastic and in-*

- flammatoty pancreatic lesions.* Virchows Arch 2002; 440:128-133.
50. Barth PJ, Ramaswamy A, Moll R. *CD34(+) fibrocytes in normal cervical stroma, cervical intraepithelial neoplasia III, and invasive squamous cell carcinoma of the cervix uteri.* Virchow's Arch 2002;441: 564-568.
51. Barth PJ, Schenck zu Schweinsberg T, Ramaswamy A, Moll R. *CD34+ fibrocytes, alpha-smooth muscle antigen-positive myofibroblasts, and CD117 expression in the stroma of invasive squamous cell carcinomas of the oral cavity, pharynx, and larynx.* Virchows Arch 2004;444:231-234.
52. Hartlapp I, Abe R, Saeed RW, et al. *Fibrocytes induce an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and promote angiogenesis in vivo.* FASEB J 2001;15: 2215-2224.

Correspondencia:

MC. Carolina García de Alba Rivas,
Laboratorio de Biología Molecular,
Unidad de Investigación. Instituto
Nacional de Enfermedades
Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Calzada de Tlalpan 4502, colonia
Sección XVI. México, DF.,14080.
Correo electrónico:
caro_gdealbar@yahoo.com

