

FUNCIÓN DE NOD1 EN EL PROGRESO DE LA LESIÓN ATEROGÉNICA

El papel del bazo en varias patologías es un tema conflictivo debido a su complejidad funcional y estructural. Buena parte del conocimiento de su función procede de estudios en pacientes que han sufrido esplenectomías totales o parciales, siendo esta última la opción quirúrgica preferida. Hay bastante evidencia sobre el aumento de patologías aterogénicas y cánceres en pacientes con la función esplénica comprometida. En el trabajo publicado en *Cell Mol Life Sci* por el grupo liderado por L. Boscá en el IIB Alberto Sols (CSIC-UAM), han estudiado la contribución de la actividad esplénica en la aterogénesis, poniendo el énfasis en el papel de NOD1, miembro de la familia de los

“nod-like receptors”, implicado en la activación de la inmunidad innata, al actuar específicamente como “receptor de reconocimiento de patrones (PRR)” de peptidoglicanos bacte-



rianos procedentes en su mayoría de la microbiota intestinal. NOD1 está ampliamente expresado, incluyendo las células del sistema inmune, donde promueve la activación de la señalización proinflamatoria. Ratones

deficientes en NOD1 y alimentados con dieta pro-aterogénica presentan una movilización de células inmunes desde la médula ósea hacia la circulación, acumulándose mayoritariamente en el bazo, lo que contribuye a una reducción significativa de la lesión aterogénica. En condiciones de esplenectomía parcial, este efecto se pierde, incrementándose la aterogénesis. El artículo describe los mecanismos implicados en estos procesos de hematopoyesis, poniendo de relieve que el reclutamiento y activación de los neutrófilos en el bazo constituye una de las vías que regulan la progresión de la aterogénesis, al menos en lo que se refiere a la activación específica de NOD1 en el bazo. ■

Fernández-García V, González-Ramos S, Avendaño-Ortiz J, Martín-Sanz P, Gómez-Coronado D, Delgado C, Castrillo A, Boscá L. 2022. High fat diet activates splenic NOD1 and enhances neutrophil recruitment and neutrophil extracellular traps release in the spleen of ApoE-deficient mice. *Cell Mol. Life Sci.* 79: 396.

EL EQUILIBRIO ENTRE CPEB4 Y TTP CONTROLA LA RESOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación es una respuesta fisiológica del sistema inmune a un insulto, como un patógeno o una célula dañada, y es necesaria para iniciar la reparación tisular y resolver el daño. Esta reacción tiene que ser estrictamente regulada a nivel temporal, a través de mediadores pro- y anti-inflamatorios, para evitar el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas. El grupo liderado por R. Méndez y en colaboración con el de Á. Nebreda, ambos en el IRB Barcelona, han demostrado en un artículo publicado en *ELife*, que la proteína CPEB4 es crucial para regular la respuesta inflamatoria. CPEB4 es una proteína de unión a los ARN mensajeros, que se une a elementos CPEs en la región 3'-UTR y regula la estabilidad de estos

tránscrios. Los macrófagos inducen la expresión de CPEB4 en la fase tardía de la respuesta a lipopolisacárido, un componente de la membra-



na de las bacterias Gram negativas. En este escenario, CPEB4 estabiliza mediadores anti-inflamatorios promoviendo la resolución de la inflamación y actúa equilibrando la actividad de otra proteína de unión a los ARN mensajeros, tristetraprolin (TTP), que se une a los elementos

AREs en la región 3'-UTR de factores proinflamatorios e induce su degradación. La coordinación de las actividades de CPEB4 y TTP es secuencialmente regulada por la vía de señalización de las quinasas MAPKs. Como resultado, el equilibrio entre CPEB4 y TTP impulsa la resolución de la inflamación, potenciando el efecto anti-inflamatorio a la vez que se reduce el inflamatorio. El estudio también revela que pacientes con sepsis presentan niveles muy elevados de CPEB4 en sangre, para reducir el proceso inflamatorio. El trabajo pone de relieve que las actividades de CPEB4 y TTP, y la distribución de los elementos CPEs y AREs en sus dianas, definen patrones necesarios para resolver la inflamación. ■

Clara Suñer, Annarita Sibilio, Judit Martín, Chiara Lara Castellazzi, Oscar Reina, Ivan Dotu, Adrià Caballé, Elisa Rivas, Vittorio Calderone, Juana Díez, Angel R Nebreda, Raúl Méndez. 2022. Macrophage inflammation resolution requires CPEB4-directed offsetting of mRNA degradation. *ELife*. 11: e75873. doi: 10.7554/eLife.75873.