UN MECANISMO CON UN GRAN PODER

CIENTÍFICOS ESPAÑOLES EXPLORAN LA INFLAMACIÓN COMO POSIBLE LLAVE CONTRA EL ENVEJECIMIENTO Y LAS ENFERMEDADES MÁS COMUNES.

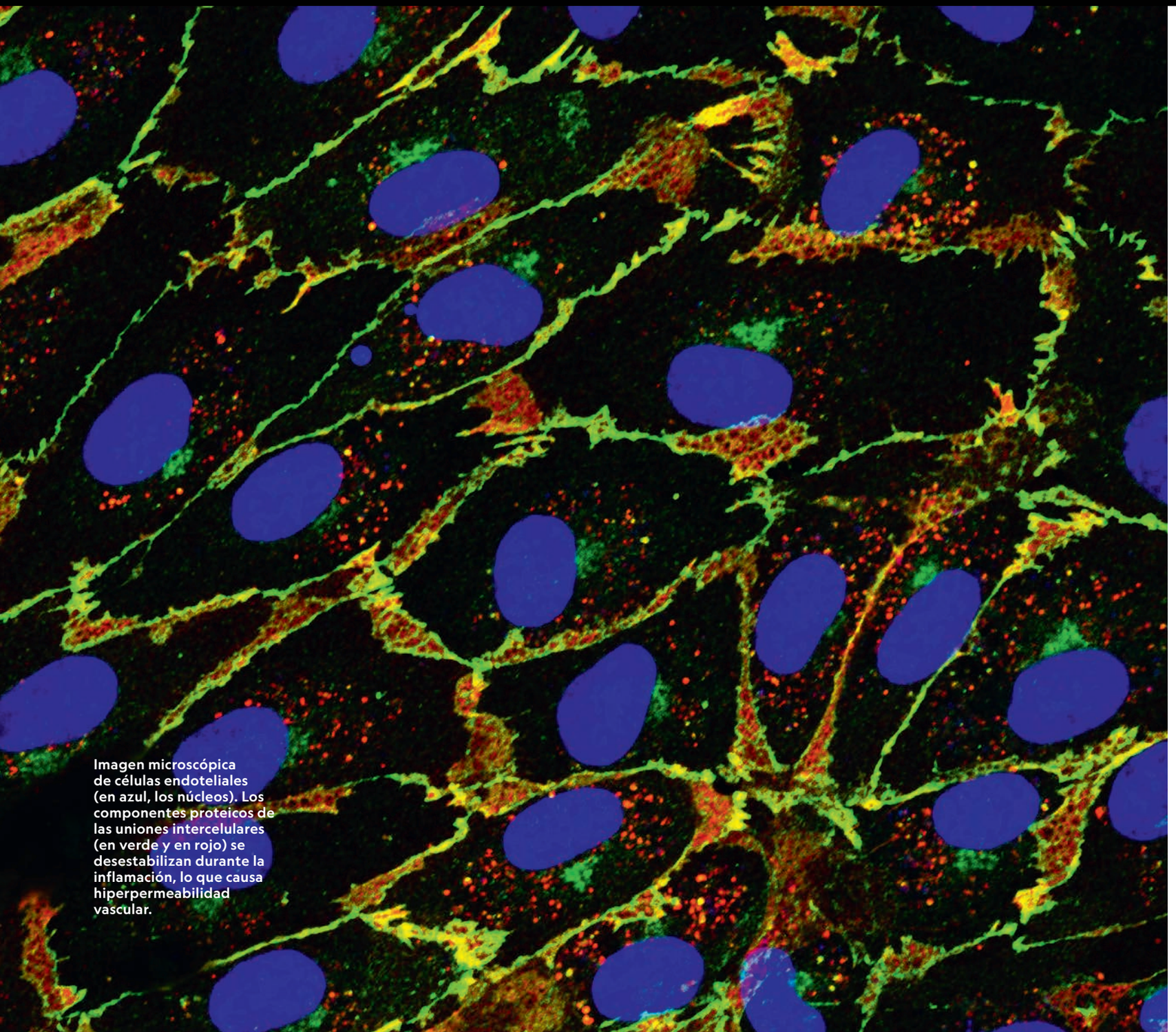


Imagen microscópica de células endoteliales (en azul, los núcleos). Los componentes proteicos de las uniones intercelulares (en verde y en rojo) se desestabilizan durante la inflamación, lo que causa hiperpermeabilidad vascular.

FOTO: RAÚL GARCÍA FERNÁNDEZ, MILLÁN LAB

Texto de **CRISTINA SÁEZ**

UN GATITO DE LA SUERTE japonés blanco y dorado nos saluda al entrar en el despacho de María Mittelbrunn, en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-CSIC-UAM), en Madrid. Por los enormes ventanales del moderno edificio de esta institución, crucial en el desarrollo de la investigación biomédica y biotecnológica en España, se cuela, tímida, la luz de diciembre. Tras saludarnos, la investigadora asturiana, al frente del laboratorio de inmunometabolismo e inflamación, se apresura, con un gesto repentino, a dar impulso a la patita de esta popular figura oriental.

«Es que no puede parar de moverse, porque estamos esperando a saber si nos aceptan un *paper*», nos dice y, ante nuestra cara de perplejidad, estalla en una carcajada y confiesa que ese *maneki-neko* es su amuleto de la fortuna. No es el único objeto que llama la atención en este espacio: sobre uno de los poyetes, junto a pipetas, placas y varios aguacateros que ella misma cultiva, reposan un par de maquinillas de afeitar.

Mittelbrunn explica que en el laboratorio rapan ratones para estudiar cómo la inflamación sistémica crónica retrasa el crecimiento del pelo. El trabajo de esta investigadora, reconocida mundialmente en este ámbito, se centra en elucidar, precisamente, la relación entre esta respuesta del sistema inmunitario y el envejecimiento, el popular *inflammaging*.

Hasta hace poco se consideraba que el propio envejecimiento, sumado a las enfermedades padecidas durante la vida, era lo que acababa inflamando tejidos y órganos. Sin embargo, estudios como los realizados por el grupo de Mittelbrunn demuestran que también una inflamación sistémica sostenida puede envejecernos prematuramente, acabar enfermándonos y recortándonos años de vida.

Izquierda
María Mittelbrunn, fotografiada en su laboratorio del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM), investiga el papel del sistema inmunitario en el envejecimiento.

Derecha
En otro laboratorio del CBM, Jaime Millán observa al microscopio cómo se comportan las células inflamadas del epitelio en el proceso de la sepsis.

FOTOS: JAVIER LOBÓN ROVIRA (AMBAS)

Por qué a medida que sumamos años nuestro organismo se va inflamando es algo que aún no se sabe. Una hipótesis apunta a que las culpables son las células senescentes –también llamadas células zombis–, aquellas que van acumulando daños y que, en lugar de morir y desaparecer, persisten y secretan moléculas inflamatorias.

Pero otra posibilidad, que investiga Mittelbrunn, es que, con la edad, el sistema inmunitario comience a deteriorarse. Los dos brazos que lo componen, el innato y el adaptativo, que funcionan a la perfección durante la infancia y la juventud, se desequilibran al entrar en la etapa adulta: empezamos a perder inmunidad adaptativa y generamos más células defensivas innatas. Dejamos de tener armas precisas, capaces de atacar selectivamente todo tipo de patógenos, y fabricamos más herramientas inespecíficas. Es como si «el sistema inmunitario se volviera más primitivo, lo que también favorece la inflamación», destaca Mittelbrunn.

Su equipo escudriña los linfocitos T, un tipo de leucocitos que forman parte del sistema inmunitario adaptativo: nos protegen contra las infecciones y nos ayudan a combatir el cáncer. Estas células no solo son las que antes envejecen, sino que también son las únicas que se generan en el timo, un órgano localizado en el centro del tórax, detrás del esternón, que es el primero que involuciona con la edad. «La máxima actividad del timo se da en el período perinatal; antes de llegar a la adolescencia empieza a atrofiarse y es reemplazado por tejido adiposo. A mi edad –bromea Mittelbrunn, que todavía no ha cumplido los 50– ¡ya no queda nada de nada! Y eso es lo que provoca que no se regeneren nuevos linfocitos».

Pero volvamos a los ratones rapados y a las maquinillas de afeitar. Estos animales tienen un sistema inmunitario envejecido de manera prematura en el laboratorio. Además de que no les vuelve a crecer el pelo cuando los rasuran, acaban desarrollando una enfermedad cardiovascular; sarcopenia, o pérdida de fuerza muscular; sufren cambios metabólicos que los predisponen a padecer diabetes tipo 2, y presentan deterioro cognitivo. Por si todo eso fuera poco, también su esperanza de vida se ve mermada a la mitad.

«Publicamos este estudio en *Science* en 2020 y fue la primera demostración de que el sistema inmunitario acelera o retrasa el envejecimiento», afirma Mittelbrunn, ahora enfrascada en intentar entender por qué. Una posibilidad, apunta, es que los linfocitos envejecidos pierdan la memoria de lo que es propio y lo que es extraño, y comiencen a atacar tejidos propios y a dañarlos. O puede que se despojen de su capacidad de eliminar células dañadas o envejecidas. O quizá sucedan ambas cosas, combinadas.

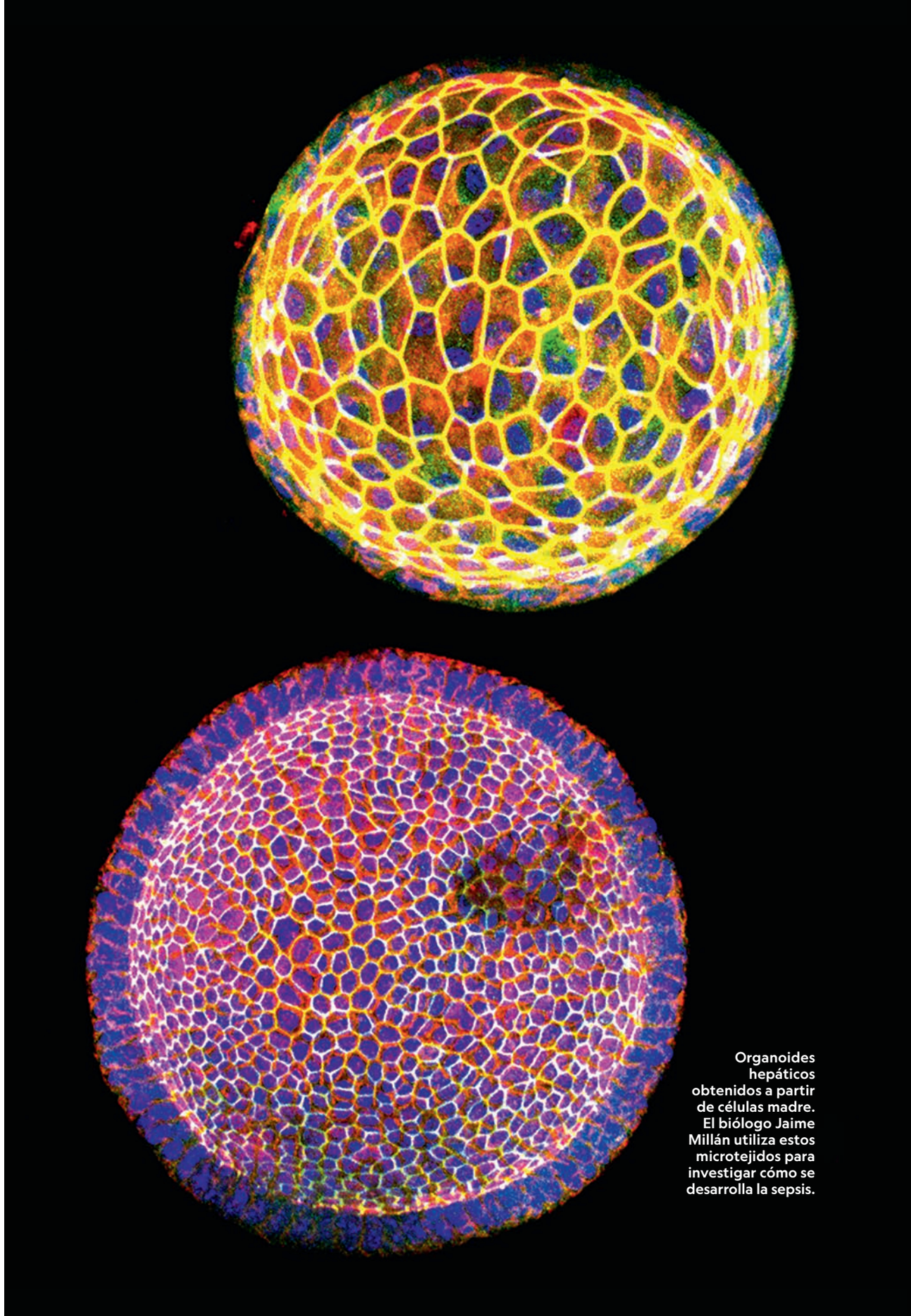
Aunque por ahora no hay ningún estudio con seres humanos dirigido a inhibir estos linfocitos, comprender mejor su papel en el envejecimiento permitirá diseñar estrategias para bloquearlos y así frenar o incluso revertir la inflamación de tejidos y órganos para gozar de los máximos años posibles con calidad de vida. «Hasta el momento, la mayor contribución de nuestro *lab* ha sido descubrir esta relación entre las defensas del organismo, la inflamación y el envejecimiento», resume María Mittelbrunn, que se confiesa enamorada de nuestro sistema inmunológico: «Es brutal, un arma precisa y preciosa».

DE RATONES A ORGANOIDES. Si Mittelbrunn investiga el papel que desempeñan las células inmunitarias a la hora de originar inflamación crónica en el organismo, Jaime Millán, al frente del laboratorio de biología celular de la inflamación, también en el CBM, estudia el otro extremo del proceso: los efectos devastadores de la inflamación sobre las células endoteliales, aquellas que recubren y tapizan todos los vasos sanguíneos y también el corazón.

Y es que cuando el sistema inmunitario orquesta una tormenta de moléculas inflamatorias –como las «famosas» citoquinas, tan nombradas durante la epidemia de la COVID–, estas se ensañan con el endotelio, que acaba perdiendo su función de muralla. Se vuelve permeable y deja pasar líquidos y células, lo que propicia que se desarrollen graves enfermedades como la arteriosclerosis, la hipertensión arterial, la trombosis o una sepsis mortal.

Ir del laboratorio de Mittelbrunn al de Jaime Millán es una experiencia parecida a la que deben de tener los ratones que resuelven laberintos.

FOTOS: CRISTINA CACHO NAVAS, MILLÁN LAB



Organoides hepáticos obtenidos a partir de células madre. El biólogo Jaime Millán utiliza estos microtejidos para investigar cómo se desarrolla la sepsis.

Después de dar varias vueltas por el edificio, planta arriba, planta abajo, logramos dar con este investigador, que nada más comenzar a charlar se declara un apasionado de las células. Aunque se formó como inmunólogo, durante un postdoctorado le llamó la atención la intervención –entonces bastante desconocida– de células ajenas al sistema inmunitario en un proceso inflamatorio. «Me atrajeron en particular las células vasculares y empecé a estudiar cómo interaccionaban con los linfocitos». Además, dice, «estéticamente son maravillosas, adoptan unas formas preciosas al extenderlas sobre la placa de Petri».

Este investigador se centra en la sepsis, una afección grave que provoca que el sistema de defensa del organismo se descontrole y acabe dañando a sus propios tejidos y órganos, lo que puede conducir al fallo multiorgánico y a la muerte. La Organización Mundial de la Salud calcula que 15 de cada 1.000 pacientes hospitalizados desarrollarán esta complicación clínica.

En el escenario que me dibuja Millán, la sepsis es la culminación de un proceso inflamatorio descontrolado que puede tener infinitos orígenes: «Imagínate que hay un terremoto y te cae un trozo de pared sobre un brazo. Puedes no morir en ese momento, aplastada, pero sí días después a causa de la respuesta inflamatoria exacerbada de tu sistema inmunitario». Otro ejemplo: en el caso del cáncer, un tumor puede generar un ambiente muy tóxico en el que proliferan bacterias que producen una infección sistémica descontrolada, que deriva finalmente en sepsis y en la muerte del paciente.

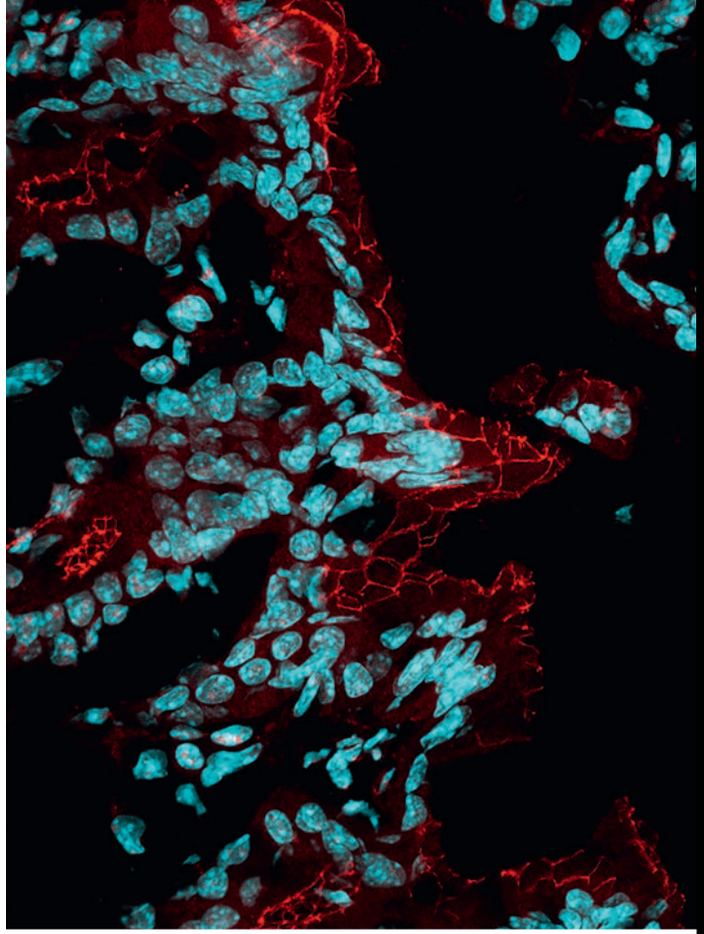
Cuando el organismo sufre una agresión, ya sea una infección por un patógeno o un traumatismo fuerte, el sistema inmunitario libera una tormenta de pequeñas proteínas, las citoquinas, que envían señales al sistema inmunitario para que este se active y cumpla su función. La sangre, además, transporta otras moléculas inflamatorias. Esta respuesta masiva y combinada puede tornar permeables las barreras de los tejidos, como una tubería que empieza a tener poros por los que va perdiendo líquido. Cuando esas pérdidas son abundantes, se filtran fluidos y los órganos se encharcan. Ante esta situación, las células del sistema inmunitario dejan de circular y se adhieren al endotelio. El final es irreversible y se produce un fallo multiorgánico.

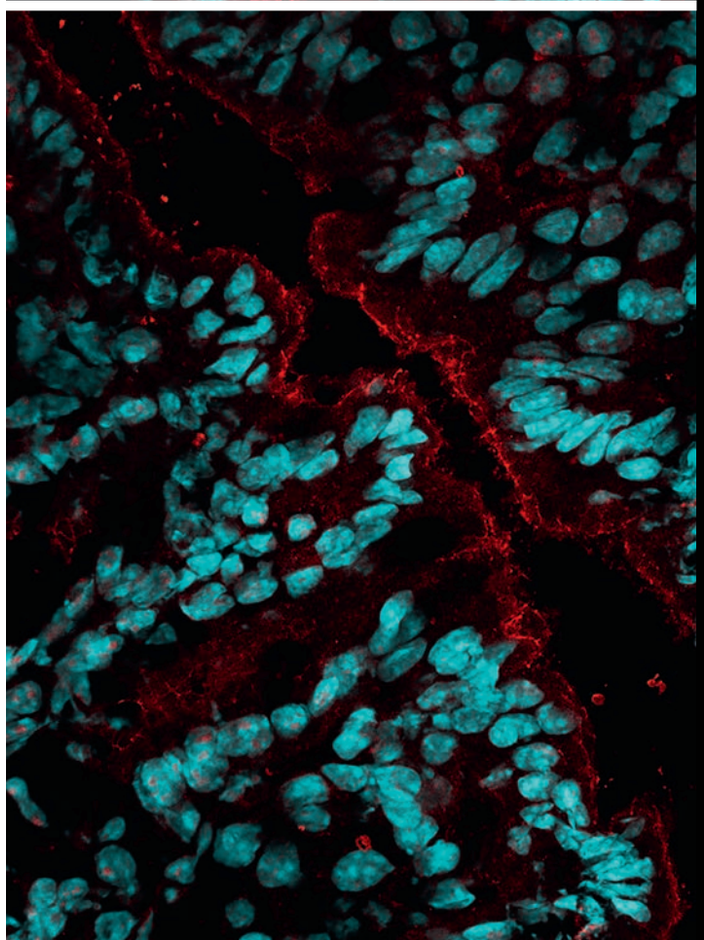
Millán y su equipo estudian la respuesta de las células endoteliales ante esa inflamación, cómo y por qué acaban perdiendo su función de barrera, y de qué manera se podría controlar o evitar que eso pasase. Para ello, usan diversas estrategias. Una de ellas trata de reproducir la organización de los tejidos y órganos en placas de cultivo: son los denominados *organs on chip*. Millán combina pequeñas placas con electrodos de oro en las que cultivan células humanas de la microvasculatura junto con organoides de diferentes tejidos. Un organoide se genera mediante el cultivo de células madre que son tratadas para que se diferencien en los tipos celulares que forma un órgano o tejido en particular. Así se puede ver cómo reaccionan estos tejidos y su vasculatura cuando los exponen a suero de pacientes fallecidos por sepsis, que les proporcionan desde el Hospital Universitario La Paz.

Con estos chips han observado qué señales inflamatorias logran romper la microvasculatura pulmonar cuando hay inflamación sistémica. Y han identificado dos muy importantes; si consiguen bloquearlas mediante fármacos, esa rotura se podría prevenir o reducir. Un paso crucial para poder desarrollar tratamientos dirigidos a evitar el fatal desenlace y una estrategia experimental que reduce el uso de animales de laboratorio.

Aunque la sepsis es una afección muy importante en todo el mundo –solo en España fallecen unas 20.000 personas al año–, es especialmente crítica en los países en vías de desarrollo, en los que el acceso a antibióticos para tratar una infección es misión imposible.

«Hay muchas personas que siguen muriendo por un corte mal curado», advierte Millán, alarmado. Por eso, insiste, es crucial encontrar remedios para «esos pacientes en situación crítica que requieren cuidados inmediatos en menos de una semana porque, de lo contrario, morirán a causa de la tormenta de citoquinas». Una carrera contrarreloj, contra la propia biología, que podría allanar el camino para hallar nuevos tratamientos destinados a combatir numerosas enfermedades relacionadas con la inflamación, como algunas afecciones cardiovasculares y neurológicas. □





FOTOS: MANUEL MONTERO GÓMEZ DE LAS HERAS/MITTELBRUNN LAB

CUANDO EL INTESTINO ABRE LA VEDA

La barrera intestinal es, probablemente, el talón de Aquiles del cuerpo humano. Esta muralla, la mayor superficie de contacto con patógenos del organismo, separa el interior del intestino –por donde circulan los alimentos, pero también toxinas y miles de millones de microorganismos, que conforman la microbiota intestinal– del exterior, en contacto con el torrente sanguíneo.

En un intestino sano (foto superior), la barrera (en rojo) impide el paso indiscriminado de sustancias, sobre todo de bacterias y toxinas, que pueden filtrarse a la sangre y alcanzar órganos no deseados, como el corazón o el cerebro.

Sin embargo, esa muralla aparentemente inquebrantable se desestabiliza frente a una inflamación crónica, como revelan los estudios de la investigadora del CBM María Mittelbrunn. El entramado de proteínas que mantienen a las células epiteliales del intestino íntimamente unidas entre sí se «deshilacha» y genera espacios por los que pueden filtrarse patógenos y sustancias nocivas (foto inferior, donde se aprecia cómo la barrera tiene huecos y está más difusa). Ese intestino permeable se asocia a un mayor estado de inflammaging, que a su vez se relaciona con enfermedades crónicas vinculadas al envejecimiento.