

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

### Inflamación y macrófagos: amigos o enemigos

Sonsoles Hortelano

Grupo de Terapias Farmacológicas. Instituto de Investigaciones de Enfermedades Raras (IIER), ISCIII



#### Biografía Resumen

Sonsoles Hortelano Blanco se licenció en Farmacia en la Universidad Complutense de Madrid, donde posteriormente realizó su tesis doctoral bajo la dirección del Dr. Lisardo Boscá, estudiando la regulación de la óxido nítrico sintasa inducible. Durante su etapa postdoctoral, se interesó en el estudio de las bases moleculares de la respuesta inflamatoria, así como en la identificación de nuevos agentes terapéuticos principalmente derivados de productos naturales. En el año 2009, se incorporó como Científica Titular de OPIs al Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), donde actualmente dirige la unidad de Terapias Farmacológicas del Instituto de Investigaciones de Enfermedades Raras (IIER). Sus principales contribuciones científicas se han realizado en el campo de la señalización inflamatoria, describiendo nuevos reguladores así como identificando dianas de actuación de diferentes moléculas derivadas de productos naturales.

*La inflamación es una respuesta fisiológica del organismo frente a un daño. Sin embargo, si la inflamación persiste, puede dar lugar al desarrollo de numerosas patologías. Los macrófagos juegan un papel esencial en la inflamación, respondiendo al entorno con la adquisición de diferentes fenotipos, denominados M1 y M2. El desequilibrio entre estos macrófagos M1 y M2 se ha descrito en varias patologías, constituyendo una diana clave para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.*

#### Summary

*Inflammation is a physiological response of the organism to an injury. However, prolonged inflammation can lead to the development of several pathologies. Macrophages play an essential role in inflammation, responding to microenvironment with the acquisition of distinct functional phenotypes, mainly named M1 and M2. Imbalance of M1/M2 macrophages has been described in several pathological conditions, being a target for new therapeutic strategies.*

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

Ya desde la antigüedad, las primeras referencias bibliográficas aparecieron hace aproximadamente unos 3000 años a. de C. en papiros egipcios, el término inflamación se ha asociado habitualmente a enfermedad. Nada más lejos de la realidad. La inflamación, del latín *inflammatio* (*encender*, hacer fuego), es una respuesta protectora del organismo frente a una agresión, cuyo objetivo final es eliminar la causa de la lesión celular y reparar el daño causado (1). Así pues, la inflamación es inicialmente un proceso beneficioso con sistemas de control muy estrictos que permiten su resolución una vez cumplida su función. De ahí que se haya conservado a lo largo de la evolución como un sistema de alarma y defensa. Sin embargo, en ocasiones estos mecanismos de control fallan, perpetuando la respuesta inflamatoria a lo largo del tiempo o provocando una reacción exagerada, lo que la convierte en un proceso dañino presente en muchas de las enfermedades humanas. De hecho, casi dos tercios de las patologías humanas presentan alteraciones en la respuesta inflamatoria, incluyendo enfermedades como el Alzheimer, que tradicionalmente se consideraba una enfermedad degenerativa, o el cáncer, en la que el componente inflamatorio está adquiriendo cada vez mayor relevancia. **Calor, rubor, tumor y dolor** han sido tradicionalmente considerados los cuatro signos cardinales de la inflamación, desde que el médico romano Celsus los describiera por primera vez en el s. I después de Cristo (1). Estos puntos cardinales de la inflamación reflejan los principales eventos que tienen lugar durante la respuesta inflamatoria: el **calor y rubor** se deben a la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos que facilita el flujo de células y plasma desde los capilares al tejido. El **tumor** se produce por el edema e infiltración de células fagocíticas en el tejido, fundamentalmente neutrófilos y macrófagos, que constituyen la primera línea

de defensa del sistema inmune. Finalmente, el **dolor** es producido por la actuación de determinados mediadores sobre las terminaciones nerviosas del dolor.

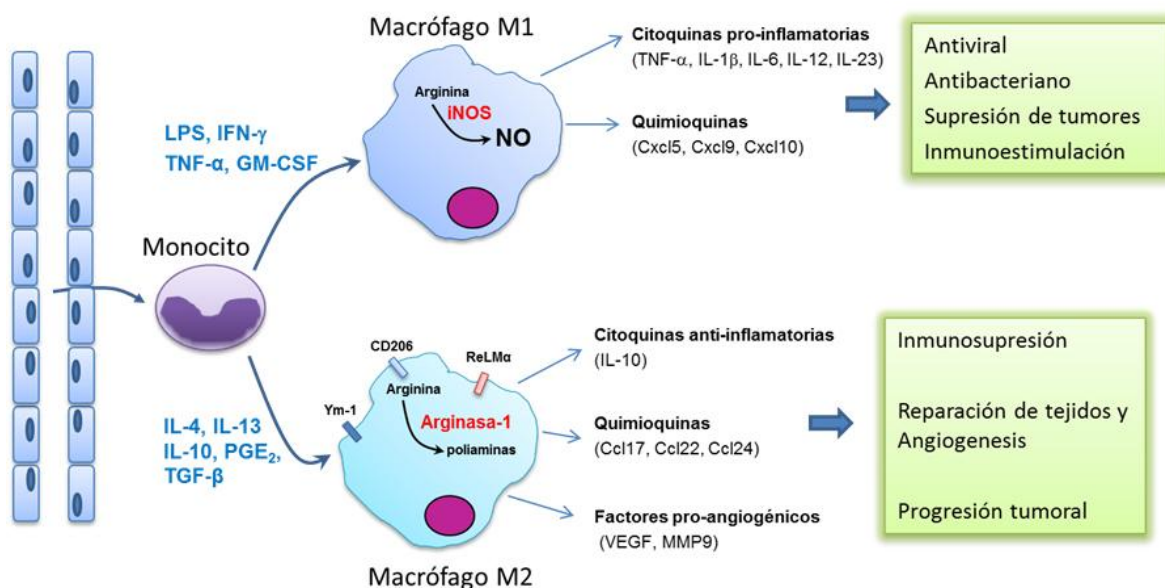
Uno de los principales sistemas de defensa del organismo son los macrófagos, que desempeñan un papel clave no solo en el reconocimiento y eliminación de patógenos sino también en el mantenimiento de la homeostasis tisular. Los macrófagos proceden de monocitos circulantes que una vez que llegan a los tejidos, maduran y completan su diferenciación a macrófagos. Estos macrófagos presentan una alta heterogeneidad y dependiendo del microambiente que les rodee, pueden adoptar distintos estados de activación, que difieren en la expresión de receptores, funciones y producción de citoquinas y quimioquinas, lo que les permite adaptarse al medio adecuadamente. Simplificando la gran heterogeneidad de estas células, podemos distinguir dos tipos de macrófagos, identificados como M1 o macrófagos clásicos y M2 o macrófagos alternativos (2,3). Los macrófagos M1 se originan durante la respuesta inflamatoria tras la estimulación con IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  o componentes microbianos como el lipopolisacárido (LPS) y están caracterizados por la producción de citoquinas y mediadores pro-inflamatorios. Este fenotipo se caracteriza por una alta actividad antiviral, antibacteriana y supresora de tumores (2,3). Por el contrario, los macrófagos M2 se activan en ambientes ricos en mediadores anti-inflamatorios (por ejemplo IL-10, IL-4, IL-13), promoviendo la remodelación de la matriz y la reparación del daño, y suprimiendo la respuesta inmune (4,5). Si bien ambos fenotipos son esenciales para el mantenimiento de la homeostasis del organismo, ¿Cuáles son las consecuencias de un inadecuado balance entre macrófagos M1/M2? La respuesta la encontramos en patologías como el cáncer, la obesidad, o en diversas enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes como la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide o la esclerosis múltiple (6,7). Así, se ha descrito un cambio de polarización M2 a M1 durante el progreso de la obesidad, asociándose también una mayor presencia de macrófagos M1 con la producción de citoquinas pro-inflamatorias durante la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide, o

la pérdida axonal en la esclerosis múltiple (6,7). Por el contrario, se ha establecido una relación directa entre el peor pronóstico de los tumores y su grado de infiltración con los denominados macrófagos asociados a tumores, células con un fenotipo similar a los macrófagos M2.

A la vista de estos datos, cabe preguntarse si la reprogramación de los macrófagos podría constituir una estrategia terapéutica eficaz para el tratamiento de numerosas enfermedades. Si bien es cierto que en los últimos años se están llevando a cabo numerosas aproximaciones experimentales con el objetivo de reprogramar estas células, sobre todo en el contexto de los tumores; no podemos olvidar que en el organismo no todo es blanco o negro y a menudo, ambos fenotipos coexisten. Por ello, resulta imprescindible ahondar en el conocimiento de las señales que controlan la plasticidad y heterogeneidad de estos macrófagos, lo que nos permitirá modular su función de acuerdo a las patologías a tratar.

### Referencias

1. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. (2010) 140:771-776.
2. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. (2012) 122:787-795.
3. Gordon S, and Taylor P. R. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature Rev Immunol*. (2005) 5:953-964.
4. Mantovani, A., Sozzani, S., Locati, M., Allavena, P., and Sica, A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol*. (2002) 23:549-555.
5. Mantovani A, Locati M. Tumor-associated macrophages as a paradigm of macrophage plasticity, diversity, and polarization: lessons and open questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. (2013) 33:1478-1483.
6. Murray P.J. and Wynn T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature Rev Immunol*. (2011) 11:723-737
7. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* (2007) 117: 175-184.



**Figura. Diferentes estados de activación de los macrófagos.**