



ESTRUCTURA MÉDULA ÓSEA

La médula ósea hematopoyética se encuentra localizada en la cavidad medular de los huesos largos, está formada por tres componentes celulares con orígenes diferentes: el hematopoyético, el mesenquimal y el endotelial.

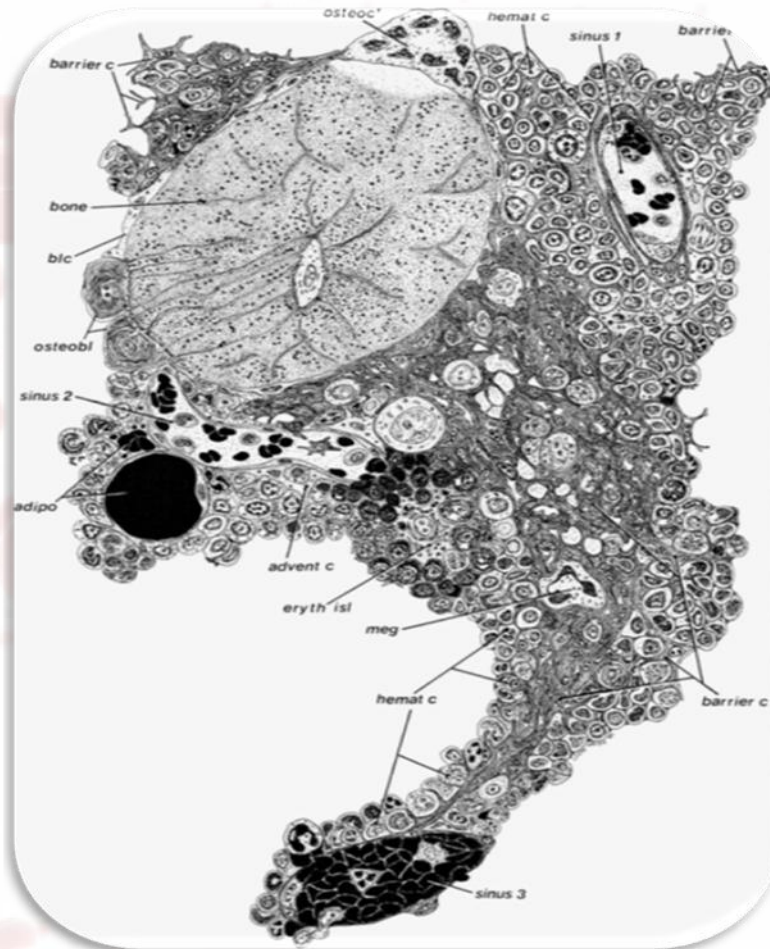


Figura 1. Tomado de: Gregory S. Travlos. Normal Structure, Function, and Histology of the Bone Marrow. *Toxicologic Pathology* 2006; 34:548-565

Desde el quinto mes de vida intrauterina la médula ósea es el lugar en donde se realizan los procesos de hematopoyesis. En el adulto se realiza en especial en los huesos largos y planos que poseen tejido óseo esponjoso, el cual está conformado por trabéculas óseas que dan origen a la cavidad medular donde se diferencian y maduran las células sanguíneas. Los principales huesos fuente de médula ósea son el esternón, la clavícula, la pelvis, el cráneo, las vértebras y las costillas.

Dependiendo el componente celular están descritas dos tipos de médula ósea; la médula ósea amarilla y la médula ósea roja. La amarilla está conformada por células de grasa o adipocitos, cumple con la función de ser reserva energética y de servir como

barrera física para que no se expanda la hematopoyesis. A mayor edad del individuo mayor es la proporción de médula ósea amarilla, un adulto normal tendrá un 50% de médula ósea amarilla mientras que en un anciano puede llegar hasta al 80%. Por su



parte la médula ósea roja, está conformada por las células progenitoras, precursoras y maduras de la sangre.

Desde el punto de vista estructural, la médula ósea está compuesta por el estroma mieloide y el parénquima mieloide. El estroma está constituido por todas aquellas estructuras que le dan sostén o apoyo al parénquima, está compuesto por una red de arterias y capilares sinusoidales, un componente celular y una matriz extracelular.

Respecto al componente vascular, está formado por la arteria nutricia que se ramifica en arterias medulares y corticales. La sangre que ingresa a la médula lo hace a través de las arterias nutricias que entran a la diáfisis del hueso a través de los agujeros nutricios. Estas arterias dan origen a la arteria longitudinal central desde la cual se generan pequeños vasos que irrigan tanto la médula como el hueso cortical. Las ramas medulares en unión con las arterias del periostio forman una red de vasos capilares dando lugar a los sinusoides vasculares. Estos sinusoides pueden medir un diámetro de 50 y hasta 90 nm, están revestidos de células endoteliales, una lámina basal y una capa externa de células reticulares, estas células están dispuestas de forma discontinua de tal forma que facilita la salida de las células hemáticas hacia a la periferia una vez han cumplido su ciclo de maduración. Los sinusoides drenan en una vena longitudinal central, que a su vez drena hacia venas que salen del hueso por el conducto nutricional.^{1,2} (Figura 2)

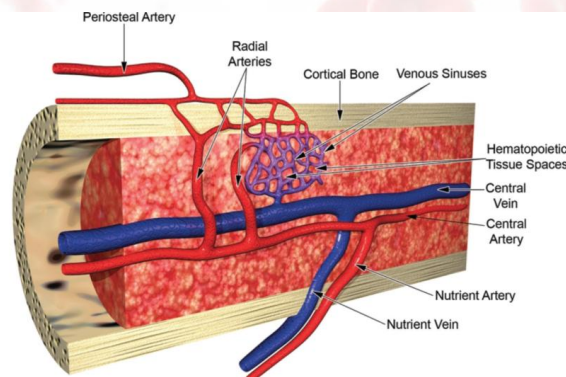


Figura 2. Tomado de: Gregory S. Travlos. Normal Structure, Function, and Histology of the Bone Marrow. *Toxicologic Pathology* 2006; 34:548-565

La matriz extracelular está compuesta de fibras reticulares, una gran variedad de moléculas de adhesión como la adiponectina, colágena, fibronectina, hemonectina, laminina, proteoglicanos, tanascina-C, trombospondina y vitronectina.³

¹ Iván Palomino G, Jaime Pereira G, Julia Palma B. Hematología: Fisiología y Diagnóstico. Editorial Universidad de Talca. 2005.

² Gregory S. Normal Structure, Function, and Histology of the Bone Marrow. *Toxicologic Pathology* 2006; 34:548-565

³ Gattazzo F, Urciuolo A, Bonaldo P. Extracellular matrix: A dynamic microenvironment for stem cell niche. *Biochimica et Biophysica Acta* 2014; 1840:2506-2519



Por acción directa o indirecta, la matriz extracelular además de comportarse como soporte, ayuda a regular el comportamiento celular. Las señales producidas por la angiopoyetina, trombopoyetina y el factor derivado del estroma (FDS-1) ayudan a mantener las células en quiescencia.⁴ El colágeno VI se comporta como un sustrato citoadherente fuerte para varios tipos de células hematopoyéticas.⁵ Se ha demostrado que la tenascina-C es necesaria para la regeneración hematopoyética ya que promueve la proliferación in vivo e in vitro de células madre y progenitoras hematopoyéticas.⁶

Al observar la figura 3 se aclara el término estroma o cama que constituye el soporte donde se realiza el proceso hematopoyético. La foto fue tomada de un trabajo realizado en 2010 por Takaku y colaboradores,⁷ las fotos fueron tomadas utilizando microscopia confocal, utilizaron médulas de ratón que previamente procesaron con diferentes tipos de anticuerpos monoclonales marcados con fluorocromos. En verde se observa la matriz extracelular y la forma de andamio o estructura o fase sólida que se propicia con la interacción de sus diferentes componentes.

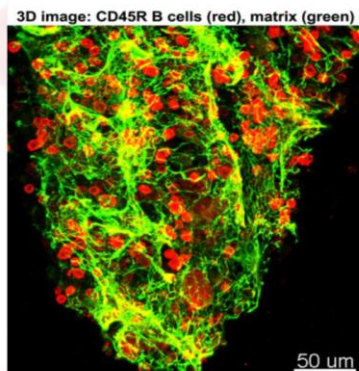


Figura 3. Tomado de: Takaku T, Malide D, Chen J, Calado R, Kajigaya S and Young N. 3-DIMENSIONAL IMAGING OF BONE MARROW. BLOOD 2010; 116(15) e41-58

En la figura 4 se observa la magnitud y el tipo de relación que se establece entre el componente extracelular, en este caso específicamente el colágeno tipo IV con el hueso y las células nucleadas CD45+.

⁴ Yoshihara H, Arai F, Hosokawa K, Hagiwara T, Takubo K, Nakamura Y, Gomei Y, Iwasaki H, Matsuoka S, Miyamoto K, Miyazaki H, Takahashi T, Suda T. Thrombopoietin/MPL signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence and interaction with the osteoblastic niche. *Cell Stem Cell* 2007; 1:685–697.

⁵ Klein G, Muller C, Tillet E, Collagen type VI in the human bone marrow microenvironment: a strong cytoadhesive component. *Blood* 1995; 86: 1740–1748.

⁶ Nakamura-Ishizu A, Okuno Y, Omatsu Y, Okabe K, Morimoto J, Uede T, Nagasawa T, Suda T, Kubota Y. Extracellular matrix protein tenascin-C is required in the bone marrow microenvironment primed for hematopoietic regeneration. *Blood* 2012; 119:5429–5437.

⁷ Takaku T, Malide D, Chen J, Calado R, Kajigaya S and Young N. 3-dimensional imaging of bone marrow. *Blood* 2010; 116(15) e41-58

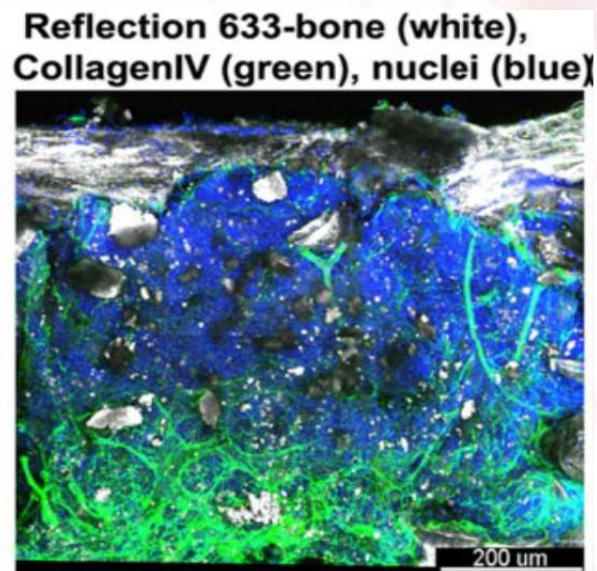


Figura 4. Tomado de: Takaku T et al. 3-DIMENSIONAL IMAGING OF BONE MARROW. BLOOD 2010.

El componente celular del estroma medular está compuesto por células osteogénicas osteoblastos y osteoclastos, células endoteliales, estromales, reticulares, fibroblastos, macrófagos y linfocitos. En el componente celular se pueden diferenciar células de origen hematopoyético como los macrófagos y los linfocitos originadas a partir de la célula madre hematopoyética (CMH) y células originadas a partir de la célula madre mesenquimal (CMM) o componente mesenquimal del estroma que son el resto de las células mencionadas. Las células del estroma tienen efectos reguladores positivos y negativos sobre la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas.

Los macrófagos estromales tienen varias funciones como la secreción de citoquinas como el FEC-GM y FEC-G, IL1, IL3, IL6 IL8 y el TNF•• las cuales intervienen en el mantenimiento de la CMH.⁸ Adicionalmente participa en interacciones célula-célula, una de las más conocidas es su participación en la formación del islote eritroblástico o nicho eritroblástico, en esta relación se le conoce como "célula nodriza" por su capacidad para almacenar todos los nutrientes que necesitan los progenitores eritroides en su proceso de maduración hacia eritrocitos.

⁸ Winkler I, Sims N, Pettit A, Barbier V, Nowlan B, Helwani F. Bone marrow macrophages maintain hematopoietic stem cell (HSC) niches and their depletion mobilizes HSCs. *Blood* 2010 116: 4815-4828



Los linfocitos conforman cerca del 30% del componente celular hematopoyético de la médula. Tienen un papel fundamental en la producción de interleuquinas estimulantes de la hematopoyesis como: FSC-GM, FSC-G, IL1, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6 y la IL9.

El componente mesenquimal proviene de la CMM que se diferencia hacia fibroblastos estromales, adipocitos y osteoblastos, tienen como función principal realizar procesos de regulación de la hematopoyesis.

Los fibroblastos estromales son CD45-, expresan una gran variedad de moléculas de la matriz extracelular como la vimetina, la fibronectina, colágena tipo I, III y IV. Interactúan con las células madre hematopoyéticas mediante moléculas de adhesión como la VLA-4, VLA-5, ALB2 integrina y CD44 entre otras. Expresa el factor derivado del estroma (SDF-1) llamado también CXCL12 que es el ligando del CXCR4 molécula que expresan las células CD34+, se ha identificado que esta unión ligando-receptor es muy fuerte y que es la responsable del proceso de "homing" de la CMH,⁹ adicionalmente se ha relacionado con procesos de sobrevida de las CMH ya que inhibe la apoptosis y promueve la entrada a ciclo celular de estas células CD34+.¹⁰ En cocultivo con CMH se ha observado que son capaces de mantener la hematopoyesis sin adición de citoquinas exógenas dado que expresan en forma constitutiva IL1, IL6, IL7, IL8, IL11, FEC-GM, FEC-G, FEC-M y el FNT-. Adicionalmente, en cultivo se ha visto que puede inducirse la expresión de FEC-GM, FEC-G, IL6, IL7, IL8, IL11. Sean de expresión constitutiva o inducida se sabe que son interleuquinas que modulan la expresión de genes reguladores de proliferación, sobrevida, diferenciación y adhesión de las CMHs.¹¹

Los osteoblastos en su inmunofenotipo son CD45 negativo y CD99 y N-cadherina positivo. Los osteoblastos también se comportan como reguladores positivos y negativos de la hematopoyesis, producen IL1, IL6, FEC-GM, FEC-M, FEC-G, FNT- y FNT-. En cocultivo se ha visto que mantienen la proliferación de células CD34+, estimulan la diferenciación granulocítica en ausencia de estímulos de inflamación por tanto se dice que son las encargadas de mantener la granulopoyesis basal.¹²

Al igual que los fibroblastos, los osteoblastos expresan el factor derivado del estroma SDF-1 ligando del CXCR4 participando también en procesos de homing y sobrevida de

⁹ Lapidot TA, Darand O Kollet. How do stem cells find their way home? *Blood* 2005;106(6):1901-10.

¹⁰ Lee Y, Gotoh A, Kwon HJ, et al. Enhancement of intracellular signaling associated with hematopoietic progenitor cell survival in response to SDF-1/CXCL12 in synergy with other cytokines. *Blood* 2002;99(12):4307-4317.

¹¹ Iván Palomino G, Jaime Pereira G, Julia Palma B. Hematología: Fisiología y Diagnóstico. Editorial Universidad de Talca. 2005.

¹² Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, Weber JM, Olson DP. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature* 2003; 425: 841-846.



la CMH. Adicionalmente expresan ANG-1, ligando del Tie-2 que se expresa en la CMH, este complejo promueve la adhesión de la CMH a la fibronectina y a las moléculas de colágena de la matriz extracelular.¹³ Por otro lado, mediante interacciones estrechas célula- célula, que se dan mediante el complejo N-cadherina-B-catenina los osteoblastos son los encargados de mantener las CMH adheridas al estroma formando de esta manera el nicho endostal de CMH o primer nicho de CMH.¹⁴ La sobreexpresión de N-cadherina promueve la quiescencia de la célula y preserva la actividad de la CMH durante un trasplante de médula ósea.^{15,16}

Adicional al homing y la adhesión los osteoblastos emiten señales para la activación de genes como el Notch que mantiene la CMH en estado indiferenciado, señal Wnt que tiene acción sobre el proceso de renovación de la CMH y el complejo Ang1/Tie2 que mantiene la CMH en estado quiescente.

Los adipocitos o células de grasa aumentan con la edad, la adipogénesis es inversa a la hematopoyesis, con la edad aumenta la adipogénesis y disminuye la hematopoyesis. Los adipocitos se comportan como reguladores negativos de la hematopoyesis por un lado las células secretan leptina y por otro lado producen una regulación física del tamaño del nicho hematopoyético.¹⁷

Finalmente, las células del endotelio contribuyen a la formación y mantenimiento de la matriz extracelular, así como también se ha visto que cumple una función fundamental en la auto-renovación de las células madre hematopoyéticas y en los procesos de reconstrucción de la hematopoyesis.^{18,19,20} Se ha descrito que es a estas células del endotelio que se adhieren las CMH formando el segundo nicho o nicho vascular, las células endoteliales también expresan CXCL12²¹.

¹³ Idem

¹⁴ Spradling A, Drummond D, Kai T. Stem cells find their niche. *Nature*. 2001; (414): 98-104

¹⁵ Hosokawa K, Arai F, Yoshihara H, Iwasaki H, Nakamura Y, Gomei Y, Suda T. Knockdown of N-cadherin suppresses the long-term engraftment of hematopoietic stem cells. *Blood* 2010; 116: 554-563.

¹⁶ Arai F, Hosokawa K, Toyama H, Matsumoto Y, Suda T. Role of N-cadherin in the regulation of hematopoietic stem cells in the bone marrow niche. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 2012; 1266:72-77.

¹⁷ Gimble J.M, Robinson C.E, Wu X, Kelly K.A. The function of adipocytes in the bone marrow stroma: an update *BONE* 1996; 19:(5);421-428.

¹⁸ Doan PL, Chute JP. The vascular niche: home for normal and malignant hematopoietic stem cells. *Leukemia* 2012; 26: 54-62.

¹⁹ Hooper AT, Butler JM, Nolan DJ, Kranz A, Iida K. Engraftment and reconstitution of hematopoiesis is dependent on VEGFR2-mediated regeneration of sinusoidal endothelial cells. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 263-274.

²⁰ Butler JM, Nolan DJ, Vertes EL, Vamum-Finney B, Kobayashi H. Endothelial cells are essential for the self-renewal and repopulation of Notch-dependent hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* 2010; 6: 251-264.

²¹ Kiel MJ, Yilmaz OH, Iwashita T, Yilmaz OH, Terhorst C, Morrison SJ. SLAM family receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells. *Cell*. 2005;121(7):1109-21.