IMMUNITY: Desvelan una nueva diana terapéutica en macrófagos para tratar enfermedades asociadas a la obesidad

03/02/2023

Este descubrimiento, publicado en la revista Immunity*, constituye una nueva vía terapéutica para patologías asociadas a la obesidad y el síndrome metabólico, como las enfermedades cardiovasculares*

Los **macrófagos** son células del sistema inmunitario que, además de ser esenciales en la respuesta temprana a infecciones causadas por microbios patógenos, también regulan el buen funcionamiento de los tejidos y la inflamación. La inflamación es un fenómeno positivo que ayuda a la reparación del tejido dañado, pero si no se resuelve adecuadamente lleva a inflamación crónica que está en la génesis de muchas patologías, como el síndrome metabólico asociado a la obesidad, diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares.

Ahora, un equipo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) ha descubierto que las necesidades metabólicas de los macrófagos son diferentes en función del órgano en el que residen. Es decir, se adaptan a las necesidades del órgano en el que se encuentran ubicados. Este descubrimiento, explican los investigadores en un artículo que se publica hoy en la revista ***Immunity***, "nos permite entender mejor cómo regula el macrófago su metabolismo en función del órgano en el que reside. Además, nos expone una vulnerabilidad de los macrófagos que contribuyen a las enfermedades inflamatorias crónicas, que se podría explotar terapéuticamente en el abordaje de patologías asociadas a la obesidad y al síndrome metabólico, como las enfermedades cardiovasculares", señala el Dr. David Sancho, líder del laboratorio de Inmunobiología del CNIC y responsable del estudio.

Los macrófagos son células del sistema inmunitario, que en condiciones normales están distribuidas por todos los tejidos y sirven para limpiar el organismo de cualquier tipo de material biológico que es necesario eliminar, desde partículas nocivas como microcristales o virus, a proteínas o complejos más grandes que aparecen durante el desarrollo. Asimismo, son importantes para destruir las células muertas del tejido, facilitando la renovación del órgano.

En este trabajo se desvela que los macrófagos adaptan su metabolismo celular y su función al órgano donde residen. "**En los tejidos ricos en grasa y colesterol extracelular, como el pulmón o el bazo, los macrófagos acomodan su metabolismo y adquieren otro más específico dependiente de la actividad mitocondrial para degradar estas grasas a través de la respiración mitocondria**l" señala la Dra. **Stefanie Wculek**, primera autora del artículo.

En estos tejidos, explica la investigadora, "los macrófagos dependen de la actividad de respiración mitocondrial y, si se interfiere genética o farmacológicamente con dicha actividad, los macrófagos mueren en el pulmón o bazo, pero sobreviven en otros órganos donde no tienen esta dependencia metabólica."

Por ejemplo, añade el Dr. Sancho, "los macrófagos que se ubican en la grasa corporal o tejido adiposo de personas delgadas no están afectados por mitocondrias disfuncionales porque estas células tienen una actividad metabólica menos dependiente de las mitocondrias al estar plenamente funcionales los adipocitos (células de la grasa), dejando a los macrófagos en estado de reposo".

En cambio, explica el investigador, "en las personas obesas, el exceso de grasa sobrepasa la actividad normal de los adipocitos y los macrófagos se activan y se convierten en células inflamatorias que promueven el desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y el hígado graso".

Pero tal y como se ha visto en esta investigación, en este momento, "los macrófagos dependen de la respiración mitocondrial para procesar este exceso de grasa lo que les hace vulnerables a intervenciones terapéuticas, como la inhibición farmacológica de este proceso de respiración mitocondrial", destaca el Dr. Sancho.

Nueva vía terapéutica

Por tanto, subraya el investigador, hemos visto que “la inhibición de la respiración mitocondrial en estos macrófagos proinflamatorios causa su muerte y esto previene el desarrollo de obesidad, diabetes tipo 2 e hígado graso (síndrome metabólico) en un modelo experimental preclínico en ratón”.

Así, concluyen los investigadores, este hallazgo abre la puerta hacia una nueva vía terapéutica para algunas enfermedades asociadas a la obesidad y síndrome metabólico, como son las enfermedades cardiovasculares.

El estudio ha contado con becas de The International Human Frontier Science Program Organization; la Fundación “la Caixa”; Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN); Agencia Estatal de Investigación (AEI) y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); Red de Investigación Biomédica Centro de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES-ISCiii); Programa Horizonte 2020 de la Unión Europea ERC-2016-Consolidator Grant, y Comunidad de Madrid (Inmunothercan-CM).

- *Wculek SK, Heras-Murillo I, Mastrangelo A, Mañanes D, Galán M, Miguel V, Curtabbi A, Barbas C, Chandel NS, Enríquez JA, Lamas S, Sancho D. Oxidative phosphorylation selectively orchestrates tissue macrophage homeostasis. Immunity. 2023 Jan 31:S1074-7613(23)00021-3. doi: 10.1016/j.immuni.2023.01.011*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/immunity-desvelan-nueva-diana-terapeutica-macrofagos-para-tratar-enfermedades-asociadas