

Aloe macroclada de Madagascar desencadena la movilización transitoria de células madre de la médula ósea

Christian Drapeau^{1*}, Kathy F. Benson², John James³ and Gitte S. Jensen²

¹Stemtech International, 2010 NW 150th Avenue, Pembroke Pines, FL 33028, USA

²Natural Immune System Labs, 1437 Esplanade Ave, Klamath Falls, OR 97601, USA

³Mioty Voajanahary, Madagascar, 1144 Lockland Ave, Winston Salem, NC 27103, USA

Abstracto

Objetivo: El aloe ha sido utilizado para el tratamiento de diversas dolencias desde hace casi 6000 años. Existen más de 450 especies de aloe provenientes de diversas partes de África y Sudamérica, así como de la isla de Madagascar, que contiene especies únicas endémicas de la isla. Una de estas especies es Aloe macroclada, que ha sido usada durante siglos por los residentes locales como remedio para una amplia variedad de dolencias. Investigamos si el mecanismo de acción detrás de los amplios beneficios para la salud de A. macroclada podría ser la movilización de células madre de la médula ósea.

Métodos: A. macroclada se preparó en pequeñas bolitas esféricas por curanderos malgaches utilizando métodos tradicionales de fabricación. La dosis tradicional de tres bolitas se administró a 4 voluntarios y se cuantificó el número de células madre circulantes 1, 2 y 3 horas después del consumo utilizando citometría de flujo.

Resultados: La dosis y preparación habitual de A. macroclada utilizada tradicionalmente en Madagascar desencadenó un aumento significativo (hasta un 53%) en el número de células madre circulantes CD45dim CD34+ y CD34+ CD133+ dentro de las 2 horas posteriores al consumo. Este aumento duró más de 3 horas y fue significativo después de 120 y 180 minutos de consumo.

Conclusión: Se ha atribuido al consumo de A. macroclada mejoras significativas en una amplia variedad de condiciones de salud. Estos datos sugieren que la movilización de células madre puede ser un importante mecanismo de acción detrás de los beneficios para la salud de A. macroclada.

Palabras clave: Aloe macroclada; Célula madre; Movilización de células madre

Introducción

El aloe ha sido utilizado para el tratamiento de diversas dolencias desde hace casi 6000 años. Se encontró aloe grabado en un fresco de un templo egipcio que data del 4000 a.C., y una tableta de arcilla sumeria de alrededor del 2200 a.C. mencionaba el gran poder curativo del aloe. La primera descripción detallada del valor medicinal del aloe se puede encontrar en el Papiro Ebers, escrito alrededor del 1550 a.C. en Egipto, donde se describe el uso de hojas enteras, gel fresco, savia y gel seco [1]. Existen más de 450 especies de aloe provenientes de diversas partes de África y Sudamérica, así como de la isla de Madagascar, que contiene especies únicas endémicas de la isla. Una de estas especies es Aloe macroclada, que ha sido utilizada durante siglos por los residentes locales como remedio para una amplia gama de dolencias, incluidas enfermedades cardiovasculares, hipertensión, infecciones pulmonares, reumatismo, astenia y diabetes. Tradicionalmente, los malgaches consideran que A. macroclada es un factor de rejuvenecimiento y longevidad.

En Madagascar, el método de preparación de A. macroclada se ha transmitido de generación en generación, y todavía hoy se pueden encontrar pequeñas bolitas redondas de A. macroclada en los mercados locales.

En resumen, las plantas de aloe se cortan del suelo y se cuelgan sobre un cubo para recolectar el jugo y el gel. Luego, la planta se carboniza y las cenizas se mezclan con el jugo. La mezcla resultante se enrolla en pequeñas bolitas cuya humedad se ajusta añadiendo algo de gel, según sea necesario, y luego se secan al sol. Cada bolita seca en forma de cuenta pesa un promedio de 110 mg y la dosis común es de tres bolitas al día, tomadas por vía oral.

Los compuestos activos y nutrientes que generalmente se encuentran en Aloe spp. incluyen una amplia gama de minerales, aminoácidos esenciales, vitaminas, taninos, aloetina, aloína y polisacáridos como el polimannano y el acemanano modulador del sistema inmunológico [2-4]. Otras plantas que contienen polisacáridos y que históricamente se han asociado con amplios espectros de beneficios para la salud han demostrado actuar, al menos en parte, apoyando la movilización de células madre de la médula ósea hacia la circulación sanguínea periférica [5,6], aumentando así el número de células madre circulantes disponibles para participar en el proceso de reparación tisular [7]. En este estudio investigamos el efecto de A. macroclada sobre la movilización de células madre, lo cual proporcionaría un mecanismo de acción para los diversos beneficios para la salud asociados con A. macroclada.

Métodos y Reactivos

El fosfato salino bufferado (PBS) (pH 7.4), la azida sódica y la albúmina sérica bovina se obtuvieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EE.UU.). Los siguientes anticuerpos monoclonales se compraron a Becton-Dickinson (San Jose, CA, EE.UU.): CD31-isotiocianato de fluoresceína, CD34-complejo proteína-peridinin-clorofila (PerCP) y CD184 (CXCR4)-violeta brillante 421 (v421). El anticuerpo monoclonal CD45-naranja pacífico (PO) y la solución de lisis Cal-Lyse se compraron a Life Technologies (Carlsbad, CA, EE.UU.). El anticuerpo monoclonal CD133-PE se compró a Miltenyi Biotec (San Diego, CA, EE.UU.).

*Corresponding author: Christian Drapeau, Stemtech International, 2010 NW 150th Avenue, Pembroke Pines, FL 33028, USA, Tel: 954-715-6000 ext. 1003; E-mail: cdrapeau@stemtech.com

Received April 21, 2015; Accepted June 15, 2015; Published June 17, 2015

Citation: Drapeau C, Benson KF, James J, Jensen GS (2015) Aloe macroclada from Madagascar Triggers Transient Bone Marrow Stem Cell Mobilization. J Stem Cell Res Ther 5: 287. doi:10.4172/2157-7633.1000287

Copyright: © 2015 Drapeau C, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Consumibles

En este estudio se utilizaron dos tipos diferentes de consumibles: *A. macroclada* preparada tradicionalmente en Madagascar y un placebo correspondiente. La preparación tradicional de *A. macroclada* estaba en forma de bolitas negras enrolladas a mano, preparadas en Madagascar según una formulación ancestral, mezclando jugo de *A. macroclada* con cenizas de la planta carbonizada, junto con algo de gel. Las bolitas fueron obtenidas por un etnobotánico que verificó la fuente y la especiación. Para asegurar un diseño controlado con placebo y a ciegas, 3 bolitas con un peso total promedio de 335 mg fueron trituradas y mezcladas con harina de arroz de color verde, resultando en un polvo verde oscuro que se encapsuló en cápsulas vegetales de rápida disolución. Las cápsulas de placebo de apariencia similar se prepararon usando la misma harina de arroz de color verde oscuro. Los participantes del estudio, las enfermeras y los asistentes de laboratorio fueron cegados en cuanto a los consumibles.

Diseño del estudio

Se utilizó un diseño de estudio cruzado aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para este estudio piloto. Cuatro personas fueron reclutadas mediante consentimiento informado por escrito aprobado por la Junta de Revisión Institucional del Sky Lakes Medical Center (FWA 2603).

El grupo de estudio incluyó a tres mujeres y un hombre con una edad promedio de 49.3 ± 21 años, sin asma ni alergias que requirieran medicación diaria, enfermedades crónicas conocidas, uso frecuente de drogas recreativas, función digestiva deteriorada (incluyendo cirugías gastrointestinales mayores previas) o alergias conocidas a productos de aloe.

Se programó a los participantes del estudio en dos días de estudio separados por al menos una semana. Las pruebas siempre se realizaron a la misma hora del día para cada persona, el mismo día de la semana y siempre durante las horas de la mañana de 7 a 11 am para minimizar el efecto de las fluctuaciones circadianas. Debido a la interferencia del ejercicio [8] y el estrés [9-12] con la liberación versus el alojamiento de linfocitos, el entorno del estudio se adaptó para evitar el estrés físico y mental antes y durante las pruebas. En cada día de estudio, los participantes completaron un cuestionario para ayudar a monitorear cualquier circunstancia excepcional relacionada con el estrés que pudiera estar afectando a la persona ese día. Los criterios preestablecidos para la exclusión del análisis de datos incluyeron la privación del sueño y la ansiedad aguda. Después de completar el cuestionario, se instruyó a los voluntarios a permanecer tranquilos e inactivos durante 4 horas, sentados cómodamente en una silla. Después de la primera hora, se tomó la muestra de sangre basal. Inmediatamente después de tomar la muestra basal, se proporcionó el producto de prueba encapsulado con agua y se consumió en presencia de un asistente de investigación. Las muestras de sangre se tomaron a las 1, 2 y 3 horas después de la ingestión del producto de prueba. En cada extracción de sangre, se extrajeron 6 mL de sangre en heparina para posterior tinción inmunológica.

Inmunotinción

Para cada punto de tiempo, 100 μ L de sangre completa heparinizada se tiñeron por triplicado utilizando el siguiente panel de tinción de 5 colores: CD31-FITC, CD133-PE, CD34-PerCP, CD45-PO y CD184 (CXCR4)-v421.

La tinción se realizó según lo recomendado por Life Technologies para la tinción de sangre completa, seguida del procedimiento sin lavado para la fijación de leucocitos con Cal-Lyse y la lisis de eritrocitos. En resumen: las muestras se tiñeron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 15 minutos, seguido de la adición de 100 μ L de solución de lisis Cal-Lyse y la fijación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego, los eritrocitos se lisaron mediante la adición de 1 mL de agua desionizada y una incubación adicional de 10 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. Las muestras se almacenaron a 4°C en la oscuridad y se adquirieron mediante citometría de flujo dentro de las 24 horas utilizando un citómetro de flujo Attune™ con enfoque acústico (Life Technologies). Archivos de más de 300,000 eventos se recolectaron en cada muestra por triplicado.

Análisis estadístico

La significancia estadística se probó utilizando la prueba t de Student de dos colas y pareada, con un valor de $p < 0.05$ indicando una diferencia significativa entre dos conjuntos de datos.

Resultados

No se observaron ni se informaron efectos negativos o indeseables por parte de los participantes. Esta investigación preliminar reveló que las bolitas de *A. macroclada*, producidas por los nativos de Madagascar según una formulación ancestral, desencadenaron un aumento rápido y transitorio en el número de dos subconjuntos de células madre circulantes.

Células madre CD34+ CD133+

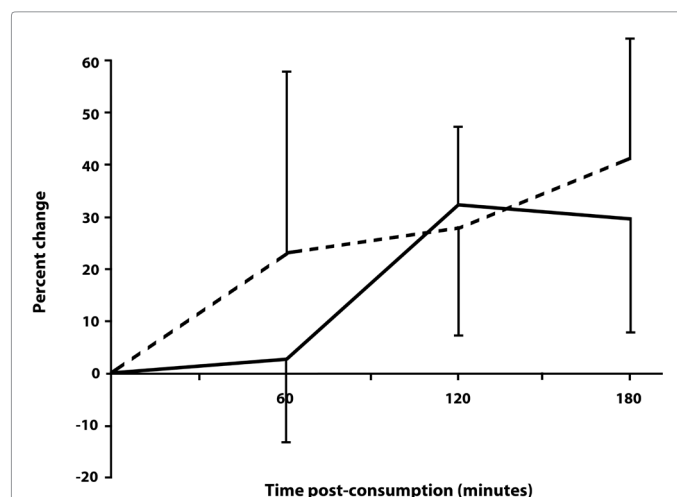


Figura 1: Se muestra el cambio porcentual en las células madre circulantes CD45dim CD34+ (línea sólida) y CD34+ CD133+ (línea discontinua) después del consumo de *A. macroclada* como promedios \pm SEM. El cambio porcentual se comparó con los números basales de células madre en la circulación sanguínea y se calculó para cada uno de los participantes del estudio, compensado por los cambios de cada persona después de consumir placebo, y luego se promedió.

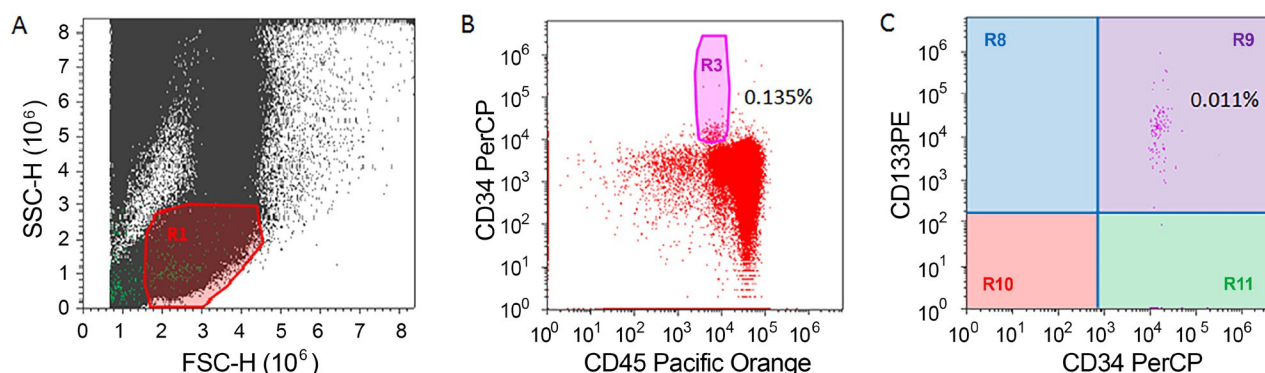


Figura 2: Análisis de citometría de flujo de sangre periférica. **A.** Perfil representativo de sangre periférica con respecto al tamaño (FSC) y la granularidad (SSC). La región definida por la compuerta electrónica R1 excluye los residuos y contiene células con baja granularidad, incluidas las células madre. **B.** Diagrama de puntos que muestra el patrón de tinción para CD45 y CD34 para partículas dentro de la región R1. La región definida por la compuerta electrónica R3 contiene las células madre CD45dim CD34+. **C.** Análisis de cuadrantes de la región R3 mostrando la intensidad de fluorescencia para los marcadores de células madre CD34 y CD133, donde el cuadrante R9 contiene células madre CD34+ CD133+. Los porcentajes mostrados son relativos al número de partículas dentro de la región R1.

El consumo de un promedio de 335 mg de la preparación de *A. macroclada* provocó un aumento promedio del 23%, 27% y 41% a los 60, 120 y 180 minutos después del consumo, respectivamente, en el número de células CD34+ CD133+ en la circulación sanguínea periférica (Figura 1). Al comparar los aumentos en las células CD34+ CD133+ observados a los 120 y 180 minutos después del consumo de *A. macroclada* con los cambios después del consumo de placebo, estos aumentos fueron significativos ($p < 0.05$).

Al considerar el número real de células madre circulantes, el número promedio de células CD34+ CD133+ en la circulación sanguínea periférica de los participantes fue de 0.82, 1.22, 1.10 y 1.26 ($p < 0.04$) células/ μ L en el tiempo 0, 60, 120 y 180 minutos después del consumo, respectivamente, lo que se traduce en un aumento máximo del 53% en el número de células madre circulantes. Esto proporciona un aumento máximo de 0.44 células/ μ L, lo que equivale a 2.20 millones de células madre al considerar un promedio de 5 L de sangre en la circulación sanguínea periférica.

Discusión

A. macroclada ha sido utilizada durante muchas generaciones en Madagascar, a menudo referida como vahona. Los nativos la utilizan para una amplia variedad de beneficios, que van desde el bienestar general hasta enfermedades específicas como la diabetes, enfermedades cardiovasculares y reumatismo. Hasta donde sabemos, este es el primer informe de un posible mecanismo de acción detrás de los beneficios para la salud de *A. macroclada*.

Otras plantas y compuestos naturales han demostrado provocar la movilización de células madre de la médula ósea. Por ejemplo, se informó que un extracto de la cianofita *Aphanizomenon flos-aquae* provocaba un aumento del 25-30% en el número de células madre circulantes dentro de los 60 minutos después del consumo, que duraba de 2 a 3 horas [5]. El fucoídano de la alga *Undaria pinnatifida*, también conocida como wakame, también se documentó que aumentaba transitoriamente el número de células madre circulantes hasta en un 20% durante más de 3 horas después del consumo (no publicado), y aumentaba el número basal de células madre circulantes después de dos semanas de consumo diario [6].

El efecto de *A. macroclada* reportado aquí fue superior en magnitud al reportado por *A. flos-aquae*, y el efecto duró más de 3 horas después del consumo. El efecto a largo plazo sobre el nivel basal de células madre no se investigó como parte de este ensayo preliminar.

Aloe spp. ha sido reportada en varios estudios por mejorar la tolerancia a la glucosa y el metabolismo general de la glucosa. Por ejemplo, la ingesta oral de *Aloe barbadensis* redujo significativamente la glucosa en sangre en ratones diabéticos con aloxano en tan solo 5 días de tratamiento [13]. El consumo de jugo de *Aloe vera* y glibenclamida redujo significativamente la glucosa en sangre en ayunas dentro de las dos semanas en pacientes diabéticos [14]. Resultados similares fueron reportados con el uso exclusivo de gel de *Aloe vera* [15]. Sin embargo, ninguno de estos estudios sugirió un mecanismo de acción claro.

Se ha documentado una relación lineal en humanos entre el número de células madre progenitoras endoteliales circulantes y las diferentes fases del desarrollo de la diabetes, es decir, glucosa en ayunas alterada, tolerancia alterada a la glucosa y diabetes dependiente de insulina [16]. En otras palabras, el desarrollo de la diabetes está acompañado de una disminución en el número de células madre circulantes. Se ha informado que las células madre circulantes tienen la capacidad de migrar al páncreas y diferenciarse en células productoras de insulina funcionales [17], y aumentar el número de células madre circulantes ha demostrado mejorar significativamente la condición de ratones diabéticos con estreptozotocina [18], así como pacientes recientemente diagnosticados con diabetes dependiente de insulina [19]. Por lo tanto, planteamos la hipótesis de que el efecto de *A. macroclada* en la movilización de células madre también podría estar vinculado con otras especies de *Aloe*, y que los beneficios de *Aloe spp.* en la diabetes y el metabolismo de la glucosa podrían estar mediados a través de la movilización de células madre. Este es el foco de una investigación actual en curso.

Conflicto de Intereses Christian Drapeau es el Director Científico y co-propietario de Stemtech International, Inc. John James es co-propietario de Mioty Voajanahary, que cosecha y procesa *Aloe macroclada* en Madagascar. Este estudio fue financiado por Stemtech International, Inc.

Referencias

1. Park YI, Lee SK (2006) New perspectives on Aloe. New York: Springer.
2. Grace OM, Dzajic A, Jäger AK, Nyberg NT, Önder A, et al. (2013) Monosaccharide analysis of succulent leaf tissue in Aloe. Phytochemistry 93: 79-87. [[PubMed](#)]
3. Rodríguez ER, Martín JD, Romero CD (2010) Aloe vera as a Functional Ingredient in Foods. Crit Rev Food Sci Nutr 50: 305-326. [[PubMed](#)]
4. Im SA, Oh ST, Song S, Kim MR, Kim DS, et al. (2005) Identification of optimal molecular size of modified Aloe polysaccharides with maximum immunomodulatory activity. Int Immunopharmacol 5: 271-279. [[PubMed](#)]
5. Jensen GS, Hart AN, Zaske LA, Drapeau C, Gupta N, et al. (2007) Mobilization of human CD34+ CD133+ and CD34+ CD133(-) stem cells in vivo by consumption of an extract from *Aphanizomenon flos-aquae*--related to modulation of CXCR4 expression by an L-selectin ligand? Cardiovasc Revasc Med 8: 189-202. [[PubMed](#)]
6. Irhimeh MR, Fitton JH, Lowenthal RM (2007) Fucoidan ingestion increases the expression of CXCR4 on human CD34+ cells. Exp Hematol 35: 989-994. [[PubMed](#)]
7. Drapeau C, Eufemio G, Mazzoni P, Roth GD, Stranberg S (2012) The therapeutic potential of stimulating endogenous stem cell mobilization. In: Tissue Regeneration, GW Yip (Ed), Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore.
8. Shephard RJ (2003) Adhesion molecules, catecholamines and leucocyte redistribution during and following exercise. Sports Med 33: 261-284. [[PubMed](#)]
9. Dimitrov S, Benedict C, Heutling D, Westermann J, Born J, et al. (2009) Cortisol and epinephrine control opposing circadian rhythms in T cell subsets. Blood 113: 5134-5143. [[PubMed](#)]
10. Atanackovic D, Schnee B, Schuch G, Faltz C, Schulze J, et al. (2006) Acute psychological stress alerts the adaptive immune response: stress-induced mobilization of effector T cells. J Neuroimmunol 176: 141-152. [[PubMed](#)]
11. Atanackovic D, Brunner-Weinzierl MC, Kröger H, Serke S, Deter HC (2002) Acute psychological stress simultaneously alters hormone levels, recruitment of lymphocyte subsets, and production of reactive oxygen species. Immunol Invest 31: 73-91. [[PubMed](#)]
12. Dimitrov S, Lange T, Nohroudi K, Born J (2007) Number and function of circulating human antigen presenting cells regulated by sleep. Sleep 30: 401-411. [[PubMed](#)]
13. Ajabnoor MA (1990) Effect of aloes on blood glucose levels in normal and alloxan diabetic mice. J Ethnopharmacol 28: 215-220. [[PubMed](#)]
14. Bunyapraphatsara N, Yongchaiyudha S, Rungpitarangsi V, Chokechajaroenporn O (1996) Antidiabetic activity of Aloe vera L. juice II. Clinical trial in diabetes mellitus patients in combination with glibenclamide. Phytomedicine 3: 245-248. [[PubMed](#)]
15. Yongchaiyudha S, Rungpitarangsi V, Bunyapraphatsara N, Chokechajaroenporn O (1996) Antidiabetic activity of Aloe vera L. juice. I. Clinical trial in new cases of diabetes mellitus. Phytomedicine 3: 241-243. [[PubMed](#)]
16. Fadini GP, Boscaro E, de Kreutzenberg S, Agostini C, Seeger F, et al. (2010) Time course and mechanisms of circulating progenitor cell reduction in the natural history of type 2 diabetes. Diabetes Care 33: 1097-1102. [[PubMed](#)]
17. Ianus A, Holz GG, Theise ND, Hussain MA (2003) In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. J Clin Invest 111: 843-850. [[PubMed](#)]
18. Hasegawa Y, Ogihara T, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, et al. (2007) Bone marrow (BM) transplantation promotes beta-cell regeneration after acute injury through BM cell mobilization. Endocrinology 148: 2006-2015. [[PubMed](#)]
19. Voltarelli JC, Couri CEB, Stracieri ABPL, Oliveira MC, Moraes DA, et al. (2007) Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed Type 1 diabetes mellitus. JAMA 297: 1568-1576. [[PubMed](#)]

Citation: Drapeau C, Benson KF, James J, Jensen GS (2015) *Aloe macroclada* from Madagascar Triggers Transient Bone Marrow Stem Cell Mobilization. J Stem Cell Res Ther 5: 287. doi:[10.4172/2157-7633.1000287](https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000287)

Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

Unique features:

- User friendly/feasible website-translation of your paper to 50 world's leading languages
- Audio Version of published paper
- Digital articles to share and explore

Special features:

- 400 Open Access Journals
- 30,000 editorial team
- 21 days rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at Pubmed (partial), Scopus, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc
- Sharing Option: Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at: <http://www.omicsonline.org/submission>

