



Descubren un mecanismo por el que el metabolismo de las células inmunitarias regula la obesidad



Solo en España se estima que en poco más de una década, para 2030, habrá 27 millones de adultos con problemas de obesidad o sobrepeso. Los macrófagos son células del sistema inmunitario claves para regular la obesidad. Un equipo de investigación liderado por el CNIC en el que participa la Universidad Complutense de Madrid ha descubierto el mecanismo que explica cómo ocurre esa regulación, abriendo así la puerta a nuevos tratamientos para patologías asociadas como el hígado graso o la diabetes tipo 2.



En una década, más de la mitad de la población española presentará obesidad o sobrepeso. / [photosforyou](https://photosforyou.com).

UCC-UCM, 17 de septiembre. - Una investigación, liderada por el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y en la que participa la Universidad Complutense de Madrid (UCM) ha descubierto cómo los macrófagos cumplen un papel fundamental en el funcionamiento adecuado de nuestros tejidos y en la regulación de la obesidad.

Los macrófagos son células del sistema inmunitario esenciales en la respuesta temprana a infecciones. El estudio, publicado en *Nature Metabolism*, explica cómo la activación del metabolismo mitocondrial de los macrófagos en respuesta al estrés oxidativo generado por exceso de nutrientes contribuye a la inflamación del tejido adiposo y la obesidad.



“En las últimas décadas, diversos estudios han comprobado que, en condiciones normales, los macrófagos del tejido adiposo facilitan un ambiente antiinflamatorio y reparador, contribuyendo a desactivar cualquier proceso que altere la función normal de este tejido, estos macrófagos se conocen como antiinflamatorios o ‘tipo M2’”, explica José Antonio Enríquez, investigador del CNIC. Sin embargo, en ciertas situaciones, añade, “estos macrófagos interpretan las señales de estrés, que normalmente aparecerían en respuesta a una infección, y promueven inflamación como mecanismo defensivo”.

Dichos procesos inflamatorios originados por los macrófagos, afirma Enríquez, son responsables de la aparición de alteraciones que afectan al tejido adiposo y “están en la base de la obesidad y del síndrome metabólico asociado a trastornos cardiovasculares, hígado graso o diabetes tipo 2”. Así, como respuesta al exceso de nutrientes generados por una dieta elevada en grasas, “los macrófagos cambian su función y favorecen procesos inflamatorios, generando macrófagos proinflamatorios de ‘tipo M1’”.

Además del CNIC y de la UCM en el estudio participan la Universidad de California-Los Ángeles, la Universidad de Eastern Finland, la Kuopio University Hospital (Finlandia) y la Universidad de Salamanca.

Reducción de estrés oxidativo

La investigación que ahora se publica ha analizado cómo los cambios metabólicos en los macrófagos regulan este proceso inflamatorio que subyace la obesidad y el síndrome metabólico.

Los nuevos hallazgos, señala Rebeca Acín-Pérez, actualmente en la UCLA, “muestran cómo la detección de señales de peligro oxidativo, conocido como especies reactivas de oxígeno, por parte de los macrófagos, induce cambios en el metabolismo mitocondrial de dichas células inmunitarias que son necesarios para su diferenciación a un tipo proinflamatorio M1. Este estrés oxidativo –aclara, está presente en los pacientes con obesidad mórbida, y parece estar relacionado con la dieta rica en grasas, frecuente en la inadecuada dieta occidental”.

Así, asegura el investigador del CNIC David Sancho, una de las conclusiones de este estudio es que demuestra que, si se reduce dicho estrés oxidativo, “se atenúan algunos de los parámetros perjudiciales asociados a la obesidad”.

Clave en la proteína Fgr

En estudios previos, los científicos del CNIC habían encontrado que la proteína Fgr es clave para regular la actividad de uno de los complejos de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, el complejo II, en respuesta a este estrés oxidativo, y favorecer la generación de señales (citoquinas y metabolitos) que favorecen la respuesta inmunitaria.

“Hemos demostrado que este mismo mecanismo molecular regula el proceso de conversión de un macrófago antiinflamatorio (M2) que regula la función del tejido a un macrófago de tipo proinflamatorio (M1), en el que se acumulan



gotas lipídicas (Fig. 1). Un equilibrio entre ambos tipos de macrófagos M2/M1 es crucial para un correcto funcionamiento del organismo”, explica Salvador Iborra, investigador de la Facultad de Medicina de la UCM.

Aunque la inflamación es una respuesta normal del organismo y beneficiosa para enfrentarse a agresiones cuando es aguda y transitoria, es muy perjudicial cuando se vuelve persistente o crónica, aun siendo de bajo grado. Esto, explican los investigadores, ocurre en la obesidad y el síndrome metabólico y conduce a una mayor mortalidad cardiovascular o la aparición de diabetes.

La información que aporta este nuevo trabajo demuestra que en ausencia de la proteína Fgr, el hígado incrementa su capacidad para eliminar grasas, generando cuerpos cetónicos (compuestos químicos producidos por la cetogénesis, un proceso por el cual las grasas de cuerpo son utilizadas como fuente de energía) que se eliminan a través de la orina y mejorando también las alteraciones que la obesidad causa en el metabolismo de la glucosa (diabetes de tipo II).

Los resultados, obtenidos en ratones, han sido corroborados en cohortes humanas donde los autores han encontrado una fuerte correlación entre la expresión de Fgr y los efectos negativos derivados de obesidad.

Los investigadores concluyen que sus datos sugieren la posibilidad de emplear inhibidores específicos para la proteína Fgr como tratamiento para los en pacientes obesos y/o con síndrome metabólico, con el objetivo de reducir la inflamación asociada y mejorar así los parámetros asociados con estas patologías, como el hígado graso o desarrollo de diabetes tipo 2, contribuyendo a aumentar su esperanza y calidad de vida.

En el estudio han colaborado investigadores del Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES) y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), y ha contado con la financiación de *The International Human Frontier Science Program Organization* (HFSP RGP0016/2018).



Referencia bibliográfica: Acin-Perez, R., Iborra, S., Martin-Mateos, Y., Cook, E. C. L., Conde-Garrosa, R., Petcherski, A., . . . Enriquez, J. A. (2020). “Fgr kinase is required for proinflammatory macrophage activation during diet-induced obesity. *Nature Metabolism*”. *Nature Metabolism* 2020. DOI: 10.1038/s42255-020-00273-8