Blood: RXR, la proteína celular clave para mantener las células madre de la sangre jóvenes y entrenadas

15/12/2022

Un equipo del CNIC demuestra que el sensor de retinoides y ácidos grasos insaturados RXR es fundamental en el mantenimiento de una producción equilibrada de los diferentes componentes celulares de la sangre a lo largo de la vida

Una proteína celular, denominada **Receptor X de Retinoides** (RXR), es clave para mantener nuestras células madre hematopoyéticas -las células más inmaduras que forman la sangre- jóvenes y entrenadas y reducir así el riesgo de desarrollar síndromes mieloproliferativos asociados con el envejecimiento. Lo ha visto una investigación desarrollada en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), en colaboración con investigadores del Hospital infantil de Cincinnati (EEUU), que demuestra que el control que ejerce RXR sobre las células madre hematopoyéticas es fundamental en el mantenimiento de una producción equilibrada de los diferentes componentes celulares de la sangre a lo largo de la vida.

Los resultados publicados en la revista *Blood* podrían tener **implicaciones terapéuticas en patologías en las que una excesiva proliferación de células mieloides** puede contribuir al desarrollo de la enfermedad, como algunas enfermedades hematológicas o cardiovasculares.

RXR es una proteína celular que actúa como sensor nutricional de lípidos y derivados de la vitamina A, alterando la expresión genética e influyendo funciones biológicas tan importantes como la inmunidad, el metabolismo o la diferenciación celular. Alteraciones en la expresión o en la activación de RXR se relacionan con el desarrollo de enfermedades metabólicas e inflamatorias que afectan, entre otros, al sistema cardiovascular.

Debido a que la vida media de las células sanguíneas es muy limitada, explica la Dra. Mercedes Ricote, jefa del Grupo de Señalización de los Receptores Nucleares del CNIC, "nuestro organismo tiene la necesidad de reponerlas continuamente a partir de una pequeña reserva de células madre hematopoyéticas que residen en la médula ósea. Sin embargo -añade-, el potencial replicativo de las células madre hematopoyéticas no es infinito y, por tanto, es fundamental que estas permanezcan en un estado 'durmiente' y se dividan de forma muy controlada para evitar que queden exhaustas de forma prematura".

En la investigación publicada en *Blood*, el equipo liderado por la Dra. Ricote y el Dr. Jose Cancelas del Hospital infantil de Cincinnati, ha demostrado que la eliminación de RXR en células madre hematopoyéticas de ratón provoca la expansión crónica de un subgrupo de células con sesgo megacariocítico (productores de plaquetas) y mieloide, condicionando un déficit del linaje linfoide y el desarrollo de un síndrome mieloproliferativo en ratones envejecidos.

La investigación, cuyos principales autores son la Dra. Mª Piedad Menéndez-Gutiérrez y Jesús Porcuna (CNIC), ha visto que el exceso de células mieloides inflamatorias de los ratones deficientes en RXR da lugar a la invasión de diversos tejidos, especialmente del pulmón, donde provocan un daño severo y la muerte prematura de estos ratones.

La colaboración de los equipos bioinformáticos de la Dra. Sánchez-Cabo (CNIC) y el Dr. Salomonis (Cincinnati) ha permitido utilizar técnicas de secuenciación masiva de última generación y realizar análisis exhaustivos sobre la estructura y expresión génica del ADN de las células madre hematopoyéticas.

"**Gracias a estos análisis hemos demostrando que la eliminación de RXR en ratones jóvenes provoca que el ADN de sus células madre hematopoyéticas se abra y active de forma excesiva, dando lugar a la expresión de genes específicos de células envejecidas y a la activación de genes regulados por una proteína muy importante para el control de la capacidad de división de dichas células: la oncoproteína MYC**", comenta la Dra. Menéndez-Gutiérrez. "Además, hemos desarrollado un modelo de ratón deficiente en MYC y RXR que nos ha permitido concluir que la activación de MYC es causa directa de la hiperproliferación de las células madre hematopoyéticas deficientes en RXR", concluye la investigadora.

Los científicos destacan la posibilidad de modular la actividad de RXR en células madre hematopoyéticas mediante el uso de fármacos, alguno de ellos empleado en la actualidad para el tratamiento de linfomas cutáneos. “Nuestra investigación podría tener implicaciones terapéuticas en patologías en las que una excesiva proliferación de células mieloides puede contribuir al desarrollo de la enfermedad, como algunas enfermedades hematológicas o cardiovasculares. Además, nuestros estudios sugieren que la modulación de RXR podría servir para la expansión de células madre hematopoyéticas con fines terapéuticos y regenerativos”, concluyen.

El estudio ha recibido ayudas a través de becas del Ministerio de Ciencia e Innovación de España (MICIN); Fundación La Marató de TV3; Comunidad de Madrid, y de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU.

- *Retinoid X receptor promotes hematopoietic stem cell fitness and quiescence and preserves hematopoietic homeostasis; Menéndez-Gutiérrez, MP., Porcuna, J..., Cancelas, J. & Ricote, M. November 2022 doi.org/10.1182/blood.2022016832*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/blood-rxr-proteina-celular-clave-para-mantener-celulas-madre-sangre-jovenes-entrenadas