

Descubierto un nuevo mecanismo en los macrófagos clave en la resolución de la inflamación

Un equipo internacional liderado por Esther Castellano, investigadora principal del Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca-FICUS) ha desvelado un mecanismo fundamental que regula la respuesta inflamatoria y su resolución, abriendo nuevas vías para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes.

El estudio, publicado en la revista eLife, demuestra que la señalización mediada por RAS-p110 α en los macrófagos es crucial tanto para el inicio como para la resolución eficaz de la inflamación.

Los macrófagos son células inmunitarias esenciales que actúan como primera línea de defensa frente a infecciones y daños tisulares. Su función va más allá de la simple eliminación de patógenos: también coordinan la reparación de tejidos y la resolución de la inflamación para evitar daños crónicos en el organismo.

La investigación del CIC se centró en comprender cómo la vía de señalización RAS-p110 α , conocida por su implicación en procesos tumorales, regula funciones clave de los macrófagos durante la inflamación. La respuesta inflamatoria es fundamental en la progresión tumoral (y en la interacción de la célula tumoral con el componente inflamatorio del tumor), de modo que una mejor comprensión de los fenómenos inflamatorios podría ayudarnos a entender la inflamación tumoral. Hasta ahora, el papel específico de esta vía en la respuesta inmunitaria no se había caracterizado en profundidad.

Un doble papel en la respuesta inflamatoria

Los resultados muestran que la activación de la vía RAS-p110 α es esencial en dos etapas críticas de la inflamación, en la fase inicial y en la de resolución.

La fase inicial facilita la extravasación de los monocitos (precursoras de los macrófagos) desde la sangre hacia los tejidos inflamados, mediante la regulación de la dinámica del citoesqueleto. Sin esta señalización, los monocitos tienen dificultades para atravesar el endotelio, lo que ralentiza la llegada de macrófagos al foco inflamatorio y compromete la respuesta inicial frente a infecciones o lesiones. Mientras que en la fase de resolución: RAS-p110 α es imprescindible para el correcto funcionamiento de los lisosomas en los macrófagos, permitiendo la degradación eficiente de restos celulares y patógenos fagocitados. Cuando esta vía está alterada, los macrófagos no pueden eliminar adecuadamente los desechos, lo que prolonga la inflamación y favorece el daño tisular crónico.

Evidencia experimental y modelos animales

Mediante modelos genéticos en ratón y el uso de inhibidores farmacológicos, los investigadores demostraron que la interrupción de la interacción RAS-p110 α provoca respuestas inflamatorias más intensas y prolongadas. Los animales con esta vía alterada muestran mayor inflamación local y sistémica tras un estímulo inflamatorio, menor infiltración de macrófagos en los tejidos afectados, acumulación de restos celulares y retraso en la reparación tisular y disminución de la activación de vías clave como NF- κ B y de enzimas lisosomales necesarias para la degradación intracelular. Estos efectos se tradujeron en una resolución más lenta de la inflamación y una mayor propensión a desarrollar inflamación crónica.

Implicaciones clínicas y terapéuticas

El hallazgo tiene especial relevancia para enfermedades como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, la psoriasis o el lupus, donde la inflamación descontrolada y persistente es la causa principal del daño tisular. La vía RAS-p110 α emerge como una diana terapéutica prometedora: su activación controlada podría acelerar la resolución de la inflamación y prevenir la cronicidad.

Además, la reciente identificación de moléculas capaces de modular esta vía abre la puerta al desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a restaurar la función de los macrófagos en pacientes con enfermedades inflamatorias.

Un avance en la comprensión de la inmunidad y la reparación tisular

Este estudio supone un avance en el área de la inmunología, al demostrar que la correcta coordinación entre migración celular y degradación lisosomal, regulada por RAS-p110 α , es indispensable para una respuesta inflamatoria eficaz y su resolución. La investigación del CIC posiciona a los macrófagos y a la vía RAS-p110 α como protagonistas en la lucha contra las enfermedades inflamatorias crónicas.

Financiación:

Este proyecto cuenta con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, el CRUK-Barts Cancer Centre Development Fund y el Programa de Apoyo a Planes Estratégicos de Investigación de Estructuras de Investigación de Excelencia de Castilla y León. Esta investigación ha sido cofinanciada con fondos FEDER. Además, los autores principales del trabajo han recibido financiación de los siguientes programas: Programa JAE-Intro ICU del CSIC, Junta de Castilla y León, Marie Curie Initial Training Network on Tumour Infiltrating Myeloid Cell Compartment y de AECC Excellence program Stop Ras Cancers.