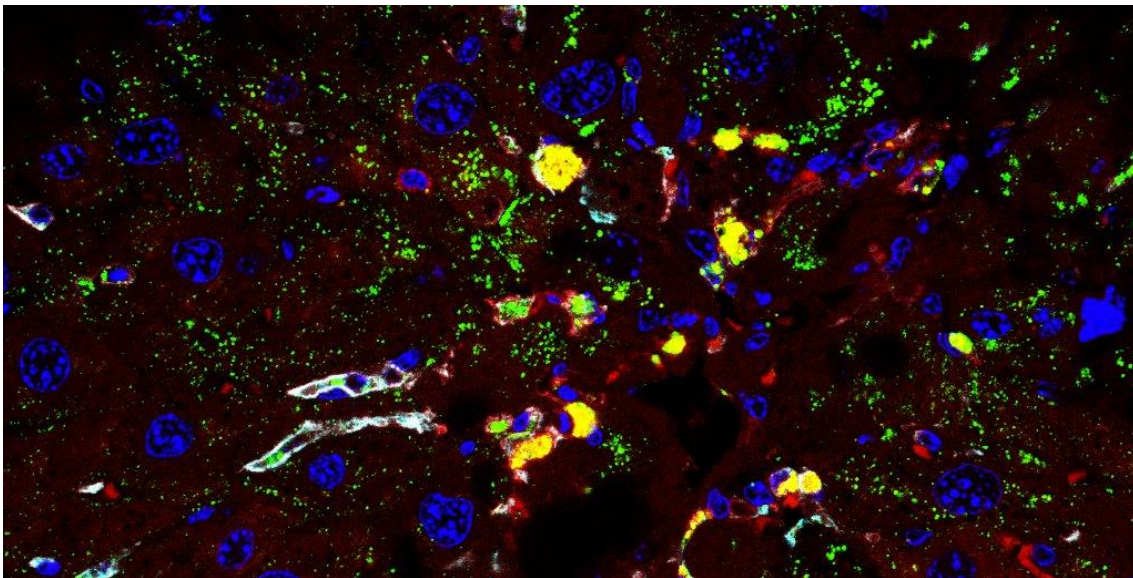




Barcelona, jueves 26 de septiembre de 2024

Un trabajo identifica el papel de una proteína celular en la remisión de la fibrosis

- La investigación, liderada por un equipo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), abre nuevas vías para el tratamiento de esta enfermedad
- El estudio muestra que la proteína catepsina D contribuye a la degradación y remisión del tejido fibrótico



Expresión de la catepsina D (verde) en poblaciones de macrófagos (azul y rojo) durante la fibrosis hepática.
/ MARÍA FERNÁNDEZ (IIBB-CSIC)

Una investigación liderada por un equipo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC) podría llegar a abrir nuevas vías de tratamiento de la fibrosis, una enfermedad caracterizada por el crecimiento excesivo de tejido conectivo fibroso en un órgano. El trabajo, publicado en la revista *Molecular Metabolism*, identifica el papel de una proteína presente en el interior de las células en la remisión y degradación del tejido fibrótico.

La fibrosis o crecimiento excesivo de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido contribuye al 45% de los fallecimientos en los países occidentales. La fibrosis puede darse en multitud de órganos del cuerpo y sucede cuando se desregula el proceso

normal de cicatrización y el tejido funcional es reemplazado progresivamente por tejido cicatrizado o fibroso.

Tal y como explica **Anna Moles**, investigadora del IIBB-CSIC asociada al IDIBAPS y al CiberEHD, “si se desregula el proceso de cicatrización, el crecimiento excesivo de tejido cicatrizado supone menos tejido funcional, lo que conduce al malfuncionamiento del órgano que puede resultar en la necesidad de un trasplante. Además, la fibrosis predispone al desarrollo de otras patologías como el cáncer”.

Moles es jefa del grupo Remodelación Tisular, Fibrosis y Cáncer del IIBB-CSIC, que estudia posibles vías para el tratamiento de la fibrosis. Su equipo estudia qué mecanismos están relacionados con la reversión de la enfermedad en busca de nuevas opciones terapéuticas.

El estudio liderado por **Moles** propone una nueva vía de tratamiento basada en una proteína, la catepsina D, expresada por los macrófagos durante la fibrosis hepática. “La catepsina D”, explican **Paloma Ruiz, María Fernández y Valeria Pistorio** primeras firmantes del trabajo, “es una proteína que se expresa en los lisosomas -orgánulos que degradan restos celulares excesivos o sobrantes- de los macrófagos. Nuestro trabajo pretende explotar la capacidad degradativa de los lisosomas de los macrófagos para degradar el tejido fibrótico y restablecer el equilibrio normal del órgano”.

En el trabajo, realizado con cultivos celulares y con modelos murinos, han observado que, cuando la catepsina está presente, hay una remisión de la fibrosis. En cambio, cuando se suprime la expresión de la catepsina D en el macrófago, la degradación del tejido fibrótico no sucede, perpetuando y agravando la fibrosis.

Paralelamente, el grupo ha analizado conjuntos de datos de ARN secuenciado de células de pacientes con cirrosis y ha confirmado que un grupo de macrófagos con características degradativas de cicatrices tienen una alta expresión de la proteína catepsina D. Este hallazgo confirmaría que se trata de una molécula que está presente en los macrófagos degradativos y que podría jugar un papel importante en la resolución de esta patología.

Sin tratamiento específico

La fibrosis hepática carece actualmente de tratamiento específico. Previos intentos fallidos en el desarrollo de fármacos se habían centrado hasta ahora en prevenir el depósito de cicatrices. En cambio, esta última investigación se basa en explotar el potencial de degradación de cicatrices de los macrófagos. El resultado abre nuevas vías para el desarrollo de tratamientos para la fibrosis hepática a partir de ese potencial de degradación.

Por un lado, se podría considerar la modulación de la catepsina D, potenciando su expresión en los macrófagos cuando sea necesario. Por otro lado, si no fuera posible controlar la expresión de la catepsina D, añade **Moles**, “otra estrategia sería estudiar las moléculas ‘compañeras’ de la catepsina D, que cooperan con ella en esta función degradativa dentro del macrófago para diseñar fármacos dirigidos a estas proteínas para

que amplifiquen la degradación de las cicatrices y revertir así la fibrosis mejorando la funcionalidad del hígado”.

En el trabajo también participan investigadores de la Universidad de Barcelona, del IDIBAPS, del Hospital Universitario de Valdecilla-IDIVAL, de la Universidad de Napoles Federico II (Italia); del Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA) (Francia); del Biotech Research and Innovation Centre (BRIC) (Dinamarca); de USC Research Center for ALPD (EEUU) y de la Albert-Ludwigs-University y del Center for Biological Signaling Studies BIOS, University of Freiburg (Alemania).

Esta investigación ha sido financiada gracias a varios proyectos y contratos con el Ministerio de Ciencia e Innovación, el Ministerio de Universidades y el CSIC, así como un proyecto con la empresa Pfizer.

Paloma Ruiz-Blázquez, María Fernández-Fernández, Valeria Pistorio, Celia Martínez-Sánchez, Michele Costanzo, Paula Iruzubieta, Ekaterina Zhuravleva, Júlia Cacho-Pujol, Silvia Ariño, Alejandro Del Castillo-Cruz, Susana Núñez, Jesper B. Andersen, Margherita Ruoppolo, Javier Crespo, Carmen García-Ruiz, Luigi Michele Pavone, Thomas Reinheckel, Pau Sancho-Bru, Mar Coll, José C. Fernández-Checa, Anna Moles. **Cathepsin D is essential for the degradomic shift of macrophages required to resolve liver fibrosis.** *Molecular Metabolism*. DOI: 10.1016/j.molmet.2024.101989

Mercè Fernández / Comunicación CSIC Cataluña

comunicacion@csic.es