



Joan Isern, Ana María Martín, Simón Méndez Ferrer, Ana Lázaro, Daniel Martín y Abel Sánchez-Aguilera.

## La diabetes altera la movilización de las troncales de médula ósea

Un estudio que se publica hoy en *Science Translational Medicine*, con participación española, muestra que los diabéticos tendrían un defecto en la médula ósea.

**PÁG. 14**

**INVESTIGACIÓN** AFECTA A LOS TRASPLANTES

# La diabetes altera la movilización de troncales de MO

→ La diabetes modifica la movilización de las células madre de la médula ósea, lo que puede afectar a los trasplantes en estos pacientes.

**Clara Simón Vázquez**

Un estudio en el que han participado investigadores de Estados Unidos, Italia y España y que se publica hoy en *Science Translational Medicine* muestra un defecto en la médula ósea de los diabéticos que dificulta el tráfico y recolección de células madre, datos que hay que tener en cuenta en los trasplantes de médula ósea de los pacientes diabéticos. Además, sugiere métodos para paliar este defecto. Simón Méndez Ferrer, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, de Madrid, ha contribuido a conocer las bases de este defecto y posibles soluciones.

Estudios previos del equipo investigador han demostrado que la liberación de las troncales hemopoyéticas hacia el torrente circulatorio ocurre preferentemente durante la fase de descanso, lo que sugiere una función en regeneración tisular. Estas fluctuaciones se deben a la existencia de oscilaciones en la capacidad de la médula ósea para atraer y retener a las células madre hemopoyéticas en su nicho. El principal quimioatrayente implicado es la quimiocina CXCL12, cuyos niveles están controlados por la inerva-

ción simpática de la médula ósea.

Los estudios siguientes han demostrado que la célula troncal mesenquimática, identificada mediante la expresión de la nestina, desempeña un papel clave en el nicho hemopoyético y en regular el tráfico de las troncales hematopoyéticas. Estas células nestina+ de la médula ósea presentan los mayores niveles de CXCL12 y están directamente invadidas por fibras nerviosas simpáticas que controlan la producción de CXCL12.

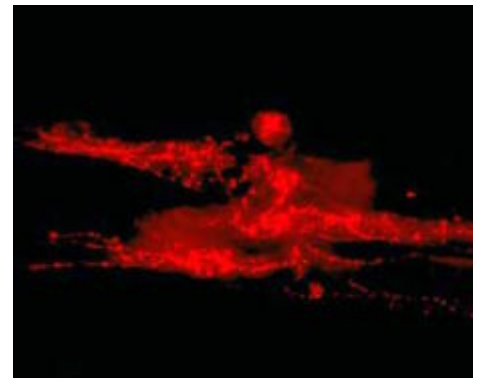
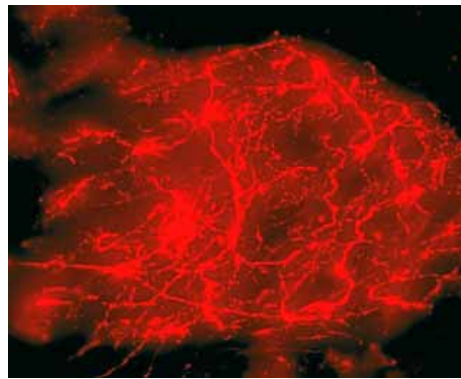
**Modelo de estudio**

En este trabajo, Francesca Ferraro y Stefania Lympieri, del grupo de David Scadden, de la Universidad de Harvard, han mostrado una movilización deficiente de troncales hemopoyéticas en los diabéticos. "Este defecto se reproducía en los modelos murinos de diabetes", ha apuntado a DIARIO MÉDICO Méndez-Ferrer.

Los animales diabéticos presentaban un número reducido de células madre hemopoyéticas en la sangre, pero no en médula ósea. Estos defectos se corregían si las células madre hemopoyéticas diabéticas se implantaban en el microambiente



Simón Méndez Ferrer, Ana María Martín de Ana, Joan Isern Marín, Ana Lázaro Carrillo, Daniel Martín y Abel Sánchez-Aguilera.



Fibras nerviosas simpáticas de la médula ósea de un ratón diabético y de otro sin diabetes.

de la médula ósea normal. Por el contrario, el microambiente de la médula ósea diabética podía impedir que las células troncales hemopoyéticas sanas se movilizaran con normalidad.

Los investigadores se centraron en estudiar el microambiente diabético y hallaron defectos en la localización de la célula madre hemopoyética en el microambiente de la médula ósea, las que están más cerca del hueso y de los osteoblastos. La eliminación de los osteoblastos sugirió que otras cé-

lulas participaban en el defecto de movilización, y se hipotetizó que podrían ser las células madre mesenquimales (nestina+). "Se comprobó que los niveles de CXCL12 estaban reducidos en las células nestina+ de los animales diabéticos".

**Modificación del proceso**

Se analizó la innervación simpática de la médula ósea y se descubrió que estaba aumentada en los animales diabéticos. De hecho, la administración de un fármaco que bloquea el receptor be-

ta3-adrenérgico, previamente implicado en controlar la producción de CXCL12, impedía la sobreestimulación simpática y restauraba los niveles de CXCL12. Así, se observó una mayor actividad simpática en la médula ósea diabética como consecuencia de la desensibilización de receptores beta-adrenérgicos y la respuesta deficiente en las células nestina+ frente al G-CSF o *Filgrastim*.

Méndez-Ferrer ha apuntado que la hiperglucemia podría afectar a la motilidad de la célula madre hemopoyéti-

ca e inducir cambios epigenéticos que expliquen su mayor proliferación, ya que se han descrito efectos similares en otras células.

También se ha comprobado que otros problemas asociados con la diabetes, como el mal funcionamiento del sistema nervioso autónomo, están implicados en los cambios producidos en el microambiente de la médula ósea que hacen que las células madre hemopoyéticas no circulen con normalidad.

■ (*Science Translational Medicine* 2011; 104: 104ra101).