

INVESTIGACIÓN ES MEDIADOR DE LA RESPUESTA INMUNE INNATA

El gen RXR- α puede ser nueva diana en sepsis

→ El grupo de Mercedes Ricote, del CNIC, publica hoy un estudio en *PNAS* en el que se demuestra que el gen RXR-alfa regula dos quimiocinas mediadoras de la inflamación, la CCL6 y CCL9.

Redacción

Un estudio que se publica hoy en *Proceedings of the National Academy of Sciences* muestra que el receptor X de retinoides controla la transcripción de genes importantes para la respuesta inmune en macrófagos, promueve la migración celular a focos de inflamación y modula la supervivencia en modelos de sepsis.

La autora del estudio, Mercedes Ricote, del Departamento de Medicina Regenerativa de la Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, de Madrid, ha apuntado que los receptores nucleares son factores de transcripción activados por ligandos. Estas proteínas median la transcripción de genes importantes en diversos procesos celulares. En los últimos años se ha incrementado el interés por varios miembros de esta familia de receptores por su implicación en diversas enfermedades como la diabetes,

En los modelos de sepsis se ha observado un aumento significativo en la supervivencia de los ratones 'knockout' para RXR

la aterosclerosis y el cáncer, y por la posibilidad de regularlos en clínica utilizando drogas derivadas de sus ligandos naturales.

El receptor X de retinoides (RXR) es un miembro clave del grupo de los receptores nucleares, ya que varios necesitan dimerizar con dicho receptor para regular la transcripción de sus genes diana. Para su actividad, RXR requiere de la unión con sus ligandos específicos que son derivados de la vitamina A, y entre los que se encuentra el ácido *9* cis-retinoico. "Dicho ligando se emplea en clínica para el tratamiento del cáncer".

Muchos de estos recepto-

res pueden regular genes relacionados con los procesos inflamatorios.

La regulación de estos procesos depende de manera muy importante del papel de los macrófagos. Estos son mediadores de las señales que inician y terminan dicha inflamación, y los receptores nucleares controlan procesos relevantes de su biología celular. "En la sepsis, el aumento descontrolado de mediadores inflamatorios produce coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico. Esta patología es frecuente en las unidades de cuidados intensivos, y además causa la muerte de cerca de 12.000 pacientes al año en España".

En el trabajo de Ricote se demuestra la regulación por el RXR de dos quimiocinas 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



Daniel Alameda, Mercedes Ricote y Vanessa Núñez, autores del trabajo.

su estudio estas quimiocinas, que están implicadas en la migración celular".

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 se ha descrito en algunos trabajos, "pero su demostración *in vivo* continúa siendo un reto. Para afrontarlo, generamos un ratón deficiente para RXR- α en macrófagos y estudiamos su fenotipo en procesos inflamatorios".

Se realizaron varios mode-

los *in vivo* de peritonitis y encontramos que la ausencia de RXR redujo los niveles de ambas quimiocinas, así como los niveles de leucocitos. Además, en los modelos de sepsis se observó un aumento significativo en la supervivencia de los ratones *knockout* para RXR.

Para profundizar en el mecanismo se han empleado diversas técnicas de biología molecular con las que se ha demostrado que la regulación de las dos quimiocinas es específica de RXR, lo que sugiere que es un importante mediador inflama-

torio en macrófagos durante la respuesta inmune innata.

El resultado del trabajo demuestra que el receptor nuclear RXR es una potencial diana terapéutica para el tratamiento y prevención de la sepsis, así como de otras enfermedades que cursen con inflamación.

■ (PNAS; DOI: 10.1073/pnas.0913545107).

DIARIO MEDICO.COM

Más información sobre investigación del proceso inflamatorio en diariomedico.com