

EL PAPEL DEL NAD⁺ EN LA PSORIASIS ABRE UNA VÍA PARA SU TRATAMIENTO

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica no contagiosa con una prevalencia del 0,1% al 3%. Aunque no suele ser mortal, es recidivante e invalidante, afectando a la salud física y mental. Se desconoce su etiología, pero agentes externos desencadenan inflamación en el epitelio genéticamente predisuesto. Investigadores del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria-Arixaca y de la Universidad de Murcia dirigidos por Victoriano Mulero, han desentrañado los mecanismos moleculares de la relación, ya conocida, entre el NAD⁺ y la inflamación. La mayoría de los tejidos de mamíferos dependen de la nicotinamida (NAM) para mantener la reserva de NAD⁺ a

través de la vía de rescate, donde la enzima limitante es la nicotinamida fosforribosiltransferasa (Nampt), que utiliza NAM como sustrato. Demuestran que la inhibición genética y farmacológica de Nampt reduce el estrés

La inhibición genética y farmacológica de Nampt reduce el estrés oxidativo, la inflamación y el daño del ADN de los queratinocitos, la hiperproliferación y la muerte celular

oxidativo, la inflamación y el daño del ADN de los queratinocitos, la hiperproliferación y la muerte celular en modelos de pez cebra de inflamación crónica de la piel, mientras que estos efectos se revierten con la adición de NAD⁺. Uno de los principales enzi-

mas que requieren NAD⁺ es Parp1, una poli (ADP-Ribosa) polimerasa nuclear, cuya función principal es la reparación del DNA. La hiperactivación de Parp1 en respuesta al daño del ADN inducido por ROS, y sostenida por el NAD⁺ derivado del exceso de Nampt, junto con la translocación nuclear del factor 1 inductor de apoptosis (AIFM1) media la inflamación a través de la muerte celular dependiente de Parp1 (parthanatos) en modelos preclínicos de psoriasis de pez cebra y modelos 3D organotípicos de piel de pacientes de psoriasis. Todo ello apunta a NAMPT, PARP1 y AIFM1 como nuevas dianas terapéuticas para tratar la psoriasis y otros trastornos inflamatorios de la piel. ■

NAMPT-derived NAD⁺ fuels PARP1 to promote skin inflammation through parthanatos cell death. Martínez-Morcillo FJ, Cantón-Sandoval J, Martínez-Navarro FJ, Cabas I, Martínez-Vicente I, Armistead J, Hatzold J, López-Muñoz A, Martínez-Menchón T, Corbalán-Vélez R, Lacal J, Hammerschmidt M, García-Borrón JC, García-Ayala A, Cayuela ML, Pérez-Oliva AB, García-Moreno D, Mulero V. (2021) PLOS Biol. Nov 8; 19(11):e3001455. doi: 10.1371/journal.pbio.3001455

NEUROINFLAMACIÓN: SFRP1 MODULA LA COMUNICACIÓN ASTROCITO-MICROGLÍA

En muchas enfermedades neurodegenerativas se observa neuroinflamación, lo que provoca disfunción de la comunicación neuronamicroglia-astrocito, aumentando el daño neuronal. El grupo liderado por Paola Bovolenta, del CBM Severo Ochoa-UAM, en colaboración con otros investigadores nacionales e internacionales, indaga en los componentes, poco conocidos, que median esta comunicación. En este artículo publicado en EMBO Reports, utilizando modelos de neuroinflamación aguda y crónica de ratón demuestran que SFRP1 (secreted frizzled-related protein 1) es un mediador de la comunicación

astrocito-microglía que subyace en la inflamación del sistema nervioso central. SFRP1, que deriva principalmente de los astrocitos, es capaz de activar las células microgliales y amplificar su

SFRP1 (secreted frizzled-related protein 1) es un mediador de la comunicación astrocito-microglía que subyace en la inflamación del sistema nervioso central

respuesta hacia un estado inflamatorio crónico. SFRP1 fomenta la sobreexpresión de dianas de los factores de transcripción HIFs (hypoxia-induced factors) y en menor medida de NF-κB (nuclear factor-kappa B). La per-

sistencia de SFRP1 es, sin embargo, perniciosa ya que sostiene un estado inflamatorio. Aunque los mecanismos moleculares precisos que subyacen a la activación de SFRP1-HIF son todavía una cuestión abierta, la inactivación de SFRP1 reduce significativamente la neuroinflamación asociada a la encefalomiелitis autoinmune experimental. Por tanto, la inactivación de SFRP1 puede representar un arma terapéutica para tratar enfermedades neurodegenerativas, así como otras patologías crónicas asociadas a inflamación como la artritis reumatoide, uropatías o enfisema pulmonar, donde también se observa sobreexpresión de SFRP1. ■

SFRP1 modulates astrocyte-to-microglia crosstalk in acute and chronic neuroinflammation Rueda-Carrasco J, Martín-Bermejo MJ, Pereyra G, Mateo MI, Borroto A, Brosseon F, Kummer MP, Schwartz S, López-Atalaya JP, Alarcon B, Esteve P, Heneka MT, Bovolenta P. (2021) EMBO Rep. 2021 Nov 4; 22(11):e51696. doi: 10.15252/embr.202051696.