

# Activación alternativa del macrófago: La diversidad en las respuestas de una célula de la inmunidad innata ante la complejidad de los eventos de su ambiente

M.A. Duque Correa, M. Rojas López

Grupo de Immunología Celular e Immunogenética, Facultad de Medicina, Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

## ALTERNATIVE MACROPHAGE ACTIVATION: THE DIVERSITY OF ONE CELL INVOLVED IN INNATE IMMUNITY IN RESPONSE TO ITS ENVIRONMENTAL COMPLEXITY

Recibido: 13 Marzo 2007

Aceptado: 6 Mayo 2007

### RESUMEN

Los macrófagos son una de las poblaciones celulares más pleiotrópicas del sistema inmune. Ellos son efectores de la respuesta innata y están involucrados en el inicio y la regulación de las respuestas adaptativas. Esta revisión describe cómo la definición seminal de la activación del macrófago (AM) evolucionó hasta el desarrollo de un modelo de dos clases de macrófagos activados. Los macrófagos activados clásicamente (M1) inducidos por IFN- $\gamma$  y/o TNF- $\alpha$  muestran un fenotipo tipo Th1, son efectores proinflamatorios y tienen funciones bactericidas, mientras que los macrófagos activados alternativamente (M2), que incluye por lo menos tres fenotipos diferentes solapados (M2a, b, c), exhiben un fenotipo tipo Th2 y están involucrados en la resolución de la inflamación y la curación del tejido. Aunque este modelo clasifica los fenotipos de activación observados, es importante considerar que subestima la complejidad *in vivo*, donde existe una alta diversidad de estados de macrófagos activados que emergen en respuesta a diferentes estímulos y ambientes, son influenciados por su heterogeneidad y conforman un continuum de activación.

Profundizando acerca de los mecanismos que definen estos fenotipos, será posible entender mejor la influencia y el papel de los macrófagos activados alternativamente en las respuestas inmunes reguladas por ellos y en la patogénesis de diferentes enfermedades asociadas con el desarrollo de este grupo de macrófagos.

**PALABRAS CLAVE:** Activación del Macrófago/ Complejos Inmunes/ Factor Transformante del Crecimiento/ Glucocorticoides/ Interleucina-4/ Interleucina-10/ Interleucina-13/ Activación Clásica/ Activación Alternativa.

### ABSTRACT

Macrophages are one of the most pleiotropic cell populations of the immune system. They are effectors of the innate response and are involved in the initiation and regulation of the adaptive responses. This review depicts how the seminal definition of macrophage activation evolved until the development of a model of two major classes of activated macrophages. Classically activated macrophages (M1) induced by IFN- $\gamma$  and/or TNF- $\alpha$  show a Th1-like phenotype, are pro-inflammatory effectors and have bactericidal functions, while alternatively activated macrophages (M2), that include at least three different overlapping phenotypes, (M2a, b and c), are generated by different mediators, exhibit a Th2-like phenotype and are involved in the resolution of inflammation and wound healing. Although this model classifies the observed phenotypes of activation, it is important to keep in mind that it underestimates the complexity of the situation *in vivo*, where a high diversity of macrophage activated stages, emerging in response to different stimulus and environments, are influenced by this heterogeneity and conform an activation continuum.

Getting insights about the mechanisms that might define those phenotypes, it will be possible to better understand the influence and role of alternatively activated macrophages in the immune responses regulated by them and in the pathogenesis of different diseases associated with the development of this group of macrophages.

**KEY WORDS:** Macrophage Activation/ Glucocorticoids/ Immune Complexes/ Interleukin-13/ Interleukin-4/ Interleukin-10/ Transforming Growth Factor/ Alternative Activation/ Classical Activation.

## INTRODUCCIÓN

Los macrófagos son una de las poblaciones celulares más pleiotrópicas del sistema inmune, presentes en todos los tejidos del cuerpo. Tienen funciones homeostáticas que incluyen reparación, modelación y angiogénesis de los tejidos y proveen protección al poner en marcha mecanismos inmunes innatos e iniciar el desarrollo de respuestas inmunes específicas a través del procesamiento y presentación antigénicos, la expresión de moléculas coestimuladoras y la producción de citocinas<sup>(1)</sup>. Debido a su determinante influencia, el estudio de sus patrones de activación se ha convertido en un tópico de gran impacto. Aunque actualmente se habla de diferentes estados de activación, entre los que se encuentran el clásico y el alternativo, no está del todo claro cuáles son los inductores, las propiedades funcionales y el repertorio molecular de cada uno de estos grupos de macrófagos, ya que las definiciones de los diferentes fenómenos asociados a la activación varían entre los sistemas experimentales. Sólo hasta hace poco el papel de la heterogeneidad y la diferenciación del macrófago ha sido tomado en cuenta en la definición de los diferentes fenotipos de activación, con lo cual se ha comenzado a comprender que los macrófagos activados son un grupo de células mucho más amplio y versátil, que llevan a cabo distintas funciones, resultado de un continuum de diferenciación, maduración y activación.

En esta revisión se pretende examinar algunos aspectos relevantes acerca de la activación alternativa del macrófago: su origen como concepto, las moléculas inductoras y las características fenotípicas y funcionales que presentan estas formas de activación, a fin de describir un panorama actual de este fenómeno que permita abandonar la sobresimplificación conceptual que ha comenzado a erosionar su importancia.

## DESARROLLO DEL CONCEPTO DE ACTIVACIÓN DEL MACRÓFAGO

Los fagocitos mononucleares son producto de un proceso denominado monocitopoyesis que comienza con la generación de precursores mieloides en la médula ósea, el bazo y el hígado fetal a partir de células pluripotenciales estimuladas con interleucina (IL) – 3. Los precursores mieloides comunes para el linaje granulocítico y monocítico, al ser estimulados con el factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago (GM-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófago (M-CSF) e interactuar con el estroma de los órganos hematopoyéticos dan lugar a los promonoblastos y generan la progenie monocito-macrófago<sup>(2)</sup>. Los promonoblastos se diferencian a monoblastos y éstos a promonocitos que

ulteriormente se convierten en monocitos, que abandonan la médula ósea, entran al torrente sanguíneo y se dirigen a los diferentes tejidos por el influjo de quimiocinas y factores atrayentes. En los tejidos los monocitos se convierten en macrófagos residentes con un fenotipo determinado por el microambiente tisular, la matriz extracelular (MEC), y los productos de secreción y moléculas de superficie de las células vecinas. Esta especialización contribuye al desarrollo de su heterogeneidad, la cual se ha definido como la propiedad de los macrófagos de expresar amplios rangos de fenotipos morfológicos y funcionales<sup>(1)</sup>.

La AM fue descrita inicialmente como un “estado alterado” en el cual se presentaba un incremento en la actividad bactericida de macrófagos esplénicos de ratones inmunizados e infectados con bacterias facultativas intracelulares como *Listeria monocytogenes*, *Brucella abortus* y *Mycobacterium tuberculosis* en comparación con los macrófagos de ratones no inmunizados<sup>(3,4)</sup>. Los macrófagos resistían la infección, y aunque este estado fue definido como no específico, dependía de la generación de una respuesta inmune adaptativa, en la cual linfocitos sensibilizados, y en presencia de antígenos determinados, producían factores solubles, “linfocinas”, capaces de modificar la función de los fagocitos mononucleares<sup>(5)</sup>.

Con el término “macrófago activado” se pretendía describir los cambios intrínsecos en la resistencia, pero además los macrófagos esplénicos y hepáticos recolectados de animales infectados tenían una apariencia particular, descrita como “perfeccionamiento de sus capacidades fagocíticas y digestivas”<sup>(6)</sup>. Los macrófagos activados, en contraste con los no activados, se caracterizaban por los cambios de la membrana plasmática que incluían un aumento en el contenido de colesterol<sup>(7)</sup>, de fosfodiesterasa alcalina 1<sup>(8)</sup> y disminución de la ecto-5'-nucleotidasa<sup>(9)</sup>; un incremento en la capacidad de adherirse a sustratos de vidrio y plástico<sup>(8)</sup>, en la fagocitosis y la pinocitosis<sup>(8)</sup>, y, por ende, en el número de fagolisosomas y vesículas endocíticas<sup>(5)</sup>. Tenían la capacidad de reconocer y destruir células singénicas neoplásicas<sup>(10)</sup>. Además, en respuesta a la inflamación o a la infección microbiana *in vivo*, o a linfocinas *in vitro*, secretaban altas cantidades de proteinasas neutras<sup>(11)</sup>, que incluían el activador de plasminógeno, elastasa y colagenasa, presentaban un incremento en las actividades de las hidrolasas ácidas<sup>(12,13)</sup>, y un alto consumo de oxígeno durante la fagocitosis<sup>(14)</sup>.

En un comienzo algunos asumieron que una manifestación de activación implícitamente indicaba la presencia de otras, razón por la cual sólo se limitaban a hacer la medición de una de ellas<sup>(5)</sup>. Con el tiempo, y debido al incremento de la evidencia que mostraba que la expresión de un rasgo no implicaba la presencia de otros, se pensó que la activación

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3358305>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3358305>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)