

## LAS QUINASAS P38G Y P38D TIENEN UN PAPEL CENTRAL EN LA RESPUESTA INMUNE INNATA EN LAS CANDIDIASIS

Las candidiasis diseminadas causadas principalmente por la especie fúngica *Candida albicans* presentan una incidencia muy alta sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. Este trabajo realizado por un grupo del CNB/CSIC dirigido por Ana Cuenda, con la colaboración de otros grupos españoles y extranjeros, demuestra que las quinasas p38g y p38d participan en la respuesta inmune innata durante las infecciones por *C. albicans*. Así, la interacción de receptores de la superficie de macrófagos como TLRs o dectina-1 con polisacáridos de la

cubierta del patógeno activan en la célula fagocítica una vía modulada por p38g y p38d que activa la MAP quinasa ERK1/2 y a su vez desencadena la producción de citoquinas proinflamatorias. El trabajo también muestra que la eli-

minación de p38g y p38d aumenta la capacidad antifúngica de macrófagos y neutrófilos gracias a una mayor producción del enzima NO sintasa y de especies reactivas del oxígeno (ROS). En concordancia, en un modelo de candidiasis en ratón los animales sin p38g ni p38d experimentan tasas menores de mortalidad que los ratones silvestres. Estos resultados apoyan que una respuesta inflamatoria elevada desempeña un papel negativo sobre el hospedador en el curso de la infección por el hongo y abre la puerta al tratamiento farmacológico de las candidiasis mediante la inhibición de p38g/p38d o de otros mediadores de la ruta, un hecho relevante dado el limitado número de antifúngicos y sus respectivos blancos celulares disponibles para uso clínico. ■

La eliminación de p38g y p38d aumenta la capacidad antifúngica.

Alsina Beauchamp D, Escós A, Fajardo P, González Romero D, Díaz-Mora E, Risco A, Martín Serrano MA, Del Fresno C, Domínguez Andrés J, Aparicio N, Zur R, Shapiro N, Brown GD, Ardavin C, Netea MG, Alemany S, Sanz-Ezquerro JJ, Cuenda A. 2018. Myeloid cell deficiency of p38γ/p38δ protects against candidiasis and regulates antifungal immunity. *EMBO Mol Med.* 10(5). pii: e8485.

## LA DEFICIENCIA EN LA PROTEÍNA DE FUSIÓN MITOCONDRIAL OPA1 INDUCE INFLAMACIÓN

Opa1 es una proteína mitocondrial que participa en la fusión mitocondrial y en el mantenimiento de la morfología de las crestas. Además, el gen OPA1 se encuentra mutado en pacientes con atrofia óptica dominante, una enfermedad hereditaria oftalmológica, que en ocasiones cursa con miopatía o neuropatía. En el estudio realizado por el grupo de Antonio Zorzano en el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona, también perteneciente a la Universidad de Barcelona y a CIBERDEM, se documenta la noción de que ciertos defectos mitocondriales pueden conducir al desarrollo de inflamación muscular crónica.

El estudio partió de la fenotipación de ratones “knockout” específicos de músculo esquelético para Opa1. Estos animales mostraron un crecimiento alterado, una reducción de la masa muscular, y la

caracterizó por la activación de la proteína NF-κB. Esta activación en respuesta a la deficiencia de Opa1 requiere de la presencia de ADN mitocondrial, depende de la actividad de TLR9, y es independiente de cGAS. Tomados en conjunto, estos resultados revelan que la deficiencia de Opa1 en el músculo causa alteraciones mitocondriales que conducen a la activación de TLR9 y la inflamación, lo que contribuye al deterioro del crecimiento del organismo. Estos resultados podrían ser relevantes en la comprensión de las miopatías inflamatorias, enfermedades de origen desconocido, en las que los pacientes muestran inflamación muscular crónica acompañada de debilidad muscular. ■

La función de OPA1 puede ser clave para entender las miopatías inflamatorias.

presencia de inflamación tanto en músculo como en circulación. Este proceso inflamatorio es relevante en las alteraciones del crecimiento, y así el tratamiento con salicilato mejoró la atrofia muscular. La inflamación muscular en ratones deficientes en Opa1 y la deficiencia de Opa1 en células musculares se

Aida Rodríguez Nuevo, Angels Díaz Ramos, Eduard Noguera, Francisco Díaz Sáez, Xavier Duran, Juan Pablo Muñoz, Montserrat Romero, Natàlia Plana, David Sebastián, Caterina Tezze, Vanina Romanello, Francesc Ribas, Jordi Seco, Evarist Planet, Susan R. Doctrow, Javier González, Miquel Borràs, Marc Liesa, Manuel Palacín, Joan Vendrell, Francesc Villarroya, Marco Sandri, Orián Shirihai, Antonio Zorzano. 2018. Mitochondrial DNA and TLR9 drive muscle inflammation upon Opa1 deficiency. *EMBO Journal.* doi: 10.15252/embj.201796553