Identificado el gen RXR-alpha como posible diana terapéutica para el tratamiento de la sepsis por su participación en el control de la inmunidad innata

08/06/2010

Proc Natl Acad Sci USA - 8 de junio de 2010

El sistema inmune constituye la forma más antigua de defensa de los organismos frente a sustancias extrañas como los microbios siendo la inflamación uno de las primeras respuestas de este sistema frente a las infecciones. Normalmente el propio organismo es capaz de controlar esta inflamación; sin embargo, durante la infección por ciertos microbios la inflamación puede descontrolarse y provocar la muerte del organismo en un proceso conocido como sepsis. En la actualidad, la sepsis es la primera causa de muerte en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos y su incidencia ha aumentado en los últimos años de forma significativa causando la muerte de 12.000 pacientes al año en España.

Los receptores nucleares constituyen un grupo de factores de transcripción que regulan la expresión de numerosos genes en la célula cuando son activados por ligandos específicos. Estos receptores regulan diferentes aspectos del crecimiento, el desarrollo y la homeostasis del organismo, y además desempeñan un importante papel en enfermedades como son la resistencia a la insulina, la aterosclerosis y el cáncer. Aunque diferentes miembros de la familia de los receptores nucleares han emergido recientemente como importantes reguladores de la respuesta inmune, la existencia de una vía de señalización en macrófagos mediada por el receptor X de retinoides (RXR) no ha sido explorada. RXR es un miembro clave del grupo de los receptores nucleares ya que varios de ellos necesitan dimerizar con éste para regular la transcripción de sus genes diana. Para su actividad requiere de la unión de ligandos derivados de la vitamina A, entre ellos el ácido 9 cis-retinoico. Algunos de estos ligandos se están utilizando actualmente para el tratamiento de algunos tipos de cáncer.

En el trabajo, realizado en el CNIC por Vanessa Nuñez y Daniel Alameda del grupo de la Dra. Mercedes Ricote, se ha demostrado la regulación por RXR de dos quimioquinas mediadoras de la inflamación, CCL6 y CCL9. Utilizando la tecnología de microarray se determinaron genes regulados por RXR en macrófagos, entre los que fueron seleccionados para su estudio estas quimioquinas implicadas en la migración celular. Para profundizar en el mecanismo de regulación de estas quimioquinas se utilizaron diversas técnicas de biología molecular con las que se demostró que la regulación de CCL6 y CCL9 era específica de RXR e independiente de otros receptores nucleares. Estos resultados sugieren que RXR es un importante mediador inflamatorio en macrófagos durante la respuesta inmune innata.

El papel de RXR en la regulación de la respuesta inmune innata no ha sido establecido *in vivo*. La existencia de una ruta de señalización de RXR independiente de otros receptores nucleares ha sido descrita en algunos trabajos, pero su demostración in vivo continua siendo un reto en el campo. Para llevar a cabo estos estudios se ha diseñado un modelo de ratón genéticamente modificado para ser deficiente en el gen RXR-alpha en macrófagos. Utilizando diferentes modelos de peritonitis se ha demostrado que estos ratones tienen un defecto en el reclutamiento de leucocitos a los sitios de inflamación y además tienen una supervivencia prolongada en diferentes modelos de sepsis. En esta parte del trabajo ha participado el grupo de la Dra. Alicia G. Arroyo también del CNIC. Para el desarrollo del trabajo se ha colaborado además con otros grupos nacionales e internacionales.

El resultado de este trabajo, publicado en Proceedings of the National Academy of Science, demuestra que el receptor nuclear RXR es una potencial diana terapéutica para el tratamiento y prevención de la sepsis así como de otras enfermedades crónicas inflamatorias como la diabetes y la aterosclerosis.

Retinoid X receptor-alpha controls innate inflammatory responses through the up-regulation of chemokine expression

V. Núñez, D. Alameda, D. Rico, R. Mota, P. Gonzalo, M. Cedenilla, T. Fischer, L. Boscá, C. K. Glass, A. G. Arroyo, and M. Ricote

Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Jun 8;107(23):10626-31

Descargar noticia en pdf

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/identificado-gen-rxr-alpha-como-posible-diana-terapeutica-para-tratamiento-sepsis-por-su