

## Síndromes mielodisplásicos y sistema inmunitario

### Myelodysplastic Syndrome and Immune System

Yaneisy Duarte Pérez<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0002-8953-4476>

Yenisey Triana Marrero<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0003-3391-0767>

Vianed Marsán Suárez<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-5659-8214>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos clonales adquiridos, que afectan la célula madre. Se caracterizan morfológicamente por: hematopoyesis ineficaz, citopenias periféricas progresivas, displasia en uno o más linajes celulares y tendencia evolutiva a leucemia aguda. Los avances recientes en la comprensión de los mecanismos genéticos y moleculares de los síndromes mielodisplásicos, han revelado la asociación entre alteraciones inmunológicas y las mutaciones recurrentes. Las células de la respuesta inmune innata y adaptativa, así como diversos mediadores solubles liberados por ellas, pueden establecer una respuesta antitumoral protectora o, por el contrario, inducir eventos de inflamación crónica que favorezcan la promoción y progresión de esta enfermedad.

**Objetivos:** Resumir los conocimientos actuales de la relación sistema inmune-síndromes mielodisplásicos, enfatizando en las células inmunes del microambiente de la médula ósea y su importancia en la clínica de la enfermedad.

**Métodos:** Se realizó investigación bibliográfica-documental acerca del tema. Se consultaron las bases de datos Scielo y Pubmed.

**Conclusiones:** La comprensión de la función dual que ejerce el sistema inmune en los síndromes mielodisplásicos, constituye un desafío y son necesarios estudios

clínicos rigurosos para poder establecer el valor de la manipulación del sistema inmune como una forma posible de tratamiento de esta enfermedad.

**Palabras clave:** síndromes mielodisplásicos; sistema inmune; citosinas; inflamación; microambiente medular.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Myelodysplastic syndromes (MDS) constitute a heterogeneous group of acquired clonal hematological disorders that affect the stem cell. These are characterized morphologically and clinically by: ineffective hematopoiesis, progressive peripheral cytopenia, dysplasia in one or more cell lineages, in most of cases and evolutionary tendency to acute leukemia. Recent advances in understanding the genetic and molecular mechanisms of MDS have revealed the association between immunological alterations and recurrent mutations. Cells of the innate and adaptive immune response, as well as various soluble mediators released by them, can establish a protective antitumor response or, on the contrary, induce events of chronic inflammation that favor the promotion and progression of this disease.

**Objective:** To summarize the current knowledge of the immune system-MDS relationship, emphasizing the immune cells of the bone marrow microenvironment and their importance in the clinic of the disease.

**Methods:** A bibliographic-documentary research was carried out on the subject. The Scielo and Pubmed databases were consulted.

**Conclusions:** Understanding the dual role of the immune system in MDS constitutes a challenge and rigorous clinical studies are necessary to establish the value of manipulating the immune system as a possible form of treatment of this disease.

**Keywords:** myelodysplastic syndrome; immune system; cytokines, inflammation; medullary microenvironment.

Recibido: 21/09/2020

Aceptado: 30/11/2020

## Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos clonales adquiridos, que afectan la célula madre. Estos se caracterizan morfológicamente por hematopoyesis ineficaz, con alteraciones funcionales y morfológicas de los progenitores, citopenias periféricas progresivas, displasia en uno o más linajes celulares, médula ósea (MO) hiper celular, en algunos casos hipocelular y displásica con porcentaje variable de blastos (menos del 20 %) y tendencia evolutiva a leucemia aguda (LA).<sup>(1)</sup>

Se estima que del 20 al 30 % de los pacientes con SMD tienen predisposición a sufrir transformación a leucemia mieloide aguda (LMA). Esta progresión se caracteriza por la expansión clonal anormal con inhibición de la hematopoyesis normal. La alteración de las capacidades de proliferación de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) provoca manifestaciones cualitativas (dishemopoyesis) y cuantitativas (citopenias). A pesar de existir discordancia de criterios con respecto a su nomenclatura se considera a los SMD como estadios distintos de hematopoyesis neoplásicas asociados con citopenias<sup>(2)</sup> y pueden clasificarse como primarios o “*de novo*”, o secundarios. Los primarios se desencadenan sin causa aparente, a diferencia de los secundarios los cuales se asocian a una exposición previa a quimioterapia (agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa), radioterapia, algunos agentes inmunosupresores y factores ambientales como el benceno. La displasia morfológica no es específica de estos síndromes, ya que pueden observarse en otras que incluyen la anemia megaloblástica, anemias hemolíticas, exposición a tóxicos tales como arsénico y alcohol, o debido a factores de crecimiento hematopoyéticos posterior a terapia con citotóxicos.<sup>(1,3)</sup>

La incidencia está relacionada con la edad. Se estima de 3 a 5 cada 100 000 habitantes/año en menores de 60 años, de 20 a 50 cada 100 000 en los mayores de 70 años y ocurre principalmente en la población mayor de 60 años.<sup>(3,4)</sup> Menos del 5 % de los enfermos pueden ser diagnosticados en edades pediátricas y presentar características especiales. Dado que la mayoría de los SMD cursan con

anemia que no responde a ningún tratamiento, estas enfermedades fueron denominadas “anemias refractarias” y como en algunos casos al cabo de meses o años se transformaban en LA. También se las denominó “preleucemias” o “leucemia latente”. A partir de 1970 se comenzó a usar el término SMD.<sup>(5,6)</sup>

Los avances recientes en la comprensión de los mecanismos genéticos y moleculares revelan la asociación entre alteraciones inmunológicas y mutaciones recurrentes. Las células de la respuesta inmune innata y adaptativa, así como diversos mediadores solubles liberados por ellas, pueden establecer una respuesta antitumoral protectora o, por el contrario, inducir eventos de inflamación crónica que favorezcan la promoción y progresión de esta enfermedad.<sup>(7)</sup>

Esta revisión tiene como objetivo ofrecer una actualización de la compleja interacción inmunidad-SMDs, con énfasis en el papel del sistema inmune en su patogénesis, así como las células del sistema inmune presentes en el microambiente en MO y su importancia como biomarcadores pronósticos y predictivos de respuestas terapéuticas en estos pacientes.

## Métodos

Se realizó una revisión extensa y actualizada de la literatura acerca del tema, de los últimos 5 años. Se utilizaron los motores de búsqueda Scielo y Pubmed. Se emplearon los descriptores MeSH (por sus siglas en inglés, *medical subject headings*) y DeCS (descriptor de ciencias de la salud). Se emplearon como palabras clave: microambiente medular; sistema inmune; citocinas; inflamación y síndromes mielodisplásicos.

## Análisis y síntesis de la información

### El sistema inmune en la fisiopatogenia

La hematopoyesis alterada en la MO y la supresión inmune son el contraste de los SMD. Mientras el microambiente medular está influenciado por hematopoyesis maligna, el mecanismo principal de estos asociados a la supresión inmune es desconocido. El SMD surge en ambiente inmunológico anormal en la médula.

Recientemente, se ha establecido la asociación entre las alteraciones inmunológicas y las mutaciones recurrentes.<sup>(7)</sup>

Estos síndromes se caracterizan por la presencia de hematopoyesis ineficaz con producción de clones aberrantes y niveles elevados de apoptosis celular en la médula. El clon mielodisplásico (MD) surgiría como consecuencia de cambios genéticos/epigenéticos que se desarrollan en individuos susceptibles, durante el proceso de envejecimiento, favorecidos por la exposición a diversos tipos de estrés, o la presencia de moléculas o mediadores generados por una condición inflamatoria existente o pasada.<sup>(8)</sup>

Se ha observado que tanto los cambios en la expresión génica como la preexposición a moléculas inflamatorias son capaces de desencadenar la activación de vías de señalización de la inmunidad innata con la posterior secreción de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, que crean un microambiente inflamatorio en la MO. Como consecuencia de ello, las CPH incrementan su tasa de proliferación, la expresión del receptor de muerte Fas y otros receptores en su superficie, reclutan células inmunes como linfocitos NK (del inglés, *natural killer*) y T CD8+ citotóxicos (LTC).<sup>(9)</sup>

La expresión de receptores de muerte, la señalización persistente de vías inflamatorias y la citotoxicidad mediada por células T, inducen apoptosis de algunas de estas células. Sin embargo, no está claro si las células que mueren pertenecen al clon normal, MD, o ambos. La apoptosis intramedular disminuye el número de progenitores funcionales en la MO, lo que resulta a su vez en una menor cantidad de células completamente diferenciadas.<sup>(10)</sup> Además, los defectos intrínsecos en el potencial de diferenciación del clon MD y la señalización sostenida de las vías inflamatorias producen una diferenciación desregulada y sesgada hacia el linaje mielóide. El aumento de la tasa de proliferación en el SMD hace que los progenitores mieloides sean más propensos a la acumulación de aberraciones epigenéticas/genéticas adicionales. En conjunto, todas estas

alteraciones confieren al clon MD una ventaja de supervivencia y contribuyen a su proliferación aberrante.<sup>(6,11)</sup>

### **El microambiente medular**

Mientras que la mayoría de los estudios actuales se centran en los eventos genéticos y epigenéticos requeridos para la transformación de las células madres hematopoyéticas normales (CMH) en células malignas, hay pruebas crecientes de que alteraciones en el microambiente medular podrían predisponer a la adquisición de alteraciones genómicas en estas.<sup>(10)</sup> La hematopoyesis normal suele estar regulada por diferentes factores en MO que tienen como función mantener a la CMH con capacidad de autorrenovación y diferenciación. Estos factores conforman lo que se denomina nicho o microambiente medular, que controla a las células hematopoyéticas a través de una regulación paracrina, contacto célula-célula y deposición de diferentes elementos de la matriz extracelular. Dentro del nicho medular, las células estromales mesenquimales (CEM) son muy importantes. Las células estromales secretan citocinas reguladoras de la hematopoyesis. Se ha hecho cada vez más evidente que la desregulación del microambiente en la MO contribuye a la etiología de la enfermedad.<sup>(12,13)</sup>

El microambiente medular es un espacio muy dinámico e integrado compuesto por matriz extracelular como la fibronectina, CMH, CPH, CEM, osteoblastos, osteoclastos, células endoteliales, macrófagos, fibroblastos, condrocitos y adipocitos.<sup>(14)</sup> La CEM provee este microambiente especializado conocido como nicho hematopoyético, el cual soporta, mantiene y regula las propiedades de la CMH, las condiciones óptimas para el desarrollo de estas dependen de la existencia de una preservada arquitectura tisular y el intercambio de las células de la MO.<sup>(15)</sup>

En el nicho medular de los SMD se presentan desequilibrios en los niveles de citocinas mielotóxicas en comparación con la médula normal, que no solo suprimen la hematopoyesis, además perturban la angiogénesis, la deposición de

matriz extracelular y facilitan la inestabilidad genómica progresiva, lo cual contribuye a la evasión inmune de las células mielodisplásicas.<sup>(9)</sup>

La CEM contribuye a un microambiente medular alterado en el SMD, con disregulación de citocinas proinflamatorias e inducción de hipoxia, ellas pueden activar el sistema inmune innato y adaptivo lo que conduce a un nicho hematopoyético de soporte anormal. Estas células pueden alterar directamente la proliferación de la CMH CD34+ e influenciar en el compartimento inmune.<sup>(12,13)</sup>

Con el transcurso de la enfermedad, las citocinas y quimiocinas liberadas y probablemente también ciertas proteínas de contacto célula-célula, provocan el reclutamiento de las células supresoras derivadas mieloides (CSDM) que exacerbaban los defectos en la diferenciación de las células madres y progenitoras hematopoyéticas con inducción al sesgo mieloides, aniquilan a los precursores eritroides y suprimen la respuesta inmune antitumoral por LTC.<sup>(7)</sup>

Las CSDM participan en el cambio a un microambiente inmunotolerante e inmunosupresor, provocado por cambios en el perfil de citocinas/quimiocinas, inducen en el microambiente efecto protumoral, favorecen la angiogénesis, estimulan la producción de factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF; del inglés, *vascular endothelial growth factor*), factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ; del inglés, *transforming growth factor*), factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, metaloproteinasas de la matriz 8 y 9 (MPM8 y MPM9), interleucina 8 (IL-8),<sup>(9,14)</sup> aumenta la expresión del R-VEGF (del inglés, *receptor-vascular endothelial growth factor*) y R-caderina; a su vez suprime la respuesta inmune, aumenta la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) la cual inhibe a las células dendríticas (CD) presentadoras de antígenos y macrófagos asociados a tumor (TAM1; del inglés, *tumor associated macrophage*) con actividad antitumoral, suprime LTC, inhibe la activación de linfocitos T CD4+; por otra parte induce proliferación de linfocitos T reguladores (Treg) con actividad supresora;<sup>(8,12)</sup> también disminuye el triptófano lo cual repercute en funciones de linfocitos citotóxicos, induce ligando

de receptores de muerte programada 1 (PD-1L; del inglés, *programmed death ligand*), aumenta la expresión de moléculas coestimuladoras como CD80/83, receptor activador de célula NK (NKG2D), induce además la liberación de prostaglandina E2 lo que favorece el ambiente inflamatorio, aumenta a su vez los linfocitos Treg que produce también el reclutamiento de otras células inmunomoduladoras, que confieren resistencia a la respuesta inmune y conduce al escape hacia la actividad descontrolada del clon MD.<sup>(10,15)</sup>

El microambiente inflamatorio crónico en cualquier tipo de cáncer, se relaciona más estrechamente con los TAM2 y su establecimiento depende de la acción de citocinas como IL-10, TGF- $\beta$  y factor estimulante de colonias de macrófagos (FEC-M). A nivel del microambiente, los TAM2 producen citocinas y moléculas inmunosupresoras que inhiben las células efectoras de la respuesta inmune; además, reclutan células supresoras, promueven la angiogénesis, la invasión y progresión.<sup>(16)</sup> Se incrementa la tasa de proliferación de las CMH, siendo más propensas a mayor número de aberraciones epigenéticas/genéticas, mientras que otros mecanismos conducen a cambios que confieren a las células malignas resistencia a la apoptosis.<sup>(13)</sup>

Se cree que la progresión del SMDa LMA es causada por supresión de la señalización proapoptótica y la inducción concomitante de vías proliferativas. En el SMD de bajo riesgo (BR), la proporción de proteínas proapoptóticas, como BAX/BAD, está aumentada en relación con las proteínas antiapoptóticas, tales como BCL-2/BCL-X. Cuando los pacientes progresan a una enfermedad más agresiva, esta proporción disminuye, con mayor expresión de proteínas antiapoptóticas.<sup>(14,17)</sup>

Tanto las CSDM, como las Treg, producen citocinas que pueden generar células dendríticas inmaduras, que se caracterizan por expresarIDO, el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos, PD-1 y secretar citocinas como la IL-10 y el TGF- $\beta$ . Estas CD no maduran de manera eficaz para el procesamiento y



presentación antigénica y contribuyen a los efectos supresores en el microambiente medular.<sup>(9)</sup>

### **La naturaleza inflamatoria y autoinmune en los SMD**

La inflamación participa en muchas enfermedades, como hipertensión, enfermedad cardiovascular, trastornos autoinmunes agudos y crónicos asociados con el SMD, tales como la artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, anemias autoinmunes, enfermedades autoinmunes de la piel y la tiroides, las cuales se caracterizan por liberación excesiva de citocinas e infiltración de células del sistema inmune en los tejidos afectados.<sup>(18,19)</sup> Entre 10 y 30% de los pacientes con SMD, presentan afecciones autoinmunes e inflamatorias. Diversos estudios sugieren que la autoinmunidad podría ser una causa subyacente en el desarrollo de las alteraciones hematológicas para estos pacientes.<sup>(20,21,22,23)</sup>

Estudios epidemiológicos más recientes apoyan el aumento del riesgo de SMD en pacientes afectados por infecciones agudas y crónicas. Esta asociación causal entre procesos inflamatorios crónicos y SMD podría ser consecuencia de una predisposición genética común. Las condiciones inflamatorias autoinmunes subyacentes podrían dañar directamente a los precursores en MO e impulsar la transformación maligna.<sup>(24,25)</sup>

La inflamación crónica que se genera como consecuencia de la respuesta inmune tiene un efecto sistémico que empeora el síndrome. La actividad inmunitaria es ciertamente variable según las distintas etapas de la enfermedad; los cambios inmunológicos podrían ser la fuerza impulsora clave en el desarrollo de esta.<sup>(19)</sup>

Las citocinas y los mediadores liberados en estos procesos inflamatorios dan como resultado un desequilibrio del sistema inmune, observándose una proliferación de células inmunes con reclutamiento y activación de linfocitos; a su vez estos procesos promueven proliferación y apoptosis de las CPH mielodisplásicas. La hematopoyesis ineficaz presente en los SMD surge como resultado del aumento

de la susceptibilidad a la apoptosis y la disminución de la sensibilidad a factores de crecimiento de las células madre.<sup>(9,24)</sup> Algunos autores plantean que estos efectos son el resultado de la producción excesiva y señalización anormal de citocinas inflamatorias con desregulación de las células T, alteraciones que son aún más pronunciadas en los de BR.<sup>(10,16)</sup>

En los SMD se encuentra expresión de al menos 30 citocinas diferentes y algunos de sus patrones se relacionan con el subtipo clínico y la progresión. Estas pueden ser expresadas por las células mielodisplásicas, células estromales o células que intervienen en la inflamación sistémica. Muchas de estas citocinas están implicadas en la patogénesis de los procesos inflamatorios y autoinmunes.<sup>(21,22)</sup>

La IL-6 y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ; del inglés, *tumor necrosis factor*) afectan negativamente a la hematopoyesis y promueven la apoptosis de las células CD34+ mediada por Fas. La apoptosis intramedular disminuye el número de progenitores funcionales, lo que resulta además en la reducción de células completamente diferenciadas.<sup>(14,26)</sup> Un posible vínculo entre estas citocinas y el SMD es la activación de la vía de transducción de señal intracelular del factor nuclear kappa B (NF $\kappa$ B, del inglés, *nuclear factor kappa B*). Esta vía es importante para la proliferación y diferenciación de CPH y su desregulación puede dirigir hacia las anomalías de la CMH.<sup>(23,27)</sup>

La expresión anómala de citocinas es una característica del microambiente medular: FEC-M, TNF- $\alpha$ , interferón- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8 y VEGF se encuentran elevados.<sup>(18)</sup> El aumento en los niveles de TNF- $\alpha$  junto con incremento en la expresión de FAS y del receptor de muerte TRAIL se relaciona con tasa elevada de apoptosis observada en el nicho inflamatorio del SMD. El incremento en la secreción de estos factores proinflamatorios se observa en los de BR, mientras que la elevación de otras citocinas como la IL-10, se presenta en los pacientes con alto riesgo.<sup>(7)</sup>

Estos cambios también influyen en la expansión de células inmunosupresoras, como las CSDM y las Treg, que conducen al deterioro de la función antitumoral de células NK y LTC. Los desequilibrios en los perfiles de citocinas desencadenan la supresión de la hematopoyesis normal, aumento de la inestabilidad genómica, modificación de la estructura de la matriz extracelular y alteraciones de la angiogénesis, procesos que son importantes para mantener el nicho medular propicio para la hematopoyesis.<sup>(22,28,29)</sup>

Hay datos recientes que sugieren una importante función del VEGF en tumores hematológicos mostrando que la expresión de VEGF está restringida a mieloblastos y elementos mieloides inmaduros en subtipos de SMD y el VEGF ha sido encontrado en rangos elevados en pacientes con mielodisplasia. Se ha demostrado que el VEGF inhibe la apoptosis inducida por quimioterapia en células hematopoyéticas al inducir el factor antiapoptótico MCL1 y estimula la proliferación de células leucémicas *in vitro*, un efecto mediado a través de su receptor de membrana VEGFR-2 en la MO.<sup>(30)</sup>

Otra citocina importante producida por las CSDM y las Treg es el TGF- $\beta$ , con propiedades inmunosupresoras que además estimula la producción autocrina de otras citocinas tales como IL-6 y TNF- $\alpha$  inhibe el desarrollo y proliferación de componentes del sistema inmune, tanto innato como adaptativo, lo que favorece el microambiente inmunosupresor, proangiogénico y protumoral.<sup>(31)</sup>

La muerte de las CPH es una característica de los SMD. Evidencia reciente sugiere la participación de un fenómeno relacionado con la inflamación denominado piroptosis, que contribuye a la muerte celular observada en el nicho medular. La piroptosis es un mecanismo de muerte celular programada dependiente de caspasa-1 que puede ser iniciada por una amplia gama de factores derivados del hospedero y patógenos.<sup>(10)</sup>

Este proceso está mediado por complejos oligoméricos de proteínas llamados inflamomas. Los inflamomas se activan cuando los receptores tipo NOD (NLR

del inglés, *NOD like receptors*) reconocen patrones moleculares asociados a daño (PMAD). La activación del inflamasoma NLRP3 se produce como resultado de las mutaciones somáticas, especies reactivas de oxígeno y del reconocimiento de PMAD que incluyen a las proteínas S100A8 y S100A9 perteneciente a la familia de alarminas S100A y da lugar a la muerte piroptótica.<sup>(20,23)</sup>

Como las alarminas son moléculas liberadas por células dañadas durante la piroptosis las cuales, estimulan el sistema inmune innato por la vía de la señalización de los receptores tipo Toll (TLRs, del inglés *toll like receptors*). Ellas sirven como señales de daño y cuando son activadas, promueven y propagan una respuesta inflamatoria.<sup>(32,33)</sup>

La progresión a LMA es impulsada por la alteración genética FLT3-ITD, que se asocia con falla en la activación del inflamasoma y disminución de la muerte celular piroptótica. Alteraciones genéticas específicas del control de la piroptosis podrían explicar cómo pacientes con ciertos perfiles mutacionales podrían desarrollar un fenotipo similar al SMD.<sup>(11,12)</sup>

Recientemente se ha descrito la acción de la inmunidad innata en la señalización inflamatoria anormal en SMD, con la participación de TLR. Los TLR son una familia de receptores celulares de reconocimiento de patrones moleculares unidos a la membrana de diversos patógenos que actúan desencadenando cascadas de señalización complejas en la respuesta inmune innata.<sup>(21)</sup> La señalización por la vía de TLR finalmente, conduce hacia la activación de NF- $\kappa$ B. La unión de este al patrón molecular asociado al patógeno (PMAP) induce la expresión de citocinas inflamatorias y quimiocinas por las células de la inmunidad innata, dando lugar a una respuesta inflamatoria contra las infecciones virales, bacterianas y fúngicas.<sup>(31)</sup>

La señalización desregulada de TLR contribuye a la patogénesis de muchos trastornos hematopoyéticos, incluida la falla medular, SMD y LMA. Estos receptores y sus mediadores de señalización se expresan no solo en células

inmunes innatas diferenciadas, sino también en progenitores hematopoyéticos tempranos y se requiere dicha señalización para generar células progenitoras hematopoyéticas embrionarias tempranas.<sup>(33,34)</sup> Los TLR2,4, 6 y 9, así como los mediadores de señalización intracelular TRAF6, TIRAP, MyD88 e IRAK1, están sobre expresados en pacientes con SMD. El aumento de TNF- $\alpha$ , que comúnmente se observa en la MO y sangre periférica de pacientes con SMD, es el resultado de la señalización anormal del TLR4.<sup>(26,35,36)</sup>

Las células dañadas producen PMAD, estos junto a los PMAP son fuertes ligandos de receptores de reconocimiento de patrones (RRP). Entre ellos, el TLR4 es sobre expresado por macrófagos, célula troncal y célula estromal. Entre los PMAD, proteínas como alarminas S100A8 y S100A9 están emergiendo como reguladores centrales de inflamación intermediaria de disfunción hematopoyética en SMD. S100A9 promueve la piroptosis y apoptosis.<sup>(37,38,39,40)</sup> La S100A8, induce estrés genotóxico en CMH, mecanismo fundamental identificado para la progresión de la inestabilidad genómica en SMD en la evolución clonal hacia la LA. La S100A9 conduce la expansión de CSDM CD33+, lo que contribuye a una hematopoyesis inefectiva por medio de la secreción de citocinas supresoras como TGF- $\beta$ .<sup>(9,41,42,43)</sup>

La comprensión de la función dual que ejerce el sistema inmune en los SMD constituye un desafío y son necesarios estudios clínicos rigurosos para poder establecer el valor de la manipulación del sistema inmune como una forma posible de tratamiento de esta enfermedad. Comprender cómo las células inmunitarias interactúan entre sí, en el microambiente proinflamatorio en la MO y cómo los distintos tipos celulares influyen sobre las CMH normales y mutadas, es vital para el diseño de tratamientos eficaces. Entender cómo los clones se alteran genéticamente y prosperan en el microambiente medular, lo que genera disregulación del sistema inmune a costa de una hematopoyesis anormal, abre la puerta a nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a restablecer el equilibrio hematopoyético y la salud en estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Rodríguez JH, Del Luján Acosta I. Actualización en síndromes mielodisplásicos (SMD). RevMed Rosario. 2011;77: 24-41.
2. Aires A, dos Anjos Teixeira M, Lau C, Moreira C, Spínola A. A pilot study on the usefulness of peripheral blood flow cytometry for the diagnosis of lower risk: the “MD Smyelodysplastic syndromes thermometer”. BMC Hematology.2018;18:6.
3. Kornblihtt L. Síndromes Mielodisplásicos: aspectos epidemiológicos. Hematología. 2020; 14(3):79-85.
4. Rozo-Agudelo PA, Jaramillo-Arbelaez PE. Características citogenéticas de adultos con síndromes mielodisplásicos según criterios de clasificación de la OMS. Hematol Méx.2020; 21(2):103-14.
5. Alfonso G, Arbelbide J, Basquiera AL, Cismondi V, Crisp R, De Dios Soler M, et al. Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición mielodisplasia/ neoplasia mieloproliferativa. En: Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento [Internet]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hematología;2019 [acceso 06/05/2020]. Disponible en: [http://www.sah.org.ar/docs/2019/Sindromes\\_Mielodisplasicos\\_y\\_Sindromes\\_de\\_Superposicion\\_Mielodisplasia\\_Neoplasia\\_Mieloproliferativa.pdf](http://www.sah.org.ar/docs/2019/Sindromes_Mielodisplasicos_y_Sindromes_de_Superposicion_Mielodisplasia_Neoplasia_Mieloproliferativa.pdf)
6. Valent P, Orazi A, Steensma DP, Ebert BL, Haase D. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. Oncotarget.2017; 8(43): 73483-500.
7. Sarhan D, Wang J, Arvindam US, Hallstrom C, Verneris MR. Mesenchymal stromal cells shape the MDS microenvironment by inducing suppressive monocytes that dampen NK cell function. JCI Insight. 2020;5(5):130-55.
8. Filippini S, Flores G, Iastrebner M. El rol del sistema inmune en la patogenia de los síndromes mielodisplásicos y sus implicancias terapéuticas. Hematología. 2017;21(2): 188-96.
9. Li AJ, Calvi LM. The microenvironment in myelodysplastic syndromes: niche-mediated disease initiation and progression. Exp Hematol. 2018; 55:3-18.
10. Filippini SE. Rol del sistema inmune y del microambiente en SMD. Hematología. 2017;21(Extraordinario), XXIII Congreso Argentino de Hematología: 71-6.

11. Poon Z. Bone marrow MSCs in MDS: contribution towards dysfunctional hematopoiesis and potential targets for disease response to hypomethylating therapy. *Leukemia*. 2019; 33(6):1487-500.
12. Rivera-Cruz CM, Shearer JJ, Figueiredo Neto M, Figueiredo ML. The immunomodulatory effects of mesenchymal stem cell polarization within the tumor microenvironment niche. *Stem Cells Int*. 2017; 40:15-39.
13. Corradi G. Mesenchymal stromal cells from myelodysplastic and acute myeloid leukemia patients display in vitro reduced proliferative potential and similar capacity to support leukemia cell survival. *Stem Cell Res Ther*. 2018; 9(1):271.
14. Gastaldi Cominal J, da Costa Cacemiro M, Pinto-Simões B, Kolb HJ, Ribeiro Malmegrim KC, Attié de Castro F. Emerging Role of Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in Pathogenesis of Haematological Malignancies. *Stem Cells Int*. 2019; 2019:6854080. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/6854080>
15. Pleyer L, Valent P, Greil R. Mesenchymal Stem and Progenitor Cells in Normal and Dysplastic Hematopoiesis-Masters of Survival and Clonality? *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17:1009.
16. Han Y, Wang H and Shao Z. Monocyte-Derived Macrophages Are Impaired in Myelodysplastic Syndrome. *J Immunol Res*. 2016;2016:5479013. DOI: <https://10.1155/2016/5479013>
17. Rathnayake AJIS, Goonasekera HWW, Dissanayake VHW. Phenotypic and Cytogenetic Characterization of Mesenchymal Stromal Cells in De Novo Myelodysplastic Syndromes. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2016; 11:65.
18. De Hollanda A. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: a multicenter retrospective study. *Arthritis Care Res*. 2011; 63:1188-94.
19. Boddu PC, Zeidan AM. Myeloid disorders after autoimmune disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2019 Mar;32(1):74-88. DOI: <https://10.1016/j.beha.2019.02.002>
20. Mekinian A et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: A French multicenter retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:291-300.

21. Kristinsson S et al. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2011;29(21):2897-903.
22. Komrokji R et al. Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol.* 2016; 91:280-3.
23. Banerjee T, Calvino LM, Becker MW, Liesveld JL. Flaming and fanning: The Spectrum of inflammatory influences in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev.* 2019; 36:57-69.
24. Glenthøj A, Due Ørskov A, Hansen JW, Hadrup SR, O'Connell C, Grønbaek K. Immune Mechanisms in Myelodysplastic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016; 17: 944.
25. Grignano E, Jachiet V, Fenaux P, Ades L, Fain O, et al. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 2018; 97(11):2015-23.
26. Lambert C, Wu Y, Aanei C. Bone Marrow Immunity and Myelodysplasia. *Front Oncol.* 2016 Jul;6:172. DOI: <https://10.3389/fonc.2016.00172>
27. Wolach O, Stone R. Autoimmunity and Inflammation in Myelodysplastic Syndromes. *Acta Haematol.* 2016; 136:108-17.
28. Martín-Antonio B, Suñe G, Perez-Amill L, Castella M, Urbano-Ispizua A. Natural Killer Cells: Angels and Devils for Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2017; 18:1868.
29. Ruggeri L, Parisi S, Urbani E, Curti A. Alloreactive Natural Killer Cells for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia: From Stem Cell Transplantation to Adoptive Immunotherapy. *Front Immunol.* 2015 Oct;6:479. DOI: <https://10.3389/fimmu.2015.00479>
30. Song M, Wang H and Ye Q. Increased circulating vascular endothelial growth factor in acute myeloid Leukemia patients: a systematic review and metaanalysis. *Systematic Rev.* 2020;9:103.
31. Geyh S, Rodríguez-Paredes M, Jäger P, Koch A, Bormann F. Transforming growth factor  $\beta$ 1-mediated functional inhibition of mesenchymal stromal cells in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2018; 103(9):1462-71.
32. Shen HH, Yang YX, Meng X, Luo XY, Li XM, Shuai ZW, et al. NLRP3: a promising therapeutic target for autoimmune diseases. *Autoimmune Rev.* 2018; 17:694-702.



33. Giudice V, Wu Z, Kajigaya S, Fernández MDP, Rios O, Cheung F, et al. Circulating S100A8 and S100A9 protein levels in plasma of patients with acquired aplastic anemia and myelodysplastic syndromes. *Cytokine*. 2018; 113:462-5.
34. Chiqueto L, Schuettpelez LG. Contribution of aberrant toll like receptor signaling to the pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Front Immunol*. 2020; 11:1236.
35. Cannova J. Toll-like receptor signaling in hematopoietic homeostasis and the pathogenesis of hematologic diseases. *Front Med*. 2015; 9(3):288-303.
36. Kam AYW, Piryani SO, McCall CM, Park ES, Doan PL. Targeting High Mobility Group Box-1 (HMGB1) Promotes Cell Death in Myelodysplastic Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2019; 25:4155-67.
37. Wei Y, Dimicoli S, Bueso-Ramos C, Chen R, Yang H, Neuberg D, et al. Toll-like receptor alterations in myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2013; 27(9):1832-40.
38. Yang L, Qian Y; Eksioglu E; Epling-Burnette PK; Wei S. The inflammatory microenvironment in MDS. *Cell Mol LifeSci*. 2015; 72:1956-66.
39. Dadi S, Chhangawala S, Whitlock BM, Franklin RA, Luo CT, Oh SA, et al. Cancer immuno surveillance by tissue-resident innate lymphoid cells and innate-like T cells. *Cell*. 2016; 164(3):365-77.
40. Iannello A, Thompson TW, Ardolino M, Marcus A, Raulet DH. Immuno surveillance and immunotherapy of tumors by innate immune cells. *Curr Opin Immunol*. 2016; 38:52-8.
41. Gañán-Gómez I. Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2015; 29:1458-69.
42. Zambetti NA, Ping Z, Chen S. Mesenchymal Inflammation Drives Genotoxic Stress in Hematopoietic Stem Cells and Predicts Disease Evolution in Human Pre-leukemia. *Cell Stem Cell*. 2016; 16:59-66.
43. Pavlaki K, Pontikoglou CG, Demetriadou A. Impaired proliferative potential of bone marrow mesenchymal stromal cells in patients with myelodysplastic syndromes is associated with abnormal WNT signaling pathway. *Stem Cells Dev*. 2014; 23:1568-81.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Yaneisy Duarte Pérez:* Realizó aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, selección de la bibliografía utilizada, redacción del borrador del artículo, revisión crítica del contenido científico. Aprobó el texto final del artículo.

*Vianed Marsán Suárez:* Hizo aportaciones importantes en la redacción del borrador del artículo y a su revisión crítica. Aprobó el texto final del artículo.

*Yenisey Triana Marrero:* Hizo aportaciones importantes a la redacción del borrador del artículo y a su revisión crítica. Aprobó el texto final del artículo.