

El Residente

REVISIÓN - ENSAYO

La modulación de la hematopoyesis en el contexto inflamatorio

Eduardo Vadillo,* Rosana Pelayo*

RESUMEN. De los tejidos con más alta tasa de recambio, el sanguíneo constituye uno de los más estudiados en la actualidad. Se estima que un adulto genera alrededor de 3×10^5 eritrocitos y 3×10^4 leucocitos por segundo; sin embargo, en situaciones de inflamación y estrés, esta tasa de producción a menudo se ve modificada. Para que este fenómeno se lleve a cabo, las células más primitivas del sistema hematopoyético deben reconocer citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento, moléculas evolutivamente conservadas propias de los agentes infecciosos y sus productos, así como moléculas endógenas asociadas a daño. Además de las interacciones estrechas con los componentes del microambiente hematopoyético, estos eventos modulan específicamente la producción de los linajes mieloide y linfóide con el fin de producir las células necesarias para el combate y eliminación de los agentes infecciosos o las células dañadas. En esta revisión, nos enfocaremos en los mecanismos a través de los cuales los agentes patógenos, sus productos y algunas moléculas endógenas asociadas a daño regulan la producción de células sanguíneas tanto en humanos como en ratones en el contexto de inflamación.

Palabras clave: Hematopoyesis, inflamación, citocinas proinflamatorias, receptores tipo Toll (TLR).

ABSTRACT. Among the tissues with highest turnover rate, the blood is one of the most studied nowadays. It is estimated that an adult person produces about 3×10^5 erythrocytes and 3×10^4 leukocytes per second. However, under inflammation and stress conditions, such production rate is often modulated. In order to achieve this phenomenon, the most primitive cells of the hematopoietic system must recognize pro-inflammatory cytokines and growth factors, evolutionally conserved pathogen components and their products, as well as damage-associated endogenous molecules. All these factors, in addition to close interactions with components of the hematopoietic microenvironment, specifically modulate the production of myeloid and lymphoid lineages to generate the cells needed for elimination of noxious agents. In this review, we will focus on mechanisms by which pathogens, their products and some damage-associated molecules modulate blood cell production in both humans and mice in the context of inflammation.

Key words: Hematopoiesis, inflammation, proinflammatory cytokines, Toll-like receptors (TLR).

ABREVIATURAS

CLP: Progenitor linfóide común, del inglés common lymphoid progenitor.
CMP: Progenitor mieloide común, del inglés common myeloid progenitor.

DAMPS: Patrones moleculares asociados a daño, del inglés damage-associated molecular patterns.

* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, UMAE. Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

Dra. Rosana Pelayo

Av. Cuauhtémoc No. 330, Col. Doctores, CP. 06720, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F.
Teléfono: 5627-6900, ext. 22705, 22710. E-mail: rosanapelayo@gmail.com rosanapelayo@imss.gob.mx

Recibido: 21 de abril del 2014. Aceptado con modificaciones: 18 de agosto del 2014.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

DC: Célula dendrítica, del inglés dendritic cell.

ELP: Progenitor linfóide temprano, del inglés early lymphoid progenitor.

HSC: Célula troncal hematopoyética, del inglés hematopoietic stem cell.

HSPC: Células troncales y progenitoras, del inglés hematopoietic stem and progenitor cells.

IFN: Interferón.

IKDC: Célula dendrítica asesina productora de interferón, del inglés interferon killer dendritic cell.

GMP: Progenitor de granulocitos y monocitos, del inglés granulocyte-monocyte progenitor.

LPS: Lipopolisacárido.

MDP: Progenitor de células dendríticas y monocitos, del inglés myeloid dendritic progenitor.

MEP: Progenitor de megacariocitos y eritrocitos, del inglés megakaryocyte-erythrocyte progenitor.

MLP: Progenitor multi-linfoide, del inglés multi-lymphoid progenitor.

LMPP: Progenitor multipotente comprometido al linaje linfóide, del inglés lymphoid-primed multipotent progenitor.

LT-HSC: Célula troncal hematopoyética reconstituyente a largo plazo, del inglés long term-hematopoietic stem cell.

ST-HSC: Célula troncal hematopoyética reconstituyente a corto plazo, del inglés short-term hematopoietic stem cell.

NK: Célula asesina natural, del inglés natural killer cell.

PAMPS: Patrones moleculares asociados a patógenos, del inglés pathogen associated molecular patterns.

pDC: Célula dendrítica plasmacitoide, del inglés plasmacytoid dendritic cell.

PRR: Receptores que reconocen patrones, del inglés pattern-recognition receptors.

TLR: Receptor tipo Toll, del inglés Toll-like receptor.

TNF α : Factor de necrosis tumoral α , del inglés tumour necrosis factor α .

INTRODUCCIÓN

El componente celular de la sangre está conformado por los eritrocitos, trombocitos, granulocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos, linfocitos T, linfocitos B, células asesinas naturales (NK) y células dendríticas (DC). Se estima que para que un adulto de 70 kg pueda satisfacer sus requerimientos sanguíneos, debe producir alrededor de 3×10^5 eritrocitos y 3×10^4 leucocitos por segundo.¹ Sin embargo, en procesos infecciosos causados por virus, bacterias, hongos o parásitos, esta producción a menudo se ve perturbada. Sorprendentemente, los agentes microbianos alertan a las células más primitivas del sistema hematopoyético, que en respuesta, incrementan o disminuyen la producción de ciertos linajes con el fin de proveer de las células necesarias para montar una respuesta inmune efectiva. La finalidad de esta respuesta es eliminar la infección y mantener el estado de salud del individuo. El combate a agentes patógenos no puede ser concebido en ausencia de un proceso inflamatorio, que tiene como características principales el aumento del flujo sanguíneo, la permeabilidad vascular y la extravasación leucocitaria.

Hallazgos recientes indican que la producción de las células del sistema inmune se ve influenciada por diversas moléculas producidas durante procesos inflamatorios y que las células troncales hematopoyéticas (HSC), residentes en la médula ósea, pueden proli-

ferar y diferenciarse en respuesta a estímulos generados en el proceso. Además, existen evidencias de que las células troncales y progenitores hematopoyéticos (HSPC) expresan receptores tipo Toll (TLR) funcionales, y que en respuesta a su estimulación, inducen la proliferación y diferenciación de linajes definidos de manera estímulo dependiente.² Los mecanismos biológicos responsables apenas comienzan a ser descifrados, pero los hallazgos a la fecha sugieren fuertemente que cuando un individuo cursa con infección e inflamación, la hematopoyesis y las consecuencias de su alteración transitoria o crónica por los agentes detonantes deben constituir un elemento más del interés clínico.

HEMATOPOYESIS

El microambiente de la médula ósea está constituido de células estromales, hematopoyéticas, mesenquimales, endoteliales, osteoblastos, adipocitos y neuronas, y sus productos de secreción, entre los que se encuentran citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y diferenciación, así como proteínas de la matriz extracelular. Todos estos componentes conforman una intrincada red de interacciones y nichos especializados que permiten el desarrollo de progenitores y el mantenimiento de la quiescencia de las HSC.³ Es en los espacios intersinusoidales de la médula ósea donde se lleva a cabo la hematopoyesis, proceso por el cual las HSC dan origen a células ma-

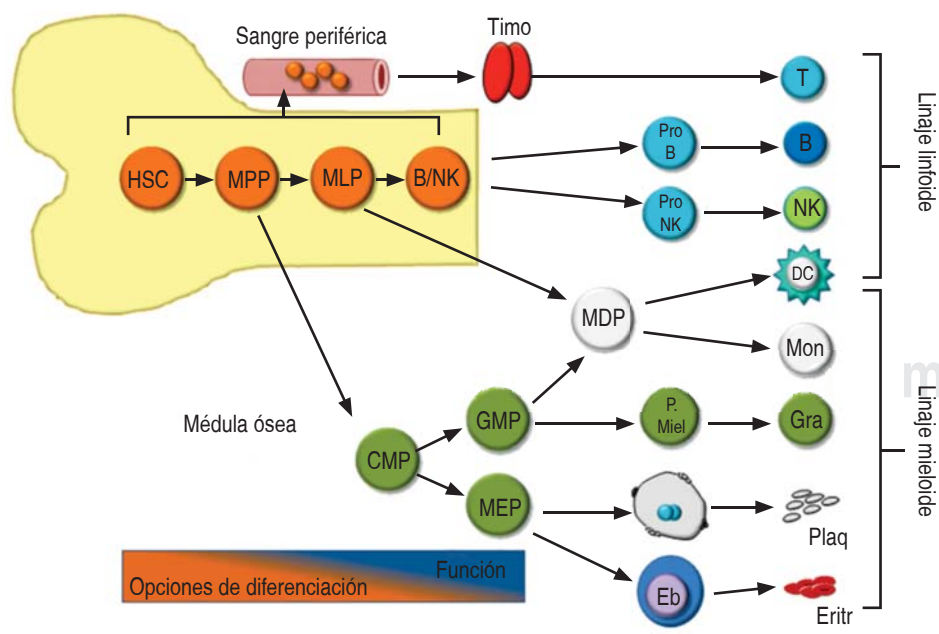
duras (*Figura 1*), y es altamente regulado por factores extrínsecos e intrínsecos que juntos determinan la pérdida gradual de opciones de diferenciación y la ganancia de funciones específicas.

Las HSC tienen potencial de autorrenovación y originan todos los linajes sanguíneos.⁴ Gran parte del conocimiento de los mapas de diferenciación hematopoyética y de la biología de las células que constituyen el sistema provienen de modelos de ratón. En éstos, las HSC reconstituyentes a largo plazo (LT-HSC) residen en la fracción Lin⁻ (nula expresión de marcadores de madurez) Sca-1⁺ c-Kit⁺ (LSK) Flk2⁻ CD34⁺, y pueden ser halladas ciclando o en quiescencia.⁵ Éstas se diferencian a HSC reconstituyentes a corto plazo (ST-HSC), que tienen menor potencial de reconstitución en modelos de trasplante seriado y se caracterizan por ser Lin⁻ Sca-1⁺ c-Kit⁺ (LSK) Flk2⁻ CD34⁺. En humanos, las HSC se caracterizan por el fenotipo Lin⁻ CD34⁺ CD38⁻ CD45RA⁻ Thy-1⁺ Flt3⁺ CD7⁻ CD10⁻, son multipotentes y representan el 0.04% del total de células mononucleares (CMN) de la médula ósea. Tanto en ratones como en humanos, las HSC producen a los progenitores multipotentes

(MPP), los cuales han perdido la capacidad de autorrenovarse pero retienen su multipotencialidad. En ratón, estas células se distinguen por el fenotipo Lin⁻ Sca1^{hi} c-Kit^{hi} Flt3^{low/+} Thy1.1⁻ CD27⁺ IL-7R α ⁻, mientras que en humanos son Lin⁻ CD34⁺ CD38⁻ CD45RA⁻ Thy-1⁻ Flt3⁺ CD7⁻ CD10⁻.⁶⁻⁸

En humanos, el progenitor linfóide más temprano del que tenemos conocimiento es el progenitor multilinfóide (MLP) (Lin⁻ CD34⁺ CD38⁻ CD45RA⁺ Thy.1^{neg/low} Flt3⁺ CD7^{+/-} CD10⁺). Esta célula ha despertado gran interés porque además de ser progenitora de células B, T y NK, también origina DC y monocitos, que se creían exclusivos del linaje mieloide. Sin embargo, el MLP no tiene potencial granulocítico, eritroide o megacariocítico. Su contraparte en el ratón es el MLPP (Lin⁻ Sca1⁺ c-Kit^{hi} Flt3^{hi} Thy1.1⁻ VCAM⁻), denominado así porque esta fracción reduce la expresión de transcritos involucrados en el desarrollo megacariocítico/eritroide y comienzan a aparecer transcritos linfoides.⁹ En el ratón, el progenitor linfóide temprano origina al progenitor linfóide común (CLP), que expresa la cadena α del receptor de IL-7 (IL-7R α); es considerado el principal productor de células B

Figura 1.



Hematopoyesis humana normal. Las HSC residentes de la médula ósea se diferencian para dar origen a los MPP. De éstos derivan los MLP, que posteriormente se diferencian a progenitor de células B/NK. A su vez, los MPP producen a los CMP, y éstos, a los GMP y a los MEP. Todos estos progenitores en su momento pierden gradualmente la multipotencialidad u oligopotencialidad, según sea el caso, y dan origen a los precursores, que a su vez, producen células maduras con funciones altamente especializadas. Las HSC, los MPP, MLP y B/NK pueden ser exportados vía sangre periférica al timo para colonizarlo y producir, tras un complejo proceso de selección, células T.

y retiene potencial para generar células NK y T.⁹ Su contraparte humana fue descrita como una población Lin⁻ CD34⁺ CD45RA⁺ CD10⁺ con capacidad de producir células B, NK y DC.⁸

Sólo recientemente esta definición ha sido refinada y se ha descrito al progenitor de células B/NK, que se caracteriza por ser Lin⁻ CD34⁺ CD38⁺ CD45RA⁺ Thy-1⁻ Flt3⁺ CD7⁻ CD10⁺.⁶ Estos progenitores eventualmente originan a precursores comprometidos hacia linajes específicos. En general, los estadios de precursores de células B y NK proliferan para después diferenciarse a una célula madura con funciones específicas.

Las células T se producen en el timo, órgano linfóide que importa periódicamente progenitores hematopoyéticos de la médula ósea para su colonización. Las HSC y progenitores hematopoyéticos del ratón tienen la capacidad de producir células T en condiciones experimentales; sin embargo, no todas tienen la capacidad de colonizar este órgano. Los LMPP y ELP expresan el receptor de quimiocina CCR9, lo que les confiere alta capacidad de colonizar este órgano. En humanos, esta célula ha sido denominada progenitor tímico temprano (ETP) y reside en la población CD34⁺ CD1a⁻ CD38^{low} CD44⁺ IL7-Rα⁺.⁸

El progenitor mieloide común (CMP) del ratón da origen al progenitor de granulocitos y monocitos (GMP) y al de megacariocitos y eritrocitos (MEP).¹⁰⁻¹² Todos estos progenitores eventualmente producen unidades formadoras de colonias (CFU) y subsecuentemente, células que ya pueden ser reconocidas al microscopio óptico por sus características morfológicas como blastos, promielocitos, mielocitos, metamielocitos, neutrófilos en banda y segmentados, y en el caso de los monocitos, monoblastos, promonocitos y monocitos.⁷ En general, es asumido que las DC pueden derivar tanto del linaje linfóide como del mieloide. Los hallazgos actuales sugieren que existe en el ratón un progenitor de monocitos y DC (MDP) que subsecuentemente origina precursores de monocitos y de DC y que no tiene potencial de producir granulocitos u otro tipo de célula mieloide.¹³

HEMATOPOYESIS MURINA E INFLAMACIÓN

La inflamación puede diferir por su causa, mecanismo, pronóstico e intensidad¹⁴ y puede tener un impacto definitivo en la hematopoyesis.¹⁵ Un claro ejemplo de la hematopoyesis de emergencia es la inducción de la mielopoyesis por una infección bacteriana sistémica. A pesar de que en la clínica, la presencia o ausencia de los distintos leucocitos forman parte de un criterio diagnóstico, y de que se reconoce razonablemente que algunas infecciones exhiben un patrón en la modulación hematopoyética, sólo recientemente los mecanismos de estos procesos comienzan a ser descifrados.

El modelo clásico de la inducción de mielopoyesis por infección o inflamación implica la activación de receptores que reconocen patrones (PRR), entre los que se encuentran los receptores tipo Toll (TLR). Éstos reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), en el caso de un evento infeccioso, o patrones moleculares asociados a daño (DAMP), que son moléculas endógenas intracelulares liberadas al medio a consecuencia de la lesión a algún tejido.¹⁶ El ratón ha constituido un excelente modelo para el estudio. En éste, las primeras observaciones que sugirieron que la hematopoyesis puede ser modulada por componentes bacterianos derivaron de la estimulación de progenitores hematopoyéticos murinos con ligandos de TLR2 y TLR4, en donde se observó la inducción de proliferación y diferenciación hacia el linaje mieloide, obviando los requerimientos de factores de crecimiento y diferenciación. Asimismo, al estimular a los CLP con ligandos de TLR2 y 4, se promovió sustancialmente la producción de DC (*Figura 2*).¹⁷

Hallazgos posteriores de nuestro grupo de investigación mostraron que los progenitores linfoides expresan TLR9 (que reconoce DNA con motivos de citidina fosfato guanosa CpG) y que al estimularlo con ligandos sintéticos o virus de herpes simple I, se bloquea la producción de células B por parte de las mismas y se induce la producción de DC, células dendríticas.

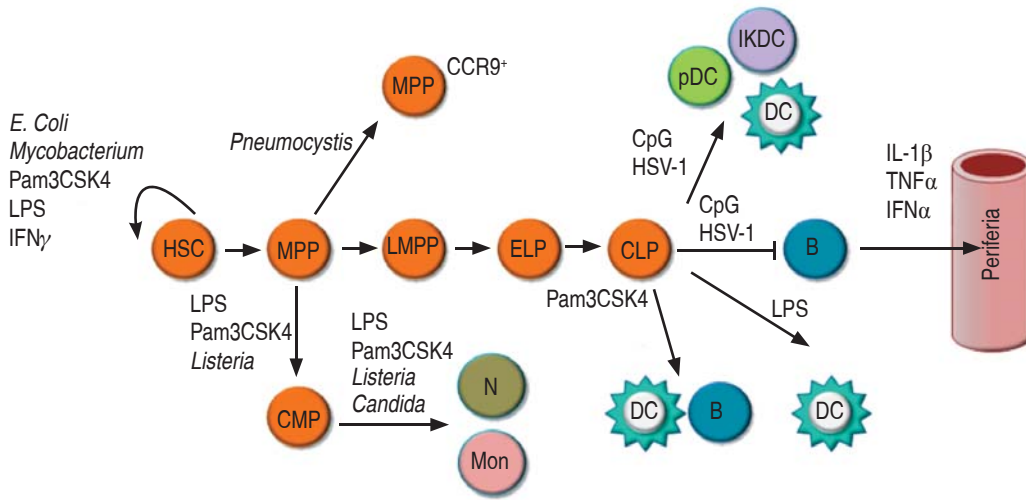


Figura 2. Hematopoyesis murina e inflamación. Las HSC se expanden por infecciones causadas por *E. coli* y *Mycobacterium*, y también en presencia de ligandos como Pam3CSK4, LPS o $IFN\gamma$. *Pneumocystis* aumenta la frecuencia de MPP CCR9⁺, con potencial de colonizar el timo. Ligandos como Pam3CSK4 y LPS aumentan la frecuencia de CMP y aceleran la diferenciación hacia monocitos y granulocitos. Microorganismos como *Listeria* y *Candida* también pueden promover este fenómeno. El ELP se diferencia a CLP, mismo que al ser estimulado con CpG o HSV-1 (ligandos de TLR9) bloquea la producción de células B y, a cambio, robustece la diferenciación de diferentes subpoblaciones de células dendríticas. Asimismo, cuando el CLP es estimulado con LPS o Pam3CSK4, se promueve la generación de DC. Pam3CSK4 no bloquea completamente la producción de células B. Citocinas proinflamatorias como $IL-1\beta$, $TNF\alpha$ e $IFN\gamma$ promueven la movilización de células B a la periferia.

cas plasmacitoides (pDC) y células dendríticas asesinas productoras de IFN (IKDC). Estos hallazgos mostraron que este fenómeno es dependiente de la estimulación del TLR9.¹⁸ Microorganismos como *E. coli* inducen la expansión y movilización de la HSC, mientras que otros, como la *Pseudomonas aeruginosa*, provocan el bloqueo de la diferenciación mieloide y la neutropenia. Asimismo, *Mycobacterium*, *Candida* y *Listeria* son capaces de promover la proliferación y diferenciación hacia el linaje mieloide por parte de las HSPC. En concordancia, la infección por *Pneumocystis* en un modelo de ratón timectomizado promueve el incremento de los MPP CCR9⁺ y las células T CD4⁺.² Adicionalmente, los ligandos de TLR2 y 4 inducen a los CMP y su progenie a la diferenciación del linaje mieloide.¹⁷

Los patrones de producción de citocinas pueden variar dependiendo del tipo de estímulo enfrentado, y en este contexto, las citocinas proinflamatorias tienen diferentes funciones en las células hematopoyéticas pri-

mitivas. De especial interés ha sido el efecto de los interferones sobre la hematopoyesis. El IFN γ , que se produce por células infectadas por virus o *Mycobacterium*, estimula la proliferación de las HSC y —de ser persistente este estímulo— puede inducir el agotamiento de las mismas. Por otro lado, el IFN γ puede inducir la aparición de poblaciones emergentes IL7-Ra⁺ con la función de producir células específicas para la destrucción de eritrocitos infestados por *Plasmodium*.¹⁹

Otros inductores, como el factor de necrosis tumoral (TNF α), en sinergia con la IL-1 β , promueven la movilización de HSPC y la reducción de CXCL12 en conjunción con la inhibición del desarrollo linfóide.^{20,21} No sólo la hematopoyesis temprana se ve perturbada por estos estímulos; hallazgos recientes sugieren que los macrófagos producidos por células primitivas estimuladas con ligandos de TLR2 producen menos citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno,²² lo que puede tener algún impacto funcional, dependiendo del contexto inflamatorio.

HEMATOPOYESIS HUMANA EN CONDICIONES DE EMERGENCIA

El conocimiento de la influencia de la hematopoyesis por la inflamación en humanos es más limitado que en los modelos murinos descritos anteriormente. Esto es debido, en parte, a las limitaciones éticas y al escaso número de modelos que se tienen para el desarrollo del conocimiento en este campo. Sin embargo, las investigaciones relacionadas son sugerentes de que los fenómenos observados en ratón pueden ser, en general, extrapolados al humano. Parvovirus B19 o Epstein-Barr pueden inducir la movilización de HSPC. En concordancia, cuando las células CD34⁺ son estimuladas con *E. coli*, CpG DNA o ligandos sintéticos de TLR7/8 inducen la producción de citocinas proinflamatorias.²³⁻²⁵

Pocos han sido los estudios en humanos que han utilizado subpoblaciones celulares purificadas para evaluar los patrones de diferenciación *in vivo* o *in vitro*. En uno de ellos, las HSC estimuladas con Pam3CSK4 (ligando de TLR2) se diferencian hacia progenitores mieloides, con un aumento en su frecuencia y la consecuente diferenciación en cultivo hacia el linaje mieloide (Figura 3).²⁶ Interessantemente, nuestros estudios indican que los MPP, MLP y progenitores de B/NK de médula ósea adulta y de la sangre de cordón umbilical proliferan en respuesta a CpG DNA y son inducidos a diferenciarse hacia células NK, en donde los precursores de éstas son

seleccionados y, paralelamente, aumentan la expresión del IL15-R β (Vadillo *et al*, enviado). De forma similar, el CpG, LPS, Poly I:C e imiquimod inducen la producción de DC a partir de MLP.⁶

En enfermedades hematológicas como la leucemia, los microambientes proinflamatorios, así como las anormalidades intrínsecas de la enfermedad, inducen a los progenitores a modificar sus patrones de diferenciación. Así, la constante producción de factores proinflamatorios podría jugar un papel crucial en el desarrollo de la enfermedad, involucrando aspectos como la iniciación, promoción, transformación maligna, invasión y metástasis celulares.^{3,14,27}

CONCLUSIONES

Los agentes patógenos, a través de sus moléculas estructurales y productos, aunados a la producción de citocinas proinflamatorias, modelan la diferenciación hematopoyética con el fin de producir *de novo* las células necesarias para el combate del agente infeccioso. Nunca antes imaginado, las células más primitivas del sistema hematopoyético —incluyendo a las células troncales y progenitores tempranos— son sensibles a la estimulación por PAMP. El conocimiento emergente comienza a ilustrar que tanto en ratones como humanos, los eventos de diferenciación en inflamación son equiparables. La inflamación crónica puede tener severas repercusiones a largo plazo, como el agotamiento

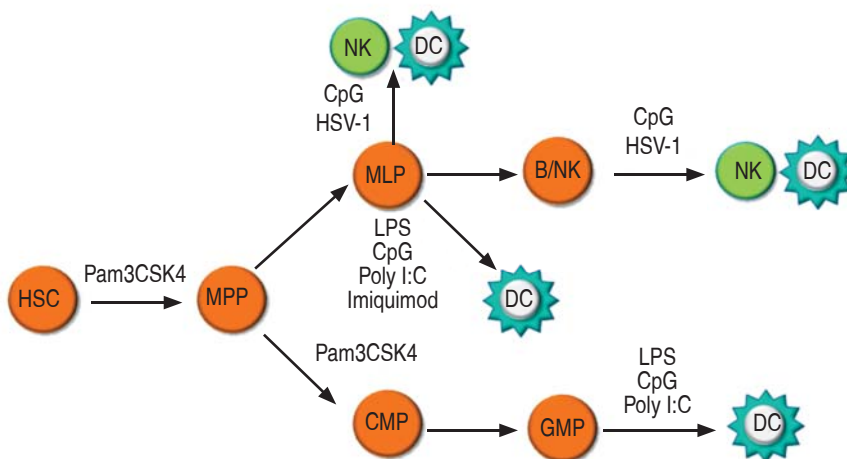


Figura 3.

Hematopoyesis humana e inflamación. En humanos, los MLP y los progenitores de B/NK estimulados con CpG o HSV-1 inducen la producción de células NK y DC. Éstos mismos, cuando son estimulados con LPS, CpG, Poly I:C o imiquimod, promueven la producción de DC. Pam3CSK4 induce el aumento en el número de CMP y la diferenciación mieloide, mientras que los GMP estimulados con LPS, CpG y Poly I:C inducen la diferenciación hacia DC.

to del acervo de las HSC, lo que puede llevar a desórdenes en etapas posteriores al reto. Investigaciones de mayor profundidad en el tema serán necesarias para aprender cómo la inflamación puede remodelar al microambiente de la médula ósea y su trascendencia en los eventos tempranos de la producción sanguínea.

AGRADECIMIENTOS

La investigación en el laboratorio de R.P. es financiada por Fondos del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT y del Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS. E.V es becario CONACYT para sus estudios de doctorado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Takizawa H, Boettcher S, Manz MG. Demand-adapted regulation of early hematopoiesis in infection and inflammation. *Blood*. 2012; 119 (13): 2991-3002. Epub 2012/01/17.
2. Vadillo E, Pelayo R. Toll-like receptors in development and function of the hematopoietic system. [Los receptores tipo Toll en el desarrollo y función del sistema hematopoyético]. *Revista de Investigación Clínica; Órgano del Hospital de Enfermedades de la Nutrición*. 2012; 64 (5): 461-476. Epub 2013/04/03.
3. Purizaca J, Meza I, Pelayo R. Early lymphoid development and microenvironmental cues in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Archives of Medical Research*. 2012; 43 (2): 89-101. Epub 2012/04/07.
4. Baba Y, Pelayo R, Kincade PW. Relationships between hematopoietic stem cells and lymphocyte progenitors. *Trends in Immunology*. 2004; 25 (12): 645-649. Epub 2004/11/09.
5. Takizawa H, Regoes RR, Boddupalli CS, Bonhoeffer S, Manz MG. Dynamic variation in cycling of hematopoietic stem cells in steady state and inflammation. *The Journal of Experimental Medicine*. 2011; 208 (2): 273-284. Epub 2011/02/09.
6. Doulatov S, Notta F, Eppert K, Nguyen LT, Ohashi PS, Dick JE. Revised map of the human progenitor hierarchy shows the origin of macrophages and dendritic cells in early lymphoid development. *Nature Immunology*. 2010; 11 (7): 585-593. Epub 2010/06/15.
7. Vadillo E, Pelayo R. El sistema hematopoyético a partir de células troncales. En: Pelayo R (ed.). *Células troncales y medicina regenerativa*. Mexico: Ed. PUIS; 2011. pp. 143-171.
8. Blom B, Spits H. Development of human lymphoid cells. *Annual Review of Immunology*. 2006; 24: 287-320. Epub 2006/03/23.
9. Welner RS, Kincade PW, Pelayo R. Linfopoyesis temprana en médula ósea adulta. *Inmunología*. 2007; 26 (3): 135-144.
10. Akashi K, Traver D, Miyamoto T, Weissman IL. A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. *Nature*. 2000; 404 (6774): 193-197. Epub 2000/03/21.
11. Iwasaki H, Akashi K. Myeloid lineage commitment from the hematopoietic stem cell. *Immunity*. 2007; 26 (6): 726-740. Epub 2007/06/22.
12. Manz MG, Miyamoto T, Akashi K, Weissman IL. Prospective isolation of human clonogenic common myeloid progenitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002; 99 (18): 11872-11877. Epub 2002/08/24.
13. Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M, Ley K. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science*. 2010; 327 (5966): 656-661. Epub 2010/02/06.
14. Grivannikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010; 140 (6): 883-899. Epub 2010/03/23.
15. Welner RS, Pelayo R, Kincade PW. Evolving views on the genealogy of B cells. *Nature Reviews Immunology*. 2008; 8 (2): 95-106. Epub 2008/01/22.
16. Piccinini AM, Midwood KS. DAMPening inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators of Inflammation*. 2010; 2010. Epub 2010/08/14.
17. Nagai Y, Garrett KP, Ohta S, Bahrin U, Kouro T, Akira S et al. Toll-like receptors on hematopoietic progenitor cells stimulate innate immune system replenishment. *Immunity*. 2006; 24 (6): 801-812. Epub 2006/06/20.
18. Welner RS, Pelayo R, Nagai Y, Garrett KP, Wuest TR, Carr DJ et al. Lymphoid precursors are directed to produce dendritic cells as a result of TLR9 ligation during herpes infection. *Blood*. 2008; 112 (9): 3753-3761. Epub 2008/06/17.
19. Belyaev NN, Brown DE, Díaz AI, Rae A, Jarra W, Thompson J et al. Induction of an IL7-R(+)-Kit(hi) myelolymphoid progenitor critically dependent on IFN-gamma signaling during acute malaria. *Nature Immunology*. 2010; 11 (6): 477-485. Epub 2010/05/01.
20. Cain D, Kondo M, Chen H, Kelsoe G. Effects of acute and chronic inflammation on B-cell development and differentiation. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129 (2): 266-277. Epub 2009/01/17.
21. Ueda Y, Yang K, Foster SJ, Kondo M, Kelsoe G. Inflammation controls B lymphopoiesis by regulating chemokine CXCL12 expression. *The Journal of Experimental Medicine*. 2004; 199 (1): 47-58. Epub 2004/01/07.
22. Yáñez A, Hassanzadeh-Kiabi N, Ng MY, Megías J, Subramanian A, Liu GY et al. Detection of a TLR2 agonist by hematopoietic stem and progenitor cells impacts the function of the macrophages they produce. *Eur J Immunol*. 2013; 43 (8): 2114-2125. Epub 2013/05/11.
23. Kim JM, Oh YK, Kim YJ, Youn J, Ahn MJ. *Escherichia coli* up-regulates proinflammatory cytokine expression in

- granulocyte/macrophage lineages of CD34 stem cells via p50 homodimeric NF-kappaB. *Clinical and Experimental Immunology*. 2004; 137 (2): 341-350. Epub 2004/07/24.
24. Kim JM, Kim NI, Oh YK, Kim YJ, Youn J, Ahn MJ. CpG oligodeoxynucleotides induce IL-8 expression in CD34+ cells via mitogen-activated protein kinase-dependent and NF-kappaB-independent pathways. *International Immunology*. 2005; 17 (12): 1525-1531. Epub 2005/11/03.
25. Sioud M, Floisand Y. TLR agonists induce the differentiation of human bone marrow CD34+ progenitors into CD11c+ CD80/86+ DC capable of inducing a Th1-type response. *European Journal of Immunology*. 2007; 37 (10): 2834-2846. Epub 2007/09/14.
26. De Luca K, Frances-Duvert V, Asensio MJ, Ihsani R, Debien E, Taillardet M et al. The TLR1/2 agonist PAM(3) CSK(4) instructs commitment of human hematopoietic stem cells to a myeloid cell fate. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2009; 23 (11): 2063-2074. Epub 2009/07/31.
27. Dorantes-Acosta E, Pelayo R. Lineage switching in acute leukemias: a consequence of stem cell plasticity? *Bone Marrow Research*. 2012; 2012: 406796. Epub 2012/08/02.