Nature Communications: El bloqueo de una proteasa podría mejorar la eficacia de la ‘policía’ celular intravascular frente a infecciones o cáncer

02/03/2018

El trabajo que se publica en Nature Communications, *ha visto que el bloqueo de la proteasa MT4-MMP aumenta la actividad de rastreo intravascular de los monocitos patrulleros circulantes*

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), dirigidos por la Dra. Alicia G. Arroyo, han identificado una función de una proteasa que puede convertirse en una futura diana farmacológica para el tratamiento de algunas infecciones e incluso para las metástasis tumorales. El trabajo que se publica hoy en *Nature Communications* ha verificado que el bloqueo de la proteasa MT4-MMP aumenta la actividad de rastreo intravascular de un tipo de leucocitos de nuestro sistema circulatorio, los monocitos patrulleros circulantes, que actúan como 'policías' ante la presencia de elementos extraños en la sangre. Los hallazgos, indica la Dra. Alicia G. Arroyo, "**tienen potenciales implicaciones clínicas ya que podría facilitar la eliminación de agentes extraños en el torrente circulatorio como patógenos o células tumorales".** Por tanto, "este trabajo abre nuevas posibilidades para mejorar el tratamiento de infecciones o prevenir metástasis que se encuentran en evaluación para ser patentadas".

Nuestro sistema de defensa incluye células o leucocitos circulantes con funciones específicas. Entre ellos, hay una población de monocitos inflamatorios que responden rápidamente al daño en los tejidos saliendo del torrente circulatorio y generando una respuesta inmune. Pero además existe otra población de monocitos cuya función es "rastrear el interior de los vasos, por lo que se denominan monocitos patrulleros", explica la Dra. Alicia G. Arroyo. Estos monocitos, añade, raramente se diseminan hacia los tejidos y por ello se conoce peor su función en la inflamación.

Los investigadores han identificado una función de una proteasa que puede convertirse en una futura diana farmacológica para el tratamiento de algunas infecciones e incluso para el cáncer

Ahora, en el estudio que se publica en *Nature Communications,* los científicos del CNIC han profundizado en la función de estos monocitos patrulleros en enfermedad inflamatoria, así como en los mecanismos que regulan su actividad de rastreo intravascular. Las investigadoras utilizaron como modelo de inflamación la aterosclerosis. En la aterosclerosis, explican, la señal de daño en la pared del vaso se produce por el depósito de colesterol que induce la llegada de monocitos inflamatorios y, en menor medida, de patrulleros. Una vez en la pared vascular, aclaran las investigadoras, los monocitos se diferencian a macrófagos, células expertas en "engullir" el colesterol acumulándolo en su interior.

"Lo primero que observamos en las fases iniciales de la aterosclerosis fue que en ausencia de MT4-MMP, proteasa de la familia de las metaloproteasas de matriz extracelular, había una mayor abundancia de macrófagos en las placas y se aceleraba la aterosclerosis en ratones alimentados con dieta rica en grasa", comenta Cristina Clemente, primera autora del trabajo. Además, las investigadoras apreciaron que, en las lesiones tempranas, la falta de MT4-MMP aumentaba selectivamente la llegada de monocitos patrulleros al vaso inflamado sin afectar a los monocitos inflamatorios. En la placa, añade Clemente, "estos monocitos patrulleros daban lugar a macrófagos que incorporaban más grasa y sobrevivían mejor". Pero, cuando los científicos trataron a los ratones deficientes en MT4-MMP con un inhibidor de CCR5 usado en pacientes con VIH, Maraviroc, vieron que bloqueaba la llegada de monocitos patrulleros a la placa y evitaba la acumulación de macrófagos y la aceleración de la aterosclerosis. Es decir, explica Alicia G. Arroyo, si se bloquea la función de esta proteasa en las fases iniciales se promueve la aterosclerosis, pero al mismo tiempo se podría obtener un efecto beneficioso para mejorar el tratamiento de infecciones o prevenir metástasis cancerosas. Sin embargo, añade, "no sabemos si este efecto acelerador de la aterosclerosis se mantiene en el tiempo y es algo que habría que analizar".

Microscopia intravital

Los autores han identificado además que la proteasa MT4-MMP es capaz de cortar un receptor clave de adhesión leucocitaria la integrina αM; así, explican, en ausencia de la proteasa, este receptor se acumulaba en la superficie de los monocitos patrulleros. Para visualizar la actividad singular de rastreo de los monocitos patrulleros los autores colaboraron con Cristina Rius, del CNIC, quien mediante ensayos de microscopia intravital observó que el número de los mismos que rastreaba el interior del vaso inflamado estaba aumentado en los ratones que carecían de MT4-MMP.

En este trabajo han participado los grupos liderados por el Dr. Vicente Andrés y la Dra. Mercedes Ricote y las Unidades Técnicas de Bioinformática y Proteómica, todos ellos del CNIC, además del grupo del Dr. José Martínez-González (IIBB-CSIC, Barcelona), que ha proporcionado muestras de pacientes con aterosclerosis, así como el grupo del Prof. Motoharu Seiki, de la Universidad de Tokio (Japón), que generó los ratones deficientes en MT4-MMP.

Clemente, C., Rius, C., Alonso-Herranz, L., Martín-Alonso, M., Pollán, Á., Camafeita, E., . . . Arroyo, A. G. (2018). MT4-MMP deficiency increases patrolling monocyte recruitment to early lesions and accelerates atherosclerosis. Nature Communications, 9(1), 910. doi:10.1038/s41467-018-03351-4

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-communications-bloqueo-proteasa-podria-mejorar-eficacia-policia-celular