



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

**Hematopoyesis, una revisión de sus modelos
experimentales y su regulación molecular**

T E S I S

Que para obtener el título de:

Licenciada en Bioquímica Diagnóstica

Presenta:

Kenia Stephanie Hernández Ramírez

Asesora de tesis:

M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE
EXÁMENES PROFESIONALES
de la FES Cuautitlán.

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Titulación

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Tesis**

Hematopoyesis, una revisión de sus modelos experimentales y su regulación molecular

Que presenta la pasante: **Kenia Stephanie Hernández Ramírez**

Con número de cuenta: **311115334** para obtener el Título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 30 de julio de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Idalia Carmen Avila Miyazawa	
VOCAL	Q.F.B. René Damián Santos	
SECRETARIO	M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado	
1er. SUPLENTE	M. en C. Gloria Leticia Arellano Martínez	
2do. SUPLENTE	Dra. Maritere Domínguez Rojas	



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Tesis**

Hematopoyesis, una revisión de sus modelos experimentales y su regulación molecular

Que presenta la pasante: **Kenia Stephanie Hernández Ramírez**
Con número de cuenta: **311115334** para obtener el Título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 30 de julio de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Idalia Carmen Avila Miyazawa	
VOCAL	Q.F.B. René Damián Santos	
SECRETARIO	M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado	
1er. SUPLENTE	M. en C. Gloria Leticia Arellano Martínez	
2do. SUPLENTE	Dra. Maritere Domínguez Rojas	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

LMCF/javg



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE
TITULACIÓN
EXÁMENES PROFESIONALES
de la FES Cuautitlán.

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Titulación**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Tesis**

Hematopoyesis, una revisión de sus modelos experimentales y su regulación molecular

Que presenta la pasante: **Kenia Stephanie Hernández Ramírez**
Con número de cuenta: **311115334** para obtener el Título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 30 de julio de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Idalia Carmen Avila Miyazawa	
VOCAL	Q.F.B. René Damián Santos	
SECRETARIO	M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado	
1er. SUPLENTE	M. en C. Gloria Leticia Arellano Martínez	
2do. SUPLENTE	Dra. Maritere Domínguez Rojas	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: LA. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Tesis**

Hematopoyesis, una revisión de sus modelos experimentales y su regulación molecular

Que presenta la pasante: **Kenia Stephanie Hernández Ramírez**
Con número de cuenta: **311115334** para obtener el Título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 30 de julio de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Idalia Carmen Avila Miyazawa	_____
VOCAL	Q.F.B. René Damián Santos	_____
SECRETARIO	M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado	_____
1er. SUPLENTE	M. en C. Gloria Leticia Arellano Martínez	_____
2do. SUPLENTE	Dra. Maritere Domínguez Rojas	_____

NOTA: los sinodales supientes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Tesis**

Hematopoyesis, una revisión de sus modelos experimentales y su regulación molecular

Que presenta la pasante: **Kenia Stephanie Hernández Ramírez**

Con número de cuenta: **311115334** para obtener el Título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

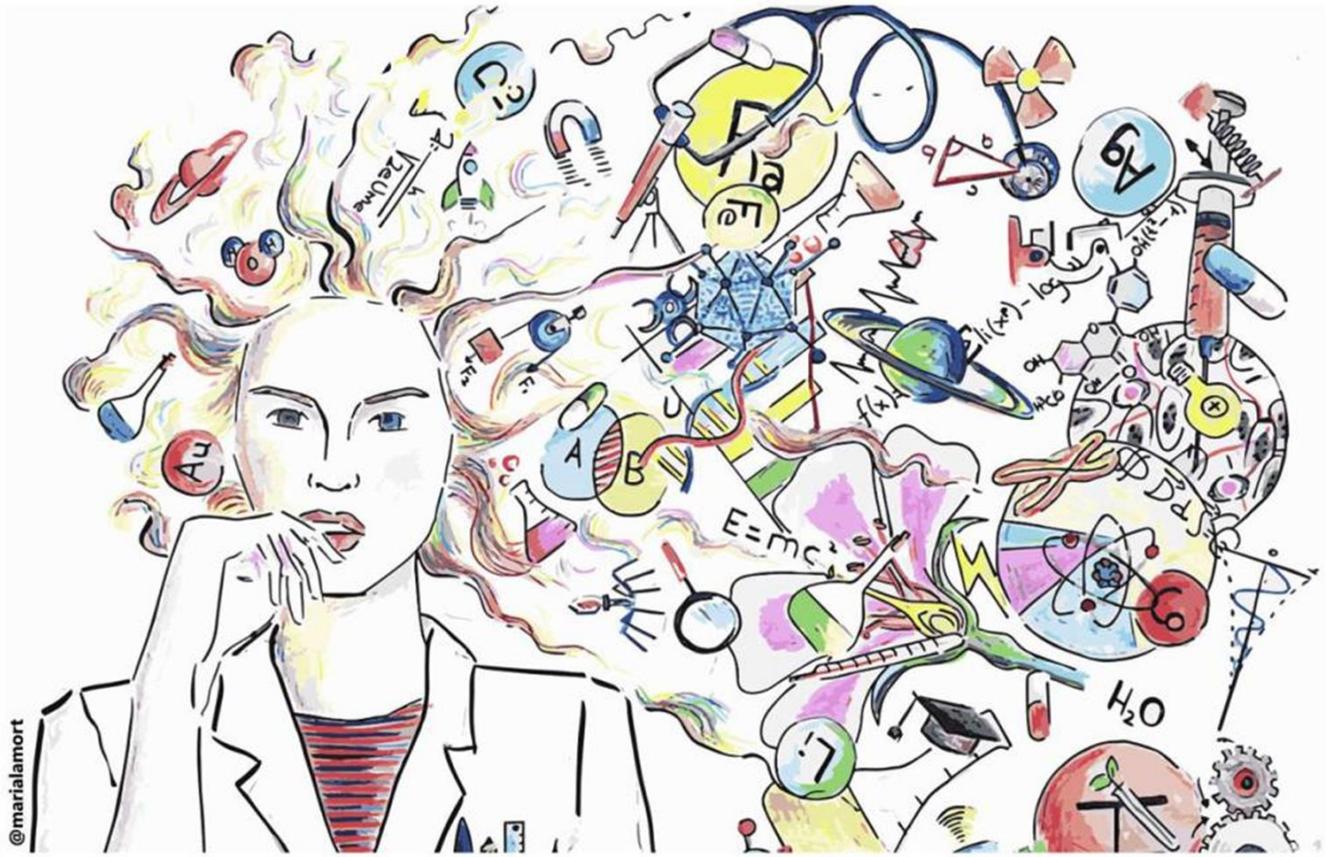
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 30 de julio de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Idalia Carmen Avila Miyazawa	_____
VOCAL	Q.F.B. René Damián Santos	_____
SECRETARIO	M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado	_____
1er. SUPLENTE	M. en C. Gloria Leticia Arellano Martínez	_____
2do. SUPLENTE	Dra. Maritere Domínguez Rojas	_____

NOTA: los sinodales supientes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.



@marialamort

Dedicatorias, agradecimientos, reconocimientos...

Llegar a este punto me es un poco risible, llevó años pensando en sintetizar en una frase lo que debería de ser una especie de preámbulo a mi epígrafe, pero llegado el día, no creo pudiera resumir en unas cuantas lo que "estar aquí" significa para mí.

Dedicatoria: A mamá, papá, Diego... **F A M I L I A**

Agradecimientos: ¡Muchísimos!

He de agradecer a las personas que me subestimaron, a los que nunca creyeron en mí, y también a los malos profesores, e incluso a los que me rompieron el corazón, pues es gracias a ellos es que seguí en el largo camino que me presento la universidad, no por querer reivindicarme ni para demostrarles nada... Sino porque "Qué aburrido hubiera sido ser feliz".

Pero más aún, gracias a mis amigas que alimentaron además de mi estómago ayunante, mi alma dudosa en los días más largos, también a mis compañeros que le daban sabor a los regaños en las clases, y también a las tocheras que me hicieron conocer algo más de lo que es el trabajo en equipo.

G R A C I A S

Reconocimientos: A mi esperanza, que no se muere con nada... A mi orgullo que aunque moribundo, tiende a sobrevivir no importa que, a mi inteligencia, que está por demás sacar a relucir, y a mi paciencia, que me mantuvo siempre al lado del camino.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS.....	4
ÍNDICE DE TABLAS.....	5
Abreviaturas.....	6
Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Objetivos.....	4
2.1. Objetivo general.....	4
2.2. Objetivos particulares.....	4
4. Marco teórico.....	5
3.1 Órganos hematopoyéticos.....	5
Hígado.....	5
Bazo.....	6
Timo.....	7
Ganglios linfáticos y Sistema fagocítico mononuclear.....	8
3.2. Generalidades de la médula ósea (MO).....	9
3.3. Nicho hematopoyético.....	14
3.4. Sistema de compartimentos.....	15
3.5. Diferenciación hematopoyética.....	1
Receptores acoplados a proteína G.....	6
Receptores implicados en vías de señalización de la hematopoyesis.....	7
3.6. Vías de señalización implicadas en la hematopoyesis.....	9
Vía Notch.....	10
	1

Vía Ras/Raf/MEK/ERK.....	11
Vía Hedgehog (Hh)	12
Vía PI3K/Akt.....	13
Vía Wnt.....	13
Vía JAK/STAT.....	14
3.7. Modelo jerárquico de la hematopoyesis	17
3.8. Eritropoyesis.....	19
Regulación de la eritropoyesis.....	20
3.9. Leucopoyesis.....	20
Regulación de la leucopoyesis.....	21
3.10. Linfopoyesis.....	23
Regulación de la linfopoyesis.....	23
3.11. Megacariopoyesis.....	25
Regulación de la megacariopoyesis.....	26
5. Modelos para el estudio del proceso hematopoyético y sus aplicaciones.....	27
4.1. Modelos matemáticos	27
4.2. Modelos computacionales y sus aplicaciones para el diagnóstico de leucemias.....	32
4.3. Modelos biológicos para el estudio de la hematopoyesis: Murinos y Zebrafish.....	34
Modelos murinos.....	35
Zebrafish, modelo prometedor para el estudio de la hematopoyesis.....	37
4.4. Cultivos celulares para el estudio del proceso hematopoyético.....	41
4.5. Reorganización del modelo clásico.....	43
6. Genética molecular del proceso hematopoyético.....	47
5.1 Heterogeneidad en HSC y su “crianza ambiental”	47
5.2. Factores de crecimiento hematopoyético: nuevas perspectivas para su estudio	50
5.3. El nicho hematopoyético como blanco de estudio del proceso hematopoyético	55

5.4.	Destino celular de las HSC y métodos de biología molecular	56
5.5.	Epigenética y hematopoyesis.....	58
	Metilación de DNA	59
	Modificaciones postraduccionales de histonas	62
7.	Regulación del proceso hematopoyético.....	72
6.1	Regulación interna por componentes de tipo proteico.....	74
6.2.	Regulación interna por componentes pertenecientes al sistema hematopoyético	78
6.3.	Regulación extrínseca	81
8.	Discusión	93
9.	Conclusiones	96
10.	Referencias.....	97

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Sitios de la hematopoyesis.....	6
Figura 2 Órganos hematopoyéticos.Principales órganos donde se lleva a cabo la hematopoyesis en el ser humano.....	9
Figura 3 Esquema de la médula ósea humana. Células troncales hematopoyéticas (HSC) y Células progenitoras pluripotenciales (HSPC)	11
Figura 4 Esquema del nicho hematopoyético humano	15
Figura 5 Receptores asociados a proteínas G.....	7
Figura 6 Receptores tirosin cinasa.	9
Figura 7 Diferentes vías de señalización en HSC.....	16
Figura 8 Esquema de la hematopoyesis y lugares de actuación de los factores de crecimiento más importantes.....	18
Figura 9 Eritropoyesis.....	19
Figura 10 Leucocitos	22
Figura 11 Ontogenia de linfocitos B.....	25
Figura 12 Megacariopoyesis y sus TF	26
Figura 13 Esquema de modelos matemáticos de la hematopoyesis.....	29
Figura 14 Esquema de modelos biológicos para el estudio de la hematopoyesis.....	35
Figura 15 Diferencia entre nicho humano y murino.....	36
Figura 16 Diferencias visuales entre machos y hembras de Danio rerio	38
Figura 17 Visualización <i>in vivo</i> de la hematopoyesis en embriones de pez cebra.....	39
Figura 18 Modelo de la hematopoyesis de Ceredig (2009).....	45
Figura 19 Esquema con las causas de la heterogeneidad de HSC	48
Figura 20 Líneas de investigación de relevancia clínica sobre el destino celular de HSC con métodos moleculares.	58
Figura 21 Esquema de Epigenética y Hematopoyesis.....	72
Figura 22 Modelo que representa heterómeros de TPO	76
Figura 23 Modelo propuesto del huésped en respuesta a señales microbianas para promover la hematopoyesis	87
Figura 24 La microbiota intestinal sostiene la hematopoyesis.....	88

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características de las HPSC.....	12
Tabla 2 Tabla 2. Características del sistema de compartimentos hematopoyéticos.....	1
Tabla 3 principales factores de transcripción involucrados en la diferenciación de HSPC.	2
Tabla 4 Característica de factores de crecimiento hematopoyético.	4
Tabla 5 Función de los factores de crecimiento multilinaje.....	4
Tabla 6 Función de los factores de crecimiento de linaje específico.....	5
Tabla 7 Marco de referencia para sistemas biológicos.....	30
Tabla 8 Diferencias biológicas encontradas durante el estudio de modelos murinos.	37
Tabla 9 Investigaciones recientes en Zebrafish	40
Tabla 10 Características de las mutaciones en reguladores epigenéticos encontrados en malignidades hematológicas.....	60
Tabla 11 CircRNA's con potencial de biomarcadores y objetivo terapéutico en enfermedades hematológicas	65
Tabla 12 LncRNA's presentes en la hematopoyesis normal	66
Tabla 13 LncRNA's con desregulación encontrados en enfermedades hematológicas.....	67
Tabla 14 miRNA's presentes en la hematopoyesis normal y enfermedades hematológicas	71

Abreviaturas

ABX antibióticos de amplio espectro

AEC células endoteliales predominantemente arteriolares

ATAC-seq Ensayo de secuenciación de cromatina accesible con transposasa (Assay of Transposase Accessible Chromatin sequencing).

AVK antagonistas de la vitamina K

BMA adipocitos de MO

CAFC células formadoras de área de adoquines

CAR células reticulares abundantes CXCL12

cBMA adipocitos de MO constitutivos

CFU células formadoras de colonias

CLP progenitores linfoides comunes

CMEP progenitor común mieloide-eritroide

CMLP progenitor mielo-linfoide común

CMP progenitores mieloides comunes

c-MPL receptor de la TPO

CpG regiones enriquecidas con dinucleótidos CpG

HSPC-LP células progenitoras hematopoyéticas de largo plazo

HSPC-CP células progenitoras hematopoyéticas de corto plazo

CRISPR clusters of regularly interspaced short palindromic repeats." grupos de repeticiones palindrómicas cortas entre espacios regulares."

CTLs cytotoxic T lymphocytes (linfocitos citotóxicos)

DAP ácido mesodiaminopimélico

DNMT metiltransferasas de ADN

ELT eltrombopag

ENU (N-etil-N-nitrourea)

EPO eritropoyetina

eQTL expression quantitative trait loci (expresión loci de rasgos cuantitativos)

Firre functional intergenic repeating RNA element (Elemento funcional de ARN repetitivo intergénico)

Oxphos fosforilación oxidativa mitocondrial

G-CSF Granulocyte-colony stimulating factor (factor estimulante de colonias de granulocitos)

GEM Genetically engineered mouse

GFP proteína verde fluorescente

GMPS granulocyte and/or monocyte progenitors

GO ontología de genes (gene ontology)

GWAS Genome-wide association study

HAT histona acetiltransferasas

HDAC histona desacetilasas

HDM histona desmetilasas

HMT histona metiltransferasas

hPSC células madre pluripotentes humanas

HSC hematopoietic stem cell

HSPC hematopoietic stem and progenitor cells

iPSC células sanguíneas derivadas de HSPC inducidas por humanos

IRS proteínas del sustrato receptor de insulina

ISRS inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

LMA leucemia mieloide aguda

LMC leucemia mieloide crónica

LPS lipopolisacárido o endotoxina

LSC células madre leucémicas

LTC-IC células iniciadoras de cultivo a largo plazo

LT-HSC long term HSC (HSC de largo plazo)

MAMP Microbe-Associated Molecular Patterns (patrones moleculares asociados a microbios)

meQTL loci de rasgos cuantitativos de metilación (identificación de loci de rasgos cuantitativos de metilación)

MO morfolino

MPP progenitores multipotentes

MSC células madre mesenquimiales

Myd88 factor de diferenciación mieloide 88

PAMP Pathogen-Associated Molecular Patterns (patrones moleculares asociados a patógenos)

rBMA adipocitos de MO regulados

ROS reactive oxygen species (especies reactivas de oxígeno)

SCL factor de transcripción hematopoyética de leucemia de células madre

scRNA-seq Secuenciación de ARN unicelular (Single-cell RNA sequencing)

shRNA RNA forma de horquilla

SIMPL (substrate that interacts with mouse pelle-like kinase, también conocido como interleukin-1 receptor associated kinase 1 binding protein 1, IRAK1BP1)

siRNA Small interfering RNA, a veces conocido como short interfering RNA o silencing RNA (ARN interferente pequeño, a veces conocido como ARN interferente corto o ARN silenciador)

SMD síndrome mielodisplásico

SOCS Suppressor of cytokine signaling (Supresor de señalización de citoquinas)

SPF libres de patógenos específicos

ST-HSC short term HSC (HSC de corto plazo)

TALEN Transcription activator-like effector nucleases activador de la transcripción de nucleasas efectoras

TET ten-eleven metilcitosinas dioxigenasas

TF TF

TILLING Targeting Induced Local Lesions in Genomes

TNF factor de necrosis tumoral

TPO trombopoyetina

Resumen

El proceso hematopoyético por su innata característica de complejo genera una gran cantidad de información al ser abordado desde diferentes áreas, lo cual requiere de herramientas como las revisiones bibliográficas para poder gestionarla.

En el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica que abarca la información más relevante acerca de los modelos experimentales y la regulación molecular de la hematopoyesis con el fin de contener los datos más relevantes de estas dos vertientes sobre su estudio.

Dividiéndose en tres partes, se abordan primeramente los estudios sobre modelos experimentales animales y celulares, incluyendo en este apartado los modelos matemáticos, los cuales con el auge de las investigaciones *in silico* de la biología de sistemas se hacen de vital importancia dar a conocer no solo por su enriquecimiento en las investigaciones sobre la hematopoyesis sino porque este tipo de estudios se están posicionando como vitales dentro de todos los campos de la ciencia.

Después aquellos estudios centrados en su regulación molecular en los que resaltan aquellos sobre la heterogeneidad de las HSC así como los de FT que delinean la diferenciación celular de los productos celulares maduros de la hematopoyesis todo esto mediante metodologías cada vez más especializadas y robustas que arrojan luz sobre mecanismos de señalización de los cuales no se tenían resultados claros así como nuevas directrices sobre los resultados de investigaciones de la década pasada.

Finalmente se aborda la regulación intrínseca y extrínseca del proceso hematopoyético de factores propios y ajenos al sistema, lo cual se puede considerar como lo más nuevo sobre el estudio de dicho proceso.

Introducción.

La producción de células sanguíneas -hematopoyesis- es un proceso complejo a través del cual las HSC proliferan y se diferencian, dando lugar a los distintos tipos de células sanguíneas maduras circulantes (i.e., eritrocitos, granulocitos, linfocitos, monocitos y plaquetas (Mayani, 2007). En el nacimiento, la hematopoyesis tiene lugar en los huesos de todo el esqueleto, pero se restringe más a la médula de los huesos planos, de manera que, en la pubertad, la hematopoyesis se produce sobre todo en el esternón, las vértebras, los huesos ilíacos y las costillas (Elsevier, 2019).

Este proceso usualmente se ilustra como un modelo jerárquico que parte de una célula troncal hematopoyética indiferenciada (conocida también como pluripotenciales o totipotenciales), que tiene una gran capacidad para auto renovarse y diferenciarse; la célula troncal tiene dos destinos diferentes: por un lado, granulocitos, megacariocitos y eritrocitos y por otro, monocitos y linfocitos (Crane, Jeffery y Morrison, 2017; Kaushansky et al, 2016; Crane et al, 2017).

Además, hay que recordar que la hematopoyesis se lleva a cabo en los nichos de las células troncales, que son microambientes tisulares locales que mantienen a las células y regulan su función a través de la producción de ciertos factores, que actúan directamente sobre ellas. Actualmente se sabe que los nichos hematopoyéticos están integrados por diversos tipos celulares, que proveen diversas moléculas que regulan la hematopoyesis y el destino celular de cada célula troncal hematopoyética (Hematopoietic Stem Cells, HSC).

De modo tal que estos microambientes tienen efectos también sobre la plasticidad de las células progenitoras (Crane et al, 2017).

Los estudios acerca de la hematopoyesis iniciaron en 1960. Si bien es cierto que este modelo clásico es ilustrativo y de gran utilidad, se han descrito otros modelos basados en diversas investigaciones que profundizan entre otros aspectos, la plasticidad celular de los progenitores hematopoyéticos, así como la epigenética y mecanismos moleculares del proceso hematopoyético.

Hoy más que nunca existen diversos motivos que hacen necesario gestionar correctamente el conocimiento. En primer lugar, sufrimos un exceso de información; por tanto, necesitamos disponer de herramientas que nos permitan acceder a la información adecuada en términos de cantidad, calidad y actualidad.

Objetivos

2.1. Objetivo general

Realizar una revisión sistematizada sobre los modelos experimentales y la regulación molecular de la hematopoyesis, mediante la búsqueda, recopilación y organización de publicaciones recientes, con el fin de diseñar un documento accesible para mantener informados a estudiantes y profesionales.

2.2. Objetivos particulares

- Describir los modelos matemáticos y biológicos que se han utilizado recientemente para el estudio de la hematopoyesis.
- Resaltar la función de los complejos de proteínas y factores transcripcionales más relevantes durante la diferenciación de las células hematopoyéticas.
- Mostrar la información sobre los factores externos e internos que intervienen en el microambiente del nicho hematopoyético.

Marco teórico.

3.1 Órganos hematopoyéticos.

Los sitios de la hematopoyesis cambian varias veces desde el embrión, el feto y hasta la etapa adulta (Figura 1) En general, se reconocen tres fases: mesoblástica, hepática y medular o mieloide. (Rodak, 2002).

La hematopoyesis humana se inicia en el saco vitelino durante la tercera semana de desarrollo. Las primeras células hematopoyéticas (CD34, CD45) pueden detectarse en la quinta semana de gestación en la región aorta-gónada-mesofrenos. Estas células forman grupos compactos en estrecha asociación con la pared ventral de la aorta dorsal y luego finalmente se siembran en el hígado y el bazo fetal. El hígado se convierte en el sitio hematopoyético predominante a partir de la sexta semana de gestación. Después de lo cual, la hematopoyesis comienza en la médula ósea (MO) alrededor de la semana 12 de gestación y se mantiene como órgano hematopoyético del nacimiento (Figura 2) (Tamiolakis, Venizelos, et al, 2007).

Hígado

El hígado es el órgano más grande del cuerpo humano, y después de fungir como órgano hematopoyético en la etapa fetal, durante la edad adulta tiene diversas funciones. En el adulto, el hígado posee muchas funciones de producción celular, síntesis y provisión de proteínas de transporte, depósito de minerales y vitaminas esenciales utilizados en la síntesis de DNA y RNA, conjugación de bilirrubina a partir de la degradación de la hemoglobina y el transporte de bilirrubina al intestino delgado para su excreción (Rodak, 2014).

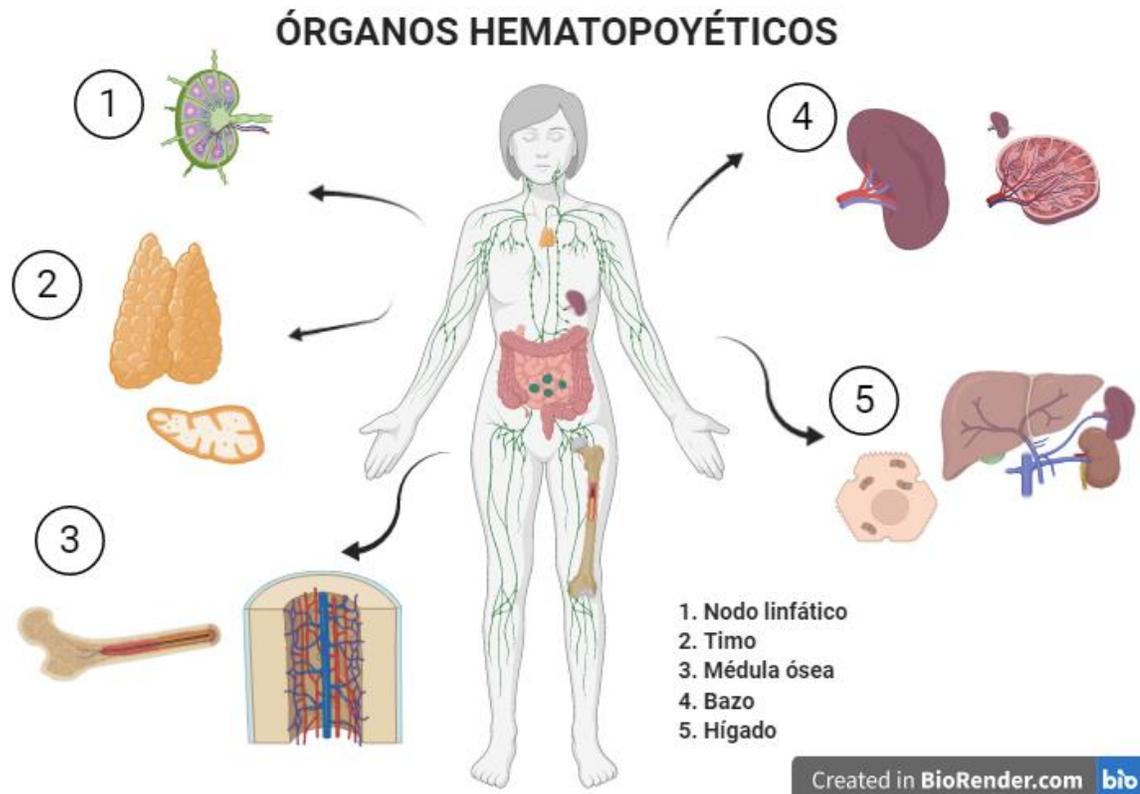


Figura 1. Órganos hematopoyéticos. Principales órganos donde se lleva a cabo la hematopoyesis en el ser humano.

Bazo

El bazo es un órgano linfático secundario. Es el lugar de proliferación de linfocitos T y B y de formación de anticuerpos, y un componente importante del sistema retículo endotelial. Está especializado en filtrar la sangre, igual que los ganglios linfáticos filtran la linfa, y es un lugar importante de respuesta inmunitaria frente a antígenos en la sangre. La sangre que irriga el bazo lo hace a través de la arteria esplénica. La sangre drena a través de las venas esplénicas, que se unen a la vena mesentérica superior para formar la vena porta. El bazo es un órgano intra peritoneal, normalmente de 6 a 13 cm; está rodeado de una cápsula de tejido conjuntivo fibroelástico denso e irregular que proyecta fibras, conocidas como trabéculas, hacia el interior del órgano.

Los dos principales tipos de tejido encontrados dentro del bazo son la pulpa roja y la pulpa blanca. Están separadas por una zona marginal (Gargani,2013).

La pulpa blanca está compuesta por nódulos linfáticos (linfocitos B, células reticulares y macrófagos) y la vaina linfática peri arterial, histológicamente se observa como una zona blanco-grisácea, que normalmente ocupa un 20% del volumen del bazo, aunque cuando hay un incremento en la actividad inmunitaria llega a ocupar la mitad del órgano. La zona marginal está compuesta por una red de vasos sanguíneos, células libres, e intersticios estrechos, se encarga de rodear a la pulpa blanca, separándose de la pulpa roja (McKenzie, 2000).

La pulpa roja contiene macrófagos que son responsables de eliminar de la sangre sustancias extrañas no deseadas y eritrocitos senescentes, actuando como un filtro para la sangre; recibe su aporte sanguíneo de la arteria esplénica, la sangre vuelve del bazo drena la circulación portal a través de la vena esplénica (Beutler, 2005).

Timo

El timo es un órgano grueso y bilobulado, rodeado de una cápsula de tejido conectivo laxo. Cada lóbulo está dividido en lobulillos, por tabiques fibrosos y organizados en dos compartimentos: corteza y médula. La corteza está compuesta primariamente de timocitos y esparcidas entre estos, escasas células más voluminosas: epiteliales (corticales) y mesenquimales. La médula está constituida por un gran número de células epiteliales (medulares) y pocos linfocitos pequeños (Marsán, del Valle, et al, 2013).

Su función principal es servir como reservorio para la maduración de los linfocitos T, la hormona del timo (la timosina) es importante para la maduración de linfocitos vírgenes y linfocitos T. Además, es responsable de abastecer áreas linfocitos T dependientes a nódulos linfáticos, bazo y otros tejidos linfoides periféricos con linfocitos T competentes (McKenzie, 2000).

Ganglios linfáticos y Sistema fagocítico mononuclear

Los ganglios linfáticos son tejidos linfoides secundarios, forman una red que filtra antígenos del fluido tisular intersticial y la linfa durante su paso desde la periferia al conducto torácico. Es el lugar donde pueden interactuar entre sí diferentes tipos de linfocitos, macrófagos, y células dendríticas para generar una respuesta inmune frente a antígenos transportados por la linfa (Negrete, 2016).

Están involucrados en tres funciones principales:

- Formación de linfocitos nuevos en centros germinales
- Procesamiento de inmunoglobulinas específicas
- Filtración de partículas y desechos y bacterias que ingresan en el ganglio linfático a través de la linfa (Negrete, 2016).

Por otro lado, el sistema fagocítico-mononuclear consiste en un conjunto de monocitos y macrófagos, que se localizan tanto intravascular como extravascularmente, cuyas principales funciones son fagocíticas e inmunitarias. Incluye a los monocitos circulando en sangre, macrófagos fijos en la MO, hígado, bazo y ganglios linfáticos; y macrófagos libres en el bazo, pulmones, cavidades serosas y otros tejidos (McKenzie, 2000).

Estas células son responsables de la eliminación de materia o proteínas desnaturalizadas y de la remoción de células ya gastadas o dañadas. Los monocitos y los macrófagos muestran también una función inmune que incluye el procesamiento del antígeno para ser presentado a los linfocitos y la secreción de mitógenos para estimular la activación y transformación linfocitaria. Estas células también secretan factores de crecimiento que estimulan la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas (McKenzie, 2000).

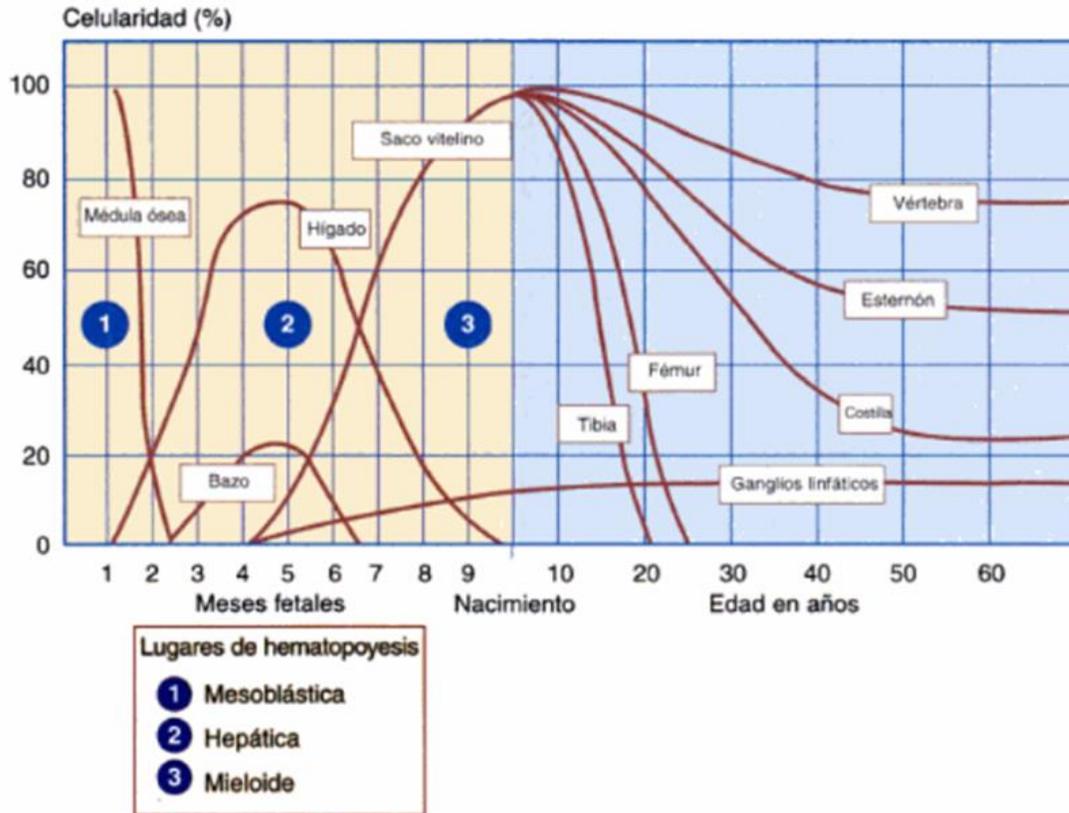


Figura 2. Sitios de la hematopoyesis, se observa el cambio de sitio anatómico del proceso hematopoyético conforme al tiempo de la vida humana. (Rodak, 2002)

3.2. Generalidades de la médula ósea (MO)

En el momento de la formación de las cavidades óseas, las HSC comienzan a migrar hacia el endostio, formando la MO, donde esta migración se completa después del nacimiento. Allí, las HSC y su progenie inmediata residen en nichos especializados durante el resto de la vida del individuo. (Figura 3)

Durante la última década, la atención se ha centrado en las células de osteolinaje sobre la base de la observación de que las células hematopoyéticas troncales y progenitoras (HSPC, hematopoyetic stem cell and progenitors cells)

se localizan preferentemente cerca del endostio, sin embargo, sugiere la persistencia de un nicho de HSC vascular y las funciones conservadas de muchas señales para la regulación de las HSPC (Smith & Calvi, 2013).

El esqueleto contiene todas las células de osteolinaje, desde las células madre mesenquimales (MSC) (también llamadas células madre esqueléticas, hasta condrocitos, osteoprogenitores, osteoblastos y osteocitos). Los osteoblastos forman una capa, el endostio, en la interfaz entre el hueso mineralizado y la médula ósea contenida en su centro. En estos sitios endóseos, una población de macrófagos F4 / 80 + (osteomacs) forma un dosel sobre osteoblastos maduros en los sitios de formación ósea; mientras que los vasos arteriolares, los capilares y los senos venosos unidos al endotelio se ramifican por toda ella. Las células endoteliales, macrófagos, osteolinaje y células estromales (también llamadas reticulares) que atraviesan el espacio entre los vasos y el endostio forman un andamio tridimensional que sostiene grupos de células formadoras de sangre, así como tejido adiposo de la MO, proporcionando el microambiente medular complejo que regula la hematopoyesis (Calvi & Link, 2014).

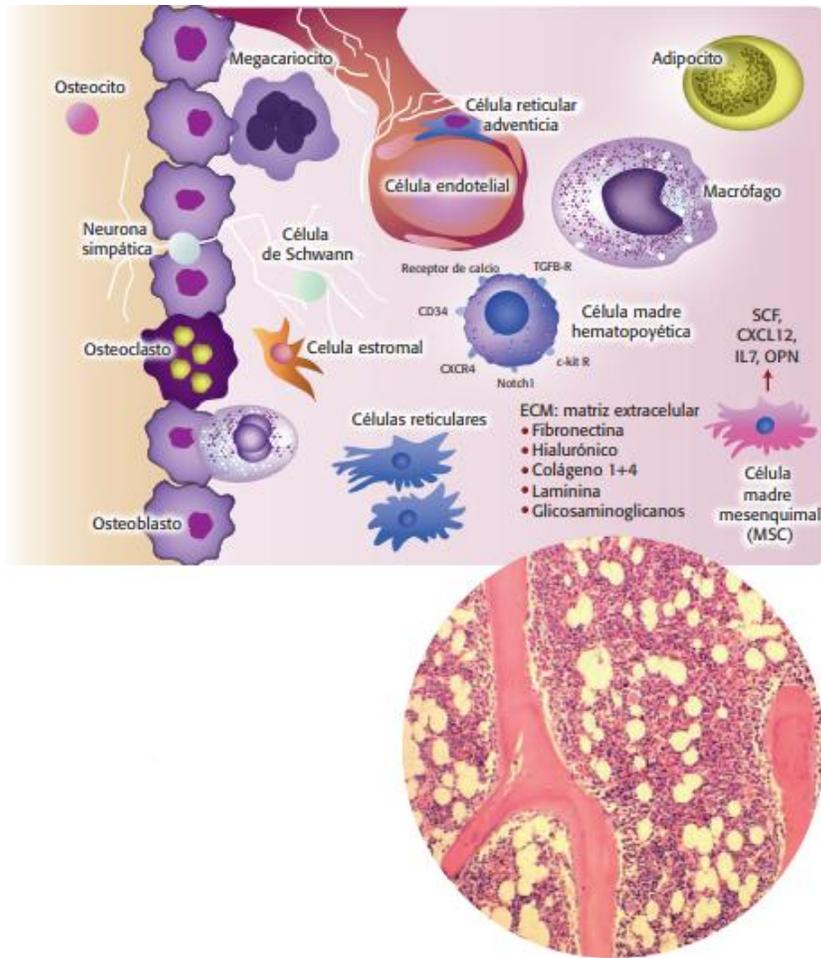


Figura 3. Esquema de la médula ósea humana. Células troncales hematopoyéticas (HSC) y Células progenitoras pluripotenciales (HSPC)

Las HSC pertenecen a la categoría de células troncales somáticas, que incluye también a células troncales presentes en la etapa embrionaria y fetal, pero que son distintas a las nombradas células troncales embrionarias (obtenidas en la etapa previa a la organogénesis, en la fase del blastocito). Las HSC presentan varias características únicas como su capacidad de autorrenovación, la expresión de la enzima telomerasa y su gran capacidad de proliferación y potencial de diferenciación (Tabla 1) (Saldivar-Santoyo, et al., 2013).

Las HSC no pueden ser reconocidas por su morfología, por lo que la presencia de diferentes antígenos en su membrana (proteínas que pueden ser reconocidas por el sistema inmune) es lo que nos permite identificarlas con anticuerpos específicos. Las HSC humanas expresan los antígenos: CD34, CD49f, CD117, CD90 y CD133 y carecen de la expresión de CD38 y de otras moléculas presentes en las células maduras (marcadores de linaje), como CD14, CD19, CD33 y CD56, entre otras (Saldivar-Santoyo, et al., 2013).

Tabla 1 Características de las HPSC

Características de las células troncales	
Alto potencial de diferenciación	Se distinguen por ser células inmaduras por la capacidad de dar origen a muchos tipos celulares (multipotentes).
Alto potencial de proliferación	Son capaces de generar mediante divisiones celulares, número elevado de células hijas.
Fenotipo Indiferenciado	Debido a que poseen una morfología de células inmaduras, su identificación es a través de la dirección de antígenos específicos y a la carencia de antígenos de linaje o de células inmaduras.
Autorenovación	Es la capacidad de la célula troncal, que al dividirse al menos una de las células hijas conserve su jerarquía.
Actividad de la telomerasa	La función de la enzima polimerasa es restituir el acortamiento de los telómeros que ocurre en cada ciclo replicativo, evitando su senescencia y permitiendo su alta capacidad de proliferación.

Nota: Recuperado de Saldivar-Santoyo, H. Jannet, Flores-Guzmán, Patricia, Mayani, Héctor, & Flores Figueroa, Eugenia. (2013). El nicho de las células troncales: los secretos de su "código postal". Revista de la Facultad de Medicina (México), 56(3), 47-59.

A partir de las HSC, se generan las HSPC, una población diversa que preservan su capacidad de generar desde diferentes linajes celulares hasta tejidos completos, y dependiendo de su potencial de diversificación, se pueden clasificar en: totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales, oligopotenciales y unipotenciales.

Las HSPC se originan en el endotelio vascular, que también es responsable de generar a las HSPC no hematopoyéticas (Salmen, 2013). Las HSPC son heterogéneas en sus capacidades para ser células auto-renovables, de tal forma, existen diversas clasificaciones que nos permiten dilucidar entre un tipo y otro, así, existen células progenitoras hematopoyéticas de largo plazo (HSPC-LP) y células progenitoras hematopoyéticas de corto plazo (HSPC-CP). Por un lado, las HSPC-LP originan a todos los tipos celulares maduros en circulación; además, producen HSPC que son capaces de reconstituir el sistema hematopoyético por completo tras un trasplante con estas poblaciones. La proporción de HSPC-LP es mucho menor a la de otros tipos celulares en MO y apenas alcanza el 0.1-0.2 % de la población total de HSPC. Por otro lado, las HSPC-CP producen células comprometidas con linaje linfoide y mieloide (Domínguez, 2015).

Otro tipo de células madre son la iPS (induced pluripotent cells), este tipo de células madre pueden ser obtenidas de tejidos fetales o adultos. En la actualidad existen 2 procedimientos de reprogramación celular, que han permitido desarrollar células madre con características similares a las células madre embrionarias. La primera técnica desarrollada es conocida como *somatic cell nuclear transfer* (transferencia nuclear de célula somática), también denominada clonación, que consiste en trasplantar un núcleo de una célula somática o célula diferenciada en un óvulo ya desnucleado. Por otra parte, el segundo procedimiento fue desarrollado en 2006 por el grupo de investigación del doctor Shinya Yamanka, que descubrió una técnica implementada para el desarrollo de células madre adultas somáticas o fetales a células madre similar a las células madre embrionarias, demostrando que las células somáticas podían ser reprogramadas a iPS (Pimentel & Murcia, 2017).

Originalmente el procedimiento se realizaba mediante alteración genética de la célula adulta, introduciendo 4 genes específicos de células madre (Oct3/4, Sox2, Klf4, y c-Myc), que son los responsables de controlar el proceso de diferenciación y de esta manera reprogramar la célula diferenciada a una célula madre pluripotentes, sin embargo, en años recientes ha habido modificaciones a esta metodología (Pimentel & Murcia, 2017).

3.3. Nicho hematopoyético

Las HSC se alojan en compartimentos especializados, identificados en diferentes órganos y tejidos del organismo adulto, a estos compartimentos también se les denota como nichos (Figura 4). Es de destacar que las HSC más estudiadas son las hematopoyéticas, así como sus nichos en la MO, que pueden ser de dos tipos: los que se encuentran próximos al hueso, conocidos como nichos óseos y los próximos al endotelio perivascular, conocidos como nichos vasculares, conformados por células endoteliales y células progenitoras mesenquimáticas.

Los procesos de autorrenovación y diferenciación de las HSPC son controlados por un conjunto de mecanismos reguladores extrínsecos e intrínsecos en los nichos hematopoyéticos, que se pueden establecer a través de interacciones entre las células. El nicho hematopoyético está dividido en tres partes:

- una zona osteoblástica (localizada cerca de los osteoblastos)
- una zona medular de HSPC quiescentes y proliferantes
- una zona vascular (cerca de los sinusoides) que permite la salida a la circulación de las células maduras (Reina, 2007).

Esta nomenclatura se basó en la idea de que el nicho incluía células y factores que retendrían a las HSPC en un estado fijo de diferenciación restringida. La HSPC se replicaría principalmente para la autorrenovación, una de las células hijas sería la primera formación de colonias progenitoras. A diferencia de la HSPC, la célula que forma la colonia tendría un número limitado de divisiones.

La vida útil de la unidad formadora de colonias conduciría a la proliferación, maduración, diferenciación y, finalmente, apoptosis. Por otro lado, si la célula hija ocupara el nicho de HSPC, también se fijaría y adquiriría sus características. Esta interpretación del nicho implicaría el concepto de que los componentes del nicho estipulan el destino de las HSPC (Rialnat, 2011).

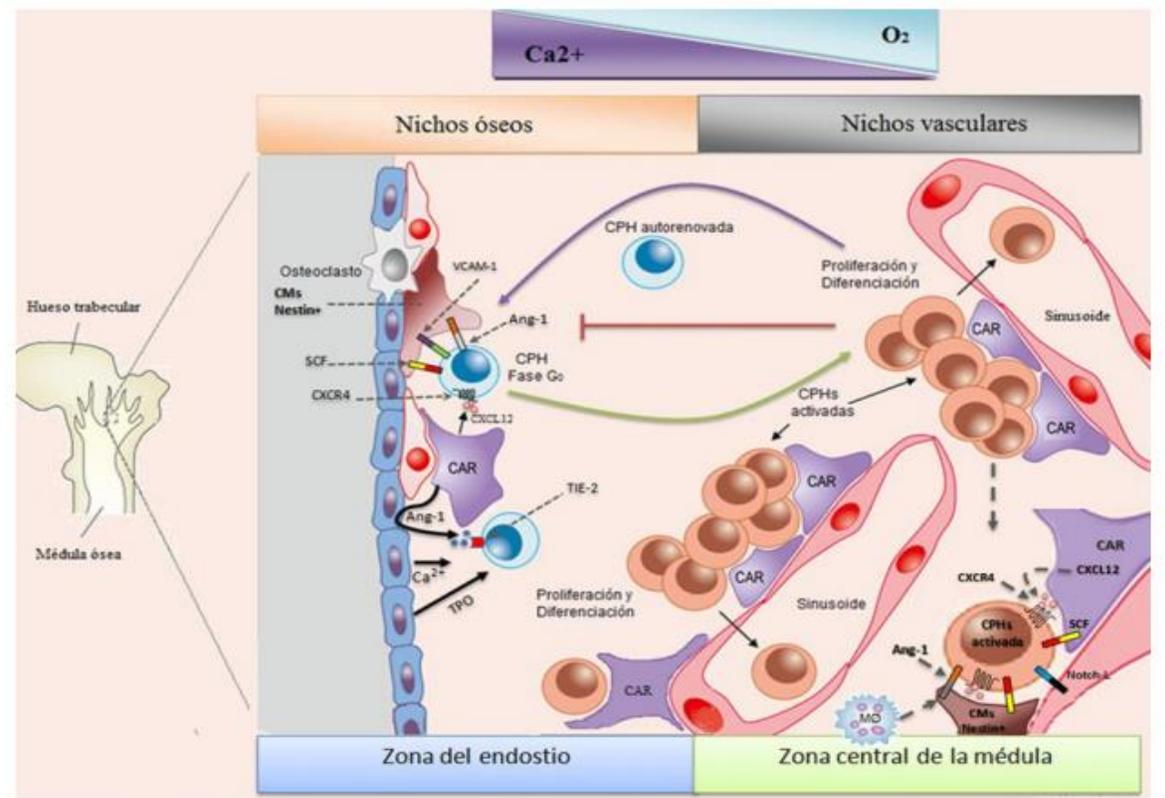


Figura 4. Esquema del nicho hematopoyético humano

3.4. Sistema de compartimentos

El sistema hematopoyético puede ser dividido con base en el grado de madurez de las células que lo conforman y a los distintos linajes celulares que se generan. De acuerdo con el grado de maduración celular, se han identificado cuatro compartimentos (Tabla 2).

Por tanto, el estudio de las HSPC, no sólo ha contribuido a develar los mecanismos de regulación de la hematopoyesis, sino que por sus características de auto renovación y multipotencialidad se utilizan como terapia regenerativa o tratamiento en padecimientos hematológicos como las leucemias o aplasias medulares, por citar un ejemplo.

Tabla 2 Tabla 2. Características del sistema de compartimentos hematopoyéticos

Compartimento celular	Características	Marcadores
Compartimiento pluripotencial	Se encuentran las células más primitivas, que son las HSC; poseen capacidad de autorrenovación y multipotencialidad	Expresan antígenos como CD34, CD90, CD117 y CD133, y que carecen de la expresión de antígenos de linajes específicos
Compartimiento bipotencial	Lo constituyen las HSPC que pierden su capacidad de auto renovación, pero no su potencial proliferativo, es decir, pueden ser multi, bi o monopotenciales	Comparten ciertas características inmunofenotípicas con las HSC, como la expresión del antígeno CD34, sin embargo, presentan patrones de expresión de marcadores celulares muy particulares, de acuerdo con el linaje al que pertenecen
Compartimiento unipotencial	Las HSPC dan lugar a células precursoras reconocibles por su morfología, las cuales, a pesar de ser inmaduras, pueden ser identificadas en frotis de MO. Las células precursoras constituyen la gran mayoría de las células de la MO (>90% de las células hematopoyéticas residentes en la cavidad medular)	Pierden la expresión del CD34 y adquieren antígenos de linaje específicos, como el CD3 Y CD19 para linfocitos, glicoforina para células eritroides, etcétera
Compartimiento terminal	Lo conforman células sanguíneas circulantes generadas de la precursos hematopoyéticos al madurar	Presentan antígenos específicos de linaje

Nota: Elaborado a partir de Mayani, H., Flores, E., Pelayo, R., et al. (2007). Hematopoyesis. Cancerología vol. 2, pp. 95-107.

3.5. Diferenciación hematopoyética

La expansión y diferenciación de las HSPC hematopoyéticas es crítica ya que conserva la concentración de varios tipos celulares de la MO y posteriormente de la sangre periférica. La supervivencia, autorrenovación, proliferación y diferenciación de dichas células se encuentra controlada por glucoproteínas específicas denominadas factores de crecimiento hematopoyéticos, que participan en la producción celular sanguínea, mediante la supervisión de la apoptosis (Pérez, 2008).

En este sentido, se ha caracterizado la expresión de diversos TF (Tabla 3) que regulan el desarrollo y función de las HSPC, así como la diferenciación de un linaje específico.

Tabla 3 principales factores de transcripción involucrados en la diferenciación de HSPC.

FACTOR	TIPO	CELULAS QUE LO EXPRESAN	EFEECTO DE LA EXPRESION	EFEECTO DE LA AUSENCIA
GATA 1	Dedos de Zinc	Progenitores Eritroides Megacariocitos Eosinófilos Mieloide	Eritroides Megacariocitos Eosinófilos Mieloides	Bloqueo eritroide y Megacariocitos
GATA 2	Dedos de Zinc	Progenitores Megacariocitos Mastocitos	Maduración de Eritrocitos	Progenitores
GATA 3	Dedos de Zinc	Progenitores células T, Th2	Th2Th1	No células T
PU. 1	Ets	Progenitores Mieloides Células B	Mieloide	No células B, T y mieloides
C/EP α	B-zipper	Mieloide Eosinófilos	Eosinófilos	No Neutrófilos Eosinófilos
FOG-1	Multi-type -Zinc fingers	Megacariocitos Mastocitos Eritroide	Eosinófilos	Bloqueo eritroide No megacariocitos
MafB	B-zipper	Monocitos	Monocitos	
Runx1	Runt	Eritropoyético		No Hematopoyesis definitiva
T-bet	T-box	Células Th1	Th1 Th2	
Pax5	Paired	Células B	Otros Linajes	No células B

	Box		
Ikaros	Dedos deZinc	Progenitores Células B	No células linfoides

Nota: Recuperado de Domínguez, M., Romero, H., Rodríguez, A.(2015).Células Madre Hematopoyéticas: origen ,diferenciación y función. Rev. Med UV vol. 29,37.

Como se mencionó anteriormente, a lo largo de la maduración de los diferentes tipos celulares sanguíneos, se expresan diversos genes que determinan los receptores de la superficie celular, que, cuando interactúan con su ligando, activan las vías de señalización (transducción de señales) para inducir diferentes respuestas celulares. Estos receptores son “aprovechados” como marcadores celulares para la identificación de las células (Domínguez, et al., 2015).

En el sistema hematopoyético, la comunicación celular es por medio de mediadores químicos denominados citocinas, que pueden ser

- a) Endógenas: son producidas en el microambiente medular por células estromales y linfohematopoyéticas e incluyen varias interleucinas (IL) y factores estimulantes de colonias (CSF).
- b) Exógenas: llegan a la MO a través de la sangre arterial y provienen de células maduras como linfocitos, monocitos y NK que han sido activadas en otros tejidos (Emerson, 1995).

Los factores de crecimiento hematopoyéticos realizan múltiples funciones, además reúnen ciertas características.

Tabla 4 Característica de factores de crecimiento hematopoyético.

REGLAS GENERALES DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO	
1.	Cada factor de crecimiento hematopoyético o interleucina muestra múltiples actividades biológicas.
2.	Los factores de crecimiento e interleucinas inducen proliferación de células precursoras hematopoyéticas con frecuencia aumentan la actividad funcional de la progenie finalmente diferenciada de estas células precursoras.
3.	Los factores que estimulan la hematopoyesis lo pueden hacer de manera directa o indirecta.
4.	La mayor parte de los factores hematopoyéticos y las citoquinas funcionan de una manera sinérgica con otros.
5.	La red de citoquinas de control hematopoyético está organizada de una manera jerárquica.
6.	La red muestra muchos circuitos de amplificación de señales.
7.	Los genes que codifican estas proteínas comparten similitudes importantes tanto funcionales como estructurales.
8.	Las anomalías de control o estructurales de los factores de crecimiento hematopoyéticos o la expresión de sus genes pueden provocar anomalías en la hematopoyesis.

Nota: Recuperado de: Domínguez, M., Romero, H., Rodríguez, A. (2015). Células Madre Hematopoyéticas: origen, diferenciación y función. Rev. Med UV vol. 29,37.

Algunos factores de crecimiento influyen en la actividad de un amplio espectro de HSPC los cuales se denominan factores de crecimiento multilínea:

Tabla 5 Función de los factores de crecimiento multilínea

Factor multilínea	Función
IL-3	Influye desde la HSPC hasta la progenie madura de tipo mieloide. Actúa con factores específicos de linaje como: EPO y TPO
FCE-GM	Es el principal promotor de la diferenciación de granulocitos y monocitos, actúa en diferentes puntos de maduración de linaje mieloide. Su liberación está regulada por IL-2 e IL-1
IL-6	Actúa de manera sinérgica con IL-3 para estimular el crecimiento de UFC-GM, UFC-MEG y UFC-E. Puede trabajar con IL-4 y FEG o FEG-

	M
IL-11	Es sinergista con IL-3 e IL-4, se cree que estimula a UFC-GM, UFC-GEMM y UFB-E
FCP	Por sí solo este factor tiene poca actividad, pero sinergiza con un gran número de factores de crecimiento para estimular la formación de colonias en las etapas tempranas de la hematopoyesis y tiene un efecto menor o nulo en el compromiso de linaje

NOTA: FCE-GM (factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos), FCP (factor de la célula progenitora), UFC= unidad formadora de colonias, GEMM= granulocitos, eritrocitos, monocitos, megacariocitos, UFB-E (unidad formadora de brotes eritroides) Recuperado de : Páez, L. (2004). Actualización de las hipoplasias medulares. (Tesis). UNAM FES Cuautitlán, México.

Aunque estos factores logran iniciar la proliferación en varios tipos celulares, otros factores que trabajan de manera sinergista son necesarios para la producción de células maduras de estos linajes, a los que se les denomina factores de crecimiento de linaje específico (tabla 5).

Tabla 6 Función de los factores de crecimiento de linaje específico

Factor	Función
FEC-G	Induce el crecimiento y diferenciación de UFC-GM y UFC-G actúa de modo sinergista FEC-GM e IL-3
FEC-M	Su función es estimular a UFC-GM para diferenciarse en monocitos y macrófagos
EPO	Se produce en el riñón y viaja a MO donde influye en UFB-E; sin embargo, tiene mayor influencia en UFC-E y su progenie posterior
TPO	Estimula la maduración de los megacariocitos e influye en la producción de plaquetas.

Recuperado de: Pérez, A. (2008). Hematopoyesis, Presentación en tercera dimensión. (Tesina). UNAM FES Iztacala, México.

Hasta ahora se ha mencionado la función estimuladora de los diversos factores de crecimiento, sin embargo, hay que mencionar que todo sistema biológico está regulado tanto por señales positivas como negativas. Entre los factores de regulación negativa más importantes, se encuentran:

- Factor de crecimiento de transformación β (TGF- β). Impide que las células madre salgan de la fase G0 del ciclo celular; actúa como factor estimulante en células más maduras. Además, existen proteínas diméricas llamadas activinas e inhibinas pertenecientes a su familia que regulan el crecimiento de algunas unidades formadoras de colonias.
- IL-4. Inhibe la expresión de factores estimulantes de la granulopoyesis y factores mitógenos.
- IL-10. Inhibe citocinas producidas por fagocitos mononucleares in vitro, así como a la IL-2 e IL-5.
- Interferones (IFN). Inhiben indirectamente la hematopoyesis al inducir la producción de TNF- α por células del estroma y por inhibición de la expresión de IL-1
- Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Es un regulador bidireccional de la hematopoyesis, en este caso, actúa inhibiendo el crecimiento de granulocitos así como el crecimiento de progenitores eritroides.
- Metaloproteasas. Las proteínas como la lactoferritina y la ferritina inhiben el crecimiento de HSPC normales, en el caso de la lactoferritina actuando sobre la expresión de IL-1 en monocitos, mientras que la ferritina suprime la mielopoyesis por su actividad de ferroxidasa.

Más adelante se hablará de factores inhibitorios para cada linaje de células hematopoyéticas (Pérez, 2008).

Receptores acoplados a proteína G.

La unión con el ligando activa a la proteína G que, a su vez, activa o inhibe una enzima que genera un segundo mensajero específico o modula un canal iónico, causando un cambio en el potencial de membrana. Los receptores para la epinefrina, serotonina y glucagón son algunos ejemplos (Shinton, 2008).

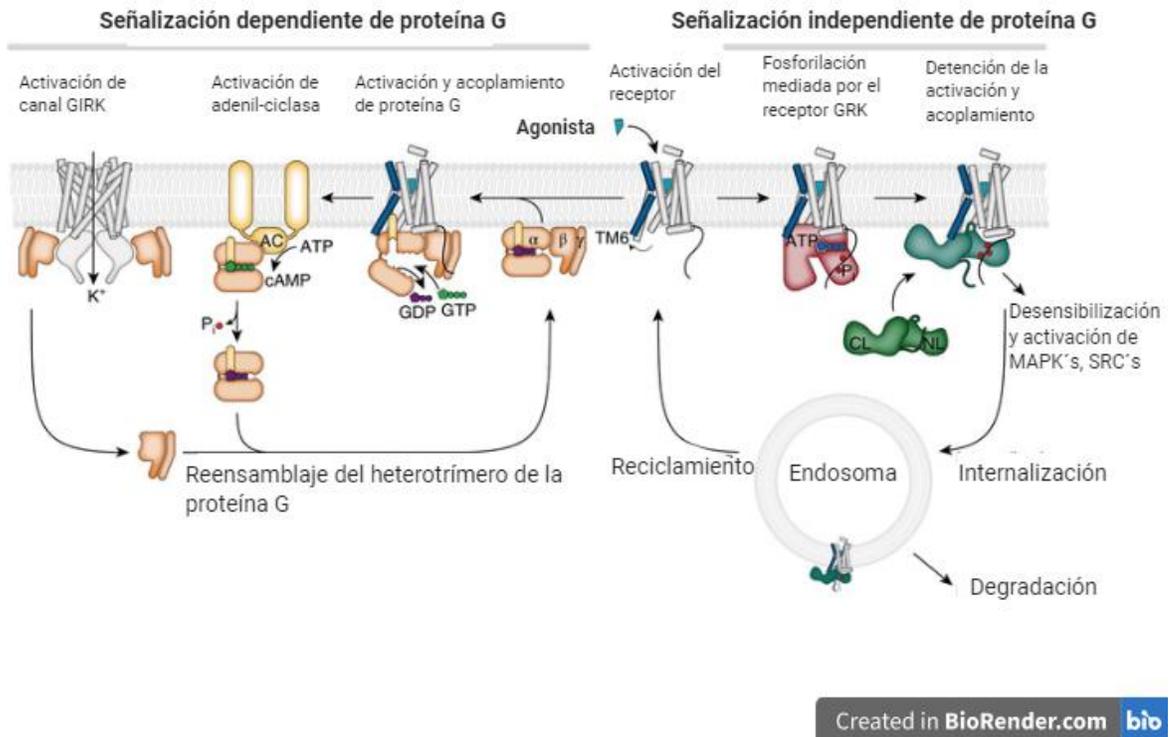


Figura 5. Receptores asociados a proteínas G. Extraída de Hilger, D., Masureel, M. & Kobilka, B.K. Structure and dynamics of GPCR signaling complexes. Imagen modificada en BioRender.com

Receptores implicados en vías de señalización de la hematopoyesis

Receptores de canales iónicos

En este tipo de receptores, la unión con el ligando provoca un cambio conformacional del receptor, el cual tiene como resultado el cambio de flujo de iones a través de él, este cambio en el movimiento de los iones altera el potencial eléctrico a través de la membrana celular, como ejemplo está el receptor de acetilcolina (Shinton, 2008).

Receptores tirosin cinasa (Tipo 1 y Tipo 2)

Este tipo de receptores contiene un subgrupo llamado superfamilia de receptores de citocinas, estos no tienen actividad catalítica intrínseca, pero la unión con sus ligandos estimula la formación de un receptor dimérico que interactúa y activa una o más proteínas tirosina cinasa citosólicas. Además de los receptores para citocinas, los interferones, y los factores de crecimiento humano son de este tipo (Shinton, 2008).

De acuerdo con sus detalles de su organización estructural, la superfamilia de las citocinas está dividida en dos tipos (Shinton, 2008).

Familia de receptores de citocinas Tipo 1.

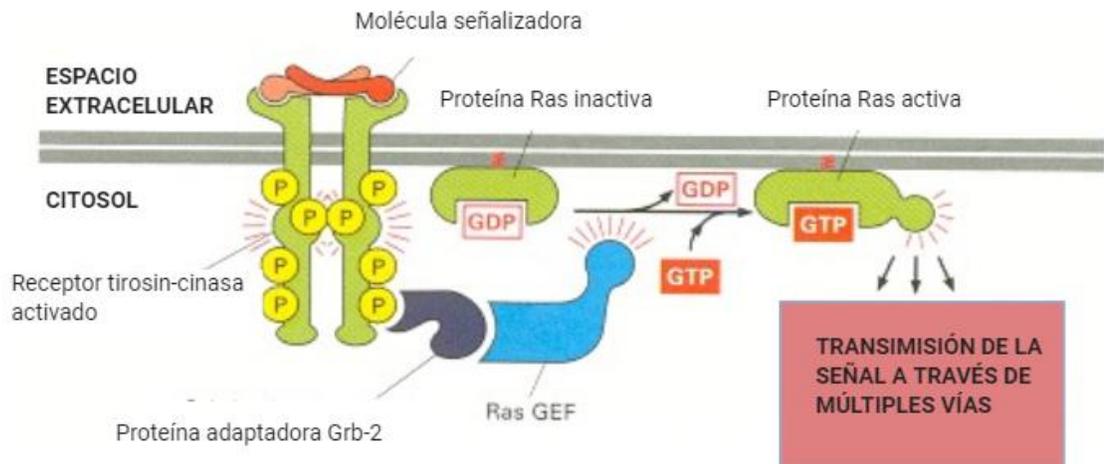
La característica particular de este tipo de familia radica en sus receptores, tras la unión del ligando al dominio extracelular del tipo uno, las moléculas del dominio del receptor forma homodímeros o heterodímeros (en pocos casos también trímeros), mientras que el dominio intracelular del receptor se asocia con una variedad de moléculas de señalización, en particular con tirosina cinasas citoplasmáticas y activadores transcripcionales citoplasmáticos latentes (Shinton, 2008).

Los receptores para las IL 2 (subunidad β) así como las IL-3,4,5,6,7,9,11,12, EPO, factores estimuladores de colonia, factor inhibidor de leucocitos (FIL), factor ciliar neurotrófico (FICN), así como los receptores de TPO, la hormona de crecimiento y prolactina, pertenecen a esta familia (Shinton,2008).

Familia de receptores de citocinas Tipo 2.

Los miembros de la familia de los receptores de citocinas tipo 2 sólo están relacionados distantemente con los miembros de los receptores tipo 1. La familia de receptores tipo 2 incluyen receptores para interferones (IFN- α , IFN- β , IFN- γ), IL-10 y factor tisular. Este tipo de receptores tipo 2 son multiméricos, están compuestos de subunidades heterólogas.

La unidad de unión a ligando de un receptor se denomina cadena alfa de baja afinidad. Otras subunidades transductoras de señales se denominan cadenas beta o cadenas gamma (Shinton, 2008).



Created in BioRender.com bio

Figura 6 Receptores tirosin cinasa.

Extraída de Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Signaling through Enzyme-Linked Cell-Surface Receptors.

3.6. Vías de señalización implicadas en la hematopoyesis

Se han identificado más de 300 vías de señalización intracelular en las células humanas, que participan en los procesos celulares básicos y especializados para mantener la homeostasis estructural y funcional. Varias de ellas participan de forma simultánea o cercanamente consecutiva en la generación de un cambio fenotípico celular (Valdespino, 2015).

Se ha encontrado que hay mecanismos moleculares de señalización que participan como reguladores de la autorrenovación, proliferación y diferenciación de las HSPC. Estos mecanismos se han asociado con la actividad de las HSPC, estas son: las vías Hedgehog (Hh), Notch y Wingless (Wnt), además de las proteínas morfogénicas de hueso o BMPs y otros factores que regulan la expresión de los genes activándolos o reprimiéndolos. Igualmente también son relevantes y protagonistas de la mayoría de los estudios moleculares en hematología las vías de señalización: Ras/Raf/MEK/ERK, PI3K/Akt y JAK/STAT (Reina, 2007).

Vía Notch

Notch es una proteína transmembrana cuya porción extracelular está constituida por dominios repetidos del factor de crecimiento epidermal (EGF), mientras que en su porción intracelular contiene dominios repetidos similares a ankirina, señales de localización nuclear y un dominio de transactivación. La activación de Notch (Notch 1-4) ocurre una vez que se une a sus ligandos (Delta 1, Delta 3, Delta 4, Jag1 y Jag2), lo que promueve su dimerización y clivaje proteolítico, induciendo la activación de genes relevantes para la fisiología de las HSPC, como la supervivencia, expansión de HSC y el mantenimiento del estado indiferenciado de las HSPC (Salmen, 2013).

Luego, la gamma secretasa media el evento de escisión secundaria, liberando el dominio intracelular Notch del receptor Notch, que se transloca al núcleo para unirse a los factores Mastermind y CSL / RBPjk para promover la transcripción de genes dependientes de Notch como Hes1, Gata3 y Runx1. Se conoce que, los embriones de ratón con deleciones dirigidas de Notch1 no muestran hematopoyesis AGM, lo que demuestra un requisito de Notch1 en la producción de HSC intraembrionarias. (Bertrand et al, 2010)

La vía de señalización Notch es un importante regulador de la autorenovación de las HSPC por inhibición de la diferenciación. A lo largo de la maduración hematopoyética los receptores Notch-1 y Notch-2 se expresan y cualquiera de los dos es capaz de inhibir la diferenciación mieloide, por lo cual, la vía Notch puede jugar un papel de gran importancia como regulador de la proliferación y de la capacidad de autorrenovación de las HSPCs, y es capaz de influir directamente en la determinación celular de las mismas (Reina, 2007).

Vía Ras/Raf/MEK/ERK

Esta es una ruta central de transducción de señales que transmite desde múltiples receptores de superficie celular o TF en el núcleo. Esta ruta se conoce con frecuencia como la ruta MAP cinasa, ya que MAPK significa proteína cinasa activada por mitógeno, lo que indica que esta ruta puede ser estimulada por mitógenos, citocinas y factores de crecimiento. También puede ser activada por la proteína, y además interactúa con muchas vías diferentes de transducción de señales, incluidas PI3k / Akt y JAK / STAT (Shinton, 2008).

Las GTPasas de RAS de mamíferos constan de tres isoformas de genes, HRAS, NRAS y KRAS, y cuatro isoformas de proteínas (las isoformas de corte y empalme de KRAS dan lugar a las proteínas KRAS4A y KRAS4B con diferencias sustanciales en las regiones denominadas hipervariables del extremo C y en las modificaciones postraduccionales. Se considera que estas diferencias en secuencia y modificación son la base de los hallazgos de que las isoformas de RAS pueden funcionar de manera diferencial en diferentes biología y fisiopatología. (Degirmenci et al, 2020)

La GTPasa de RAS se "enciende" a la forma activa unida a GTP mediante reguladores ascendentes, como RTK, Ras activado puede entonces interactuar físicamente con RAF y encender la cascada de señalización. Estos hallazgos delinearon cómo las señales generadas a partir de receptores unidos a la membrana se transmiten a través de RAS GTPasa y se transmiten intracelularmente a través de una cascada de quinasas, lo que marca un hito en la comprensión de la comunicación y la señalización celular. Una vez que se identificó la vía RAS / RAF / MEK / ERK, los esfuerzos de investigación se centraron en estudiar reguladores tanto negativos como positivos de la cascada de señalización. (Degirmenci et al, 2020)

Vía Hedgehog (Hh)

Esta vía de señalización se relaciona con la activación de la proliferación de las HSPCs, y con la inducción de patrones morfogénéticos claves para el desarrollo embrionario. Está constituida principalmente por proteínas codificadas por los genes hedgehog, que contienen colesterol (Reina, 2007).

Las moléculas que actúan como señal o ligando en mamíferos, son codificadas por tres genes Hedgehog: Sonic hedgehog (Shh), Indian hedgehog (Ihh) y Desert hedgehog (Dhh); mientras que el receptor funcional para la señal Hh está conformado por dos proteínas transmembranales independientes: la proteína supresora de tumor Patched (Ptc) y el proto-oncogen Smoothed (Smo). La unión del ligando de (Hh) al receptor (Ptc), ocasiona un cambio en la estructura del complejo liberando a Smo de la influencia represora de Ptc e inicia la activación de la vía transmitiendo el mensaje hacia el interior de la célula (Reina, 2007).

En el citoplasma celular el mensaje es recibido por proteínas cinasas, que transfieren grupos fosfato sobre proteínas, entre ellas: la proteína cinasa Fused (Fu), el Supresor de Fused (Su(Fu)), la proteína Costal-2 (Cos2) , y el factor de transcripción Cubitus interruptus (Ci o Gli en mamíferos). Estas proteínas forman un complejo citoplásmico de alto peso molecular que está anclado a microtúbulos. (Reina, 2007).

Vía PI3K/Akt

PIK3 es una familia de proteínas que catalizan la transferencia de ATP a la posición D3 de fosfato inositoles, también es una proteína con varias subunidades: una subunidad catalítica de aproximadamente 110-kDa y una subunidad reguladora de 50 a 100 kDa. La actividad de PIK3 está asociada con la organización del citoesqueleto, la división celular, la inhibición de la apoptosis y la captación de glucosa. En la membrana es activada por el receptor de IL-3, Ras o las regiones ricas en prolina de Shc, Lyn, Fyn, Grb2, v-Src, Abl, Lck, Cb1 o dinamina (Shinton, 2008).

Estas interacciones la activan, produciendo fosfoinositol-3-fosfato y/o fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato. El producto fosfoinositol-3-fosfato se degrada por las fosfatasas, finalmente su actividad como cinasa es inhibida por AMPc. La familia de genes Akt en mamíferos consta de tres genes: Akt 1- Akt 3; Akt-1 ha sido mapeado en el cromosoma 14q32, una región frecuentemente involucrada en translocaciones en leucemia y linfoma (Shinton, 2008).

Vía Wnt

Al parecer, la vía WNT proporciona señales de mantenimiento y/o proliferación para las poblaciones de células madre y células progenitoras. Aunque se han propuesto al menos tres vías de señalización intracelular para Wnt, la mayoría de los estudios del sistema hematopoyético están restringidos a la vía canónica de la β -catenina y el factor de transcripción terciario TCF/LEF (Reina, 2007).

La señalización Wnt y su contraste con citocinas bien conocidas y otros mediadores ayudan a la comprensión de eventos como la quiescencia, proliferación, diferenciación y muerte celular de las HSC. La vía Wnt3a dependiente de β -catenina tienen funciones esenciales, como la expansión de células durante la ontogénesis, la entrada en el ciclo celular de ST-HSC en sujetos adultos y la especificación del linaje por diferenciación, además de la modulación del desarrollo linfoide. Por otro lado, la vía independiente de β -catenina (ampliamente asociada con Wnt5a yb) es necesaria para la iniciación

hematopoyética durante el desarrollo embrionario, el mantenimiento de la quiescencia de LT-HSC y la modulación mieloide en sujetos adultos, además de su participación en el envejecimiento y alteraciones hematopoyéticas. (Mastelaro et al, 2020)

Vía JAK/STAT

Esta vía consta de tres familias de genes: la familia JAK o Janus de tirosin cinasas, la familia STAT (transductores de señal y activadores de la transcripción) y la familia CIS / SOCS, que sirve para regular la actividad de la ruta JAK / STAT. La vía JAK / STAT implica la señalización desde el receptor de citoquinas al núcleo. Los JAK's se estimulan mediante la activación de un receptor de citocina, esta estimulación da como resultado una actividad del factor de transcripción STAT (Shinton, 2008).

Los JAK's son una familia de grandes tirosin cinasas, que tienen un peso molecular en el rango de 120 a 140 kDa. (1130 a 1142 a.a.). Se han identificado cuatro JAK (JAK1-JAK4 y Tyk2) en mamíferos, y esto a su vez poseen siete dominios conservados diferentes (JH1-JH7 [homología JAK]). (Shinton, 2008).

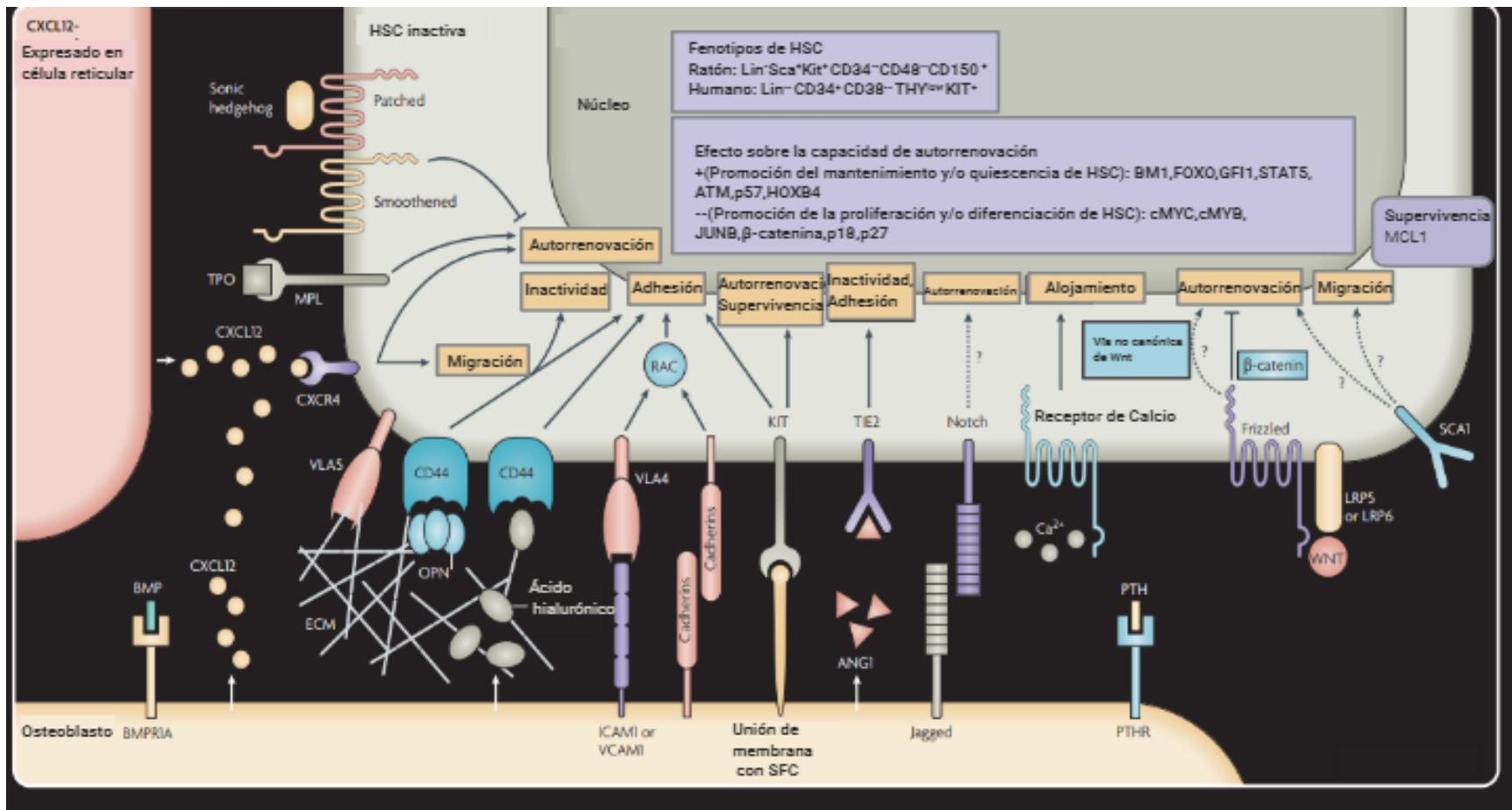
Las funciones de la señalización JAK-STAT en la renovación y amplificación de HSC siguen estando poco definidas. Los resultados obtenidos de estudios que examinan el papel de STAT5 en la homeostasis de las HSC por un lado, y los efectos de los interferones por el otro, proporcionaron evidencia de que la vía JAK-STAT puede influir profundamente en las HSC. El descubrimiento reciente de la mutación JAK2 V617F adquirida somática única, que es la base de la mayoría de los MPN negativos para BCR-ABL, proporcionó modelos novedosos para explorar la cuestión de si la vía JAK-STAT juega un papel importante a nivel de HSC. (Staerk & Constantinescu, 2012)

Familia STAT

La familia de genes STAT consta de siete proteínas (STAT1-4, STAT5a, STAT5b y STAT6), que varían en pesos moleculares de 75 a 96 kDa (748-851 a.a.). Su estructura consiste en un dominio de oligomerización amino terminal, un dominio de unión al ADN en la parte central de la proteína, un dominio de homología Src 2 (SH2) y un dominio de transactivación cerca del terminal carboxi 1 (Shinton ,2008).

Las proteínas JAK activadas fosforilan los residuos de tirosina en el dominio citoplásmico del receptor y en las propias JAK y proporcionan sitios de acoplamiento para las proteínas de señalización, como el transductor de señal y los activadores de la transcripción (STAT). Las proteínas STAT se convierten así en sustratos y son fosforiladas por JAK, forman dímeros y se trasladan al núcleo donde modifican la expresión génica. Se han identificado varias mutaciones activadoras en las proteínas JAK. (Staerk & Constantinescu, 2012)

La vía JAK / STAT está regulada negativamente por los supresores de la señalización de citocinas (SOCS) y la familia de proteínas que contienen SH2 (CIS) inducida por citoquinas. SOCS1 se une directamente e inhibe el dominio de cinasa (JH1) de JAK2. Los estudios de ablación genética han indicado que las proteínas SOCS tienen papeles importantes en la regulación de los efectos de los interferones, la hormona del crecimiento y la eritropoyetina. (Shinton, 2008).



Created in **BioRender.com** **bio**

Figura 7 Diferentes vías de señalización en HSC. Graf,T.,Trumpp,A,Editado por Elaine Bell; copia editada por Tufet,M.; diseñado por Smith,N.,Fenwick,S.(2007).Haematopoietic stem cells, niches and differentiation pathways. Disponible en: <https://www.abcam.com/index.html?pageconfig=resource&rid=106>

3.7. Modelo jerárquico de la hematopoyesis

El modelo clásico jerárquico de la hematopoyesis se basa en la teoría de la célula troncal, que sostiene que las células sanguíneas maduras provienen de células linfohematopoyéticas indiferenciadas (conocidas también como células troncales, pluripotenciales o totipotenciales), que cuentan con una gran capacidad para autorrenovarse y diferenciarse (Crane et al, 2017).

Las células troncales por medio de factores de crecimiento específicos y la pérdida de su capacidad de autorrenovación se irán diferenciando en células de linajes específicos, al final tendremos células maduras de las líneas eritroides: eritrocitos, granulocítica: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, megacariocítica: plaquetas y finalmente de la línea linfoide: linfocitos.

Este modelo jerárquico suele ser utilizado para fines académicos por ser ilustrativo, aunque actualmente existen modelos basados en estudios que profundizan en la plasticidad de los progenitores hematopoyéticos.

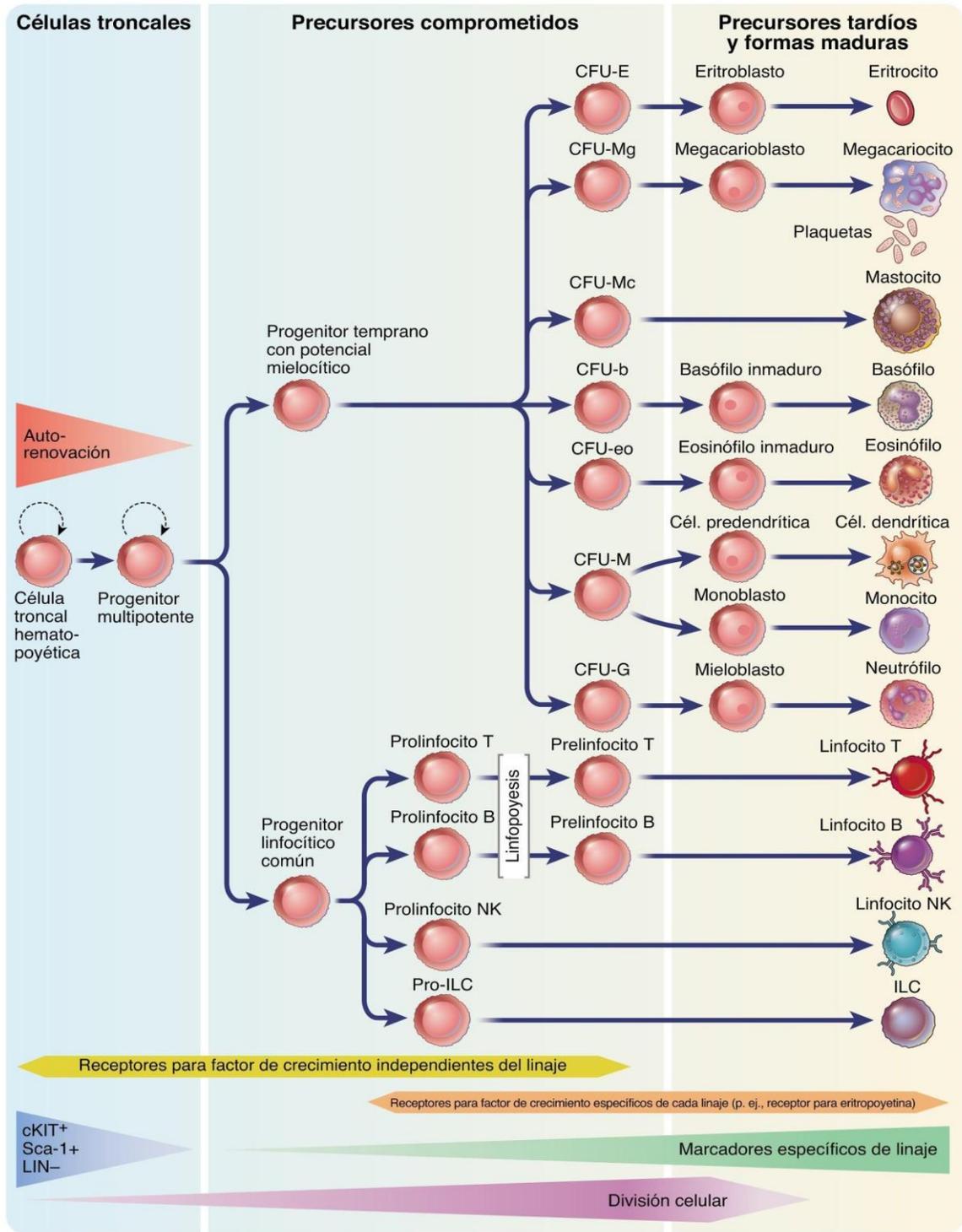


Figura 8 Esquema de la hematopoyesis y lugares de actuación de los factores de crecimiento más importantes. CFU: unidades formadoras de colonias; SCF: stem cell factor, factor estimulador de células stem; EPO: eritropoyetina; FL: ligando de flt3; IL: interleucina; TPO: trombopoyetina. (Moraleta-Jiménez, 2017)

3.8. Eritropoyesis.

Los eritrocitos son producidos en la MO mediante el proceso conocido como “eritropoyesis”. La célula progenitora más primitiva que da lugar a los eritrocitos se conoce como “unidad formadora de brotes eritroides” (UFB-E), se deriva de la UFC-GEMM y tiene una alta tasa de proliferación. La UFB-E da lugar a la formación de unidades de colonias eritroides (UFC-E) con un potencial de proliferación limitado (Moini, 2013; Kaushansky et al, 2016).

En la MO, a partir de las UFC-E bajo la influencia de diversos factores, entre ellos la eritropoyetina, se generan los precursores eritroides morfológicamente diferenciables, estos son: el proeritroblasto, eritroblasto basófilo, eritroblasto policromatófilo, eritroblasto ortocromático, el reticulocito y el eritrocito (Moini, 2013; Kaushansky et al, 2016)

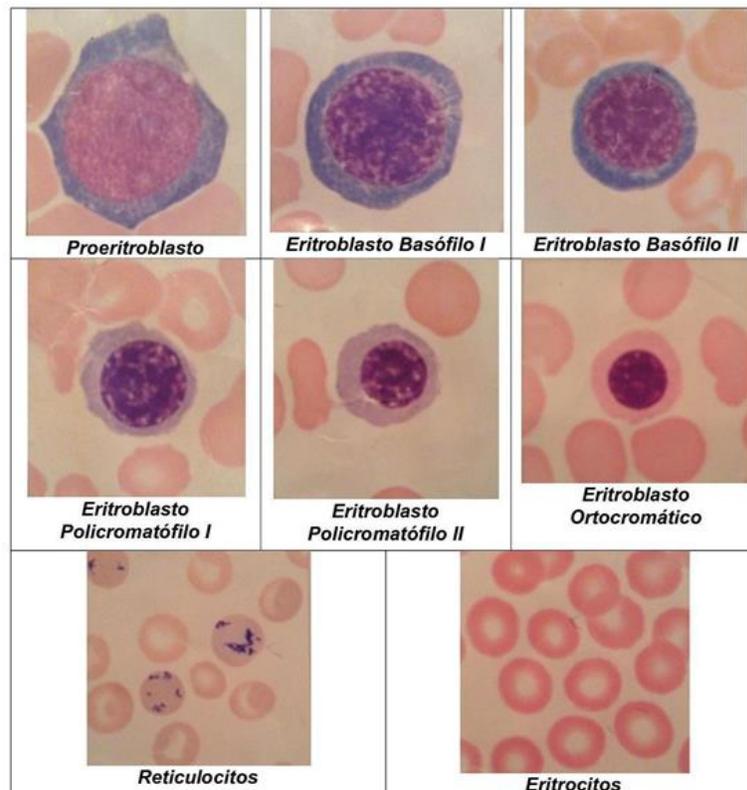


Figura 9 Eritropoyesis (Ariel, J., 2020)

El eritrocito no tiene núcleo, es bicóncavo y su membrana es muy flexible, lo que permite que se deforme para atravesar los capilares. Es una célula especializada para el transporte de oxígeno, carece de núcleo y contiene hemoglobina (Moini, 2013; Kaushansky et al, 2016).

Regulación de la eritropoyesis.

Dentro de los principales factores que regulan la eritropoyesis se encuentra la eritropoyetina (EPO) que estimula la actividad mitótica de las HSPC eritroides: UFB-E y UFC-E actuando también como factor de diferenciación de UFC-E a proeritroblasto (Páez, 2004).

Como factores estimulantes de la eritropoyesis *in vivo* pueden mencionarse a las prostaglandinas A y E, la prostaciclina 2 (PGI₂). Por otra parte, como ejemplos de factores inhibitorios tenemos a las prostaglandinas del grupo F y condiciones en donde existe una disminución de la demanda de oxígeno en los tejidos (Páez, 2004).

Asimismo, para la eritropoyesis normal son indispensables diversos factores nutricionales como el hierro que se requiere tanto para la proliferación de los eritrocitos en desarrollo como para su maduración. La síntesis de hemoglobina depende, evidentemente, del aporte de hierro y son necesarias dos vitaminas, el ácido fólico y la vitamina B12 para la proliferación y maduración (Páez, 2004).

3.9. Leucopoyesis.

La diferenciación, proliferación y maduración de los leucocitos se denomina "leucopoyesis", que a su vez se divide en: granulopoyesis, monopoyesis y linfopoyesis, dependiendo del tipo celular que se originen (Moini, 2013; Kaushansky et al, 2016).

Granulopoyesis: Al igual que los eritrocitos, los granulocitos se derivan de las UFC-GEMM, que a su vez dan origen a las UFC-G. Una vez encaminadas en la vía de diferenciación, las UFC-G dan origen a: mieloblastos, promielocitos, mielocitos, metamielocitos, células juveniles y finalmente células maduras (neutrófilos, eosinófilos y basófilos). Entre los factores que estimulan la granulopoyesis se encuentran: el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), el factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas (GM-CSF) y la Interleucina 3 (IL-3) (Moini, 2013; Kaushansky et al, 2016).

Monopoyesis: En este proceso, las UFC-GEMM dan origen a las unidades formadoras de colonias monocíticas (UFC-M); estas células dan lugar a la formación del monoblasto, promonocito y monocito. Entre los factores que estimulan la monopoyesis se encuentran: el factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF), el factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas (GM-CSF) y la Interleucina 3 (IL-3) (Moini, 2013; Kaushansky et al, 2016).

Linfopoyesis: la célula progenitora linfoide se deriva de la célula madre pluripotencial que da origen al linfoblasto, pro-linfocito y linfocito, que maduran en diferentes sitios, entre ellos: la MO, el timo, los ganglios linfáticos y el bazo. Entre los factores que estimulan la linfopoyesis se encuentran las IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 (Moini, 2013; Kaushansky et al, 2016)

Regulación de la leucopoyesis.

La leucopoyesis está regulada por mecanismos de retroalimentación negativa, para inhibir la actividad proliferativa de las UFC-GM; entre estos se encuentra la lactoferrina liberada por gránulos secundarios de granulocitos maduros, la cual impide que los monocitos estimulen a los linfocitos T para que produzcan CSF's. (Páez,2004).

La prostaglandina E (PGE) producida por monocitos, reduce la capacidad de respuesta al CSF de las HSPC en cultivo, puede estimular o inhibir la granulopoyesis y monocitopoyesis, pues el CSF estimula a los monocitos para liberar PGE, que a su vez lo estimula para liberar CSF. Por otro lado, es sabido que las isoferritinas ácidas inhiben el crecimiento de precursores granulocíticos normales (Páez, 2004).

Además, los macrófagos juegan un importante papel en la regulación hematopoyética pues elaboran CSF-M y CSF-GM, capaces de estimular la producción de fagocitos mononucleares en médula y algunos sitios de inflamación local. La producción de dichos factores es estimulada por la exposición a estímulos externos, como las partículas fagocitables y endotoxinas, los que inducen la transcripción de los genes de los factores produciendo como resultado el factor estimulador.

Asimismo, producen citocinas reguladoras de la producción de CSF-M y CSF-GM desde las células endoteliales y mesenquimales, este último factor induce la expresión del gen del TNF en fagocitos mononucleares. La actividad y proliferación de los fagocitos mononucleares están íntimamente ligadas a los linfocitos T activados (Páez, 2004).



Figura 10 Leucocitos (Ba: Básfilo,Eo: Eosinófilo,Mo: Monocito,Neu: Neutrófilo)

3.10. Linfopoyesis

La célula progenitora linfoide se deriva de la célula madre pluripotencial que da origen al linfoblasto, pro-linfocito y linfocito maduro. Los linfocitos maduran en diferentes sitios, entre ellos: la MO, el timo, los ganglios linfáticos y el bazo. Entre los factores que estimulan la linfopoyesis se encuentran las IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 (Moini, 2013; Kaushansky et al, 2016).

Las células sanguíneas maduras son tradicionalmente clasificadas en dos linajes o estirpes: linfoide y mieloide. El linaje linfoide consiste en células B, T y asesinas naturales (NK) (Páez, 2004).

Regulación de la linfopoyesis.

La población de progenitores multipotenciales predispuestos al linaje linfoide contiene células clonales con un potencial combinado de células B, T y mieloide, así como restringidos a linajes de B o T, y productores de células NK.

La regulación negativa de la molécula de adhesión VCAM-119 y la transcripción del locus de la enzima que recombina los segmentos genéticos VDJ de la inmunoglobulina y del TCR, la recombinasa RAG1, marcan a las células que apenas inician el programa de diferenciación hacia la estirpe linfoide (Balandrán y Pelayo, 2016).

Los progenitores linfoides tempranos son parte de la población LSK, de fenotipo Lin-ckithiSca-1+Thy1.1- IL7-R TdT+CD27+Flt3+ y altamente sensibles al tratamiento con estrógenos (Balandrán, et al., 2016).

Acorde con estas características, los progenitores linfoides tempranos transcriben genes asociados con linajes linfoides como *gata-3*, *ebf*, *b29* y dan origen a la fracción de pro-linfocitos Lin⁻ *ckithiSca1+Thy1.1-* *Flt3+GFP+*, que desregula la expresión de *c-kit* e incluye a la mayor parte de los progenitores linfoides comunes o CLP (common lymphoid progenitors). La participación de estos progenitores está marcada por la expresión en superficie del receptor de IL-7 (IL-7R) y su distintiva señalización por STAT5, y aunque tienen cierta actividad clonogénica de T, B y NK (lo que originalmente les valió su designación), se reconocen como los más eficientes precursores de linfocitos B (Balandrán, et al., 2016).

En humanos, a partir del progenitor de células B y NK (B/NK) se derivan las células pro-B con fenotipo CD34+CD19+CD10+ y de ahí secuencialmente las pre-BI grandes CD34+CD19+CD10+, pre-BII grandes CD34- CD19+CD10+, pre-BII pequeñas CD34- CD19+CD10+, B inmaduras CD34- CD19+CD10+slgM+ hasta la producción de B maduras CD34- CD19+CD10- slgM+slgD+, que a la larga se exportarán a los tejidos linfoides periféricos para cumplir su función de reconocimiento de antígeno, activación y producción de anticuerpos específicos.¹⁵ La linfopoyesis de B en humanos parece cumplirse sin el estricto requerimiento de la IL-7 (Balandrán, et al., 2016).

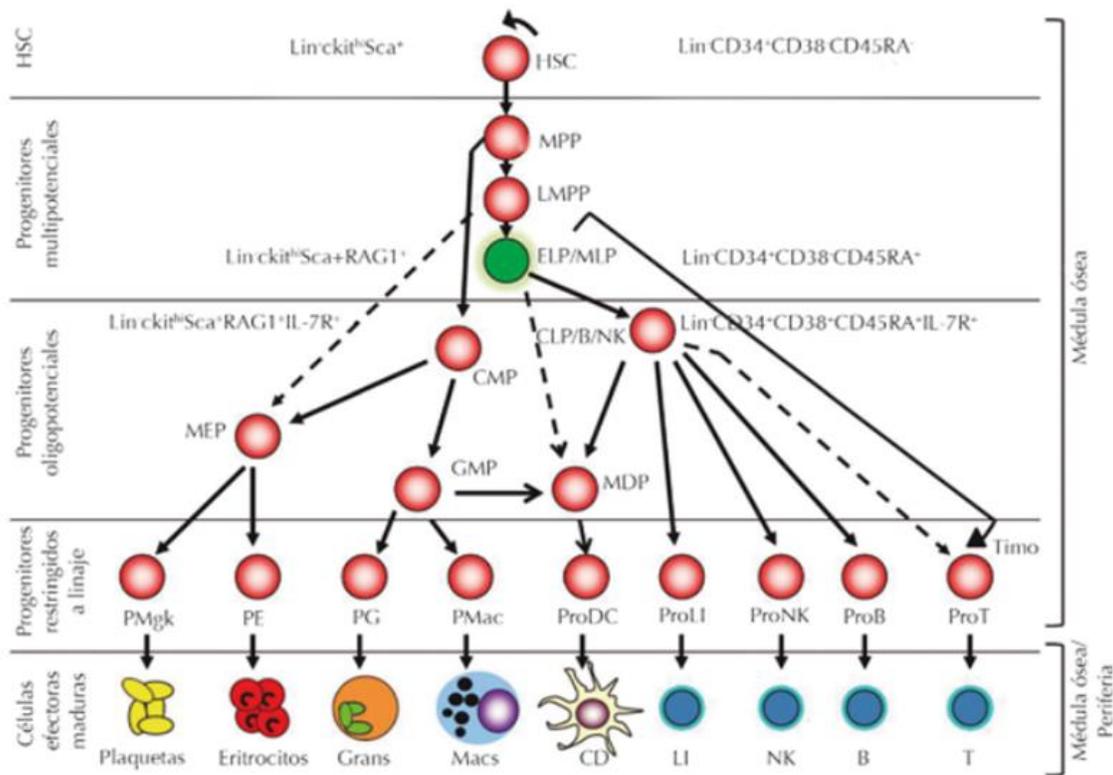


Figura 11 Ontogenia de linfocitos B. El mapa muestra los cinco compartimentos que componen el sistema hematopoyético, así como las características fenotípicas más relevantes de las subpoblaciones en diferenciación provenientes de ratón (izquierda) y humano (derecha). HSC: célula troncal hematopoyética; MPP: progenitor multipotencial; LMPP: progenitor multipotencial predispuesto al linaje linfoide; ELP: progenitor linfoide temprano; MLP: progenitor multilinfoide; CLP/B/NK: progenitor linfoide común; B/NK: progenitor de células B y NK; CMP: progenitor mioelode común; MEP: progenitor de megacariocitos y eritrocitos; GMP: progenitor granulocítico y monocítico; MDP: progenitor de macrófagos y células dendríticas; LI: linfocitos innatos. (Baladrán, et al., 2016)

3.11. Megacariopoyesis

Es el proceso de diferenciación, multiplicación y maduración celular para la formación de plaquetas o trombocitos. Las unidades formadoras de colonias de megacariocitos (UFC-Meg), derivadas de las UFC-GEMM, dan lugar al megacarioblasto, que se diferencia en el promegacariocito, del cual se deriva el megacariocito. Finalmente, de la fragmentación del megacariocito se generan entre 1000 a 4000 plaquetas (Moini, 2013; Kaushansky et al, 2016).

La megacariopoyesis es estimulada por la trombopoyetina y algunas Interleucinas como la 3, 6 y 7 (IL-3, IL-6, IL-7) (Moini, 2013; Kaushansky et al, 2016).

Regulación de la megacariopoyesis.

La IL-3 es el factor principal de la formación de colonias de megacariocitos, pues está asociado a la presencia de CSF-GM: puede actuar como un factor de progresión en la entrada de las células a la proliferación y, asimismo, promueve la diferenciación terminal de megacariocitos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos (Páez, 2004).

La acetilcolinesterasa (AChE) es una enzima secretada por diferentes tipos de células incluyendo los megacariocitos. La inyección de un inhibidor de AChE (como la neostigmina) provoca un aumento importante en UFC-Mk (Páez, 2004).

En contraparte, el TGF- β es una molécula que inhibe la proliferación de UFC-Mk, así como el tamaño de megacariocitos reconocibles mientras que los interferones γ y α inhiben a la UFC-Mk y a sus progenitores. Los estrógenos, la menstruación, el embarazo, los glucocorticoides y metales son factores inespecíficos inhibidores que actúan sobre la producción de las plaquetas (Páez, 2004).

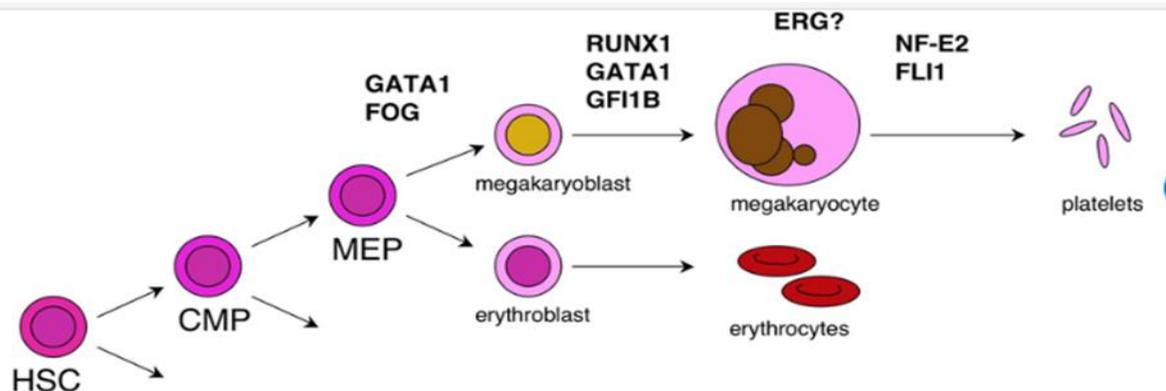


Figura 12 Megacariopoyesis y sus TF. (Osato y Yoshiaki. 2005)

Modelos para el estudio del proceso hematopoyético y sus aplicaciones

El proceso de la hematopoyesis se ha abordado en distintas áreas del conocimiento debido a que es esencial para la vida y su complejidad ha llamado la atención de investigadores de todo tipo de áreas.

Durante la vida de los organismos complejos, incluidos los humanos, algunos de sus órganos y sistemas están específicamente destinados a preservar la homeostasis, y garantizar la salud al proporcionar protección contra posibles patógenos y contrarrestar diversos factores estresantes ambientales y endógenos. Uno de esos sistemas es el sistema hematopoyético (HS) el cual tiene funciones esenciales para la salud del organismo, desde oxigenación, coagulación, angiogénesis, reparación cardiovascular e inmunidad (Doulatov et al, 2013).

Este proceso se comenzó a estudiar en los años 60's cuando científicos como Till y McCulloch entre otros realizaron experimentos con células de la MO y observaron su capacidad de expansión en otros lugares anatómicos. Desde ese entonces para su estudio se utilizaron modelos biológicos, en este caso murinos, con el paso de los años se fueron desarrollando experimentos en otras especies como es el caso del "zebrafish" y en cultivos celulares, además de los modelos matemáticos que se complementan con la simulación computacional.

4.1. Modelos matemáticos

En las últimas décadas en la investigación del área de la biología se ha incrementado la necesidad de formular y estudiar el comportamiento de una amplia gama de modelos matemáticos, lo cual ha generado el desarrollo de las biomatemáticas que tienen como objetivo expresar en lenguaje matemático modelos biológicos (Brown, 1994).

Los modelos matemáticos más simples pueden proponerse con ecuaciones sencillas que demuestran el cálculo de una variable a partir de otras, así mismo, se pueden utilizar ecuaciones diferenciales para predecir cambios en los componentes del sistema. tratamiento estadístico (Alonso, 2004).

La modelización matemática de la hematopoyesis se remonta pocos años después de las investigaciones del Till y McCulloch, ya en el año 1975, Rubinow y Lebowitz publicaron su modelo matemático acerca de la producción y control de los neutrófilos en el hombre normal.

En años más recientes, este tipo de modelos no sólo se quedan en papel, llenos de fórmulas que son complicadas para quienes no se dedican a las matemáticas, con ayuda de la programación es posible volver estos modelos “crudos” más amigables y otorgarles una nueva forma de visualización.

Hay una larga historia de modelos matemáticos de hematopoyesis con dos tradiciones, una basada en ecuaciones diferenciales y otra en modelos estocásticos (Figura 13)

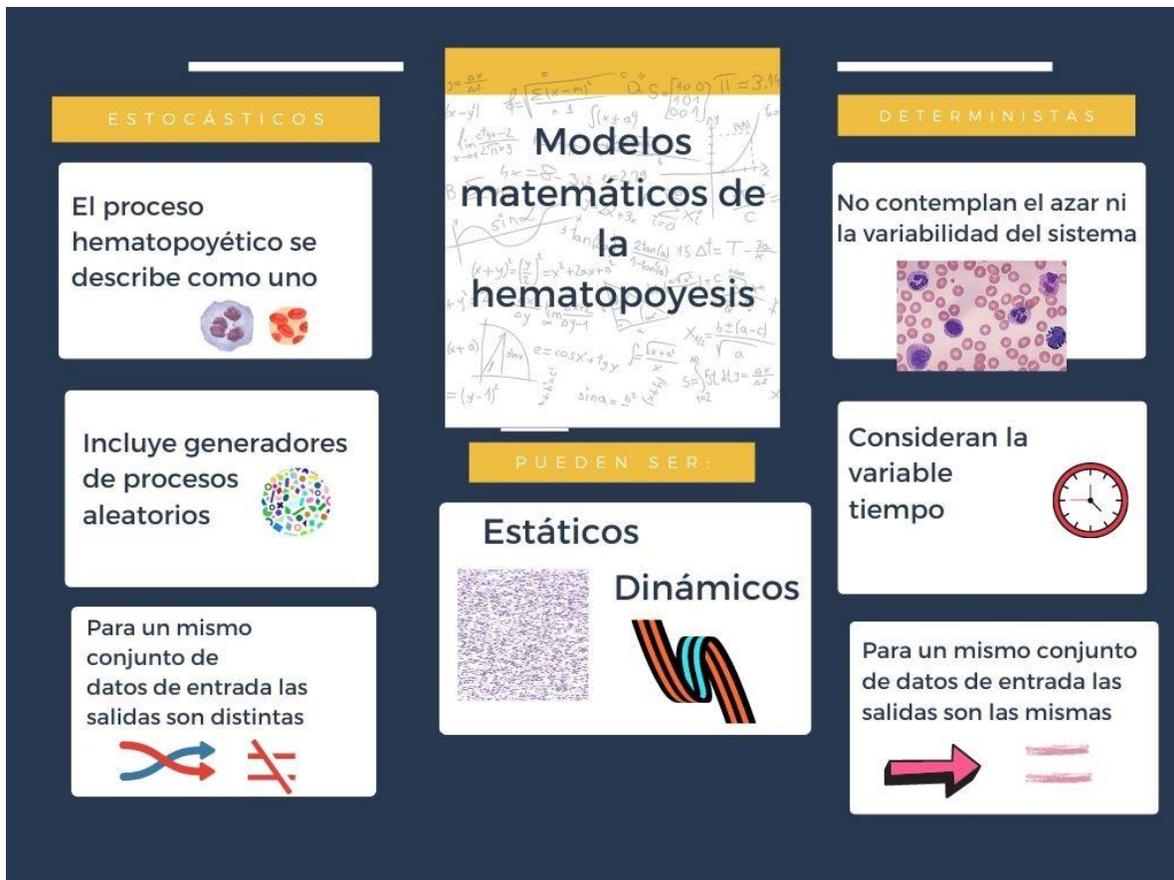


Figura 13. Esquema de modelos matemáticos de la hematopoyesis.

Los aspectos dinámicos y de control teórico de la hematopoyesis se capturan naturalmente con ecuaciones diferenciales. Por el contrario, la biología detallada de la proliferación y diferenciación celular a menudo es más fácil de modelar con procesos estocásticos discretos, que a menudo se reducen al nivel de una sola célula y pueden incluir procesos genéticos e intracelulares (Jakel, 2018).

Un desafío específico en el modelado hematopoyético es que todo el sistema depende de manera crucial de un número muy pequeño de células madre hematopoyéticas, por lo que es muy deseable tener modelos que abarquen los niveles micro y macro. Además, la investigación biomédica sobre las patologías del sistema hematopoyético se centra cada vez más en explicaciones moleculares y genéticas (Jakel, 2018).

Para comenzar el modelado matemático hay que considerar diferentes aspectos, desde el tipo de sistema biológico que se pretende estudiar hasta enumerar cada uno de sus componentes y su regulación externa e interna, por mencionar unos. En la siguiente tabla se resumen las consideraciones más importantes.

Tabla 7 Marco de referencia para sistemas biológicos.

1. Definir todos los componentes del sistema
2. Perturbar y monitorear sistemáticamente los componentes del sistema
3. Conciliar las respuestas obtenidas experimentalmente con las predichas con el modelo
4. Diseñar y realizar nuevos experimentos de perturbación para distinguir entre hipótesis de modelos múltiples o competitivos.

Nota. Recuperado de: Ideker, Trey, Timothy Galitski, Leroy Hood.(2001).A New Approach to Decoding Life: Systems Biology Annual Review of Genomics and Human Genetics

La hematopoyesis, es un sistema tan grande que no es fácilmente susceptible al modelado, la mayoría de los intentos se han centrado en aspectos específicos de la jerarquía hematopoyética para reducir la complejidad.

Es así que existen modelos que se abocan a ramas específicas del sistema, por ejemplo, el comportamiento oscilatorio de HSC o la regulación de la eritropoyesis, mientras que otros modelos se han centrado en la estructura fundamental y propiedades funcionales de la hematopoyesis, como la regulación y la caracterización de la célula madre y la importancia de factores de señalización sobre la decisión de autorrenovarse o diferenciarse.

El trabajo de revisión sobre modelación matemática de la hematopoyesis de Pujo (2015), es imprescindible para aquellos que deseen involucrarse más en esta materia. Este recopila los modelos matemáticos de medio siglo, a partir de 1960 hasta la década pasada, resaltando los trabajos que presentan los primeros modelos de su tipo, como por ejemplo las primeras ecuaciones que describen los ciclos celulares, y aquellos con los resultados más interesantes que aportan contribuciones tanto a las comunidades matemáticas como biológicas.

Cabe resaltar, que no es sino hasta finales de los setenta que los matemáticos se integran al equipo de físicos, químicos y biólogos pioneros de estos modelos. Además, de que en cada periodo los modelos van adquiriendo mayor complejidad pues, se suman los descubrimientos de la diferenciación y autorrenovación de las células madre, por mencionar algunos.

Para tener una idea de los años 2010, la mayoría de los trabajos publicados del comienzo de esta década están en la continuidad del final de la década de 2000, por mencionar ejemplos, hay estudios sobre: tratamiento de neutropenia cíclica por G-CSF, estudios de LMC, estudios de LMA, granulopoyesis, estudios de HSC muy pocos sobre eritropoyesis y megacariopoyesis, análisis del destino celular o con divisiones asimétricas (Pujo, 2015).

A partir del 2015, los estudios de modelado matemático de la hematopoyesis han seguido la misma corriente que los de la década pasada, con lo cual buscan abordar el estudio de la complejidad que conlleva la jerarquía hematopoyética centrándose solo en un objetivo, tenemos, por ejemplo, el trabajo de Jakel, 2018 y el de Dingli et al, 2009.

4.2. Modelos computacionales y sus aplicaciones para el diagnóstico de leucemias.

Como parte complementaria al modelaje matemático, se encuentran los modelos computacionales, que suelen ser herramientas más robustas con la capacidad de manejar múltiples parámetros y escenarios alternos al modelo estable matemático.

Estas herramientas, han ido mejorando con el rápido desarrollo de la tecnología y las súper computadoras, y nos ofrecen entre otras cosas, la ventaja de conocer cómo reaccionará un sistema biológico que salga de su homeostasis.

Un ejemplo, es el modelo de la leucemia que se desarrolla a través de mutaciones en vías cruciales, llamadas “hallmarks of cancer”; por lo tanto, los modelos se centran en dos de estas vías: la que controla la capacidad de replicación de una célula y la que controla su mayor diferenciación.

Con estos parámetros se extiende el modelo y se calcula entre otras cosas el periodo y número de mutaciones durante el proceso hematopoyético, lo cual nos permite observar la evolución de la enfermedad y además inferir en qué estadio de la replicación celular se es más vulnerable o letal tener este tipo de mutaciones.

Asimismo, se puede comparar con otros padecimientos, por ejemplo, la leucemia aguda con la crónica, y así se revelan ciertos patrones que complementados con datos genéticos proporcionan información valiosa para el desarrollo de protocolos de diagnóstico y tratamiento.

Sin embargo, la probabilidad exacta de encontrar combinaciones de mutaciones es difícil de calcular, ya que el orden de adquisición de las mutaciones es importante (Jäkel, 2018).

Este tipo de modelos no sólo se remiten al estudio del dinamismo de las leucemias, sino que también se han utilizado para estudiar el estado homeostático de la hematopoyesis, revelando la existencia de regulaciones negativas y positivas necesarias para su desarrollo normal.

Una vez estudiado el proceso en homeostasis, es común llevar estos modelos a escenarios que interrumpen el status quo, por ejemplo: una hemorragia o un trasplante de células madre hematopoyéticas; en este caso, los modelos nos permitirán observar cómo decae la estabilidad del proceso, así como inferir posibles soluciones y su tiempo de recuperación.

Cabe mencionar que son los parámetros óptimos de retroalimentación, que proporcionan una idea de las propiedades fundamentales y límites de respuesta, y además nos permiten saber de la necesidad de una regulación estricta y con valores bajos de tasas de replicación con máximo compromiso para mantener la homeostasis.

Finalmente hay que destacar que la biología de sistemas requiere un equilibrio entre modelos suficientemente complejos para describir un sistema y, sin embargo, lo suficientemente simple como para ser clínicamente útil. Comprender grandes cantidades de datos lo suficientemente bien como para validar un modelo es especialmente difícil.

Es por lo que, el desarrollo del lenguaje de marcado de biología de sistemas (SBML) ha facilitado el desarrollo de paquetes de software orientados a la biología, como COPASI, Simmune, MetaCore y Cytoscape, que ayudan a la construcción de modelos y al análisis de datos.

Desde 2001, el número de estos paquetes desarrollados para la biología de sistemas ha crecido de 5 a más de 170. Con el poder de cómputo cada vez más grande y barato, la cantidad y diversidad de dichos paquetes de software sólo aumentará, teniendo dentro de su alcance modelos que pueden no ser imposibles de validar con tecnología actual (Whichard, 2010).

4.3. Modelos biológicos para el estudio de la hematopoyesis: Murinos y Zebrafish.

Cada año se utilizan millones de animales en el mundo para la experimentación científica. Cifras exactas son difíciles de obtener pues en muchos países, México entre ellos, las autoridades no las exigen. Los animales son usados primordialmente en las siguientes áreas: experimentación científica, pruebas de constatación, diagnóstico, elaboración de vacunas y enseñanza (Aluja, 2002).

Esta práctica ha hecho posible el desarrollo de mecanismos de diagnóstico oportuno, así como el diseño de medicamentos eficaces contra diversas enfermedades infecciosas; sin embargo, también presenta graves dificultades. No se puede justificar la imposición de cualquier tipo de riesgo o daño a estos animales, a menos que se cumplan criterios mínimos:

- 1) La investigación clínica debe tener valor social, esto es, que conduzca a mejoras en la salud o al bienestar de la población.
- 2) Los protocolos deben contar con validez científica; en caso contrario, no podrá generar conocimientos ni producir beneficio alguno.
- 3) La proporción del riesgo/beneficio debe resultar favorable, procurando el máximo bienestar para el animal y ocasionando el mínimo de dolor y sufrimiento.
- 4) El manejo de estos animales lo debe realizar personal competente (Ruíz de Chávez, 2015).

Cualquier animal seleccionado para un estudio es un modelo si es tomado como representante de algunas características de un grupo mayor (género, familia, orden o phylum) o de un taxón inaccesible. Una característica de un organismo modelo es general para el grupo filogenético si es compartida por los otros miembros del grupo, cuya similitud se debe a que comparten un ancestro común, una evolución convergente o incluso una función similar.

Dentro de las especies modelo más estudiadas se encuentran el ratón, el pez cebra (zebrafish) y cultivos celulares (Figura 14)

Modelos biológicos

PARA EL ESTUDIO DE LA
HEMATOPOYESIS

MODELO MURINO	SON ANFITRIONES EFICIENTES PARA CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS HUMANAS	RATONES KNOCK OUT PERMITEN SER MODIFICADOS Y UN AMPLIA VARIEDAD DE GENOTIPOS	DIFERENCIAS ENTRE EL NICHOS MURINO Y HUMANO DIFICULTAN ESTUDIO DE MECANISMOS ESPECÍFICOS DE HSC
ZEBRAFISH	DE FACIL ADQUISICIÓN Y MANTENIMIENTO CON ALTA CAPACIDAD DE REPRODUCCIÓN	SU TRANSPARENCIA PERMITE SEGUIMIENTOS CON MICROSCOPIA CONVENCIONAL	SE ESTUDIAN CON METODOLOGÍAS COMO TILLING,TALEN Y CRISPR
CULTIVOS CELULARES	LIMITACIONES ÉTICAS, ALTO COSTO Y MANTENIMIENTO	SE UTILIZAN PARA ANÁLISIS FUNCIONAL DE HSC PRIMITIVAS PERO CONSIMEN MUCHO TIEMPO	NO REPRODUCEN CONDICIONES FISIOLÓGICAS
			

Figura 14. Esquema de modelos biológicos para el estudio de la hematopoyesis.

Modelos murinos

El uso de este modelo biológico es muy común, no sólo para el estudio de la hematopoyesis, sino que su empleo se extiende a ramas como la inmunología o la genética, pues los métodos para modificar sus genomas han permitido que secuencias específicas de ADN sean rápidamente activadas con precisión, inactivadas y / o cambiadas a variantes oncogénicas en forma extrínseca moda específica de linaje, tejido y ontogenia controlada.

Las limitaciones de estos modelos como huéspedes de células hematopoyéticas humanas incluyen un pobre soporte de diferenciación terminal y movilización de sangre periférica de granulocitos humanos, ineficiente cambio de clase durante la maduración de células B humanas, falla de pro sostenido de eritrocitos humanos, producción y generación ineficiente de células humanas capaces de repoblar más ratones receptores (Beer, 2015).

Aunque se han descrito procedimientos en los cuáles ha disminuido estos problemas, no se han solucionado completamente.

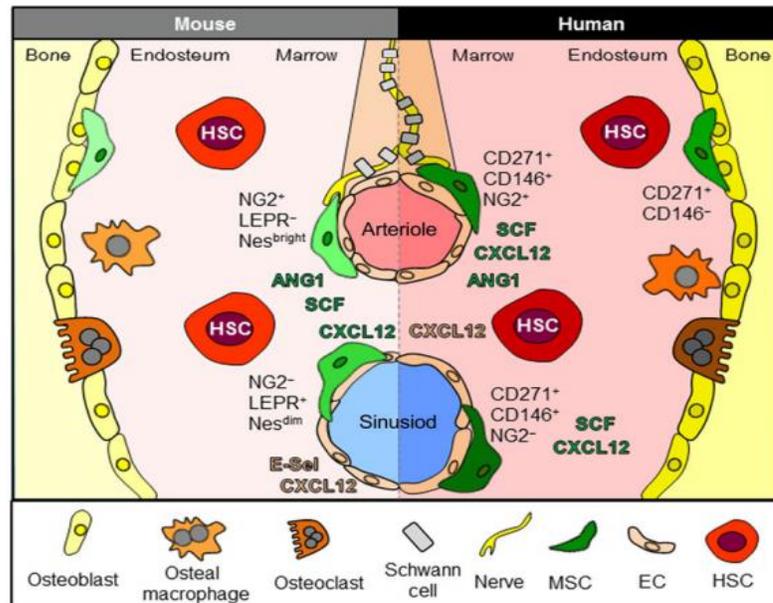


Figura 15. Ratones (izquierda) y humanos (derecha) que muestran varias células nicho de HSC con sus respectivos factores secretados (codificados por colores) que regulan los destinos de HSC. Los marcadores que identifican los diferentes subtipos se indican en negro. (van Pel, et al., 2016)

En la Tabla 8 se presentan las diferencias biológicas observadas en el laboratorio durante el estudio de modelos murinos y humanos.

Aún quedan por desarrollar investigaciones en modelos murinos que entre otras cosas posibilite producir líneas inmortalizadas de HSPC de pacientes con enfermedades para su análisis posterior y potencial terapéutico, o estudios que permitieran mejorar la expansión de HSPC humanas en estos modelos, pues las HSPC humanas siguen siendo difíciles de expandir significativamente tanto *in vitro* como en modelos de xenoinjerto, también se necesita de investigaciones para conocer eventos moleculares y características del nicho así como las condiciones que son necesarias para habilitar la generación de *novo* de la gama completa de trastornos mieloproliferativos humanos, síndromes mielodisplásicos y mieloneoplasias malignas a partir de células normales hematopoyéticas humanas, por

lo cual, los modelos murinos para el estudio del proceso hematopoyético y demás enfermedades hematológicas queda lejos de ser obsoleto (Jurecic, 2019).

Tabla 8 Diferencias biológicas encontradas durante el estudio de modelos murinos.

Cómo difieren los ratones de los humanos	Referencias
Vida útil más corta y mayor tasa metabólica basal	Rangarajan & Weinberg,2003
Telómeros más largos	Wright & Shay,2000; Hahn & Weinberg,2002
Tiempo más corto de tránsito del ciclo celular	Ponchio et. al. 1995; Dykstra et. al., 2006
Factor STEEL (KITL) esencial para mantener la homeóstasis de HCP; FLT3L no esencial	Nordon et. al, 1997; Ding et al, 2012 ; Petzer e. atl., 1996
IL-7 esencial para la diferenciación de células B	Pryel & LeBien, 1996; Ichii et al., 2014; Sitnicka et al., 2003
Susceptibilidad mayor al desarrollo de tumores mesenquimales que a tumores epiteliales.	Anisimov et al., 2005
Barreras bajas para la transformación celular	Rangarajan & Weinberg, 2003; Hahn & Weinberg, 2002 ; Land et al. , 1983
Diferencias en las vías de senescencia celular	Rangarajan & Weinberg,2003; Hahn & Weinberg,2002

Nota. Recuperado de Beer, P., Eaves, C. (2015).Modeling Normal and Disordered Human Hematopoiesis

Zebrafish, modelo prometedor para el estudio de la hematopoyesis.

Recientemente una de las típicas mascotas de los acuarios tropicales se ha convertido en un modelo emergente en la investigación biomédica, destacado por el aumento exponencial de las publicaciones en las revistas científicas más prestigiosas. Se trata de “Danio rerio”, conocido como pez cebra (Cubillos, 2017).

El pez cebra, es un pez pequeño de agua dulce, pertenece a la familia *Cyprinidae*, es originario de ríos de la India y está distribuido en regiones de Bangladesh, Nepal, Nyanmar y Pakistán; sin embargo, es común hallarlo en acuarios de todo el mundo pues se ha popularizado como mascota.

La explotación del modelo de pez cebra en la investigación hematológica ha aumentado en los últimos años, convirtiéndose en uno de los sistemas más útiles y manejables para comprender la regulación de desarrollo hematopoyético, homeostasis y malignidad.

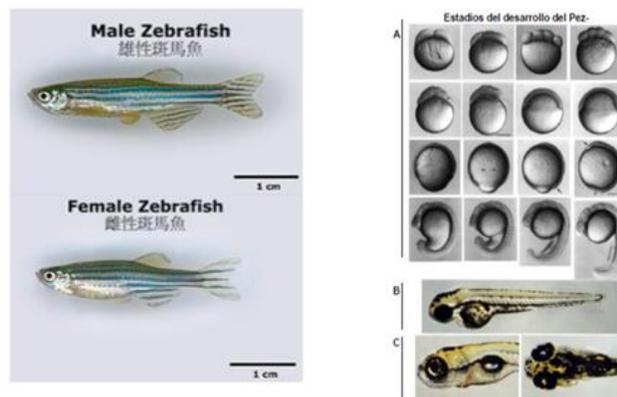


Figura 16 Diferencias visuales entre machos y hembras de *Danio rerio*. Estadios de desarrollo en el Pez-cebra (*Danio rerio*). (A) Se presentan las primeras 18 horas del desarrollo. La primera división celular ocurre 45 minutos después de la fertilización y las siguientes divisiones cada 15 minutos, aquí se muestran los eventos de blastulación, epíbole, gastrulación y somitogénesis. También se muestra a la larva del Pez cebra a los 2 días (B) y 5 días de desarrollo. (Cubillos, 2017)

A pesar de la distancia evolutiva entre pez cebra y humanos, la notable conservación genética y fenotípica en el sistema hematopoyético ha permitido avances significativos en nuestra comprensión de la biología de células madre y progenitoras.

Los puntos fuertes del pez cebra en la investigación hematológica radican en la capacidad de realizar observaciones *in vivo* en tiempo real del tronco hematopoyético, progenitor y surgimiento, expansión y función de las células efectoras, así como la facilidad con la que la nueva genética y pueden identificarse modificadores químicos de procesos hematopoyéticos específicos o tipos de células y caracterizado (Carroll & North, 2014).

Como se mencionó, el pez cebra posee bastantes ventajas si lo comparamos con el modelo murino, desde el espacio que requiere hasta su capacidad de crear centenas de mutantes para su investigación, por ello se han reevaluado las metodologías que se utilizan para su estudio, esto nos posibilita incrementar el potencial de estudio de este modelo biológico.

La documentación *in vivo* de la aparición de HSPC realizadas en el sistema de pez cebra en estudios simultáneos que utilizan cultivos de explantes ha indicado que ocurre un proceso muy similar en el ratón, lo que sugiere que esta serie de eventos es altamente conservada. Las líneas transgénicas de HSPC también se pueden usar para visualizar la actividad en sitios secundarios de hematopoyesis, incluyendo, timo y riñón, lo que permite su uso para el rastreo de linaje, así como para analizar la migración, colonización y expansión de HSPC

(Carroll & North, 2014)

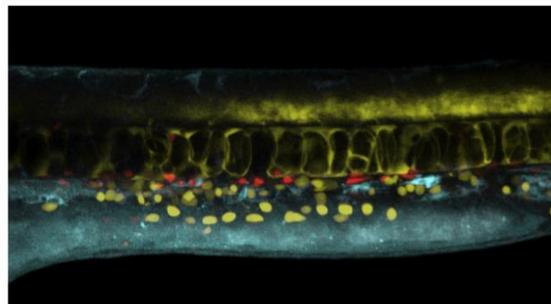


Figura 17 . Visualización *in vivo* de la hematopoyesis en embriones de pez cebra. Región del tronco de un pez cebra vivo a las 24 horas después de la fertilización. (Carroll& North, 2014)

Hace casi diez años desde de que Jing & Zon, remarcaron algunas de las limitaciones en el desarrollo de investigaciones con el pez cebra, las cuáles eran referentes a los reactivos inmunohistoquímicos para ciertas proteínas blanco; sin embargo, en estos últimos cinco, han sido en su mayoría superadas, ahora la agenda de investigación se centra en otros puntos:

- Desarrollo de anticuerpos de reacción cruzada para análisis de linaje hematopoyético.
- Optimización de técnicas para el injerto celular primario
- Mejora de la profundidad de la comprensión de la fisiología del nicho hematopoyético
- Modelado de trastornos de leucemia mediante la técnica CRISPR / Cas9. (Zizioli et. al., 2019).

En la Tabla 9 se muestran las investigaciones en este modelo en los últimos años que servirán como orientación a quién busca conocer más del trabajo en el pez cebra.

Tabla 9 Investigaciones recientes en Zebrafish

Artículo/ Revisión	Autores
Zebrafish disease models in hematology: Highlights on biological and translational impact https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.015	Zizioli,D.,Mione, M.,Varinelli, M.,Malagola, M. et. al. (2019)
The Zebrafish: A Fintastic Model for Hematopoietic Development and Disease doi: 10.1002/wdev.312	Gore, A.,Pillay, L.,Venero, M., Weinstein, B. (2018)
Hematopoietic growth factors: the scenario in zebrafish https://doi.org/10.1080/08977194.2019.1567506	Pazhakh, V. & Lieschke, G. (2018)

<https://doi.org/10.1080/08977194.2019.1567506>

Dissecting hematopoietic and renal cell heterogeneity in
adult zebrafish at single-cell resolution using RNA sequencing

doi: 10.1084/jem.20170976

Tang, Q., Iyer, S., Lobbardi, R., et al. (2017)

Fish to Learn: Insights into Blood Development and Blood
Disorders from Zebrafish Hematopoiesis

doi: 10.1089/hum.2016.024

Avagyan, S. & Zon, L. (2016)

Chapter 2 - Cellular dissection of zebrafish hematopoiesis

<https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2016.03.022>

Stachura, D. & Traver, D. (2016)

Zebrafish as a model for leukemia and other hematopoietic
disorders

doi: 10.1186/s13045-015-0126-4

Rasighaemi, P., Basheer, F., Liongue, C., Ward, A. (2015)

4.4. Cultivos celulares para el estudio del proceso hematopoyético.

Nuestra comprensión de la hematopoyesis humana y la biología del nicho sigue siendo limitada debido a la accesibilidad al material humano y los límites de los modelos de cultivo *in vitro*.

Los sistemas de cultivo tradicionales para estudios hematopoyéticos humanos carecen de nichos de microambiente, gradientes de médula espacial y celularidad densa, lo que los hace incapaces de traducir efectivamente la fisiología de la médula *ex vivo* (Ribeiro-Filho et al. ,2019).

Por ello, se han desarrollado múltiples métodos de análisis *in vitro* para la identificación y cuantificación de células hematopoyéticas inmaduras. El método más rápido, es el análisis de citometría de flujo, es el único método que puede identificar y aislar prospectivamente HSC, sin embargo, no proporciona datos funcionales.

Para los estudios de la hematopoyesis y enfermedades hematológicas se utilizan todos los tipos de cultivos celulares, la elección dependerá del objetivo de la investigación, por ejemplo, los xenotrasplantes son estudiados en ratones y pez cebra pues estos van dirigidos a buscar terapias personalizadas para diferentes tipos de cáncer, otro ejemplo es el estudio de los diferentes TF ya sea en líneas celulares o células madre hematopoyéticas de origen humano, aunque con sus restricciones éticas y legales pertinentes.

Para realizar este tipo de investigación se utilizan varias técnicas, entre ellas y de las más utilizadas se encuentra la inmunoselección en columna, así como tinciones inmunohistoquímicas y algunas más complejas de secuenciación como scRNA-seq, Secuenciación de ARN unicelular (Single-cell RNA sequencing) y ATAC-seq, Ensayo de secuenciación de cromatina accesible con transposasa (Assay of Transposase Accessible Chromatin sequencing).

A pesar de todo el debate científico, político, y ético, y la controversia generada en el campo de investigación de las células madre, no cabe la menor duda de que en un futuro el empleo de células madre contribuirá a un sinfín de tratamientos de enfermedades incurables, como las enfermedades neurodegenerativas, endocrinológicas, cardíacas, afecciones sanguíneas y una recuperación más rápida y eficiente en accidentes, implementando cultivos celulares para la reconstrucción de tejidos y órganos y una mejora en la calidad de la vida humana (Pimentel & Murcia, 2017).

4.5. Reorganización del modelo clásico

Toda la investigación desarrollada en cualquier tipo de modelo ha generado la necesidad de reorganizar el modelo jerárquico clásico de la hematopoyesis, pero dado que es un proceso complejo donde se involucran variedad de factores, los modelos propuestos contemplan sólo algunos de los más significativos, sin embargo, ninguno de ellos se ha implementado para las aulas, siendo el modelo clásico el primer acercamiento sobre este proceso que los alumnos tienen.

Es imperante entonces, que los estudiantes no sólo se les presente dicho modelo, sino algunos otros para que se pueda complementar con el avance de sus temarios y se tenga una visión más amplia del proceso hematopoyético.

Alrededor del año 2000, la identificación de progenitores con diversos destinos celulares ha originado nuevos modelos y recientemente se ha discutido que los modelos actuales cuestionan la idea de que haya una segregación temprana hacia las vías de diferenciación linfoide o mieloide, además de que incluye varios puntos de ramificación en las células mieloides, de modo que progenitores intermediarios puedan originar ciertas combinaciones de destinos celulares y excluir otras (Laurenti y Göttgens, 2018).

A partir de 2001 es cuando el modelo clásico se comienza a ver modificado con diferentes propuestas como la de Kawamoto y Katsura, quienes nombran al suyo como “Myeloid based model” (modelo basado en células mieloides), que postula que el HSC primero diverge en un progenitor común mieloide-eritroide (CMEP) y un progenitor mielo-linfoide común (CMLP), que, a su vez, genera progenitores de células B y T a través de un progenitor bipotencial (MT) y un estadio progenitor mieloide B (MB), respectivamente. La principal diferencia entre el modelo clásico y el modelo basado en células mieloides es que el potencial para generar células mieloides se retiene en todas las ramas de linaje eritroides, T y B en este último.

Este modelo fue cuestionado con investigaciones en los años posteriores, y aunque se propuso que sólo podía aplicarse a la hematopoyesis fetal y no la adulta, en el 2009 con una nueva publicación Kawamoto y Katsuro presentaron

evidencia a su favor, y se hizo notar algunas observaciones de relaciones cercanas entre distintos linajes que sirvieron para generar otros modelos basados en este tipo de cercanía.

Ceredig y colaboradores (2009) propusieron un modelo simple de relaciones por parejas para la especificación del destino de las células hematopoyéticas. En el modelo, un HSC que se convierte en una célula inmune se mueve hacia un destino celular específico a medida que progresa de tener el potencial de convertirse en cualquier célula (como se muestra dentro del círculo interior roto) hacia tener el potencial de convertirse en uno de varios tipos de células contiguas (como se muestra por los arcos exteriores) y finalmente comprometiéndose con un destino celular diferenciado (como se muestra en el arco más externo).

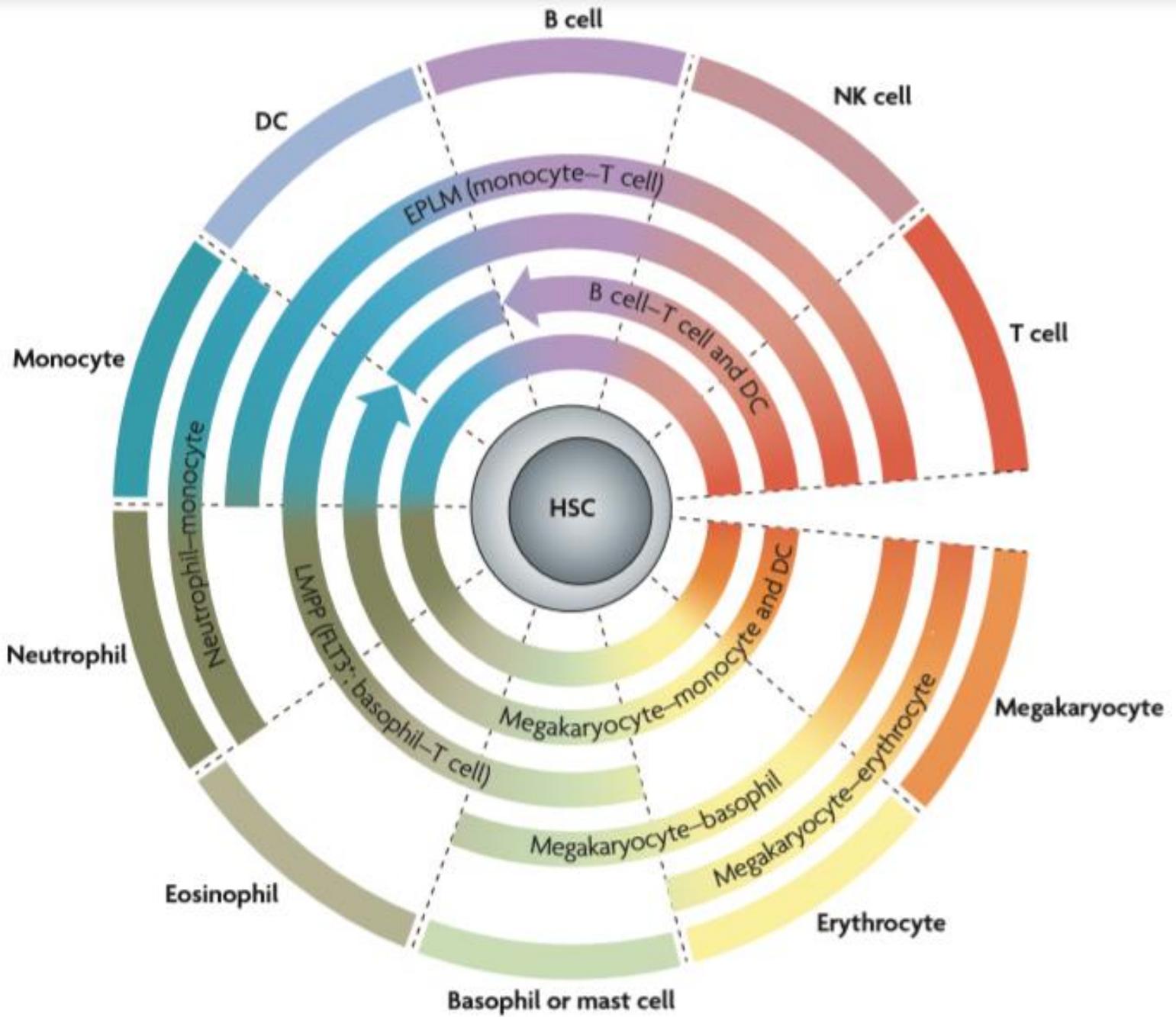


Figura 18. Modelo de la hematopoyesis de Ceredig (2009)

En el último par de años, la “educación ambiental” de las HSPC ha cobrado más interés, sirva de ejemplo la publicación más reciente de Ceredig y colaboradores de 2018: La fabricación de la hematopoyesis: ascendencia del desarrollo y nutrición ambiental (The Making of Hematopoiesis: Developmental Ancestry and Environmental Nurture), que, además de proporcionar una actualización de su modelo propuesto en 2009, se centra en el papel que juegan las citocinas en el desarrollo del proceso hematopoyético y propone priorizar el papel ambiental en el destino celular, además de que reflexiona sobre cómo debemos de clasificar a las células y la complejidad de esta tarea.

Con todo lo anterior, podemos decir que el modelo clásico si bien es el más sencillo y simplificado para las aulas, no es el único y se aconsejaría entonces, presentar uno más actual y completo.

Genética molecular del proceso hematopoyético.

Para el objetivo de este capítulo es importante diferenciar los conceptos de biología y genética molecular, que convergen en distintos puntos; la primera estudia las macromoléculas como las proteínas y el ADN, mientras que la genética molecular se ocupa del estudio de los genes con soporte en las metodologías de biología molecular. Además de esto, ahora se ha de resaltar el papel de la epigenética, pues actualmente es pieza clave para comprender la genética molecular del proceso hematopoyético.

Es esencial comprender el empalme de ambas materias para el estudio de la hematopoyesis, en este sentido este apartado abordará primeramente el estudio molecular de los TF y su nueva orientación hacia el estudio de la epigenética; por otra parte, para introducir el estudio de la genética molecular de la hematopoyesis se resaltarán metodologías usadas en la investigación de los diferentes tipos de RNA y sus roles en este proceso.

5.1 Heterogeneidad en HSC y su “crianza ambiental”

Las HSC mantienen la producción de células sanguíneas maduras durante toda la vida y regeneran el sistema hematopoyético después de una lesión citotóxica. El uso de paneles marcadores de expansión de la superficie celular y análisis funcionales avanzados han revelado la presencia de varios subconjuntos de HSC inmunofenotípicamente diferentes con capacidad de autorrenovación y repoblación distinta y sesgo hacia la diferenciación de linaje selectiva (Figura 19) (Jurecic, 2019).



Figura 19. Esquema con las causas de la heterogeneidad de HSC

Es razonable concluir que la naturaleza de la diversidad de las células inmunes no es simplemente una cuestión de afiliación a una vía ancestral, sino que la crianza ambiental es importante. Una mezcla de:

1. predisposición / afiliación de HSC a un linaje
2. modificaciones en una etapa posterior de desarrollo, por señales ambientales, parece gobernar el destino final de una célula.

Esto quizás explica los muchos subtipos de varias células inmunes diferentes. La crianza ambiental es importante para las HSC. Es probable que la localización de HSC dentro de nichos de médulas óseas diversos y de apoyo y su exposición a diferentes factores de crecimiento del desarrollo y gradientes de morfógenos juegue un papel importante en impulsar su heterogeneidad (Brown, 2018).

Al hablar de “crianza ambiental” nos referimos a la epigenética, este concepto fue introducido en los años cuarenta por Conrad Waddington, quien definió a la epigenética como "la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos que dan origen al fenotipo". En el sentido original de esta definición, la epigenética se refiere a todas las vías moleculares que modulan la expresión de un genotipo en un fenotipo particular. (Dupont, 2009)

La epigenética se ha definido y hoy se acepta generalmente como "el estudio de los cambios en la función génica que son heredables mitótica y / o meióticamente y que no implican un cambio en la secuencia de ADN".

Las modificaciones epigenéticas descritas en la literatura actual generalmente comprenden variantes de histonas, modificaciones postraduccionales de aminoácidos en la cola amino terminal de histonas y modificaciones covalentes de bases de ADN.

La validez de la definición actual de epigenética debe cuestionarse seriamente porque las modificaciones epigenéticas mencionadas anteriormente también tienen un papel crucial en el silenciamiento y la expresión de secuencias no codificantes.

Actualmente existe una dicotomía en el término que aún no se logra conciliar. Como lo reconocieron previamente Haig (2004) y otros autores (Bird 2007; Haig 2012; Mann 2014), lo que tenemos hoy es una dicotomía pronunciada dentro del campo de la epigenética.

La epigenética de Waddington describe la interacción de elementos genéticos y citoplasmáticos que producen fenotipos emergentes (Van Speybroeck 2002; Jamniczky et al. 2010), y aquellos en las ciencias biológicas interesadas en las interacciones gen por ambiente y la plasticidad fenotípica usan el término en este sentido. Mientras que, aquellos en el campo de la genética relacionada con la metilación del ADN, los estados de actividad de la cromatina, la impresión cromosómica, la función del centrómero, entre otros, utilizan predominantemente la noción de epigenética de Holliday, es decir, están interesados en cómo los patrones de expresión persisten en diferentes células (mitosis) y generaciones (meiosis) (Deans & Maggert, 2015).

5.2. Factores de crecimiento hematopoyético: nuevas perspectivas para su estudio

El estudio de los factores de crecimiento ha sido uno de los pilares para la investigación de la diferenciación celular durante la hematopoyesis, es bien conocido que estas citocinas interactúan en una red amplia y compleja que regula todo el proceso y que bajo diferentes gradientes de concentración pueden regir la auto renovación y el compromiso de linaje de las HSC.

Las investigaciones sobre estos pueden abarcar un amplio abanico de posibilidades, desde su expresión, lo que permite fenotipificar a las células, como sus vías de señalización, excreción y síntesis, así como sus procesos postraduccionales a veces necesarios para su correcto funcionamiento.

La mayoría de los estudios que comenzaron a dilucidar el papel de estos factores, sólo consideraban el papel estimulante de dichos péptidos, y su utilidad para diferenciar las HSC en linajes, una vez reconocidas sus características y carácter sinérgico de la mayoría de ellos, el eje giro sobre las vías de señalización y receptores de superficie celular que utilizaban dichas citocinas.

A principios de los años 90's Brach y Friedhelm publican una revisión acerca de los factores de crecimiento hematopoyéticos, su regulación y producción, en la

cual ya se hace notar la diferencia entre la hematopoyesis inducida de aquella en estado estable o "*in vivo*", reguladas por distintas vías.

Brach & Friedhelm refieren que la hematopoyesis constitutiva asegura niveles estables de células sanguíneas, mientras que en la inducible se requiere adaptarse a los niveles de células sanguíneas circulantes a situaciones de mayor demanda de las respectivas celdas terminales, por ejemplo, en condiciones de respuesta inflamatoria, infecciones o hemorragia.

Hay que recordar que una de las grandes ventajas del estudio de la expresión de los TF permitieron la fenotipificación de las células en linajes y en distintos estadios de maduración para dilucidar las diferentes etapas de diferenciación de las células hematopoyéticas; con el descubrimiento de la heterogeneidad en las poblaciones de HSC y HSPC así como los debates entre los conceptos de "identidad" y "entidad" celular han generado reservas acerca de cómo interpretar la diferenciación celular hematopoyética y la validez de los métodos como la citometría de flujo.

La comprensión de las funciones de los TF críticos se ha basado principalmente en los hallazgos de genes inactivos convencionales o condicionales en ratones y de experimentos de expresión forzada, todo complementado por estudios de desarrollo en otros organismos modelo (por ejemplo, pez cebra, pollo, *Drosophila*, *Xenopus*). Los TF que son críticos para la hematopoyesis abarcan prácticamente todas las clases de proteínas de unión al ADN, en lugar de favorecer a una familia específica; además, una característica notable de los TF en el sistema hematopoyético es que la mayoría está involucrada en translocaciones cromosómicas o con mutaciones somáticas en tumores malignos hematopoyéticos humanos (Orkin & Zon, 2008).

Dado que la purificación bioquímica de poblaciones de HSC muy raras es tan difícil, el papel de los TF específicos en las decisiones de destino de HSC se ha derivado en gran medida de las estrategias genéticas, principalmente la orientación de genes (*knockout*) y los experimentos de infección / sobreexpresión retroviral.

De este creciente cuerpo de literatura, se ha encontrado que varios TF desempeñan papeles críticos en la fisiología del HSC, incluyendo SCL (factor de transcripción hematopoyética de leucemia de células madre), GATA-2 y Lmo-2, que son esenciales para la hematopoyesis definitiva y primitiva, y AML-1 que se requiere para la hematopoyesis definitiva (Zhu & Emerson, 2002).

Además, entre los principales genes involucrados en la diferenciación al linaje mielóide se encuentran: PU.1, Hox, C/EBPa, C/EBPb y C/EBPe, RUNX1 y SCL.

Cabe hacer notar que altos niveles de expresión de PU.1 se asocian con la diferenciación granulocítica, mientras que su baja expresión se asocia con diferenciación hacia el linaje eritroide. PU.1, junto con los TF GATA 1, GATA 2 y FOG, son esenciales para la maduración y diferenciación eritroide y megacariocítica. Una vez que los TF se encienden o apagan son capaces de inducir la expresión de receptores de factores de crecimiento involucrados con la diferenciación eritroide, megacariocítica y granulo-monocítica.

Aunado a lo anterior, se sabe que citocinas como el SCF y el Flt-3L por sí solos son capaces de estimular el crecimiento de células troncales y progenitoras hematopoyéticas, así como de los linajes linfoides y mieloides, aunque tienden a tener un mayor efecto cuando actúan en combinación con otros factores de crecimiento, como GM-CSF, IL-3, IL-6, G-CSF, TPO y EPO (Mayani, 2007).

Cada estudio con base a experiencias anteriores, herramientas como la ontología de genes (gene ontology, GO) y su objetivo de diferenciación de linaje específico decide el régimen de factores a los cuales son expuestas las poblaciones de HSC, sirva de ejemplo, el trabajo de Sugimura y col. (2017) donde se llevó a cabo la

diferenciación dirigida por morfógenos de células madre pluripotentes humanas en endotelio hemogénico seguido de un cribado de 26 TF utilizando siete TF (ERG, HOXA5, HOXA9, HOXA10, LCOR, RUNX1 y SPI1) que son suficientes para convertir el endotelio hemogénico en HSC y HSPC que injertan células mieloides, B y T en receptores de ratones primarios y secundarios.

Por mencionar otro ejemplo, en un estudio anterior, se seleccionaron nueve TF específicos de HSC por su potencial para inducir la actividad formadora de colonias hematopoyéticas *in vitro* e injerto *in vivo* de células mieloides derivadas de HSPC, y se aislaron cinco TF (HOXA9, ERG, RORA, SOX4 y MYB) que promovieron el injerto a corto plazo de células eritroides y mieloides, pero no lograron la hematopoyesis de múltiples linajes a largo plazo.

Ejemplos como estos son abundantes en la literatura reciente; dado que la experimentación encarece mientras más factores se requieran, es común encontrar protocolos con propuestas con solamente un par o un solo factor, tal es el caso del trabajo de Tan Yu-Ting y col. (2018) donde se diseñó un estudio para evaluar la viabilidad de usar solo un factor para diferenciar las células iPSC en HSC y HSPC injertables a largo plazo. Al expresar transitoriamente un único factor de transcripción, MLL-AF4, las células sanguíneas derivadas de iPSC podrían obtener una capacidad de injerto robusta con potencial de reconstitución multilinaje.

Se demostró que las iHSPC por MLL-AF4 pudieron restablecer tanto la mielopoyesis como la linfopoyesis sin sesgo de linaje en los ratones receptores. Mediante la comparación paralela de iHSPCs con HSPC primarios inducidos por MLL-AF4, también encontramos que los iHSPCs eran más propensos a la transformación leucémica durante el período de injerto a largo plazo, lo que proporcionó una advertencia necesaria del uso de iHSPCs en las terapias reales.

Llegados a este punto, se puede observar que los TF más estudiados son aquellos de las familias Homeobox, Sox, Myb, y GATA, RUNX1 entre otros, seguirá habiendo trabajos sobre ellos, dado su rol esencial en el proceso hematopoyético.

Ahora bien, en años recientes, no se ha perdido la continuidad en el estudio de la biología molecular no sólo a los ya caracterizados, sino a distintos factores que también tienen injerencia en el proceso hematopoyético.

Puesto que se sabe de la diferencia en la regulación de los diferentes procesos hematopoyéticos, ya sea en modelos murinos o humanizados, seguirán sumándose datos que enriquecerán las propuestas de terapias génicas para la amplia gama de malignidades hematológicas que se conocen hasta ahora.

De entre los últimos años, vale la pena mencionar, el estudio de Zhao et al. 2013 el cual propone la necesidad del complejo SIMPL para la expresión de un subconjunto de genes inducidos por TNF- α que modulan la hematopoyesis en estado estable.

También está el trabajo de Salomé et al. de 2018 que, mediante el análisis de los mapas de expresión de los genes TRIBBLES reunieron datos que sugieren un patrón de expresión alto de TRIB-3 en HSC, con lo cual propone que este último es importante para la quiescencia de estas células, además propone a estos genes como nuevos blancos para estrategias terapéuticas en LMA y LLA debido a sus patrones que expresan en estos cánceres.

Habría que decir también, que las metodologías para el estudio del RNA y otras como CRISPR/Cas9 hoy en día promueven experimentaciones certeras y complejas ,como los trabajos de Lewandowski y col. (2019), así como el de Sainz de Aja y col., que coadyuvan en el desentrañamiento de las funciones fisiológicas en la hematopoyesis del RNA de Firre para el caso del estudio de Lewandoski y el rol de NANOG en la hematopoyesis primitiva así como su regulación negativa en la eritropoyesis adulta para el caso de Sainz de Aja.

La investigación sobre estas citocinas nos proporcionará información útil para la etiología de malignidades hematopoyéticas, así como del proceso hematopoyético en sí, y la diferenciación celular, por ello, el progreso de este tipo de estudios es indispensable.

5.3. El nicho hematopoyético como blanco de estudio del proceso hematopoyético

El microambiente en el que residen los HSC, conocido como nicho, se ha considerado durante mucho tiempo un regulador crítico del destino de las HSC y además se sabe contribuye a la patogénesis de los SMD. Los datos acumulados durante la última década confirman firmemente la importancia del nicho en el comportamiento de HSC. Varios componentes de nicho, así como vías de señalización, como Notch, han sido implicados en la interacción del microambiente con HSC y continúan siendo evaluados genéticamente con la esperanza de definir los elementos críticos que se requieren y que modifican comportamientos en las HSC (Rialnat & Calvi, 2011).

Es entonces, que el nicho se vuelve un lugar primordial si queremos resaltar todos aquellos complejos proteicos y TF que intervienen en la diferenciación celular hematopoyética; ahora bien ¿cómo elegir a los más relevantes? , esto parece ser complicado, pues aunque se conocen las funciones o expresión de ciertas moléculas esenciales como los marcadores CD34, CD38 y CD133 que permiten diferenciar entre células madre LT y ST, no hay que perder de vista que no en el 100% de los casos pueden expresarlos dada la heterogeneidad celular, por lo que, dependerá del tipo de investigación la relevancia de uno u otro y la diferenciación del linaje que se esté estudiando.

Un trabajo reciente ha demostrado que los factores celulares clave dentro del microambiente de la MO, incluidas las células del linaje de osteoblastos, las células inmunes y mesenquimales del estroma, producen moléculas de señalización que promueven el inicio y la progresión del SMD. Se necesitarán estudios futuros para definir mejor las interacciones entre las células del estroma, las citocinas / quimiocinas y sus efectos específicos sobre la proliferación, supervivencia y diferenciación de HSC (Rankin et al., 2015).

5.4. Destino celular de las HSC y métodos de biología molecular

Definir las vías celulares y las poblaciones a través de las cuales se generan los linajes hematopoyéticos sigue siendo una tarea importante; las relaciones de linaje proporcionan información sobre la ontogenia evolutiva de los tipos de células hematopoyéticas.

El conocimiento de los puntos de ramificación del linaje facilita el desentrañamiento de los mecanismos moleculares que especifican los destinos celulares. Además, las HSC son plantillas para la transformación celular en muchas neoplasias hematopoyéticas; por ello, la elucidación de sus características moleculares permite una comparación precisa de progenitores normales versus transformados y la identificación de objetivos terapéuticos específicos de transformación (Figura 20). (Jacobsen & Nerlov, 2019).

La diferenciación celular alguna vez se consideró unidireccional, es decir, una vez que los progenitores se han comprometido a una ruta lineal particular; sin embargo, la evidencia acumulada disipa esta noción y proporciona una base sólida para la reprogramación celular (Orkin & Zon, 2008).

Es por lo anterior, que la mayoría de los métodos de análisis de transcriptomas se basan en el supuesto de que las células con un perfil de expresión genética similar pertenecen al mismo linaje de diferenciación y tales células pueden estar muy relacionadas. El análisis transcriptómico de células individuales nos permite describir la diversidad de tipos de células en poblaciones celulares heterogéneas, lo cual es muy importante para el sistema hematopoyético.

El primer artículo que presentó los resultados de secuenciar un transcriptoma de una sola célula fue publicado en 2009. Hoy, decenas de miles de células pueden analizarse de manera similar usando tecnologías asociadas a robots o microfluidos. La complejidad de la aplicación del análisis de transcriptoma de células individuales se debe al alto nivel de ruido y pérdida de datos (los genes con un bajo nivel de expresión son difíciles de detectar debido a limitaciones técnicas) (Bigildeev, 2019).

Líneas de investigación de relevancia clínica sobre el destino celular de HSC con métodos moleculares

A un existen desafíos funcionales para el estudio del comportamiento de las HSC

como lo son:

- Baja supervivencia
- Baja tasa de renovación
- Potencialidad de diferenciación
- Facilidad de cultivos in vivo e in vitro para desarrollar malignidad

Sin embargo existen nuevas propuestas para su estudio con herramientas de biología molecular , algunas son:

A. Análisis de la sucesión y dominio clonal en diferentes subconjuntos con variables de tiempo y estado fisiológico

B. Función de diferentes subconjuntos durante infecciones agudas y crónicas

C. Análisis de la función de diferentes subconjuntos de HSC

D. Caracterización de los efectos de la progresión del cáncer antes de la terapia sobre la función de todos los subconjuntos de HSC

E. Caracterización de efectos del cáncer y la terapia en modelos murinos y humanos con tumor

Figura 20. Líneas de investigación de relevancia clínica sobre el destino celular de HSC con métodos moleculares.

5.5. Epigenética y hematopoyesis

Hasta hace poco, varios estudios se habían centrado en gran medida en los TF para comprender los mecanismos moleculares por los cuales las células hematopoyéticas se replican y diferencian, pero actualmente ,varias líneas de evidencia emergente sugieren que las modificaciones epigenéticas eventualmente resultan en una estructura de cromatina definida y un patrón de expresión génica "individual", que juegan un papel esencial en la regulación de la autorrenovación y diferenciación de células madre hematopoyéticas. Lo que plantea la posibilidad excitante de que la estructura de la cromatina sea lo suficientemente dinámica para la expresión regulada de genes (Sharma S. & Gurudutta G, 2016).

Existe una variedad de mecanismos epigenéticos; en este apartado se abordarán principalmente la metilación del DNA, las modificaciones en histonas y aquellos que tienen que ver con los distintos tipos de RNA (miRNA, CircRNA y lncRNA).

Hasta la fecha, hay información muy limitada disponible sobre los mecanismos reguladores epigenéticos y su impacto en la regulación de la hematopoyesis.

Por un lado, la estructura de la cromatina y su accesibilidad están reguladas por diferentes enzimas que incluyen enzimas modificadoras del ADN, como las metiltransferasas de ADN (DNMT) y las diez-once metilcitosinas dioxigenasas (TET); e enzimas modificadoras de histonas tales como histona acetiltransferasas (HAT), histona metiltransferasas (HMT), histona desacetilasas (HDAC) e histona desmetilasas (HDM). Estos reguladores epigenéticos juegan un papel vital en el desarrollo normal a través de la regulación del patrón de expresión génica en las células de mamíferos, también mantienen la homeostasis de los tejidos al equilibrar la autorrenovación y la diferenciación de las HSC. (Raghuwanshi et. al

Por ello, los estudios futuros deben identificar los genes desregulados clave y determinar cómo su expresión mixta contribuye a la patogénesis de las neoplasias hematológicas. En la tabla 10 se muestran con los genes más comunes asociados a malignidades hematológicas.

Metilación de DNA

Las correlaciones observadas entre la metilación del ADN y los niveles de expresión génica pueden ser positivas y negativas; en el modelo canónico, los altos niveles de metilación en las regiones promotoras a menudo se asocian con baja expresión génica, pero la metilación elevada del cuerpo genético también se asocia con la expresión activa (Husquin et. al., 2018).

Tabla 10 Características de las mutaciones en reguladores epigenéticos encontrados en malignidades hematológicas

GEN	Anormalidades genéticas más comunes	Fenotipos asociados a enfermedades	Características moleculares
DNMT3A	aminoácido mutado R882 (58% de LMA mutada DNMT3A), R736 (2% en LMA), G543 (1,4% en LMA), deleciones / truncamientos (15-20% de LMA mutada DNMT3A)	LMA, LMMC, SMD, NMP, LPCT, LLA-T, CHIP	hipometilación generalizada del ADN, hipermetilación focal del ADN
TET2	Varias mutaciones puntuales, en su mayoría truncadas	LAIT, LMA, NCDPB, LMC, DLBCL, SMD, NMP, Mastocitosis, LPCT, CHIP	bajos niveles de 5-hidroximetilación, hipermetilación del ADN
IDH-1/IDH-2	Mutación IDH1-R132H (~ 10% en LMA), mutaciones IDH2-R172K / IDH2-R140Q (~ 10% en LMA)	LAIT, LMA, SMD, NMP	actividad neoenzimática que conduce a la producción de D2HG, bajos niveles de 5hidroximetilación, ADN e hipermetilación de histonas

LAIT: linfoma angioinmunoblástico de células T, LMA: leucemia mieloide aguda, NCDPB: neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, CML: leucemia mieloide crónica, LMMC: leucemia mielomonocítica crónica, DLBCL: linfoma difuso de células B grandes, síndrome místico, SMD: síndrome mielodisplásico, NMP: Neoplasia mieloproliferativa, LPCT: linfoma periférico de células T, LLA-T: leucemia linfoblástica aguda de células T, CHIP: hematopoyesis clonal de potencial indeterminado. Recuperado de : Langstein, J., Milsom, M. D., & Lipka, D. B. (2018). Impact of DNA methylation programming on normal and pre-leukemic hematopoiesis. *Seminars in cancer biology*,

Además, las variantes genéticas asociadas con rasgos o enfermedades complejas por los estudios de asociación del genoma (GWAS) a menudo se superponen tanto con eQTL (expression quantitative trait loci) como con meQTL (methylation quantitative trait loci), lo que sugiere que el riesgo de enfermedad puede estar mediado, directa o indirectamente, por la variación en la metilación del ADN (Husquin et. al., 2018).

En mamíferos, las modificaciones de ADN ocurren principalmente en la metilación de citosinas en la posición C5. Las enzimas DNMT catalizan la adición de grupos metilo, mientras que la oxidación de metilcitosinas TET que actúan como parte de una ruta de desmetilación a través de modificaciones intermedias, como hidroximetilcitosina, formilcitosina o carboxilcitosina, que a su vez representan marcas epigenéticas reguladoras potenciales adicionales (Langstein, et al., 2018).

Las alteraciones en el escenario de la metilación del ADN se observan con frecuencia en múltiples tipos de cáncer. En general, las células cancerosas presentan un genoma hipometilado global con hipermetilación específica de la isla CpG, que colectivamente conduce a la inestabilidad genómica y la expresión de genes aberrantes. Se ha informado que la desregulación de la metilación del ADN está asociada con neoplasias hematológicas (Yang et al., 2019).

Todavía hay una serie de preguntas muy importantes que siguen sin respuesta en relación con la forma exacta en que la desregulación global del epigenoma conduce a la transformación maligna. Por ejemplo, cómo las mutaciones en los genes DNMT3A, TET e IDH conducen al resultado convergente de la leucemogénesis a pesar de sus hipotéticos efectos opuestos en el nivel de metilación del ADN.

Modificaciones postraduccionales de histonas

Las histonas juegan un papel importante en los procesos epigenéticos y mantienen la estructura de la cromatina.

La metilación de histonas representa un nivel de regulación más complejo ya que los residuos pueden ser mono, di o trimetilados y la metilación puede facilitar la activación o represión de genes dependiendo de qué residuos de cola de histonas se modifican y en qué grado (Li, Evans & Goll, 2016).

Por otra parte, está la acetilación de proteínas, que regula la autorrenovación, la proliferación y diferenciación de HSC en progenitores hematopoyéticos comprometidos. Las HAT acetilan las proteínas de histona mediante la transferencia del grupo acetilo de acetil-CoA a residuos de lisina específicos, lo que resulta en una estructura dispersa de cromatina, accesible por factores transcripcionales (Sharma & Gurudutta, 2016).

Los HAT contienen p300 / CBP (CBP y p300), MYST (Tip60, MOZ, MORF, HBO1 y HMOF) y miembros de la familia GNAT (PCAF, Gnc5 y ELP3) para regular la hematopoyesis normal y maligna. Además, se requieren múltiples complejos de factor de cromatina, como NuA4 / P300 / CBP / HBO1 para la hematopoyesis normal. Por otro lado, los inhibidores de la histona desacetilasa dan como resultado la remodelación de la cromatina para modular la re expresión de genes supresores de tumores silenciados en las células madre y progenitoras leucémicas que, a su vez, dan como resultado la diferenciación celular, la inhibición de su proliferación y las propiedades de renovación automática (Sharma & Gurudutta, 2016).

RNA´s no codificantes

La idea de que RNA no codificantes pudiesen regular la expresión de genes fue propuesta inicialmente en los años 1960; sin embargo, los mecanismos implicados en este fenómeno han comenzado a conocerse en los últimos años, entregando una función más dinámica al RNA, aparte de sus funciones clásicas en la transcripción y traducción.

De hecho, menos de un 5% de los RNA que son transcritos codifican para alguna proteína, mientras la gran mayoría corresponde a RNA no-codificantes (ncARN), dentro de los cuales un gran porcentaje participa en mecanismos de regulación de expresión (ncRNA reguladores). Dentro de los principales ncRNA reguladores se encuentran los ncRNA «largos» (incARN), pequeños ARN interferentes (siRNA) y los micro RNA (miRNA) (Krause, et al., 2016).

CircRNA

Los estados celulares en la hematopoyesis están controlados por reguladores maestros y por circuitos complejos de una familia creciente de especies de RNA que afectan el mantenimiento del fenotipo celular y la plasticidad. Los circRNA están ganando rápidamente el estado de miembros del mapeo de transcriptomas por ser particularmente estables y con cualidades distintivas (Bonizzato et al, 2016).

Hay una serie de estudios sobre circRNAs en las células sanguíneas; sin embargo, falta una descripción específica. Con respecto a las funciones moleculares, los circRNA modulan la expresión del gen del huésped, pero también compiten por la unión de microRNA, proteínas de unión a ARN o iniciación de la traducción y participan en circuitos reguladores (Bonizzato et al, 2016).

Sabiendo que los circRNA interfieren en procesos celulares clave como la autorrenovación, la proliferación y la apoptosis, existe un interés creciente por estudiar el circRNA en el compartimento hematopoyético.

Las plaquetas y los eritrocitos contienen altos niveles de circRNA., esto puede explicarse al menos en parte por la degradación de las transcripciones lineales. Curiosamente, la expresión de circRNA de eritroblastos no se superpone completamente con los glóbulos rojos y las plaquetas diferenciadas. Esto nuevamente sugiere que además de la acumulación de circRNA estable en células anucleadas también la generación de circRNA puede alterarse durante la diferenciación (Nicolet et al., 2018).

Además, las plaquetas liberan un circRNA específico en vesículas extracelulares, lo que puede alterar la composición del circARN restante. Esta liberación específica también sugiere que el circRNA puede estar involucrado en procesos celulares asociados a plaquetas (Nicolet et al., 2018).

Expresados de manera amplia y específica en las células hematopoyéticas, los circRNA no son subproductos de la degradación del transcriptoma, sino que son biomarcadores potenciales para las células hematopoyéticas y reguladores de su diferenciación, maduración y funciones por ello tienen un potencial prometedor para servir como marcadores de diagnóstico, pronóstico y terapéuticos para neoplasias hematológicas (Mei Mei et al., 2019). En tabla 11 se muestra un resumen de los principales CircRNA con potencial biomarcador en enfermedades hematológicas.

Tabla 11 CircRNA's con potencial de biomarcadores y objetivo terapéutico en enfermedades hematológicas

Enfermedad	ID del CircRNA	Símbolo del gen	Regulación	Biomarcador		Rol	Mecanismo potencial
				Diagnóstico	Prognosis		
LMA	circ_0004277	WDR37	↓	+	-		miR-138-5p/SH3GL2?
	circ-ANAPC7	ANAPC7	↑	+	-		miR-181 family
	circ_0009910	MFN2	↑	+	+	Oncogen	miR-20a-5p
	circ_0004520	VAV2	↑	+	-		miRNA?
	circ_0100181 (circPAN3)	PAN3	↑	-	-	Quimioresistencia	miR-153-5p,miR-183-5p/XIAP
LLA	circ-HIPK2		↑	+	-	facilita la diferenciación inductora de ATRA	miR-124a/CEBPA
	circ-PVT1	PVT1	↑	+	-	oncogen	miR-let7/c-MYC, miR-125/Bcl-2?
LMC	circ_100053		↑	+	+	Quimioresistencia	
	circ_0080145	TNS3	↑	+	-	Oncogen	miR-129b
	circBA9.3	BCR-ABL	↑	+	+	Oncogen/quimioresistencia	Regulación alta de Proteína c-ABL1 y BCR-ABL1
LLC	circ_000070 (circ-CBFB1)	CBFB	↑	+	+	Oncogen	vía de señalización miR-607 / FZD / Wntβ
	circ_0132266	MTO1	↓	-	-	Supresor de tumor	miR-337-3p/PML
Linfoma	circ_101303 (circ_LAMP1)	LAMP1	↑	+	-	Oncogen	miR-615-5p/DDR2
Mieloma múltiple	circ_000190		↓	+	+	Supresor de tumor	miR-767-5p/MAPK

" ↑ " regulación alta; " ↓ " Regulación a la baja; "+" Sí; "-" No; "En blanco" Desconocido; "?" No validado experimentalmente. Nota. Recuperado de : Guo, S. S., Li, B. X., Zou, D. B., Yang, S. J., Sheng, L. X., Ouyang, G. F., Mu, Q. T., & Huang, H. (2020). Tip of the iceberg: roles of circRNAs in hematological malignancies. American journal of cancer research, 10(2), 367–382.

Long no coding RNA (lncRNA)

Se han identificado varios lncRNA específicos de linaje en el desarrollo de las células sanguíneas, aunque la mayoría de ellos aún no se han caracterizado funcionalmente.

Su expresión fisiológica asegura la diferenciación normal de las células madre hematopoyéticas y contribuye a mantener la hematopoyesis normal. El papel central de los lncRNA en la regulación del destino de las células sanguíneas, incluida la diferenciación, proliferación y supervivencia, sugiere que podrían estar involucrados en la patogénesis de las neoplasias hematopoyéticas (Nobili et al., 2016). (Tabla 12)

Tabla 12 lncRNA's presentes en la hematopoyesis normal

lncRNA	Célula	Función
EGO	Eosinófilos	Regulador de la expresión de ARNm de la neurotoxina derivada de la proteína básica principal (MBP) y de la neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN) durante la diferenciación de eosinófilos de las HSPC CD34 +
PU.1-AS	Monocitos/macrófagos	Regulador negativo de la traducción del ARNm del regulador de hematopoyesis PU.1
HOTAIRM1	Progenitores mieloides	Regulador de los genes vecinos 3' HOXA y otros genes de diferenciación granulocítica
lincRNA-EPS	Progenitores eritroides	Actividad antiapoptótica en el precursor eritroide, al menos en parte relacionada funcionalmente con la expresión inhibida del gen pro-apoptótico Pycard
lncRNA-ec7	Progenitores eritroides	Activador del gen vecino que codifica BAND 3, el principal transportador de aniones de la membrana eritrocitaria, probablemente actuando como un ARN potenciador durante la maduración de los eritrocitos

Continuación Tabla 7.

IncrRNA	Célula	Función
NRON	Células T	Regulador de la desfosforilación del factor nuclear del factor de transcripción de las células T activadas 1 (NFAT1) en el contexto de un complejo de armazón de ARN-proteína
Thy-ncR1	Células T tímicas	Regulador de la selección y maduración de células T, probablemente controlando indirectamente la degradación del ARNm de MFAP4 (glucoproteína 4 asociada a microfibrillas)
TMEVPG1	Células T	Regulador de la diferenciación de células T implicado en la regulación de la transcripción del gen IFN- γ
linc-MAF-4	Células T	Regulador de la diferenciación de células T auxiliares CD4 + que media la represión de la transcripción de MAF en linfocitos TH1
BIC	Células B	Regulador de diferenciación de células B que contiene la secuencia madura de miR-155

Tabla 13 LncRNA's con desregulación encontrados en enfermedades hematológicas

IncrNA	Enfermedad hematológica	Función	Mecanismo molecular
XIST	NMP, SMD	Supresor de tumor	No descrito
H19	LMC, PV, TE, MFP, LMMC, LMA, Linfoma de células T del adulto	Oncogen / Supresor de tumor	Activado por c-Myc. Precursor de miR-675 dirigido a RB
BGL3	LMC	Supresor de tumor	ARN endógeno competitivo que regula de forma cruzada la expresión del supresor tumoral PTEN
IRAIN	LMA	Supresor de tumor	Interacción con las regiones promotoras y potenciadoras del gen IGF1R
MEG3	LMA, SMD, Mieloma múltiple	Supresor de tumor	Regulación de la vía Rb-p16 ^{INK4a} . Activación de p53
LUNA		Oncogen	Regulador de NOTCH1

R1	LLA-T		Activación de la expresión de IGF1R en cis mediante el reclutamiento del complejo mediador y la ARN polimerasa II para el potenciador de IGF1R
IncrN A	Célula	Función	Mecanismo molecular
DLEU2	LLC, Linfoma de células del manto, Mieloma múltiple	Supresor de tumor	Activación de NF-kB. Anfitrión de miR-15a / 16-1 clúster dirigido a BCL2
ANRIL	LLA, LMA	Oncogen	Reclutamiento de PRC1 y PRC2 para silenciar epigenéticamente el locus supresor de tumores INK4b-ARF-INK4a
GAS5	Linfoma de células B, Leucemia de células T	Supresor de tumor	Antagonista de los receptores de glucocorticoides. Regulado por la vía mTOR
TUG1	LLC, Mieloma múltiple	Oncogen	PRC2 vinculante para reprimir genes de regulación del ciclo celular. Inducido por p53
MALAT 1	Mieloma múltiple	Oncogen	PRC2 vinculante para reprimir genes de regulación del ciclo celular. Inducido por p53
IncrN A	Célula	Función	Mecanismo molecular
DLEU2	LLC, Linfoma de células del manto, Mieloma múltiple	Supresor de tumor	Activación de NF-kB. Anfitrión de miR-15a / 16-1 clúster dirigido a BCL2
ANRIL	LLA, LMA	Oncogen	Reclutamiento de PRC1 y PRC2 para silenciar epigenéticamente el locus supresor de tumores INK4b-ARF-INK4a
GAS5	Linfoma de células B, Leucemia de células T	Supresor de tumor	Antagonista de los receptores de glucocorticoides. Regulado por la vía mTOR
TUG1	LLC, Mieloma múltiple	Oncogen	PRC2 vinculante para reprimir genes de regulación del ciclo celular.

Inducido por p53			
MALAT 1	Mieloma múltiple	Oncogen	PRC2 vinculante para reprimir genes de regulación del ciclo celular.
Inducido por p53			

*Nota. Abreviaciones: LMA: leucemia mieloide aguda, LMC: leucemia mieloide crónica, LMMC: leucemia mielomonocítica crónica, SMD: síndrome mielodisplásico, NMP: Neoplasia mieloproliferativa, PV: policitemia vera, TE: trombocitemia esencial, MFP: mielofibrosis primaria, LLA-T: leucemia linfoblástica aguda de células T, LLC: leucemia linfocítica crónica.

Nota. Tabla 12 y 13 Recuperadas de: Nobili, L., Lionetti, M., & Neri, A. (2016). Long non-coding RNAs in normal and malignant hematopoiesis. *Oncotarget*, 7(31),

Un ejemplo de este tipo de RNA en el proceso hematopoyético, es el X-inactive-active-transcript (XIST), que es uno de los lncRNA ubicados en el cromosoma X y que participan en la inactivación del cromosoma X durante la embriogénesis, este se ha asociado durante mucho tiempo con el cáncer humano, pero sólo recientemente se ha relacionado causalmente para el desarrollo de tumores hematológicos en modelos de ratón (Nobili, et al., 2016).

Debido a que algunos de estos TF están codificados por el cromosoma X, la dosis adecuada del cromosoma X en las mujeres, que requiere Xist es vital para la hematopoyesis normal. La supresión condicional de Xist en HSC de ratón es letal para las mujeres homocigotas o heterocigotas.

Las HSC Xist - / - muestran una reactivación generalizada de genes codificados con X, incluida una mayor expresión de GATA1, que especifica el destino mielo-eritroide en HSC repobladores a corto plazo. En consecuencia, las mujeres Xist - / - sufren mielofibrosis, mieloproliferación y mielodisplasia, y sucumben a la leucemia mielomonocítica crónica y la eritroleucemia (Álvarez-Domínguez & Lodish, 2017).

El estudio de lncRNA en células madre y progenitoras hematopoyéticas en MO humana sana y displásica de Zhijie Wu, y col. utiliza métodos de secuenciación actuales con lo que se logra un análisis más minucioso sobre el perfil de estos RNA's en el proceso hematopoyético.

MicroRNA's (miRNA's)

Aun cuando no se habían descubierto las funciones para los miRNA de mamíferos, su papel en la diferenciación hematopoyética se convirtió en un objetivo temprano de estudio porque se encontraron varios genes identificados en sitios de translocación genómica en la leucemia humana, por mencionar algunos: miR-15 y miR-16 están ubicados en el cromosoma 13q14 y se encontró que se regula a la baja o se pierde en la mayoría de las LLC de células B y miR-142 se encuentra en el cromosoma 17, en la unión de la translocación t (8; 17) que da como resultado una leucemia agresiva de células B asociada con la expresión regulada de MYC (Weiss & Ito, 2018).

Además, se postuló que los miRNA 17, 24, 146, 155, 128 y 181 estaban involucrados en el mantenimiento del fenotipo temprano de HSC, regulando la transición de la célula progenitora multipotente a progenitor mieloide común y progenitor linfoide común (Bhagavathi & Czader, 2010).

Así como existe un creciente cuerpo de literatura que describe el papel de los miRNA en la hematopoyesis normal, igualmente lo hay aquel que estudia su papel en las neoplasias hematológicas. Las implicaciones diagnósticas y terapéuticas de las firmas de miRNA informadas en leucemias seleccionadas han sido de largo alcance. (Tabla 14)

Algunos métodos a gran escala para detectar miRNA se han basado en la reticulación de miRISC (miRNA-induced silencing complex, miRISC) con sus objetivos, así como inmunoprecipitación y secuenciación de próxima generación. (Weiss & Ito, 2018)

Sirva a modo de resumen la Figura 21 donde se presentan a modo de esquema los principales mecanismos epigenéticos en la hematopoyesis.

Tabla 14 miRNA's presentes en la hematopoyesis normal y enfermedades hematológicas

MicroRNA	Rol en la hematopoyesis	Rol en las enfermedades hematológicas	Objetivos conocidos
MiR17-92	Desarrollo de células B	Linfoma de células B, LMC, LLC, Linfoma de células del manto, Linfoma folicular y Mieloma múltiple	BIM, PTEN, E2F1, CCND1
MiR-21	Mielopoyesis	LMA, LLC, LLA, LMC, Linfoma de células T	PTEN, PDCD4, SMAD7, MSH2, STAT3
Mir-22	Mantenimiento de HSC	SMD, LMA	TET1/2/3, PTEN
MiR-203		LMA, LMC, LLA, LLC, Linfoma de células T	ABL1
MiR-29	Desarrollo y mantenimiento de HSC	Linfoma de células del manto, LLC-B, LLC, LMA	TCL1, MCL1, SP1, DNMT3B, HBP1
lin-4/ MiR-125	Mielopoyesis	LMA,LLA,SMD, DLBCL	BAK1, ST18, DICER1, BMF, KLF13
let-7	Megacariopoyesis, Granulopoyesis, Diferenciación de HSC		LIN28, HMGA2, RAS
MiR-15/ MiR-16	Diferenciación eritroide tardía	LLA-B,LLC-B,LCM,Mieloma múltiple	BCL2, RARS, CCDN1, MCL1, CDK6
MiR-181	Megacariopoyesis, Eritropoyesis, Desarrollo de células B y T	LMA,LLC	LIN-28, AID, BCL2
MiR-223	Mielopoyesis, Granulopoyesis, Eritropoyesis Desarrollo de células B	LLC,LLA,LMA, MALT	NFI-A, CEBPA, MEF2C, E2F1
MiR-155	Desarrollo de células B y T	DLBCL,Linfoma de células B,LMA	AID, SMAD5, INPP5D, HGAL, PU.1
MiR146a	Mantenimiento HSC , Reprime megacariopoyesis y granulopoyesis	SMD	CXCR4, TRAF6, IRAK1/2

Nota. Recuperado de Nobili, L., Lionetti, M., & Neri, A. (2016). Long non-coding RNAs in normal and malignant hematopoiesis. *Oncotarget*, 7(31), 71

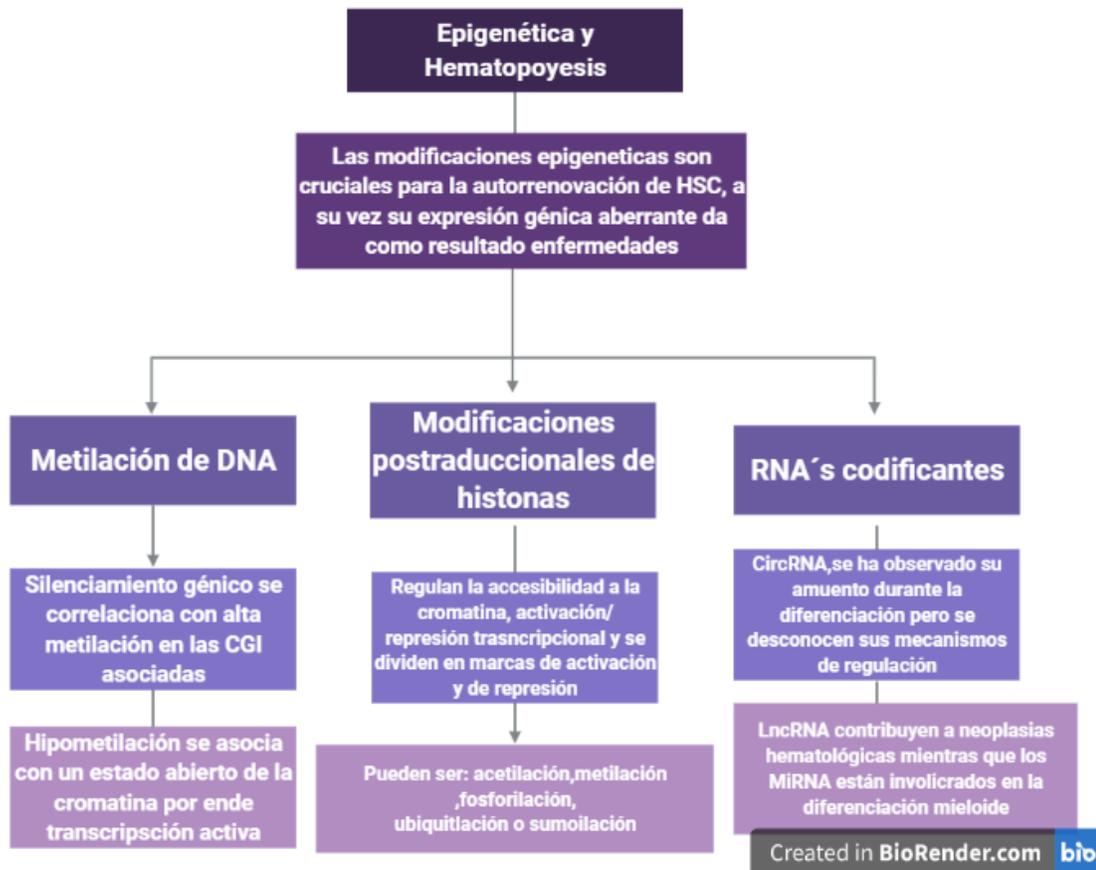


Figura 21. Esquema de Epigenética y Hematopoyesis

Regulación del proceso hematopoyético

La mayoría de las células se desarrollan según señales en su entorno que han sido producidas por otras células. En los últimos veinte años, muchas de estas moléculas de señalización y sus vías de transducción han sido identificadas, y esto ha llevado al descubrimiento de que las mismas vías de señalización aparecen en varios contextos de desarrollo y que a su vez deben de ser reguladas. ¿Cómo se logra este control?

Los procesos de señalización intercelular en el desarrollo requieren ser estrictamente precisos, robustos y versátiles; si no se presentan o son deficientes los errores suelen ser graves (Freeman, 2000).

Conceptualmente, las HSC son tomadores de decisiones independientes; las decisiones de una célula para diferenciar, autorrenovarse, moverse o morir están determinadas por su combinación única de aportes genéticos, epigenéticos y ambientales específicos. Algunas de estas señales están bien definidas y estudiadas, mientras que otras son desconocidas (Xu et al., 2018).

Por todo lo anterior, es imprescindible mostrar en conjunto los diferentes trabajos en donde se aborde la regulación de dicho proceso, y así poder distinguir entre una regulación positiva o negativa, y si esta es intrínseca, como aquellas que desempeñan los elementos propios del nicho, los adipocitos o las células del estroma, o, por el contrario, extrínseca como la que producen el microbioma bacteriano y la serotonina, por mencionar algunos casos.

Para realizar la distinción entre regulación intrínseca y extrínseca se referirá a la primera como aquella que se da por elementos del nicho y /o células hematopoyéticas, así también se considerarán internos aquellos factores proteicos o vías de señalización que participen en el proceso hematopoyético; mientras que para la regulación extrínseca se consideraran como externos aquellos elementos que no constituyan parte del sistema hematopoyético y/o no sean células o factores proteicos propios de este.

Dicho lo anterior, referente a la regulación interna del proceso hematopoyético los factores internos que se consideraran son: los adipocitos del nicho hematopoyético, los neutrófilos, así como también las mitocondrias presentes en las HSC, y algunas proteínas como la laminina A/C, la TPO en conjunto con el IFN- γ , y las IRS (proteínas del sustrato receptor de insulina).

6.1 Regulación interna por componentes de tipo proteico

A lo largo del proceso hematopoyético los componentes de tipo proteico participan activamente y son en su mayoría factores imprescindibles para que dicho proceso se realice de manera adecuada, ya sea como citocinas o como proteínas de matriz extracelular, como es el caso de la laminina, las proteínas se encuentran de principio a fin en el desarrollo de la hematopoyesis.

Dos proteínas de las cuáles sus funciones en la hematopoyesis han sido bastante estudiadas son la trombopoyetina (TPO), que es la citocina principal responsable de la producción de megacariocitos y el IFN- γ , del cual está bien establecido en niveles elevados se asocia con múltiples tipos de inflamación, que pueden inhibir la función de HSPC, lo que lleva a neutropenia y trombocitopenia.

Los estudios de señalización de TPO en HSC han descubierto dos roles contrastantes para la TPO en la hematopoyesis en adultos:

- 1) mantener las células madre en un estado inactivo para preservarlas con la edad
- 2) expandir las HSC en tiempos de crisis, por ejemplo, después del trasplante.

Si bien estos dos roles están en oposición, en ambos estados TPO regula la transición del ciclo celular. Las interacciones entre TPO y las señales del nicho podrían ser responsables de equilibrar el rol dual de TPO en las células madre (de Graaf y Metcalf, 2011).

En contraparte, la exposición crónica a las citocinas inflamatorias está asociada con numerosas enfermedades en humanos. La inhibición de la hematopoyesis por IFN- γ se ha reportado en ensayos de HSPC humanas *in vitro* e *in vivo* en modelos murinos, y por inferencia de observaciones clínicas. Así, por ejemplo, el síndrome de falla de MO arquetípica humana, es un trastorno autoinmune mediado por células T que resulta al menos en parte de los efectos supresores de las citocinas Th1, principalmente IFN- γ (Alvarado et al., 2019).

Tanto TPO como IFN- γ se relacionan en un estudio reciente (Alvarado, et al., 2019); el impacto negativo de IFN- γ en la proliferación de HSPC se atribuyó a la perturbación mediada por IFN- γ de una ruta crítica de señalización celular activada por la TPO ya que junto con su receptor c-MPL, actúa como el regulador primario de la supervivencia de HSPC.

Los efectos funcionales de TPO están regulados por la internalización y degradación del receptor c-MPL activado, así como por señales reguladoras negativas inducidas en gran medida por el supresor de la familia de proteínas de señalización de citocinas (SOCS). Se ha propuesto la regulación de las proteínas SOCS por IFN- γ como un posible mecanismo para la interferencia de IFN- γ con la señalización de TPO en HSPC (Figura 22). (Alvarado et al., 2019).

Ahora bien, los miméticos de TPO, tales como eltrombopag (ELT) y tromiplostim, se están utilizando con éxito en el tratamiento de pacientes con insuficiencia de MO y, en particular, la aplásica, a pesar de los niveles elevados de TPO (Krause, 2019).

Estudios clínicos y preclínicos previos han proporcionado evidencia de la estimulación multilineal de la hematopoyesis tras el tratamiento con ELT, lo que sugiere que puede directamente generar la estimulación de HSC y HSPC inmaduras (Kao et al., 2018)

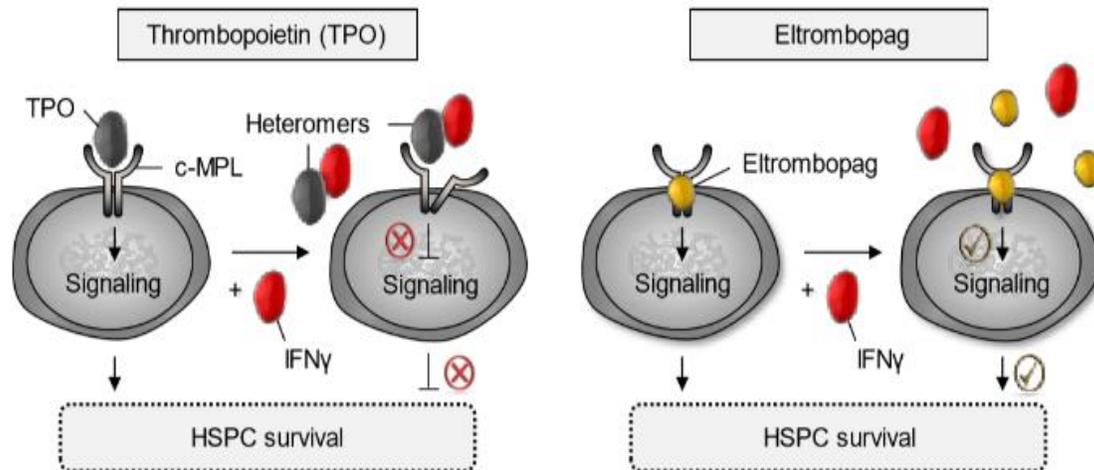


Figura 22. Modelo que representa heterómeros de TPO: IFN γ que perjudican la interacción de TPO: c-MPL, señalización de células aguas abajo y supervivencia de HSPC humanas (izquierda). Eltrombopag no forma complejos con IFN- γ y puede superar la obstrucción mediada por IFN- γ de las vías de señalización de células TPO, resultando en una mejor supervivencia de HSPC (derecha).

De lo anterior, podemos decir que niveles altos de IFN- γ y TPO, tienen un efecto negativo en las HSC, provocando menor supervivencia de estas y en consecuencia un efecto desfavorable en la hematopoyesis, pero moléculas externas como el ELT pueden ayudar a reducir dicha regulación intrínseca negativa.

Otro ejemplo de este tipo de regulación interna es el trabajo de Machado-Neto 2018, acerca de las proteínas del sustrato receptor de insulina (IRS), que representa un parteaguas para el estudio de vías de señalización no canónicas de esta familia de proteínas y su papel en el desarrollo de malignidades hematológicas; por ello, es necesario ampliar el estudio de estas proteínas en el proceso hematopoyético.

Las IRS son una familia de proteínas citoplasmáticas que integran y coordinan la transmisión de señales desde el entorno extracelular al intracelular a través de receptores transmembrana, regulando así el crecimiento celular, el metabolismo, la supervivencia y la proliferación.

Se conoce que IRS2 se une a importantes receptores celulares implicados en la hematopoyesis normal (EPOR, MPL e IGF1R). Además, la identificación de las interacciones IRS1 / ABL1 e IRS2 / JAK2V617F y sus consecuencias funcionales ha abierto una nueva frontera para investigar los roles de la familia de proteínas IRS en la hematopoyesis maligna.

Además de esto, se ha demostrado que el sustrato receptor de insulina-4 (IRS4) está ausente en los tejidos hematopoyéticos normales, pero puede expresarse en condiciones anormales y que el sustrato 5 del receptor de insulina (DOK4) y el sustrato 6 del receptor de insulina (DOK5) están vinculados a la regulación de los linfocitos (Machado-Neto et al., 2018)

Una mejor comprensión de la vía de señalización mediada por las proteínas IRS en procesos relacionados con hematopoyéticos, junto con el desarrollo creciente de agonistas y antagonistas de este eje de señalización, puede generar nuevos enfoques terapéuticos para enfermedades hematológicas.

Consideremos ahora el trabajo de Grigoryan y col. (2018), que muestra los cambios en la arquitectura de la cromatina en las células madre envejecidas son reversibles al disminuir los niveles de actividad de Cdc42, revelando una forma no anticipada de atacar farmacológicamente la expresión de Lamin A / C y revertir las alteraciones de la arquitectura epigenética en HSC envejecidos.

Como se mencionó en el capítulo anterior, los mecanismos epigenéticos ejercidos sobre las HSC aún no están dilucidados, este estudio aborda sólo uno de ellos.

Hasta ahora, sigue siendo difícil saber si la arquitectura de la cromatina y/o los cromosomas se altera con el envejecimiento del HSC, así como qué mecanismos subyacen a estas alteraciones epigenéticas, y eventualmente sí podrían representar un objetivo en las células madre envejecidas.

De ahí que, Grigoryan y cols. informen como resultados que los cambios en la polaridad de H4K16ac están estrechamente relacionados con la alteración en la localización específica del cromosoma 11 dentro del núcleo de HSC al envejecer, mientras que las alteraciones en el nivel de H4K16ac generalmente no se correlacionan con la epipolaridad ni con la función de HSC.

En conjunto, sus datos desentrañan un nuevo eje Cdc42-LaminA/C que está implicado en la preservación de la arquitectura de la cromatina y la función de las células madre hematopoyéticas al envejecer.

6.2. Regulación interna por componentes pertenecientes al sistema hematopoyético

Las propiedades dinámicas y de detección del entorno del nicho son compartidas por el sistema inmune innato. Por lo tanto, no es sorprendente que las células inmunes innatas, incluidos adipocitos, macrófagos y neutrófilos, ahora se reconocen como importantes reguladores del nicho hematopoyético y, en última instancia, de las células madre de la que derivan (Cossio et al., 2019).

Los adipocitos que se encuentran en el nicho hematopoyético ejercen funciones más allá del mero almacenamiento de lípidos y el llenado de los espacios vacíos de MO, y recién ahora estamos comenzando a comprender sus rasgos reguladores y su versatilidad. Son un componente crucial del microambiente de la MO que regula la hematopoyesis, a través de mecanismos en gran parte desconocidos.

Anteriormente considerados como reguladores negativos de la función de las células madre hematopoyéticas, los datos recientes demuestran su apoyo positivo para las células madre hematopoyéticas dependiendo del enfoque experimental (Cuminetti y Arranz, 2019).

Referente al enfoque experimental, Naveiras, y cols. (2009), constataron que, en modelo murino, los adipocitos fungen como reguladores predominantemente negativos del microambiente de la médula ósea e indican que antagonizar la adipogénesis de la médula ósea puede mejorar la recuperación hematopoyética en el trasplante clínico de médula ósea; sin embargo, años más tarde, en el 2013, se comenzó a cambiar esta perspectiva haciendo distinciones entre el tejido adiposo de MO (MAT) y el tejido blanco adiposo (WAT), lo cual lleva a conclusiones disonantes, ya sea en modelos animales y humanos.

En 2017, gracias a los resultados del estudio de Zhou y cols, se concluyó que la adipogénesis es una respuesta de emergencia que promueve un aumento de la hematopoyesis en respuesta a la citopenia y además, la adipogénesis es probablemente una forma más rápida de aumentar la producción de factores de nicho de HSC.

No obstante, existen diferencias dependientes del contexto en la función de los adipocitos entre los compartimentos de la médula ósea (huesos largos versus vértebras caudales) y también puede haber diferencias entre humanos y ratones.

Aunque han sido considerados como reguladores negativos de las HSC, los datos más recientes mostraron que los adipocitos pueden ser esenciales para la hematopoyesis de emergencia o aún ser perjudicial según el enfoque experimental. La heterogeneidad de BMA puede ser la base de estas aparentes contradicciones. Por ello, la investigación futura debe centrarse en el rastreo preciso del linaje in vivo y la caracterización inmunofenotípica, metabólica y funcional de cBMA y rBMA, en estudios integradores sobre el nicho de HSC sanas (Cuminetti y Arranz, 2019).

Por otra parte, una gran cantidad de estudios recientes han comenzado a analizar la función de las células inmunitarias, incluidos los neutrófilos, en la MO, estos estudios destacan de manera más prominente la diversidad de propiedades de un tipo de célula que no hace mucho tiempo se consideraba puramente citotóxico y proinflamatorio (Cossio et al., 2019).

Respecto a la proliferación y quiescencia de HSPC, se sabe que los neutrófilos estimulan la mielopoyesis de emergencia mediante la producción de ROS (especies reactivas de oxígeno), y que oxida la fosfatasa PTEN para activar directamente la proliferación de HSPC tras una infección o inflamación aguda.

La comprensión de que los neutrófilos influyen en múltiples aspectos de la fisiología del nicho, desde el mantenimiento del nicho mesenquimal hasta la inactividad de las HSPC, exige una evaluación urgente de su contribución a las enfermedades inflamatorias y las neoplasias hematológicas (Cossio, 2019).

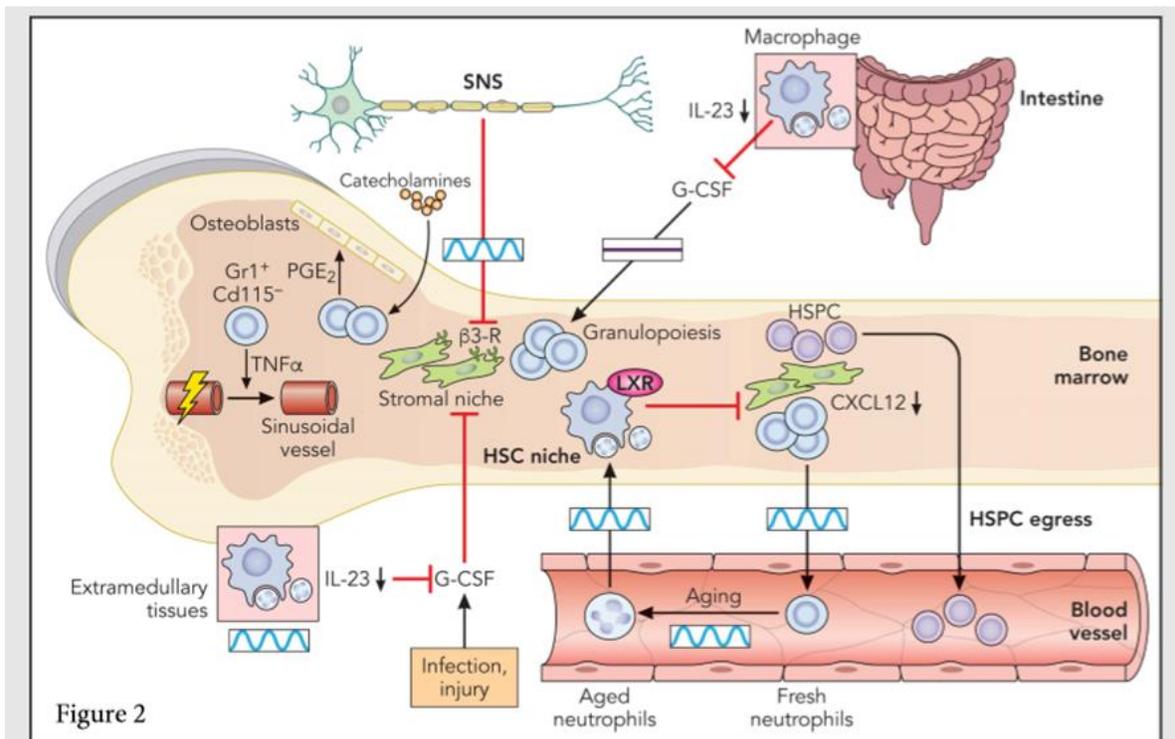


Figura 23. Regulación del nicho de la MO hematopoyética. (Cossío et al.2019)

La importancia de las mitocondrias en el metabolismo energético, la transducción de señales y el envejecimiento en los tejidos ha sido bien establecida. A pesar del hecho de que muchas células madre exhiben un bajo contenido mitocondrial y una dependencia del metabolismo glucolítico independiente de las mitocondrias para obtener energía, la acumulación de evidencia ha implicado la importancia de la función mitocondrial en la activación de las células madre, las decisiones del destino y la defensa contra la senescencia (Zhang, et al, 2018).

Las mitocondrias son puntos altamente bioenergéticos y producen la mayor parte de ATP mediante el proceso de fosforilación oxidativa, por ello las HSC exhiben niveles más bajos tanto de respiración basal como máxima que las células progenitoras; el control adecuado de la función mitocondrial es un factor clave en el mantenimiento del HSC, como consecuencia, las HSC se mantienen en un estado lo más inactivo posible para evitar perder su capacidad de repoblación y, al igual que otras células madre de tejidos, dependen de la glucólisis en este estado en lugar de la fosforilación oxidativa mitocondrial (Oxphos) (Ito et al., 2019).

Los estudios sobre el impacto de estos organelos celulares en las HSC recaen no sólo sobre el papel de su metabolismo (ROS, TCA) en el mantenimiento de la quiescencia de estas, sino en cómo este mismo tiene la capacidad de modificar el epigenoma de las HSC y su propio mantenimiento mediante la mitofagia se ve implicado en la conservación y expansión de ellas.

6.3. Regulación extrínseca

Los HSC están asociados con nichos perivasculares y están expuestos a señales transportadas por el sistema circulatorio, incluidas las hormonas. Además de otras moléculas, como la serotonina, un importante neurotransmisor, así como fármacos para el caso de los antagonistas de la vitamina K (Sánchez-Aguilera et al, 2014).

En relación con los estrógenos y su implicación en el proceso hematopoyético, se han desarrollado a lo largo de esta década diversos estudios, los cuales señalan que las alteraciones en los números de osteoblastos y la masa ósea se correlacionan con los números de HSC, por lo tanto, el número de HSC podría controlarse centralmente por las hormonas que afectan la masa ósea y los estrógenos son bien conocidos como moduladores de la masa ósea y su tratamiento a largo plazo conduce a un aumento de la masa ósea endosteal (Illing et al., 2012)

Además, se ha observado que las mujeres exhiben consistentemente una menor incidencia de cánceres hematológicos en comparación con los hombres, sugiriendo fuertemente una contribución de las hormonas sexuales en el desarrollo de tales tumores malignos. Sin embargo, aún no está claro si la señalización de estrógenos puede controlar directamente los HSPC normales y leucémicos.

Se sabe desde hace tiempo que ciertos tipos de células hematopoyéticas, particularmente los linfocitos, son sensibles a la regulación por las hormonas sexuales. Los receptores de estrógeno (ER) se expresan por células linfoides inmaduras y maduras; además los niveles elevados de 17 β -estradiol reducen los precursores de células B en ratones, mientras que la deficiencia de estrógenos después de la ovariectomía expande el compartimento de células B. (Sánchez-Aguilera et al, 2016)

Respecto a su mecanismo de regulación en la hematopoyesis, Illing y col (2012) demostraron que el estradiol conduce a un mayor número de HSC en el nicho vascular pero no en el endosteal de la MO.

Por lo tanto, el aumento en el número de HSC inducido por el estradiol es independiente de los efectos del estradiol en el hueso, esto se confirmó en ratones knockout sin Estrogen Receptor α (ER α). El aumento en los números de HSC se debe a la entrada mejorada del ciclo celular que conduce al agotamiento de HSC y a la disminución del potencial a largo plazo determinado por el trasplante en serie.

El estradiol provoca que más HSPC entren en la fase S y, por lo tanto, menos HSC y madre estén inactivas en la fase G0 / G1.

Como se ha dicho, los estrógenos son potentes reguladores de las células hematopoyéticas maduras; sin embargo, sus efectos en HSC y células hematopoyéticas malignas siguen sin estar claras.

El estudio de Sánchez-Aguilera y col (2014) reportó que la señalización de estrógenos regula diferencialmente la supervivencia, la proliferación y la autorrenovación de HSPC normales y malignos. Además, sus datos demuestran que la orientación terapéutica de esta vía con el tamoxifeno SERM podría ser una estrategia valiosa para bloquear el desarrollo de neoplasias mieloproliferativas crónicas.

Finalmente, plantea la hipótesis que esta vía podría exhibir potencial terapéutico en neoplasias hematológicas pues el tamoxifeno bloqueó el desarrollo de las neoplasias mieloproliferativas JAK2V617F + al restablecer la apoptosis en niveles normales en HSPC malignos, que de otro modo están protegidos de muerte celular.

Todas estas observaciones se relacionan también con el rol de la serotonina en la hematopoyesis. Aunque, una gran cantidad de estudios se han centrado en el papel de la serotonina como neurotransmisor en el sistema nervioso central, sólo un pequeño porcentaje de la serotonina del cuerpo (~5%) se puede encontrar en el cerebro maduro de los mamíferos. En el intestino, las células de enterocromafina se dispersan en el epitelio entérico desde el estómago a través del colon y producen más del 95% de la serotonina del cuerpo. Desde la generación de ratones knockout de triptófano hidroxilasa (Tph1 y Tph2), se han identificado roles insospechados para la serotonina sintetizada fuera del cerebro. (Fouquet et al., 2018)

Se ha demostrado que la 5-HT periférica o no neuronal se sintetiza principalmente, pero no solo, por la isoforma Tph1 en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal, mientras que Tph2 participa en la síntesis neuronal de 5-HT. Durante los últimos 15 años, el modelo de ratón deficiente selectivamente en 5-HT periférico (Tph1 - / - o Tph1 KO), pero con niveles normales de 5-HT en el cerebro, ha llevado al descubrimiento de sistemas serotoninérgicos completos en ubicaciones inesperadas y a la identificación de roles imprevistos de 5-HT, desde el desarrollo temprano hasta la vida adulta (Fouquet et al., 2018).

Pocos son los trabajos acerca de este tema, y se centran en la relación entre 5-HT y una eritropoyesis ineficaz, Amireault y col (2011) presentan datos *in vivo* que muestran que los ratones deficientes en 5-HT periférico muestran características morfológicas y celulares de eritropoyesis ineficaz.

El evento central ocurre en la MO, donde la ausencia de 5-HT dificulta la progresión de los precursores eritroides que expresan los receptores 5-HT2A y 5-HT2B hacia la diferenciación terminal. Además, los eritrocitos de los ratones con deficiencia de 5-HT son más sensibles a la fagocitosis de macrófagos y tienen una vida media *in vivo* más corta. La combinación de estos dos defectos hace que los animales TPH1 - / - desarrollen un fenotipo de anemia macrocítica.

Algo semejante se menciona en el trabajo de Sibon y col (2019) el cual reveló que existen niveles más bajos de 5-HT en la sangre de pacientes con SMD, proporcionando así evidencia de que la falta de 5-HT puede conducir a la aparición de anemia mielodisplásica.

La disminución del nivel de 5-HT conduce a la anomalía del ciclo celular de los progenitores eritroides, lo que provoca una mayor muerte intramedular. Además, se demostró que el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la fluoxetina, puede aumentar la fuente extracelular de 5-HT en las primeras etapas de MDS, donde la eritropoyesis y la anemia ineficaces son signos importantes, representan una estrategia terapéutica innovadora.

El siguiente aspecto trata del papel de los antagonistas de la vitamina K (AVK) en el proceso hematopoyético. Los AVK, se han utilizado en el 1% de la población mundial para la profilaxis o el tratamiento de eventos tromboembólicos durante 64 años. (Verma et al., 2019). El deterioro de la función osteoblástica y la osteoporosis se ha descrito en pacientes con AVK, por lo que se propone una relación en cuanto a la alteración ósea con AVK impactando el desarrollo de la hematopoyesis deteriorando las HSC.

El estudio de Verma y col (2019) demostró mediante el uso de trasplantes y ensayos *in vitro* que los AVK reducen hasta ocho veces las HSC, debido a la forma carboxilada de periostina secretada por los macrófagos y en menor medida por la señalización de integrina β 3-AKT, estos efectos no son tóxicos, pero se asocian con un mayor riesgo de padecer SMD.

Dados nuestros resultados sobre la periostina, el estudio definitivo del eje periostina / integrina β 3 para el mantenimiento o la apoptosis de HSC es un objetivo que vale la pena. En el futuro, se evaluará si la periostina terapéutica puede mejorar el injerto en el trasplante de HSC o mejorar el SMD. Los resultados sugieren que el tratamiento con warfarina altera la función de HSC mediante el compromiso de la periostina funcional en la médula.

Por otra parte, estudios recientes han revelado que el microbioma bacteriano intestinal juega un papel importante en la regulación de la hematopoyesis. Una correlación entre los efectos hematológicos adversos y el desequilibrio del microbioma intestinal, o disbiosis, es evidente en varias afecciones humanas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad y, críticamente, en el contexto de la exposición a antibióticos. (Yan et al., 2018)

Gran parte de lo que se sabe actualmente sobre la conexión entre la microbiota y la hematopoyesis se deriva de estudios murinos. Por ejemplo, los ratones libres de gérmenes (GF) carece por completo de la microbiota y, al mismo tiempo, tienen anomalías bien conocidas en las poblaciones de células de MO.

Los ratones GF tienen poblaciones más pequeñas de HSC y HSPC, recuentos mieloides esplénicos anormales y función de células T deteriorada en comparación con sus contrapartes libres de patógenos específicos (SPF). De forma similar, los antibióticos orales agotan las bacterias intestinales y tienen efectos supresores sobre la hematopoyesis. Los efectos son independientes de la duración del tratamiento, la absorción y el tipo de antibiótico utilizado (Yan et al., 2018).

A pesar de que aún se desconocen en gran parte los mecanismos sobre cómo afecta la microbiota bacteriana a la hematopoyesis se ha propuesto un modelo basado en hallazgos de otros estudios como el de Zhang y cols (2015) donde se aborda el envejecimiento de neutrófilos por bacterias.

Las observaciones de este trabajo describen que el envejecimiento de los neutrófilos es impulsado por la microbiota a través de receptores Toll-like (TLR) y vías de señalización mediadas por el factor de diferenciación mieloide 88 (Myd88), como consecuencia, el agotamiento de la microbiota reduce significativamente el número de neutrófilos envejecidos en circulación y mejora drásticamente la patogénesis y el daño a los órganos relacionados con la inflamación en modelos de enfermedad de células falciformes o shock séptico inducido por endotoxina.

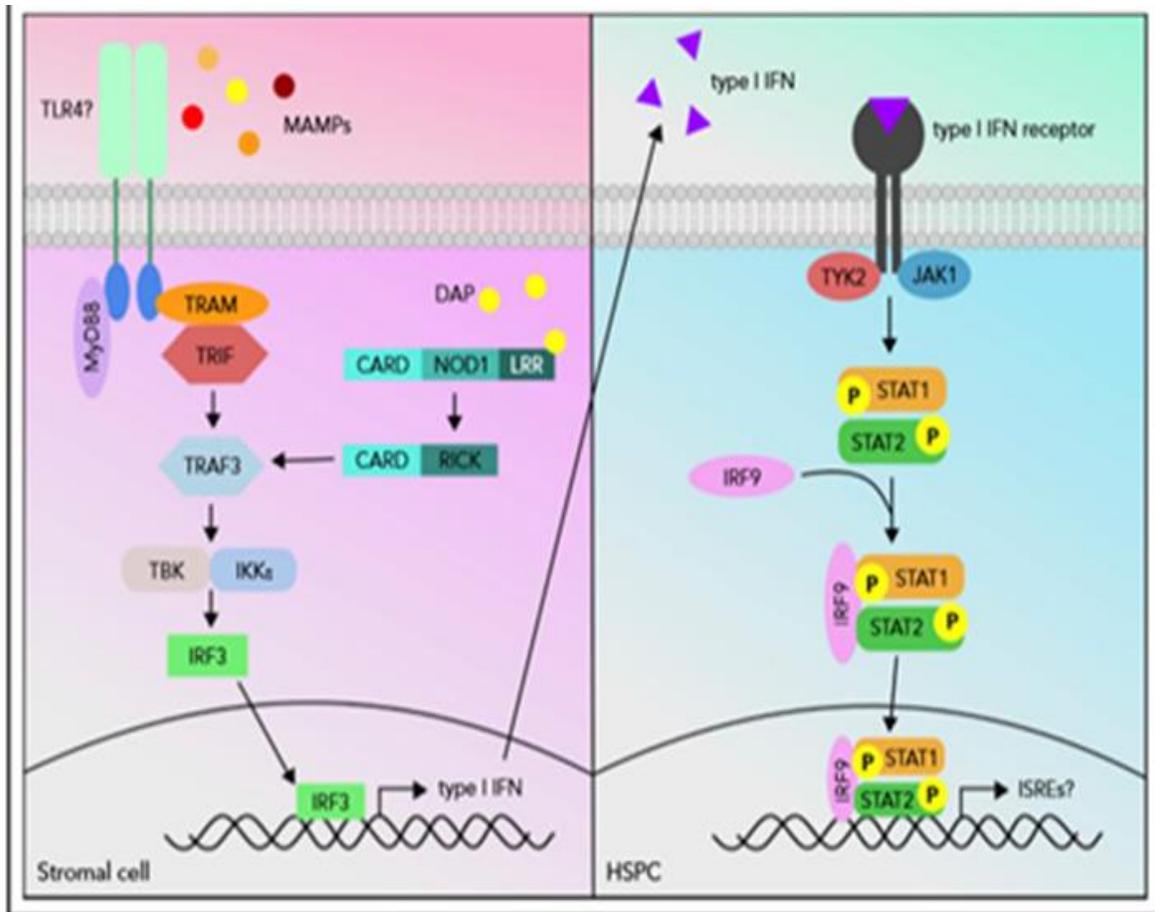


Figura 23 Modelo propuesto del huésped en respuesta a señales microbianas para promover la hemaotopoyesis. Los MAMP activan la ruta TLR, y el ácido mesodiaminopimélico (DAP) activa la ruta NOD1 en las células del estroma. Estos IFN de tipo I pueden activar la vía de IFN de tipo I a través del transductor de señal y el activador de la transcripción 1 (STAT1) en HSPC y activar un perfil de genes que es necesario para promover la hematopoyesis. (Yan, et al., 2018)

Es importante destacar que Josefsdottir y cols (2017) pudieron demostrar que los efectos del tratamiento con ABX en la hematopoyesis se fenocopiaron en ratones knockout Stat1, lo que sugiere que la microbiota mantiene la hematopoyesis en estado estacionario mediante la activación de la señalización Stat1 (Theilgaard-Monch, 2017).

Sin embargo, se necesitan más investigaciones para descifrar el tipo de células que experimentan la activación directa o indirecta de la señalización de Stat1 mediada por el microbiota intestinal comensal.

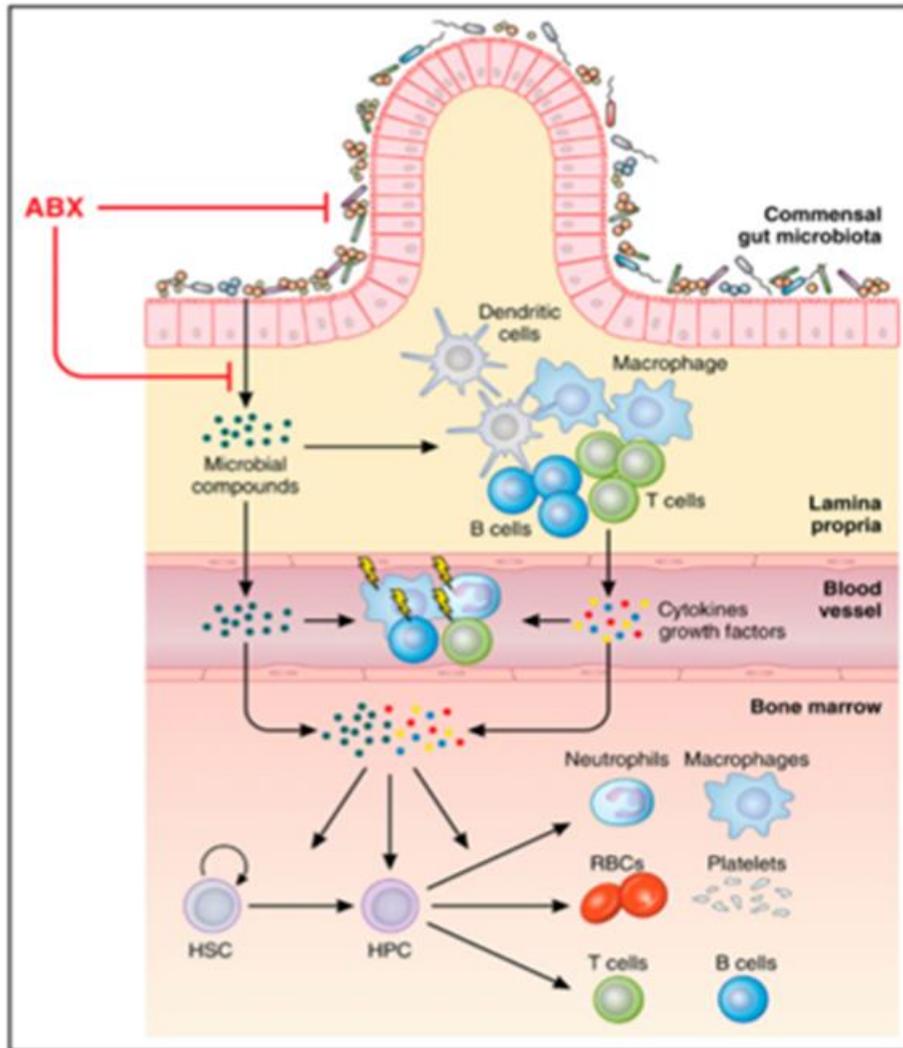


Figura 24 La microbiota intestinal sostiene la hematopoyesis. (Theilgaard-Monch, 2017)

Los compuestos de la microbiota intestinal comensal estimulan linfocitos, macrófagos y células dendríticas en la lámina propia, que, en concierto, producen una serie de estímulos extrínsecos. Juntos, estos estímulos microbianos y celulares mantienen la actividad tónica de las HSC y las HPC, así como los linfocitos, monocitos y neutrófilos.

Por lo tanto, los compuestos microbianos promueven la hematopoyesis en estado estacionario y la vigilancia del sistema inmune innato y adaptativo contra las infecciones bacterianas y virales. El tratamiento con antibióticos de amplio espectro (ABX) puede alterar sustancialmente el equilibrio y la diversidad de la microbiota intestinal comensal, lo que conduce a una hematopoyesis deteriorada y una mayor susceptibilidad a las infecciones.

Debe agregarse que existe una variedad de trabajos que estudian factores que regulan el proceso hematopoyético y que no podrían clasificarse como externos o internos, ya que podrían ser estímulos de diferente naturaleza quienes lo provoquen como es el caso de la inflamación o el estrés, para ejemplificar, tomemos el proceso de envejecimiento, que puede ser acelerado por los dos factores antes mencionados.

Esta clase de estudios se centran en diferentes tipos de hematopoyesis que se desencadenan por estos estímulos, es decir, en el caso de inflamación causada por una infección se refieren a la hematopoyesis de emergencia que monta el sistema inmune y para el caso del envejecimiento acelerado por el estrés se refieren a la hematopoyesis clonal.

Así por ejemplo, el estudio de Busque y col (2018) es una revisión concisa acerca de la hematopoyesis clonal en edad avanzada y su relación con la expansión celular hacia la malignidad, es decir, el desarrollo de distintos cánceres hematológicos, este estudio se complementa de forma bastante certera con el trabajo de Mann y col (2018), que aborda la respuesta inflamatoria tanto en ratones jóvenes como de edad avanzada, encontrando que la respuesta inflamatoria aguda de HSPC de ratón in vitro e in vivo puede alterarse con la edad y además mostraron que los principales subtipos de HSPC responden transcripcionalmente a los estímulos inflamatorios y que el sesgo mieloide inflamatorio dependiente de la edad es intrínseco a los LT-HSC, según los experimentos de trasplante de MO.

En cuanto al sesgo mieloide con la edad se tienen antecedentes sobre este referente, por ejemplo, el trabajo de Pang y cols (2011), donde igualmente se inmunotipificaron poblaciones de HSC de individuos jóvenes y de edad avanzada; igualmente se observó que las HSC envejecidas poseían mayor potencial de diferenciación mieloide que las HSC jóvenes.

Los estudios mencionados anteriormente se centran en una hematopoyesis clonal, y es de destacar que el proceso inflamatorio que abordan es estimulado por pirógenos. De manera semejante, el trabajo de Boettcher y Manz (2017) se enfoca en la respuesta hematopoyética en una infección sistémica y su papel en otras enfermedades inflamatorias. Esta revisión hace un énfasis especial en cómo se logra la detección y cómo se produce el cambio a hematopoyesis de emergencia.

La hematopoyesis en estado estacionario se cambia a hematopoyesis de emergencia inducida por infección después de la detección de patógenos microbianos diseminados sistémicamente (por ejemplo, virus, bacterias, hongos, parásitos). En consecuencia, la detección de patógenos es el primer paso crítico en la cascada de hematopoyesis de emergencia. Sin embargo, los detalles mecanicistas precisos sobre la detección de patógenos durante la hematopoyesis de emergencia han comenzado a revelarse recientemente (Boettcher y Manz, 2017).

En último lugar, uno de los factores que regula el proceso hematopoyético y su caso es similar al envejecimiento, son los periodos de luz y oscuridad. Una amplia gama de organismos vincula su fisiología y comportamiento a relojes circadianos altamente conservados como un medio para regular las funciones biológicas diarias (Chávez y Pietras, 2018).

Diversas funciones como la reparación y el mantenimiento de los tejidos, el metabolismo y la duración y el tiempo de los periodos de actividad y latencia están vinculados a un conjunto de genes de "reloj" cuya expresión varía a lo largo de un día. El control circadiano de estos genes en la mayoría de los vertebrados está ligado a señales visuales claras / oscuras transmitidas desde el ojo al núcleo supraquiasmático (SCN) en el cerebro (Chávez y Pietras, 2018).

La variación circadiana en la proliferación celular de la MO se describió por primera vez en humanos en la década de 1960 (Mauer, 1965).

Posteriormente, estudios con ratones han identificado que el control directo claro-oscuro de las funciones de la MO, incluida la sincronización de la salida de células madre hematopoyéticas (HSC), es regulada por la secreción de norepinefrina que regula el equilibrio entre la expresión de la quimiocina CXCL12 y el factor de transcripción Sp1 (Chávez y Pietras, 2018).

Actualmente, Golan y col (2018) encontraron dos picos diarios de actividad en MO de HSPC que se inician por el inicio de la luz y la oscuridad.

Ambos picos siguen la elevación transitoria de la secreción de noradrenalina y TNF, que aumentan temporalmente los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) de HSPC. La secreción de norepinefrina y TNF inducida por la luz aumenta la diferenciación de HSPC y aumenta la permeabilidad vascular para reponer la sangre. Por el contrario, el TNF inducido por la oscuridad aumenta la secreción de melatonina para impulsar la renovación de HSPC y potencial de LT-HSC a través de la modulación de la superficie CD150 y c-Kit expression, aumentando los macrófagos COX-2 / aSMA +, disminuyendo la permeabilidad vascular y reduciendo en HSPC los niveles de ROS.

Estos hallazgos revelan que las explosiones diarias de norepinefrina, TNF y melatonina inducidas por la luz y la oscuridad dentro de la médula son esenciales para la producción sincronizada de células sanguíneas maduras y la repoblación de la agrupación de HSPC.

Discusión

En los últimos años, la investigación sobre el proceso hematopoyético ha avanzado a un ritmo acelerado gracias en parte a la mejora e implementación de nuevas metodologías moleculares y por otra parte, por el desarrollo de protocolos de investigación que combinan diferentes modelos biológicos con estas técnicas para conseguir resultados enriquecidos y más precisos.

En la primera parte de este trabajo documental se recabó información acerca de los modelos que se utilizan en el estudio de la hematopoyesis. Es de destacar que a pesar de que la era de la biocomputación nos sorprende cada día, el modelaje de sistemas biológicos complejos como lo es el proceso hematopoyético sigue presentando limitaciones.

Algunas de ellas son los parámetros que se deben considerar si se desea modelar computacionalmente la hematopoyesis en “steady state” o la inducida, es decir, aquella después de un trasplante de MO, por ejemplo, o la que se da durante una infección o un trauma como una hemorragia, pues estos varían entre sí. A pesar de esto, los trabajos desarrollados de biomatemáticas han logrado proponer distintas ecuaciones, cada vez más complejas que aquellas a principios de la década de los sesenta para describir la hematopoyesis, estas ahora pueden considerar la quiescencia de las HSC, así como la tasa de mutación durante la transformación maligna de las células en el desarrollo de leucemias.

Además de esto, se han podido encontrar posibles objetivos terapéuticos y conocer a detalle el tiempo de la transformación celular hacia malignidades hematológicas.

También se rescata la información más actual recabada de modelos murinos y en pez cebra, presentando el segundo ciertas ventajas sobre el primero, como el tiempo y espacio, así como en lo referente a ser observable el proceso hematopoyético con el uso de marcaje y microscopía electrónica.

En el segundo apartado de este trabajo se aborda la parte molecular de la hematopoyesis, primeramente, se presentan algunos de los mecanismos moleculares más estudiados relacionados con vías de señalización utilizadas por los TF hematopoyéticos, además se hace hincapié en los procesos epigenéticos y su repercusión sobre dicho proceso.

Desde la década de los noventa se ha acumulado información acerca de los TF hematopoyéticos y sus distintas vías de señalización; actualmente, la epigenética es en donde se centra la mayoría de los estudios recientes, lo que orienta a repensar acerca de la naturaleza de las HSC y sus características únicas; por ejemplo, su heterogeneidad de estas células, que ha sido el blanco de cantidad de investigaciones recientes, llegando a concluir que además de los procesos estocásticos de la misma célula, la misma variabilidad genética y los cambios en las marcas epigenéticas son sólo algunas de las causas de dicha diferencia entre células de la misma población.

Al mismo tiempo, la investigación sobre el proceso de diferenciación visto desde el nicho hematopoyético y escalando hasta la reprogramación celular de las HSC en donde se hace uso de protocolos donde se varía la cantidad y tipo de TF lo que resulta en un interés por robustecer el estudio acerca del nicho hematopoyético.

Por otra parte, para dar a conocer sobre los principales mecanismos epigenéticos de los que actualmente existen pocas revisiones, se reunieron observaciones sobre la metilación y modificaciones de histonas que se ven involucrados en los cambios en la diferenciación celular, así como el análisis sobre distintos tipos de RNA, advirtiendo su rol en el silenciamiento y expresión de genes fundamentales para el proceso hematopoyético normal y anormal.

Llegados a este punto, el panorama del proceso hematopoyético se vuelve más completo y complejo, lo cual nos permite entender mejor los nuevos modelos propuestos sobre él, así como cuestionarlos y encontrar aquel que se adecue mejor al propósito de nuestros estudios.

Por último, se presentan estudios acerca de los factores externos e internos que afectan la hematopoyesis, es aquí donde se complementa y enriquecen los resultados de las investigaciones sobre el nicho hematopoyético, ya que se hace referencia a células o complejos proteicos que forman parte de él, tómesese de ejemplo el caso de los adipocitos y neutrófilos. De la regulación externa del proceso hematopoyético, se mencionan a los estrógenos, serotonina, los ciclos de luz oscuridad y el microbioma bacteriano como algunos de los que hoy en día se comienzan a estudiar.

En cuanto a la regulación de la hematopoyesis por factores externos al propio proceso, como lo son los estrógenos o el microbioma, se tienen pocos antecedentes, pero las observaciones nos permiten entrever que dicha regulación es beneficiosa, pues ayuda al mantenimiento del proceso de hematopoyesis normal, así como en caso de infección.

Queda por enriquecer este creciente cuerpo de literatura científica, así como superar las limitaciones en modelos biológicos y computacionales, así que se espera que esta revisión sea de ayuda, no sólo para sembrar ideas sobre futuras investigaciones sino para acrecentar el interés por este proceso esencial.

Conclusiones

Esta revisión sobre los modelos experimentales y la regulación molecular de la hematopoyesis se realizó mediante la búsqueda, recopilación y organización de publicaciones recientes, y tuvo como fin diseñar un documento accesible para mantener informados a estudiantes y profesionales.

Se describieron los modelos matemáticos y biológicos que se han utilizado recientemente para el estudio de la hematopoyesis. Enfocándose en modelos murino, zebrafish y cultivo celular.

De acuerdo con la literatura revisada, se resaltó la función de los complejos de proteínas y factores transcripcionales más relevantes durante la diferenciación de las células hematopoyéticas. Abarcando además los procesos moleculares de FT, vías de señalización y epigenética de los mismos.

Por último, se mostró la información más reciente sobre los factores externos e internos que intervienen en el microambiente del nicho hematopoyético, lo cual provoca diferentes tipos de regulación en el proceso hematopoyético.

Referencias

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Signaling through Enzyme-Linked Cell-Surface Receptors. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26822/>
- Aluja, A. (2002). Animales de laboratorio y la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999) *Gac Méd Méx* Vol. 138 No. 3. Recuperado de: https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/2002-138-3-295-298.pdf
- Alvarado, L. J., Huntsman, H. D., Cheng, H., Townsley, D. M., Winkler, T., Feng, X., Dunbar, C. E., Young, N. S., & Larochelle, A. (2019). Eltrombopag maintains human hematopoietic stem and progenitor cells under inflammatory conditions mediated by IFN- γ . *Blood*, 133(19), 2043–2055. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-884486>
- Alvarez-Dominguez, J. R., & Lodish, H. F. (2017). Emerging mechanisms of long noncoding RNA function during normal and malignant hematopoiesis. *Blood*, 130(18), 1965–1975. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788695>
- Amireault, P., Hatia, S., Bayard, E., Bernex, F., Collet, C., Callebert, J., Launay, J. M., Hermine, O., Schneider, E., Mallet, J., Dy, M., & Côté, F. (2011). Ineffective erythropoiesis with reduced red blood cell survival in serotonin-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(32), 13141–13146. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103964108>
- Ariel, J. (2020). Hematopoyesis y Eritropoyesis. [Ilustración]. Recuperado de: <https://es.calameo.com/books/005368857037e541a3e8f>
- Balandrán, Juan & Camacho, Rosana. (2016). Ontogenia de los linfocitos B. *Revista Alergia México*. 63. 71. [10.29262/ram.v63i1.141](https://doi.org/10.29262/ram.v63i1.141).
- Beer, P., Eaves, C. (2015). Modeling Normal and Disordered Human Hematopoiesis DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2015.09.002>
- Beeram, M., Amita, P., Rowinsky, E. (2005). Raf: A strategic target for therapeutic development against cancer. *Journal of Clinical Oncology* vol. 23,2, pp. 6771-6790.
- Bertrand, J. Y., Cisson, J. L., Stachura, D. L., & Traver, D. (2010). Notch signaling distinguishes 2 waves of definitive hematopoiesis in the zebrafish embryo. *Blood*, 115(14), 2777–2783. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-244590>

- Beutler, E., Kipps, T., Collier, B., et. al.(2005).Williams Hematología. Marbán
- Bhagavathi, S., & Czader, M. (2010). MicroRNAs in benign and malignant hematopoiesis. Archives of pathology & laboratory medicine, 134(9), 1276–1281. <https://doi.org/10.1043/2009-0178-RS.1>
- Bigildeev A., Petinati N., Drize, N. (2019).[How Methods of Molecular Biology Shape Our Understanding of the Hematopoietic System]. Mol Biol (Mosk). 2019 Sep-Oct;53(5):711-724. doi: 10.1134/S0026898419050021.
- Boettcher, M.G. Manz.(2017).Regulation of inflammation- and infection-driven hematopoiesis Trends Immunol., 38 (2017), pp. 345-357 <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.01.004>
- Bonizzato, A., Gaffo, E., Te Kronnie, G., & Bortoluzzi, S. (2016). CircRNAs in hematopoiesis and hematological malignancies. Blood cancer journal, 6(10), e483. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.81>
- Brach, M., Friedhelm, H.(1991).Hematopoietic Growth Factors : Interactions and Regulation of Production. Acta Haematol. vol. 86, pp. 128,137.
- Brown, G., Ceredig, R., & Tsapogas, P. (2018). The Making of Hematopoiesis: Developmental Ancestry and Environmental Nurture. International journal of molecular sciences, 19(7), 2122. <https://doi.org/10.3390/ijms19072122>
- Busque, Lambert & Buscarlet, Manuel & Mollica, Luigina & Levine, Ross. (2018). Concise Review: Age-Related Clonal Hematopoiesis: Stem Cells Tempting the Devil. STEM CELLS. 36. 10.1002/stem.2845.
- Calvi, L. M., & Link, D. C. (2014). Cellular complexity of the bone marrow hematopoietic stem cell niche. Calcified tissue international, 94(1), 112–124. <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9805-8>
- Carroll, K. J., & North, T. E. (2014). Oceans of opportunity: exploring vertebrate hematopoiesis in zebrafish. Experimental hematology, 42(8), 684–696. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2014.05.002>
- Casanova-Acebes, M., Pitaval, C., Weiss, L. A., Nombela-Arrieta, C., Chèvre, R., A-González, N., Kunisaki, Y., Zhang, D., van Rooijen, N., Silberstein, L. E., Weber, C., Nagasawa, T., Frenette, P. S., Castrillo, A., & Hidalgo, A. (2013). Rhythmic modulation of the hematopoietic niche through neutrophil clearance. Cell, 153(5), 1025–1035. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.040>

- Ceredig, R., Rolink, A. & Brown, G. Models of haematopoiesis: seeing the wood for the trees. *Nat Rev Immunol* 9, 293–300 (2009). <https://doi.org/10.1038/nri2525>
- Chavez, J. S., & Pietras, E. M. (2018). Hematopoietic stem cells rock around the clock: circadian fate control via TNF/ROS signals. *Cell Stem Cell*, 23(4), 459–460. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.09.002>
- Colegio de Postgraduados (COLPOS).(2016).REGLAMENTO PARA EL USO Y CUIDADO DE ANIMALES DESTINADOS A LA INVESTIGACIÓN EN EL COLEGIO DE POSTGRADUADOS.Recuperado de: [https://www.colpos.mx/wb_pdf/Investigacion/REGLAMENTO_USO_CUIDADO_ANIMALES%20DESTINADOS_INVESTIG_CP%20\(1\).pdf](https://www.colpos.mx/wb_pdf/Investigacion/REGLAMENTO_USO_CUIDADO_ANIMALES%20DESTINADOS_INVESTIG_CP%20(1).pdf)
- Concari, Sonia Beatriz. (2001). Las teorías y modelos en la explicación científica: implicancias para la enseñanza de las ciencias. *Ciência & Educação (Bauru)*, 7(1), 85-94. <https://doi.org/10.1590/S1516-73132001000100006>
- Cossío, Itziar, Daniel Lucas, Andrés Hidalgo; Neutrophils as regulators of the hematopoietic niche. *Blood* 2019; 133 (20): 2140–2148. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-844571>
- Crane, G. M., Jeffery, E. & Morrison, S. J. (2017). Adult haematopoietic stem cell niches. *Nature Reviews Immunology*, 17(9): 573 – 590. doi: 10.1038/nri.2017.53
- Cubillos, Marc Antoni. (2017). Pez cebra como modelo en investigación biomédica.
- Cuminetti, V., & Arranz, L. (2019). Bone Marrow Adipocytes: The Enigmatic Components of the Hematopoietic Stem Cell Niche. *Journal of clinical medicine*, 8(5), 707. <https://doi.org/10.3390/jcm8050707>
- Cvejic A. (2016). Mechanisms of fate decision and lineage commitment during haematopoiesis. *Immunology and cell biology*, 94(3), 230–235. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.96>
- de Graaf, C. A., & Metcalf, D. (2011). Thrombopoietin and hematopoietic stem cells. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 10(10), 1582–1589. <https://doi.org/10.4161/cc.10.10.15619>
- Deans, C., & Maggert, K. A. (2015). What do you mean, "epigenetic"?. *Genetics*, 199(4), 887–896. <https://doi.org/10.1534/genetics.114.173492>
- Degirmenci, U., Wang, M., & Hu, J. (2020). Targeting Aberrant RAS/RAF/MEK/ERK Signaling for Cancer Therapy. *Cells*, 9(1), 198. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/cells9010198>

- Domínguez, M., Romero, H., Rodríguez, A. (2015). Células Madre Hematopoyéticas: origen, diferenciación y función. *Rev. Med. UV* vol. 29, 37. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/recis/v5n1/v5n1a7.pdf>
- Doulatov, S., Vo, L. T., Chou, S. S., Kim, P. G., Arora, N., Li, H., Hadland, B. K., Bernstein, I. D., Collins, J. J., Zon, L. I., & Daley, G. Q. (2013). Induction of multipotential hematopoietic progenitors from human pluripotent stem cells via respecification of lineage-restricted precursors. *Cell stem cell*, 13(4), 459–470. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.09.002>
- Dupont, C., Armant, D. R., & Brenner, C. A. (2009). Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Seminars in reproductive medicine*, 27(5), 351–357. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237423>
- Emerson, S. (1995). *The stem cell model of hematopoiesis in hematology: principles and procedures*. Ed. Hoffman. New York
- Espinoza, I., Villareal, C., Juárez, D., et al. (2015). Cáncer de mama con receptores hormonales positivos: tratamiento adyuvante, primera línea en cáncer metastásico y nuevas estrategias (inhibición de mTOR). *Gaceta Mexicana de Oncología* vol. 14, 5, pp. 277, 292. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-S1665920115000899>
- Fazeli, P. K., Horowitz, M. C., MacDougald, O. A., Scheller, E. L., Rodeheffer, M. S., Rosen, C. J., & Klibanski, A. (2013). Marrow fat and bone--new perspectives. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(3), 935–945. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3634>
- Filippi, M. D., & Ghaffari, S. (2019). Mitochondria in the maintenance of hematopoietic stem cells: new perspectives and opportunities. *Blood*, 133(18), 1943–1952. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-808873>
- Fouquet, Guillemette, Tereza Coman, Olivier Hermine, Francine Côté (2018). Serotonin, hematopoiesis and stem cells, *Pharmacological Research*, Volume 140, 2018, Pages 67-74, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.005>.
- Freeman, M. Feedback control of intercellular signalling in development. *Nature* 408, 313–319 (2000). <https://doi.org/10.1038/35042500>
- Frisch, B. J., & Calvi, L. M. (2014). Hematopoietic stem cell cultures and assays. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1130, 315–324. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-989-5_24

- Gargani, Y. (2013). *Lo esencial en Hematología e Inmunología 4ed.* España Elsevier
- Golan K, Kumari A, Kollet O, et al. Daily Onset of Light and Darkness Differentially Controls Hematopoietic Stem Cell Differentiation and Maintenance. *Cell Stem Cell*. 2018;23(4):572-585.e7. doi:10.1016/j.stem.2018.08.002
- Grigoryan, A., Guidi, N., Senger, K., Liehr, T., Soller, K., Marka, G., Vollmer, A., Markaki, Y., Leonhardt, H., Buske, C., Lipka, D. B., Plass, C., Zheng, Y., Mulaw, M. A., Geiger, H., & Florian, M. C. (2018). LaminA/C regulates epigenetic and chromatin architecture changes upon aging of hematopoietic stem cells. *Genome biology*, 19(1), 189. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1557-3>
- Guo, S. S., Li, B. X., Zou, D. B., Yang, S. J., Sheng, L. X., Ouyang, G. F., Mu, Q. T., & Huang, H. (2020). Tip of the iceberg: roles of circRNAs in hematological malignancies. *American journal of cancer research*, 10(2), 367–382.
- Haas, S., Trumpp, A., & Milsom, M. D. (2018). Causes and Consequences of Hematopoietic Stem Cell Heterogeneity. *Cell Stem Cell*, 22(5), 627-638. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.003>
- Hesse, M., & Arenz, C. (2014). MicroRNA maturation and human disease. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1095, 11–25. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-703-7_2
- Hilger D, Masureel M, Kobilka BK. Structure and dynamics of GPCR signaling complexes. *Nat Struct Mol Biol*. 2018 Jan;25(1):4-12. doi: 10.1038/s41594-017-0011-7. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29323277; PMCID: PMC6535338.
- Husquin, L. T., Rotival, M., Fagny, M., Quach, H., Zidane, N., McEwen, L. M., Maclsaac, J. L., Kobor, M. S., Aschard, H., Patin, E., & Quintana-Murci, L. (2018). Exploring the genetic basis of human population differences in DNA methylation and their causal impact on immune gene regulation. *Genome biology*, 19(1), 222. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1601-3>
- Ideker, Trey, Timothy Galitski, Leroy Hood. (2001). A New Approach to Decoding Life: Systems Biology Annual Review of Genomics and Human Genetics 2001 2:1, 343-372 <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.2.1.343>
- Illing, A., Liu, P., Ostermay, S., Schilling, A., de Haan, G., Krust, A., Amling, M., Chambon, P., Schinke, T., & Tuckermann, J. P. (2012). Estradiol increases hematopoietic stem and progenitor cells independent of its actions on bone. *Haematologica*, 97(8), 1131–1135. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.052456>

- Jacobsen, S., & Nerlov, C. (2019). Haematopoiesis in the era of advanced single-cell technologies. *Nature cell biology*, 21(1), 2–8. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0227-8>
- Jäkel, F., Worm, O., Lange, S., & Mertelsmann, R. (2018). A stochastic model of myeloid cell lineages in hematopoiesis and pathway mutations in acute myeloid leukemia. *PloS one*, 13(10), e0204393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204393>
- Jing, Lili & Zon, Leonard. (2011). Zebrafish as a model for normal and malignant hematopoiesis. *Disease models & mechanisms*. 4. 433-8. 10.1242/dmm.006791.
- Josefsdottir, K. S., Baldrige, M. T., Kadmon, C. S., & King, K. Y. (2017). Antibiotics impair murine hematopoiesis by depleting the intestinal microbiota. *Blood*, 129(6), 729–739. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-708594>
- Jurecic, R. (2019). Chapter 10 Hematopoietic Stem Cell Heterogeneity. En Birbrair A. (Ed.), *Stem Cells Heterogeneity in Different Organs* (pp. 195-211). New York, Estados Unidos. © Springer Nature Switzerland AG
- Kao YR, Chen J, Narayanagari SR, et al. Thrombopoietin receptor-independent stimulation of hematopoietic stem cells by eltrombopag. *Sci Transl Med*. 2018;10(458):eaas9563.
- Kaushansky, K., Lichtman, M., Prchal, J., Levi, M., Press, O., Burns, L. & Caligiuri, M. (2016). *Williams Hematology*. USA: McGraw Hill.
- Krause, B. J., Castro-Rodríguez, J. A., Uauy, R., & Casanello, P. (2016). Conceptos generales de epigenética: proyecciones en pediatría [General concepts of epigenetics: Projections in paediatrics]. *Revista chilena de pediatría*, 87(1), 4–10. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.12.002>
- Krause, Diane S. IFN- γ binds TPO to inhibit hematopoiesis. *Blood* 2019; 133 (19): 2004–2005. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-03-900977>
- Langa, Radek C. Skoda, Jürg Schwaller, Simón Méndez-Ferrer. (2014). Estrogen Signaling Selectively Induces Apoptosis of Hematopoietic Progenitors and Myeloid Neoplasms without Harming Steady-State Hematopoiesis *Cell Stem Cell*, Volume 15, Issue 6, 791 - 804 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.11.002>
- Langstein, J., Milsom, M. D., & Lipka, D. B. (2018). Impact of DNA methylation programming on normal and pre-leukemic hematopoiesis. *Seminars in cancer biology*, 51, 89–100. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.09.008>

- Laurenti, E., Göttgens, B. From haematopoietic stem cells to complex differentiation landscapes. *Nature* 553, 418–426 (2018). <https://doi.org/10.1038/nature25022>
- Lewandowski, J. P., Lee, J. C., Hwang, T., Sunwoo, H., Goldstein, J. M., Groff, A. F., Chang, N. P., Mallard, W., Williams, A., Henao-Mejia, J., Flavell, R. A., Lee, J. T., Gerhardinger, C., Wagers, A. J., & Rinn, J. L. (2019). The Firre locus produces a trans-acting RNA molecule that functions in hematopoiesis. *Nature communications*, 10(1), 5137. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12970-4>
- Li, C., Evans, T., & Goll, M. G. (2016). Epigenetic regulation of hematopoietic stem cell development. *Methods in cell biology*, 135, 431–448. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2016.01.010>
- Lozada, J., Palmeros, B., Ramírez, M., et al. (2012). El pez cebra: una especie modelo REVISTA DE DIVULGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD VERACRUZANA. Recuperado de: <https://www.uv.mx/cienciahombre/revistae/vol25num1/articulos/pez/>
- Machado-Neto, J. A., Fenerich, B. A., Rodrigues Alves, A., Fernandes, J. C., Scopim-Ribeiro, R., Coelho-Silva, J. L., & Traina, F. (2018). Insulin Substrate Receptor (IRS) proteins in normal and malignant hematopoiesis. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 73(suppl 1), e566s. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e566s>
- Maldonado, E. (2003). EXPERIMENTACIÓN EN EL PEZ-CEBRA, UN MODELO DE BIOLOGÍA DEL DESARROLLO. Recuperado de: http://www.ciclidos-mexico.com/articulos/Mensaje_Bioq03v27p147_Maldonado.pdf
- Manesso, E., Teles, J. (2012). Dynamical modelling of haematopoiesis: an integrated view over the system in homeostasis and under perturbation. *J. R. Soc. Interface*. 1020120817 <http://doi.org/10.1098/rsif.2012.0817>
- Mann, M., Mehta, A., de Boer, C. G., Kowalczyk, M. S., Lee, K., Haldeman, P., Rogel, N., Knecht, A. R., Farouq, D., Regev, A., & Baltimore, D. (2018). Heterogeneous Responses of Hematopoietic Stem Cells to Inflammatory Stimuli Are Altered with Age. *Cell reports*, 25(11), 2992–3005.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.056>
- Marsán Suárez, Vianed, del Valle Pérez, Lázaro O, & Macías Abraham, Consuelo. (2013). Aspectos actuales de la organogénesis. Función e involución del timo. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 29(4), 349-

358.http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000400005&lng=en&tlng=.

Mastelaro de Rezende, M., Zenker Justo, G., Julian Paredes-Gamero, E., & Gosens, R. (2020). Wnt-5A/B Signaling in Hematopoiesis throughout Life. *Cells*, 9(8), 1801. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/cells9081801>

Mattiucci, D, Maurizi, G, Izzi, V, et al. Bone marrow adipocytes support hematopoietic stem cell survival. *J Cell Physiol*. 2018; 233: 1500– 1511. <https://doi.org/10.1002/jcp.26037>

Mayani, H., Flores, E., Pelayo, R., et.al.(2007). Hematopoyesis. *Cancerología* vol. 2, pp. 95-107. Recuperado de: <http://incanmexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1193426538.pdf>

Mcknzie, S.B. (2000).Hematología clínica 2ed. México El Manual Moderno

Mei, M., Wang, Y., Li, Z., & Zhang, M. (2019). Role of circular RNA in hematological malignancies. *Oncology letters*, 18(5), 4385–4392. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10836>

Memorang Inc (2019). GS HE 26 & 27 Blood and Hematopoiesis. Leucocitos. [Ilustración].Recuperado de: <https://www.memorangapp.com/flashcards/63679/GS+HE+26+%26+27+Blood+and+Hematopoiesis>

Moini, J. (2013). Phlebotomy: Principles and practice. USA: Jones & Bartlett Learning.

Morlando, M., Ballarino, M., & Fatica, A. (2015). Long Non-Coding RNAs: New Players in Hematopoiesis and Leukemia. *Frontiers in medicine*, 2, 23. <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00023>

Nature.(2014).knockout mouse. Recuperado de: <https://www.nature.com/scitable/definition/knockout-mouse-284/>

Naveiras, O., Nardi, V., Wenzel, P. *et al*. Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment. *Nature* 460, 259–263 (2009). <https://doi.org/10.1038/nature08099>

Negrete, J. (20016).Tejido hematopoyético Tejido linfoide. Barranquilla, Colombia. Recuperado de:<https://www.slideshare.net/juannegrete3/tejidos-hematopoyetico-mieloide-linfoide-y-sanguineo>

- Nicolet, B. P., Engels, S., Aglialoro, F., van den Akker, E., von Lindern, M., & Wolkers, M. C. (2018). Circular RNA expression in human hematopoietic cells is widespread and cell-type specific. *Nucleic acids research*, 46(16), 8168–8180. <https://doi.org/10.1093/nar/gky721>
- Nobili, L., Lionetti, M., & Neri, A. (2016). Long non-coding RNAs in normal and malignant hematopoiesis. *Oncotarget*, 7(31), 50666–50681. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9308>
- Ocaña, C. (2015). Identificación de nuevos mecanismos patogénicos de la inflamación renal por inhibidores de calcineurina. (Tesis Doctoral). UAM Madrid, España. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/300631286_Identificacion_de_nuevos_mecanismos_patogenicos_de_la_inflamacion_renal_por_inhibidores_de_calcineurina_Spanish
- Orkin, S. H., & Zon, L. I. (2008). Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*, 132(4), 631–644. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.025>
- Osato, Motomi & Ito, Yoshiaki. (2005). Increased dosage of the RUNX1/AML1 gene: a third mode of RUNX leukemia?. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*. 15. 217-28. 10.1615/CritRevEukarGeneExpr.v15.i3.40. https://www.researchgate.net/publication/7381748_Increased_dosage_of_the_RUNX1AML1_gene_a_third_mode_of_RUNX_leukemia
- Páez, L. (2004). Actualización de las hipoplasias medulares. (Tesis). UNAM FES Cuautitlán, México.
- Pang, W. W., Price, E. A., Sahoo, D., Beerman, I., Maloney, W. J., Rossi, D. J., Schrier, S. L., & Weissman, I. L. (2011). Human bone marrow hematopoietic stem cells are increased in frequency and myeloid-biased with age. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(50), 20012–20017. <https://doi.org/10.1073/pnas.1116110108>
- Pérez, A. (2008). Hematopoyesis, Presentación en tercera dimensión. (Tesina). UNAM FES Iztacala, México.
- Pimentel, G., Murcia, B. (2017). Revisión: Células madre, una nueva alternativa médica Stem cells, a new medical alternative. *Perinatología y Reproducción Humana* Volume 31, Issue 1, Pages 28-33. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533717300560>
- Pujo-Menjouet, L. (2016). Blood Cell Dynamics: Half of a Century of Modelling. DOI:10.1051/mmnp/201611106

- Raghuwanshi, S., Dahariya, S., Kandi, R., Gutti, U., Undi, R. B., Sharma, D. S., Sahu, I., Kovuru, N., Yarla, N. S., Saladi, R., & Gutti, R. K. (2018). Epigenetic Mechanisms: Role in Hematopoietic Stem Cell Lineage Commitment and Differentiation. *Current drug targets*, 19(14), 1683–1695. <https://doi.org/10.2174/1389450118666171122141821>
- Rankin, E. B., Narla, A., Park, J. K., Lin, S., & Sakamoto, K. M. (2015). Biology of the bone marrow microenvironment and myelodysplastic syndromes. *Molecular genetics and metabolism*, 116(1-2), 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.07.004>
- Reina, C. Roa, A., Ramírez, S. (2007). Células madre hematopoyéticas, generalidades y vías implicadas en sus mecanismos de auto-renovación. *Rev Cienc. Salud* vol. 5,1, pp. 67-89. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/recis/v5n1/v5n1a7.pdf>
- Rialnat, A., Lawai, B., Calvi, L. (2011). The Niche as a target for Hematopoietic Manipulation and Regeneration *TISSUE ENGINEERING* vol. 7,6, pp. 415-422. Recuperado de : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21902610>
- Ribeiro-Filho, A. C., Levy, D., Ruiz, J., Mantovani, M., & Bydlowski, S. P. (2019). Traditional and Advanced Cell Cultures in Hematopoietic Stem Cell Studies. *Cells*, 8(12), 1628. <https://doi.org/10.3390/cells8121628>
- Richmond, A., & Su, Y. (2008). Mouse xenograft models vs GEM models for human cancer therapeutics. *Disease models & mechanisms*, 1(2-3), 78–82. <https://doi.org/10.1242/dmm.000976>
- Rodak, B, Carr, J. (2014). *Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas* 4ed. Buenos Aires, Argentina Médica Panamericana
- Rodak, B. (2002). *Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas* Buenos Aires, Argentina Médica Panamericana
- Ruíz de Chávez, M. (2015). La Comisión Nacional de Bioética y el caso de la investigación con animales *Gaceta CONBIOETICA*. Recuperado de: http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/interior/gaceta_conbioetica/numero_16/Gaceta_16.pdf
- Sainz de Aja, J., Menchero, S., Rollan, I., Barral, A., Tiana, M., Jawaid, W., Cossio, I., Alvarez, A., Carreño-Tarragona, G., Badia-Careaga, C., Nichols, J., Göttgens, B., Isern, J., & Manzanares, M. (2019). The pluripotency factor NANOG controls primitive hematopoiesis and directly regulates Tal1. *The EMBO journal*, 38(7), e99122. <https://doi.org/10.15252/embj.201899122>

- Saldívar-Santoyo, H. Jannet, Flores-Guzmán, Patricia, Mayani, Héctor, & Flores Figueroa, Eugenia. (2013). El nicho de las células troncales: los secretos de su "código postal". *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 56(3), 47-59. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000700009&lng=es&tlng=es.
- Salmen, S., Silva, N., Bahsas, Z., et. al. (2013). Células progenitoras y compartimentos especializados de residencia *Avances de Biomedicina* vol. 2, pp. 26-38. Recuperado de: <https://biblat.unam.mx/hevila/Avancesenbiomedicina/2013/vol2/supl1/2.pdf>
- Salomé, M., Hopcroft, L., & Keeshan, K. (2018). Inverse and correlative relationships between TRIBBL5 genes indicate non-redundant functions during normal and malignant hemopoiesis. *Experimental hematology*, 66, 63–78.e13. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2018.07.005>
- Sánchez-Aguilera, Abel ,Lorena Arranz, Daniel Martín-Pérez,Andrés García-García,Vaia Stavropoulou,Lucia Kubovcakova,Joan Isern,Sandra Martín-Salamanca,Xavier
- Sharma, S., & Gurudutta, G. (2016). Epigenetic Regulation of Hematopoietic Stem Cells. *International journal of stem cells*, 9(1), 36–43. <https://doi.org/10.15283/ijsc.2016.9.1.36>
- Shinton, K. (2008). *Desk Reference for hematology* 2ed. USA CRC Press
- Sibon D, Coman T, Rossignol J, Lamarque M, Kosmider O, Bayard E, et al. (2019).Enhanced renewal of erythroid progenitors in myelodysplastic anemia by peripheral serotonin. *Cell Rep.* (2019) 26:3246–56.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.02.071
- Smith, J. N., & Calvi, L. M. (2013). Concise review: Current concepts in bone marrow microenvironmental regulation of hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 31(6), 1044–1050. <https://doi.org/10.1002/stem.1370>
- Staerk, J., & Constantinescu, S. N. (2012). The JAK-STAT pathway and hematopoietic stem cells from the JAK2 V617F perspective. *JAK-STAT*, 1(3), 184–190. <https://doi.org/10.4161/jkst.22071>
- Stainier, D., Raz, E., Lawson, N. D., Ekker, S. C., Burdine, R. D., Eisen, J. S., Ingham, P. W., Schulte-Merker, S., Yelon, D., Weinstein, B. M., Mullins, M. C., Wilson, S. W., Ramakrishnan, L., Amacher, S. L., Neuhauss, S., Meng, A., Mochizuki, N., Panula, P., & Moens, C. B. (2017). Guidelines for morpholino use in zebrafish. *PLoS genetics*, 13(10), e1007000. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007000>

- Sugimura, R., Jha, D. K., Han, A., Soria-Valles, C., da Rocha, E. L., Lu, Y. F., Goettel, J. A., Serrao, E., Rowe, R. G., Malleshaiah, M., Wong, I., Sousa, P., Zhu, T. N., Ditadi, A., Keller, G., Engelman, A. N., Snapper, S. B., Doulatov, S., & Daley, G. Q. (2017). Haematopoietic stem and progenitor cells from human pluripotent stem cells. *Nature*, 545(7655), 432–438. <https://doi.org/10.1038/nature22370>
- Tamiolakis, D., Venizelos, I., Nikolaidou, S., & Jivanakis, T.. (2007). Normal development of fetal hepatic haematopoiesis during the second trimester of gestation is upregulated by fibronectin expression in the stromal cells of the portal triads. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 99(10), 576-580 http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082007001000003&lng=es&tlng=en.
- The Israel Cancer Association (1997). Granulopoyesis.[Ilustración].Recuperado de: <https://www.tau.ac.il/~inter05/>
- Theilgaard-Mönch, Kim Gut.(2019).Microbiota sustains hematopoiesis. *Blood* 2017; 129 (6): 662–663. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-12-754481>
- Valdespino, V., Valdespino-Castillo, P., Valdespino-Castillo, E. (2015). Interacción de las vías de señalización intracelulares participantes en la proliferación celular: potencial blanco de intervencionismo terapéutico *Cirugía y Cirujanos* vol. 82, 2, pp. 165-174. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000974111500016X>
- van Pel , M., Fibbe, W.E. and Schepers, K. (2016), The human and murine hematopoietic stem cell niches: are they comparable?. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1370: 55-64. doi:10.1111/nyas.12994
- Vargas-Vargas, Rafael Antonio. (2017). Pez cebrá (Danio rerio) y anestesia. Un modelo animal alternativo para realizar investigación biomédica básica. *Anestesia en México*, 29(Supl. 1), 86-96. Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712017000400086&lng=es&tlng=es.
- Verma,Divij , Rahul Kumar, Raquel S. Pereira, Christina Karantanou, Costanza Zanetti, Valentina R. Minciacchi, Keertik Fulzele, Kathrin Kunz, Soraya Hoelper, Sara Zia-Chahabi, Marie-Joëlle Jabagi, Joseph Emmerich, Rosemary Dray-Spira, Franziska Kuhlee, Karl Hackmann, Evelin Schroeck, Philip Wenzel, Stefan Müller, Natalie Filmann, Michaela Fontenay, Paola Divieti Pajevic, Daniela S. Krause; Vitamin K antagonism impairs the bone marrow microenvironment and hematopoiesis. *Blood* 2019; 134 (3): 227–238. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2018874214>

- Weiss, C. N., & Ito, K. (2017). A Macro View of MicroRNAs: The Discovery of MicroRNAs and Their Role in Hematopoiesis and Hematologic Disease. *International review of cell and molecular biology*, 334, 99–175. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2017.03.007>
- Wichard, Zakary & Sarkar, Casim & Kimmel, Marek & Corey, Seth. (2010). Hematopoiesis and its disorders: A systems biology approach. *Blood*. 115. 2339-47. [10.1182/blood-2009-08-215798](https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-215798).
- Wu, Z., Gao, S., Zhao, X., Chen, J., Keyvanfar, K., Feng, X., Kajigaya, S., & Young, N. S. (2019). Long noncoding RNAs of single hematopoietic stem and progenitor cells in healthy and dysplastic human bone marrow. *Haematologica*, 104(5), 894–906. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.208926>
- Xu, J., Wang, Y., Guttorp, P., & Abkowitz, J. L. (2018). Visualizing hematopoiesis as a stochastic process. *Blood advances*, 2(20), 2637–2645. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018023705>
- Yan, H., Baldrige, M. T., & King, K. Y. (2018). Hematopoiesis and the bacterial microbiome. *Blood*, 132(6), 559–564. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-832519>
- Yang, X., Wong, M., & Ng, R. K. (2019). Aberrant DNA Methylation in Acute Myeloid Leukemia and Its Clinical Implications. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4576. <https://doi.org/10.3390/ijms20184576>
- Zhang, D., Chen, G., Manwani, D., Mortha, A., Xu, C., Faith, J. J., Burk, R. D., Kunisaki, Y., Jang, J. E., Scheiermann, C., Merad, M., & Frenette, P. S. (2015). Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. *Nature*, 525(7570), 528–532. <https://doi.org/10.1038/nature15367>
- Zhang, H., Menzies, K. J., & Auwerx, J. (2018). The role of mitochondria in stem cell fate and aging. *Development (Cambridge, England)*, 145(8), dev143420. <https://doi.org/10.1242/dev.143420>
- Zhao, W., Breese, E., Bowers, A., Hoggatt, J., Pelus, L. M., Broxmeyer, H. E., Goebel, M., & Harrington, M. A. (2013). SIMPL enhancement of tumor necrosis factor- α dependent p65-MED1 complex formation is required for mammalian hematopoietic stem and progenitor cell function. *PLoS one*, 8(4), e61123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061123>
- Zhou, B. O., Yu, H., Yue, R., Zhao, Z., Rios, J. J., Naveiras, O., & Morrison, S. J. (2017). Bone marrow adipocytes promote the regeneration of stem cells and haematopoiesis by secreting SCF. *Nature cell biology*, 19(8), 891–903. <https://doi.org/10.1038/ncb3570>

Zhu, J., Emerson, S. Hematopoietic cytokines, transcription factors and lineage commitment. *Oncogene* 21, 3295–3313 (2002). <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205318>

Zizioli D., Mione, M., Varinelli, M. et. Al. (2019). Zebrafish disease models in hematology: Highlights on biological and translational impact. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* . doi: 10.1016/j.bbadis.2018.12.015. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443918305015?via%3Dihub>

Glosario

- **Biología molecular:** es una rama de la biología que tiene como objetivo el estudio de los procesos que se desarrollan en los seres vivos desde un punto de vista molecular. En su sentido moderno, la biología molecular pretende explicar los fenómenos de la vida a partir de sus propiedades macromoleculares; específicamente, su objeto de estudio son las proteínas y el ADN
- **Biomatemática:** conocida también como matemática biológica, es una rama de la ciencia encargada de modelar los procesos biológicos mediante técnicas propias de las matemáticas. Se podría decir que la biomatemática es el soporte teórico en el que se apoya la bioinformática para realizar sus tareas, ya sea el secuenciamiento del genoma o más directamente las simulaciones de sistemas biológicos (para la cual la matemática ha contribuido en gran medida).
- **Diferenciación celular:** proceso mediante el cual una célula adquiere una característica o una función más madura o especializada que la original
- **Epigenoma:** está formado por compuestos químicos y proteínas que se unen al ADN y dirigen acciones tales como la activación o desactivación de genes y el control de la producción de proteínas en células específicas.
- **Fenocopiar:** variación en el fenotipo no hereditaria (generalmente referido a un único rasgo) que es causado por condiciones ambientales. Imita a un fenotipo producido por un genotipo específico. No es un tipo de mutación, ya que no es hereditaria.
- **Genética molecular:** es el campo que estudia la estructura y la función de los genes a nivel molecular; emplea los métodos de la genética y la biología

molecular. Se denomina de esta forma para diferenciarla de otras ramas de la genética como la genética ecológica y la genética de poblaciones.

- **Inmunofenotipo:** características antigénicas de una población de células
- **Inmunotipificación:** método que utiliza la reacción de anticuerpos marcados con fluorocromos, dirigidos contra antígenos celulares para determinar un tipo específico de célula en una muestra de sangre periférica, MO o ganglios linfáticos. Los anticuerpos pueden ser identificados por su fluorocromo, con los equipos de laboratorio que se usan para la prueba.
- **Mitofagia:** es el mecanismo por el cual las mitocondrias alteradas se envuelven en autofagosomas para luego ser degradados en lisosomas, como una forma de control. Por otro lado, la mitofagia masiva puede conducir a la eliminación fisiológica de las mitocondrias en los eritrocitos durante su formación, así como en los espermatozoides después de la fertilización o la adaptación fisiológica a la hipoxia.
- **Morfógeno:** se aplica a una molécula de naturaleza orgánica que es producida y secretada por un grupo de células embrionarias y que puede difundir y actuar a distancia sobre otras células o tejidos. El morfógeno se une a un receptor de membrana, citoplasmático o nuclear de un grupo de células gatillando en ellas una respuesta celular dependiente de la concentración del morfógeno.
- **Proliferación celular:** reproducción de células similares.
- **Quiescencia:** es un estado en el que las células no se dividen, sino que conservan la capacidad de reingresar al ciclo celular y reanudar la proliferación en respuesta a ciertos estímulos.
- **Senescencia:** es la detención de la proliferación celular, desencadenada por diversos factores, incluido el estrés oncogénico y otros tipos de estrés celular.
- **Stem cells:** son células madre con el potencial de convertirse en muchos tipos diferentes de células en el cuerpo. Sirven como un sistema de reparación para el cuerpo. Hay dos tipos principales de células madre: embrionarias y adultas.
- **Transcriptoma:** es el conjunto de todas las moléculas de ARN presentes en una célula o grupo de células en un momento determinado.

- **Transgen:** dícese del gen de un organismo que ha sido incorporado en el genoma de otro organismo. A menudo, se refiere a un gen que ha sido introducido en un organismo multicelular.

- **Warfarina:** es una molécula que impide la formación en el hígado de los factores activos de la coagulación II, VII, IX y X mediante la inhibición de la gamma carboxilación de las proteínas precursoras mediada por la vitamina K.

- **SBML:** el lenguaje de marcado de biología de sistemas (SBML) es un formato de archivo para representar modelos computacionales en una forma declarativa que los diferentes sistemas de software pueden intercambiar. SBML está orientado a describir procesos biológicos del tipo común en la investigación sobre una serie de temas, que incluyen vías metabólicas, vías de señalización celular y muchos otros.

- **COPASI:** (COmplex PAthway SImulator) (Simulador de vías complejas) es una aplicación de software de código abierto para crear y resolver modelos matemáticos de procesos biológicos como redes metabólicas, vías de señalización celular, redes reguladoras, enfermedades infecciosas y muchas otras.

- **Simmune Simmune:** es un conjunto de herramientas de software que guía al usuario a través de las múltiples escalas jerárquicas del comportamiento celular, facilitando la generación de modelos integrales. Fue creado originalmente para simular fenómenos inmunológicos, de ahí su nombre, Simmune, pero es aplicable a una clase muy amplia de modelos biológicos celulares.

- **MetaCore:** es un paquete de software integrado para el análisis funcional de datos experimentales. Se basa en una base de datos curada de interacciones proteína-proteína humana, proteína-ADN, TF, señalización y rutas metabólicas, enfermedades y toxicidad, y los efectos de las moléculas bioactivas.

- **Cytoscape:** es un proyecto de software de código abierto para integrar redes de interacción biomolecular con datos de expresión de alto rendimiento y otros estados moleculares en un marco conceptual unificado. Aunque aplicable a cualquier sistema de componentes e interacciones moleculares, Cytoscape es más poderoso cuando se usa junto con grandes bases de datos de proteínas-proteínas, proteínas-

ADN e interacciones genéticas que están cada vez más disponibles para humanos y organismos modelo.

- **NANOG:** regulador de la transcripción involucrado en la masa celular interna y la proliferación y autorrenovación de las células madre embrionarias (ES). Impone la pluripotencia en las células ES y evita su diferenciación hacia los linajes extraembrionarios de endodermo y trofotodermo.