

# Monodosis

## EL EQUILIBRIO EN LA REGENERACIÓN DE LA MUCOSA INTESTINAL, UN NUEVO HORIZONTE TERAPÉUTICO

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología digestiva multifactorial de curso crónico cuya incidencia ha crecido notablemente en los últimos 50 años. La etiopatogenia de esta enfermedad no es del todo conocida, aunque se sabe que implica cierta susceptibilidad genética, una respuesta inflamatoria anómala y la intervención de factores ambientales.

En la actualidad, la EII no tiene cura, y casi todos los tratamientos disponibles son agentes inmunosupresores que actúan inhibiendo la inflamación mediante el bloqueo de moléculas específicas. Sin embargo, estos tratamientos, planteados para un uso crónico, llevan asociados un aumento del riesgo de enfermedades infecciosas y de neoplasias, por lo que se hace necesario conseguir alternativas terapéuticas que permitan la curación de la mucosa intestinal sin mediar la inmunosupresión.

En este sentido, los fármacos regeneradores y promotores de la reparación de la mucosa intestinal están cobrando especial relevancia, aunque aún existen incertidumbres sobre sus posibles efectos en la oncogénesis asociados a una posible regeneración epitelial incontrolada.

En esta línea destacan los resultados publicados en la revista *Nature* de un equipo de investigadores del prestigioso Instituto Karolinska (Suecia). Sus investigaciones profundizan sobre los mecanismos de regulación homeostáticos e inducidos por daño que intervienen en la regeneración de la mucosa intestinal, identificando moléculas clave en estas con potencial

terapéutico como futuros tratamientos de la EII y antineoplásicos.

Así, mediante la extracción de datos de secuenciación de ARN en dos modelos de daño intestinal y utilizando herramientas farmacológicas y genéticas, han identificado la activación de la vía conocida como *vía del receptor X hepático* (LXR por sus siglas en inglés) como una adaptación tisular al daño que regula tanto la regeneración intestinal como la oncogénesis. Utilizando secuenciación de ARN unicelular, organoides intestinales en 3D y experimentos de ganancia y pérdida de función, se demostró que la activación de LXR en células epiteliales intestinales induce la expresión de otra molécula, la anfiregulina (Areg), potenciando las respuestas regenerativas. Esta respuesta está coordinada por la enzima CYP27A1, productora del ligando de LXR, que se observó que estaba regulada al alza en las criptas intestinales dañadas.

En los estudios experimentales se observó que la supresión de CYP27A1 afectaba a la regeneración intestinal, y que esta se recuperaba con la administración de agonistas exógenos de LXR. En particular, en los modelos tumorales, la deficiencia de CYP27A1 derivaba en un mayor crecimiento tumoral, mientras que la activación de LXR provocaba respuestas antitumorales.

Estos resultados suponen un nuevo descubrimiento sobre los mecanismos de adaptación epitelial intestinal al daño, en los que LXR funciona de manera ambivalente, promoviendo la reparación tisular al tiempo que limita la oncogénesis, abriendo un nuevo horizonte de posibilidades para las terapias antitumorales y de regeneración.

**Das S, Parigi SM, Luo X, Fransson J, Kern BC, Okhovat A et al.** Liver X receptor unlinks intestinal regeneration and tumorigenesis. *Nature*. 2024. DOI: 10.1038/s41586-024-08247-6.

## NUEVOS AVANCES EN LA ONCOGÉNESIS A NIVEL LOCAL: LA IMPORTANCIA DE LOS MONOCITOS Y LA PGE2

El microambiente inmunitario tumoral (TIME, por sus siglas en inglés) es el ambiente celular donde se desarrolla un tumor y en el que coexisten células tumorales, células inmunitarias, citoquinas y otros componentes del sistema inmune. La interacción entre estos componentes, que se dividen entre antitumorales y pro-tumorales, determinan el curso de la actividad inmunitaria antitumoral dentro del huésped.

Aunque el sistema inmunitario presenta sistemas efectores que permiten detectar y eliminar las células neoplásicas, los tumores pueden evadirse de la vigilancia inmunitaria a través de la modulación del microambiente tumoral, creando para ello un microentorno inmunosupresor. En esta modulación intervienen, entre otros, mecanismos como la alteración de la maquinaria del huésped en la presentación de antígenos, la potenciación de vías inmunoregulatorias inhibitorias, o el reclutamiento de células inmunitarias pro-tumorales. El resultado es el bloqueo de la función de las células inmunitarias antitumorales y la dificultad para mantener las respuestas en el tiempo. A pesar de la heterogeneidad entre los diferentes tipos de cáncer y poblaciones, el papel del TIME en la progresión tumoral es similar.

En este sentido, la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer en los últimos años, interfiriendo sobre el TIME y restaurando la actividad antitumoral de las células inmunitarias. De este modo, determinados tipos de cáncer que antes se consideraban como incurables, como el melanoma, el cáncer de pulmón o el de vesícula, han