

01 DE SEPTIEMBRE DE 2000

## Nueva metodología para combatir la inflamación

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han descubierto una forma de inhibir la respuesta inflamatoria en células, que conserva los mecanismos relacionados que las células necesitan para funcionar correctamente. Sus experimentos han demostrado que tal tratamiento alivia con una eficacia sorprendente la inflamación en ratones.

En un artículo publicado en el número del 1 de septiembre de 2000, de la revista *Science*, el investigador del HHMI, Sankar Ghosh y sus colegas en la Universidad de Yale informaron que han encontrado una forma de anular a NF-κB, un coordinador central de la respuesta inflamatoria celular. Cuando NF-κB es accionado por una señal química externa, NF-κB pone en movimiento a la maquinaria de expresión de los genes que llevan a la inflamación.

---

"Pienso que el notable efecto antiinflamatorio que alcanzamos convalida la metodología de aliviar la inflamación interfiriendo tan sólo con la activación de NF-κB."

— Sankar Ghosh

---

"Con el correr de los años se ha esclarecido que NF-κB cumple una función crucial y evolutivamente conservada, en la respuesta de las células para deshacerse de los patógenos", dijo Ghosh. "Como secuela de esta respuesta inmune, la inflamación puede salirse de control y causar estados patogénicos. En la actualidad, sabemos que muchas enfermedades que en un primer momento no parecen tener mucho en común, en realidad, tienen a la inflamación como causa subyacente de su patología". La enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, bien podría involucrar respuestas inflamatorias que dañen el tejido cerebral, recalcó Ghosh.

Las drogas antiinflamatorias más comúnmente usadas, que incluyen a salicilatos tales como aspirina y a esteroides, inhiben a NF-κB en cierta medida, pero también pueden tener efectos secundarios severos. La gran necesidad de inhibidores más exactos de la inflamación, llevó a Ghosh y a sus colegas a buscar distintas formas de bloquear la inflamación, interfiriendo

con NF- $\kappa$ B.

Los científicos sabían que en células sin estimular, NF- $\kappa$ B permanece en el citoplasma celular unido a proteínas inhibitorias conocidas como I $\kappa$ Bs. Cuando una señal inflamatoria externa afecta a la célula, el complejo I $\kappa$ B quinasa (IKK)-que consiste en un par de enzimas catalíticas-se activa y fosforila a las proteínas I $\kappa$ B. Entonces, I $\kappa$ B fosforilada es degradada rápidamente, liberando así a NF- $\kappa$ B para que active el proceso inflamatorio.

A pesar de que la mayoría de las investigaciones sobre el bloqueo del proceso inflamatorio se han centrado en el bloqueo de la actividad catalítica del complejo de IKK, Ghosh y sus colegas eligieron otro camino. "Por sí mismas, las enzimas del complejo IKK no responden a las señales", explicó Ghosh. "Cada enzima necesita de una subunidad reguladora proteica llamada NEMO, y se ha demostrado que cuando NEMO se anula en ratones, NF- $\kappa$ B pierde la capacidad de responder a la señalización".

En una serie de experimentos bioquímicos, Ghosh y sus colegas intentaron identificar la mínima región de las enzimas de IKK que interactúan con NEMO. "Nos sorprendió mucho el encontrar que una región muy pequeña de las enzimas de IKK parecía ser totalmente responsable de la interacción con NEMO", dijo Ghosh. Los científicos llamaron a la región, dominio de unión a NEMO (NBD, por sus siglas en inglés).

"Pensamos que si el NBD era una región tan pequeña, en consecuencia, quizás podríamos utilizarla como una vía para romper el complejo IKK y evitar su formación", dijo Ghosh. Efectivamente, cuando los científicos sintetizaron un pequeño péptido que mimetizaba a NBD y lo pusieron en las células, descubrieron que la activación de NF- $\kappa$ B se bloqueaba significativamente.

"Entonces lo hicimos más difícil", dijo Ghosh. "Decidimos ver si este método de bloqueo trabajaría *in vivo* en animales". Los científicos utilizaron el péptido de NBD para intentar bloquear la inflamación en dos modelos de ratón en los que se utilizan productos químicos para inducir artificialmente la inflamación.

"En ambos modelos, cuando inyectamos el péptido, observamos una notable disminución del proceso inflamatorio", dijo Ghosh. "Pienso que el notable efecto antiinflamatorio que alcanzamos convalida la metodología de aliviar la inflamación interfiriendo tan sólo con la activación de NF- $\kappa$ B. Esta metodología se debiera convertir en un foco importante de investigaciones futuras".

Ghosh también dijo que es muy probable que el bloqueo de la activación de NF- $\kappa$ B, cuando ha sido activada por factores inflamatorios externos, conserve la actividad basal de la maquinaria de NF- $\kappa$ B, que funciona por medio de un camino diferente, y que las células necesitan para funcionar normalmente.

"Una de las preocupaciones que han surgido sobre la inhibición de NF- $\kappa$ B, es que NF- $\kappa$ B también tiene algunos efectos beneficiosos, tales como ayudar a

que las células sobrevivan a la apoptosis, o muerte celular programada", dijo Ghosh.

Ghosh y sus colegas están planeando otros estudios para investigar la interacción entre NEMO e IKK. Van a probar el péptido de NBD en los modelos en ratón de asma y de otras enfermedades que involucren inflamación. También esperan iniciar colaboraciones con las compañías farmacéuticas para desarrollar análogos del péptido de NBD, que pueden ser usados como inhibidores precisos de la inflamación.