Nature Communications: Descubren nuevos mecanismos moleculares que regulan las células centinela del sistema inmune

03/04/2020

Publicado en Nature Communications, el estudio sugiere la posibilidad de regular el número y la actividad de estos macrófagos mediante la utilización de fármacos que modulan la actividad del receptor nuclear RXR

Un equipo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), en colaboración con investigadoras del Hospital Mount Sinai de Nueva York (EEUU), ha descubierto un nuevo mecanismo molecular mediado por receptores nucleares que determina la identidad y expansión de una de las células que trabajan como centinelas de la salud, los macrófagos. En concreto, este nuevo mecanismo afecta a los macrófagos residentes en las cavidades serosas -membranas que recubren y protegen algunos órganos-. La información, que se publica en *Nature Communications*, podría tener importantes repercusiones para el tratamiento de algunas enfermedades que afectan a las cavidades serosas y a los órganos que contienen, como es el caso del cáncer o el infarto de miocardio.

"**Los macrófagos son células del sistema inmune cuya función principal es actuar como centinelas del organismo defendiéndolo contra agentes patógenos. Además, están encargados de mantener la homeostasis -equilibrio que permite mantener la estabilidad del organismo- mediante la eliminación de sustancias de desecho de los tejidos y la reparación tisular**", explica la Dra. Mercedes Ricote, jefa del Grupo de Señalización de los Receptores Nucleares del CNIC y co-coordinadora de la investigación. En los últimos años, añade, "un elevado número de trabajos ha cambiado el dogma sobre el origen hematopoyético y la regulación de los macrófagos. Estos estudios han revelado una gran heterogeneidad de macrófagos en los tejidos, basada en su origen embrionario o hematopoyético y en las señales microambientales que modulan su identidad y mantenimiento durante la vida adulta".

Existen tres membranas serosas: el peritoneo, que tapiza la cavidad abdominal; la pleura, que rodea los pulmones, y el pericardio, en torno al corazón. "Una de las principales funciones de los macrófagos residentes en estas cavidades es mantener la homeostasis mediante la eliminación de células muertas", explica la Dra. Mercedes Ricote. Además, estudios recientes han demostrado que estos macrófagos son capaces de infiltrar órganos adyacentes que han sufrido un daño, "generando una respuesta reparativa rápida, efectiva e independiente del reclutamiento de precursores de macrófagos por vía vascular", señala la Dra. Ricote.

En el estudio que ahora publica *Nature Communications*, el equipo de investigación, liderado por la Dra. Ricote en el CNIC y la Dra. Miriam Merad, del Hospital Mount Sinai, y cuyas principales autoras son las Dras. María Casanova (Mount Sinai) y Mª Piedad Menéndez (CNIC), ha demostrado que la expansión de los macrófagos peritoneales tras el nacimiento, así como su mantenimiento durante etapas de la vida adulta, son procesos controlados por un miembro de la familia de receptores nucleares, el receptor X de retinoides (RXR).

"**RXR es una proteína que se encuentra en el interior de las células, donde detecta la presencia de lípidos y derivados de la vitamina A, lo que provoca la inducción de la expresión de genes específicos** -asegura Mª Piedad Menéndez-. Como consecuencia, RXR controla procesos del desarrollo, inmunidad, homeostasis y metabolismo".

Este grupo de investigadores ha demostrado que RXR es determinante para que se establezca la población de macrófagos en las cavidades serosas de ratones recién nacidos mediante el control de su proliferación. Además, el trabajo demuestra la importancia de RXR para la supervivencia de estos macrófagos en ratones adultos. Así, indica la Dra. Menéndez, “la ausencia de RXR en los macrófagos de las cavidades serosas produce una acumulación masiva de lípidos que resulta tóxica para las células y provoca su muerte por un proceso denominado apoptosis”.

Utilizando modelos de cáncer de ovario en ratón, la investigación muestra que los macrófagos peritoneales son capaces de infiltrar tumores de ovario y actuar como ‘macrófagos asociados a tumor’, “favoreciendo así el crecimiento tumoral”, explica la Dra. Ricote.

Los hallazgos, asimismo, demuestran que la pérdida de función de RXR causa una disminución en el número de macrófagos de la cavidad peritoneal y, por tanto, un menor aporte de dichos macrófagos a los tumores ováricos en crecimiento que tiene como consecuencia una disminución en la progresión de la enfermedad. “Así, los macrófagos de las cavidades serosas podrían ser nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de algunos tipos de cáncer que afectan a órganos localizados en dichas cavidades”, asegura esta investigadora del CNIC.

Las científicas destacan que su trabajo sugiere la posibilidad de modular la actividad de RXR 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 los macrófagos que residen en las cavidades serosas pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad, como el cáncer, o actuar reparando los tejidos afectados, como el infarto de miocardio”, concluyen.

- Casanova-Acebes, M., Menéndez-Gutiérrez, M. P., Porcuna, J., Álvarez-Errico, D., Lavin, Y., García, A., . . . Ricote, M. (2020). RXRs control serous macrophage neonatal expansion and identity and contribute to ovarian cancer progression. Nature Communications, 11(1), 1655. doi:10.1038/s41467-020-15371-0

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-communications-descubren-nuevos-mecanismos-moleculares-que-regulan-celulas-centinela