

Macrophages: new and innovative strategies for the treatment of different pathologies

Macrófagos: nuevas estrategias innovadoras para el tratamiento de diferentes patologías

Fermin Caione¹ , Silvina Soledad Maidana^{1,2} , Alejandra Capozzo¹ 

¹Centro de Estudios Avanzados en Ciencias Humanas y de la Salud (CAECIHS), Universidad Abierta Interamericana (UAI), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

²Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias, Instituto de Investigaciones Veterinarias, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 24-08-2026

Revisado: 28-09-2026

Aceptado: 25-10-2026

Publicado: 05-11-2026

Editor: Prof. Dr. William Castillo-González 

Autor de correspondencia: Silvina Soledad Maidana 

Cómo citar: Caione F, Maidana SS, Capozzo A. Macrophages: new and innovative strategies for the treatment of different pathologies. Interamerican Journal of Health Sciences. 2026; 6:409. <https://doi.org/10.59471/ijhsc2026409>

ABSTRACT

Introduction: Macrophages are cells of the innate immune system with high plasticity that can transition from a pro-inflammatory and antitumour phenotype (M1) to an anti-inflammatory and pro-resolving one (M2). This versatility makes them attractive therapeutic targets for treating various pathologies. **Objective:** In this narrative review, we describe and classify updated methodologies that enable targeted intervention on the molecular pathways sustaining a pathological immunophenotype, redirecting the macrophage response towards a beneficial state depending on the disease. **Methodology:** To this end, an exhaustive search was conducted across databases such as Google Scholar, PubMed, SciELO, and ScienceDirect/Scopus, utilizing full-text filters and advanced search strategies with terms such as "Macrophage Polarization". A total of 22 preclinical empirical articles published in the last 7 years were selected from 11,400 identified studies. **Results:** We grouped the studies into five types of strategies for modulating the macrophage phenotype. Physico-chemical strategies repolarize macrophages by modifying the microenvironment and oxidative stress through stimuli such as phototherapy and ultrasound. Enzymatic strategies inhibit key enzymes or regulate their metabolites. Gene therapy strategies silence genes using small interfering RNA (siRNA) or targeted exosomes. Finally, microbial and plant-derived immunomodulators modify metabolism and inhibit or activate intracellular signaling pathways. **Conclusion:** This review highlights recent preclinical advances revealing how controlling redox balance, hypoxia, and metabolic pathways allows for the repolarization of pathological niches. Despite these discoveries, tissue heterogeneity and safety remain the primary barriers to their translation into clinical practice.

Keywords: Macrophages; Cellular Plasticity; Immunotherapy; Tumor Microenvironment; Immunometabolism.

RESUMEN

Introducción: los macrófagos son células del sistema inmune innato de alta plasticidad pueden transitar de un fenotipo proinflamatorio y antitumoral (M1) a uno antiinflamatorio y pro-resolutivo (M2). Esta versatilidad los convierte en blancos terapéuticos atractivos para tratar diversas patologías. **Objetivo:** en esta revisión narrativa describimos y clasificamos metodologías actualizadas que permitan intervenir de forma dirigida sobre las rutas moleculares que sostienen un inmunofenotipo patológico, redirigiendo la respuesta macrofágica hacia un estado beneficioso según la enfermedad. **Metodología:** para ello se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como Google Scholar, Pubmed, SciELO y Science Direct/Scopus utilizando filtros de texto completo y estrategias avanzadas con términos como "Polarización de Macrófagos". Se seleccionaron 22 artículos empíricos preclínicos publicados en los últimos 7 años de un total de 11,400 identificados. **Resultados:** agrupamos los estudios en cinco tipos de estrategias para modular el fenotipo macrofágicos, las fisicoquímicas: repolarizan los macrófagos modificando el microambiente y el estrés oxidativo mediante estímulos como fototerapia y ultrasonido. Las enzimáticas: Inhiben enzimas clave o regulan sus metabolitos. Las que utilizan terapia génica: silencian genes mediante ARN de interferencia (siRNA) o exosomas dirigidos y los Inmunomoduladores microbianos y vegetales modifican el metabolismo e inhiben o activan vías de señalización intracelular. **Conclusión:** esta revisión destaca los avances preclínicos recientes que revelan cómo el control del balance redox, la hipoxia y las rutas metabólicas permiten repolarizar nichos patológicos. A pesar de estos descubrimientos, la heterogeneidad tisular y la seguridad representan las principales barreras para su traslado a la práctica clínica

Palabras claves: Macrófagos; Plasticidad Celular; Inmunoterapia; Microambiente Tumoral; Inmunometabolismo.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune innato constituye la primera línea de defensa frente a infecciones y daño tisular, y opera en escalas de tiempos rápidos mediante mecanismos preformados y respuestas celulares inmediatas. A diferencia de la inmunidad adaptativa, cuya especificidad depende de reordenamientos somáticos y expansión clonal, el innato se basa principalmente en receptores codificados en la línea germinal y en circuitos de respuesta conservados evolutivamente. Esta arquitectura le permite reconocer amenazas de manera eficiente y, al mismo tiempo condiciona la respuesta adaptativa posterior, al modular la presentación de antígenos, la coestimulación y el perfil de citoquinas del microambiente.^(1,2)

El sistema innato comprende poblaciones celulares con roles complementarios, entre ellas neutrófilos, células dendríticas, células natural killers (NK) (citotoxicidad e interferón- γ) y, de manera central para este trabajo, los monocitos y macrófagos. Los macrófagos destacan por su capacidad de integrar señales microbianas, metabólicas y tisulares, coordinando fagocitosis, producción de citoquinas, remodelación del tejido y resolución inflamatoria. Un aspecto clave contemporáneo es que no todos los macrófagos derivan continuamente de monocitos circulantes:⁽³⁾ múltiples poblaciones residentes se establecen durante el desarrollo embrionario y pueden

mantenerse por autorrenovación en condiciones de homeostasis,⁽⁴⁾ mientras que en inflamación se suman macrófagos derivados de monocitos que infiltran el tejido. Este marco ontogénico ayuda a explicar por qué macrófagos de distintos órganos presentan programas transcripcionales y funciones especializadas,^(5,6) y por qué su contribución a enfermedad puede variar según el nicho tisular.^(4,7)

La enorme plasticidad de los macrófagos ha sido descrita clásicamente mediante los estados “M1/M2”, donde estímulos como LPS e IFN- γ favorecen programas proinflamatorios y microbicidas, mientras que señales como IL-4/IL-13 promueven perfiles asociados a reparación tisular y resolución.^(8,9) No obstante, el consenso actual recomienda interpretar estos estados como un continuo dependiente del origen celular, del tipo de activador, del tiempo de exposición y del microambiente local, evitando reducir la diversidad funcional de los macrófagos a dos categorías rígidas.⁽¹⁰⁾ Esta precisión conceptual es particularmente relevante en patología, porque un mismo tejido puede contener subpoblaciones con funciones simultáneamente protectoras y perjudiciales, y porque el microambiente (hipoxia, metabolitos, señales de estrés, mediadores inflamatorios) puede “repolarizar” su comportamiento.

La respuesta innata no culmina solamente con la eliminación del estímulo, sino con la transición activa hacia la resolución, un proceso regulado que limita el daño colateral y restablece la homeostasis. En esta fase participan mediadores lipídicos pro-resolutivos especializados y cambios coordinados en el tráfico leucocitario, donde los macrófagos vuelven a ocupar un rol central como efectores de limpieza y reparación.⁽¹¹⁾ En conjunto, estas propiedades —detección rápida, coordinación inflamatoria, capacidad reparativa y plasticidad fenotípica— convierten al macrófago en un blanco terapéutico especialmente atractivo. Sobre esta base en esta revisión describimos diferentes metodologías actualizadas que permiten intervenir de manera dirigida sobre señales o rutas que sostienen un inmunofenotipo patológico y redirigir la respuesta hacia un estado más beneficioso según la enfermedad.⁽¹²⁾

MÉTODO

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos: Google Scholar, Pubmed, SciELO, Science Direct/Scopus con los siguientes filtros: full text, publicados en los últimos años.

Para recuperar la información se emplearon además estrategias de búsqueda avanzada, mediante la estructuración de fórmulas de búsqueda con el empleo de los términos “Polarización de Macrófagos”, “Estudios *in vitro* e *in vivo*”, “RAW264.7”, “terapias antitumorales”, “terapias para enfermedades autoinmunes”, etc. así como sus equivalentes en idioma inglés. De los documentos resultantes se seleccionaron aquellos que aportaran información teórica y empírica sobre estrategias innovadoras basadas en macrófagos principalmente pre-clínicas y publicadas en los últimos 7 años. De un total de 11400 artículos fueron seleccionados 22 artículos; se realizó lectura de todos estos artículos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cada vez más son las estrategias que se diseñan y estudian para intervenir el sistema inmune de pacientes con diferentes patologías. Estas estrategias apuntan a dos objetivos terapéuticos principales: (i) revertir

microambientes inmunosupresores y (ii) resolver inflamación persistente y favorecer reparación tisular. La evidencia reciente mostró que la señal física raramente actúa “sola”: casi siempre se integra con el microambiente y con plataformas de entrega que determinan biodistribución y selectividad celular. En esta revisión describimos diferentes estrategias desarrolladas actualmente de orígenes fisicoquímicos, enzimáticos, terapia génica, inmunomoduladores de origen microbiano y vegetal con perspectivas (preclínicas) a utilizarse para tratar diferentes patologías Figura 1, Tabla 1.

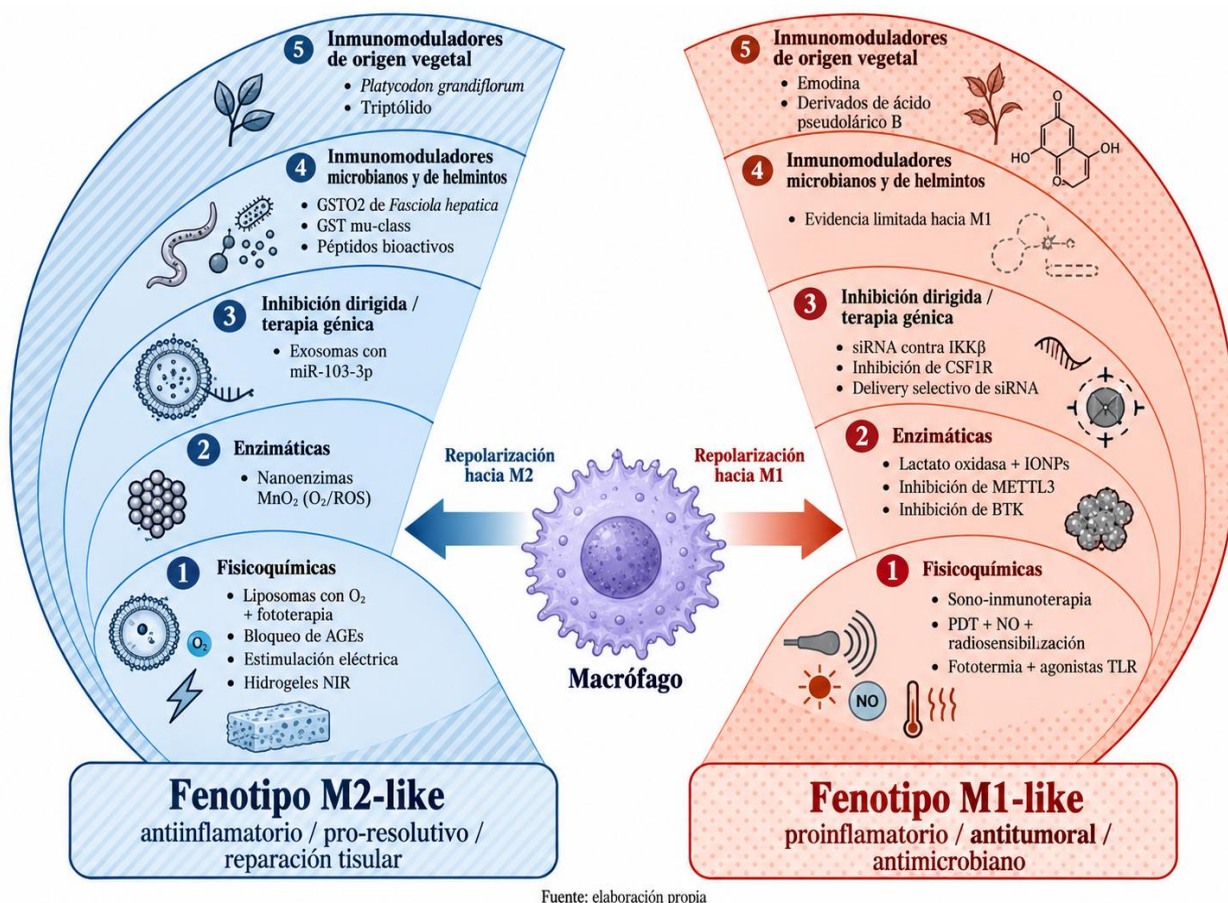


Figura 1. Macrófagos blancos de nuevas estrategias terapéuticas. Representación esquemática de los enfoques desarrollados y utilizados los últimos años, para modular el fenotipo de los macrófagos. El sector izquierdo representa intervenciones asociadas con la adquisición de características M2-like, vinculadas principalmente con respuestas antiinflamatorias y de reparación tisular, mientras que el sector derecho reúne estrategias orientadas hacia perfiles M1-like, relacionados con respuestas proinflamatorias, antitumorales y antimicrobianas. Las flechas representan la naturaleza dinámica y bidireccional de la reprogramación macrofágica. Se utilizaron patrones gráficos diferenciados además del color para garantizar la interpretación de la figura en escala de grises.

Tabla 1.

Resumen de las nuevas estrategias desarrolladas los últimos años para el tratamiento a diferentes inmunofenotipos patológicos, basados principalmente en la reversibilidad fenotípica de macrófagos y regulación del microambiente.

Estrategia	Mecanismos	Cambio fenotípico	Modelos probados	Aplicación
Físico-químicos	Actúan modificando el microambiente físico y redox. Activan o inhiben rutas como NF-κB, Nrf2, STAT6, AMPK/mTOR, generando repolarización metabólica	M2→M1 M1→M2 Repolarización metabólica		Antitumoral Tratamiento de artritis reumatoidea Cicatrización en heridas de diabéticos e infectadas
Enzimáticos	Inhibición o modulación de enzimas claves que sostienen el fenotipo patológico. Inhibición de BTK (señalización protumoral), bloqueo de METTL3 (regulación epitranscriptómica y ferroptosis), consumo de lactato mediante lactato oxidasa (reducción de acidosis tumoral), o nanoenzimas tipo MnO ₂ que regulan ROS/O ₂	M2→M1 M1→M2 Repolarización metabólica		Antitumoral Antiparasitaria Cicatrización de heridas infectadas
Inhibición dirigida/Terapia génica	Reprogramación a nivel post-transcripcional o transcripcional. Modifican directamente la expresión génica, cambiando el perfil de citoquinas, moléculas coestimuladoras y metabolismo inmunológico	M2→M1 M1→M2 Reprogramación génica	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i> (ratón)	Antitumoral Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Inmunomoduladores microbianos	Moléculas derivadas de microorganismos que interfieren con la señalización inducida por PAMPs. Modulan ejes como TLR4/NF-κB, reduciendo producción de IL-6, TNF-α, IL-1β y promoviendo IL-10 y TGF-β	M1→M2 Repolarización por inducción de señales de membrana.		Shock séptico Diabetes mellitus tipo 2
Inmunomoduladores de origen vegetal	Actúan principalmente sobre el metabolismo y señalización intracelular. Combinan efectos metabólicos con activación/inhibición de vías inflamatorias centrales. Fitocompuestos y nanopartículas vegetales alteran rutas metabólicas como glucólisis, metabolismo lipídico y producción de lactato.	M2→M1 M1→M2 Repolarización por inducción de señales de membrana y metabólica		Antitumoral Enfermedades inflamatorias intestinales (EII)

Fuente: Elaboración propia.

Estrategias fisicoquímicas

Las estrategias fisicoquímicas dirigidas a favorecer un fenotipo macrofágico M1 comparten el objetivo de potenciar la respuesta inmunitaria antitumoral mediante la modificación del microambiente, aunque difieren en

sus mecanismos de acción. Zhao et al. (2025) desarrollaron nanovesículas liposomales biomiméticas que combinan ultrasonido e inmunoestimulación mediante resiquimod, aumentando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y favoreciendo la polarización hacia M1.⁽¹³⁾ Por su parte, Zou et al. (2023) emplearon una nanoplataforma que integra terapia fotodinámica, producción de óxido nítrico y radiosensibilización, con el propósito de modificar el microambiente tumoral y potenciar la respuesta inmunitaria frente al cáncer de mama.⁽¹⁴⁾ De manera similar, Jia et al. (2023) combinaron nanobarras de oro con agonistas de receptores tipo Toll (TLR), integrando la ablación fototérmica y la inmunoestimulación para promover la repolarización M2→M1, la maduración de células dendríticas y la activación de linfocitos T.⁽¹⁵⁾ Si bien las tres investigaciones utilizan plataformas de nanomateriales que combinan estímulos físicos e inmunológicos, difieren en las vías empleadas para modificar el microambiente tumoral. Mientras que Zhao et al. (2025)⁽¹³⁾ y Jia et al. (2023)⁽¹⁵⁾ comparten el uso de resiquimod, sus estrategias se basan en ultrasonido y fototermia, respectivamente, en tanto que Zou et al. (2023)⁽¹⁴⁾ incorpora la producción de óxido nítrico y la radiosensibilización. En conjunto, estos estudios muestran que distintas intervenciones fisicoquímicas pueden favorecer cambios fenotípicos asociados con respuestas antitumorales. Sin embargo, debido a la participación simultánea de otras poblaciones inmunitarias y a las diferencias entre los modelos experimentales, los efectos terapéuticos observados no pueden atribuirse exclusivamente a la repolarización macrofágica. Las estrategias fisicoquímicas orientadas hacia un perfil macrofágico M2 comparten el objetivo de reducir la inflamación persistente y favorecer procesos de reparación tisular, aunque emplean mecanismos de intervención diferentes. Zhang M. et al. (2023) utilizaron liposomas de suplementación de oxígeno combinados con fototerapia en un modelo de artritis reumatoide, reduciendo la hipoxia y el estrés oxidativo y favoreciendo la transición M1→M2 mediante la inhibición del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB) y la activación de vías antioxidantes como factor nuclear derivado de eritroide 2 (Nrf2).⁽¹⁶⁾ En el contexto de heridas diabéticas, Yang et al. (2024) desarrollaron una estrategia destinada a bloquear los efectos perjudiciales de los productos finales de glicosilación avanzada (AGEs), reduciendo la activación del receptor tipo Toll 4 (TLR4)/NF-κB y favoreciendo vías asociadas con reparación tisular y un perfil macrofágico M2.⁽¹⁷⁾ Por otra parte, Bianconi et al. (2024) demostraron que la estimulación eléctrica de corriente directa puede inducir cambios hacia un fenotipo proregenerativo M2 en macrófagos derivados de THP-1, mediante la activación del eje de Transductor de Señal y Activador de la Transcripción /Arginasa 1 (6STAT6/arginasa-1) y la disminución de señales asociadas con óxido nítrico sintasa inducible/Transductor de señal y activador de la transcripción 1 (iNOS/STAT1).⁽¹⁸⁾ Finalmente, Zhang Q. et al. (2024) desarrollaron hidrogeles de fibrina controlados mediante luz infrarroja cercana para heridas infectadas, combinando actividad antimicrobiana con inmunomodulación y favoreciendo un perfil M2 mediante la regulación de proteína quinasa activada por AMP/sensor de nutrientes (AMPK/mTOR) y la reducción de ROS.⁽¹⁹⁾ En conjunto, estos estudios muestran que la transición hacia perfiles pro-resolutivos puede inducir mediante intervenciones sobre hipoxia, estrés oxidativo, señalización inflamatoria o estímulos biofísicos. Sin embargo, la diversidad de modelos y mecanismos empleados indica que el efecto M1→M2 no responde a una única vía molecular, sino a la modificación de diferentes componentes del microambiente inflamatorio.

Tratamientos enzimáticos

Las estrategias basadas en la inhibición de enzimas reguladoras permiten modificar las vías de señalización y los mecanismos moleculares que determinan el comportamiento funcional de los macrófagos. En este sentido, Qiu et al. (2019) y Chen et al. (2025) investigaron intervenciones dirigidas a diferentes blancos enzimáticos, con el objetivo de modificar respuestas macrofágicas asociadas con procesos patológicos.^(20,21) En oncología, diseñaron una entrega dirigida de ibrutinib a macrófagos asociados a tumor (TAM) para bloquear la tirosina quinasa de Bruton (BTK), y con ello disminuir señales protumorales asociadas a un sesgo tipo Th2 y procesos dependientes del diálogo TAM–estroma como la angiogénesis, contribuyendo a frenar crecimiento tumoral. Mientras que Chen et al. (2025) describieron una repolarización fenotípica, la estrategia de Qiu et al (2019) puede interpretarse principalmente como una reprogramación funcional mediante la inhibición de señales protumorales. En equinococosis alveolar una patología fibrosante/infecciosa, muestran que inhibir la metiltransferasa epitranscriptómica (METTL3) reduce la firma de ferroptosis, atenúa fibrosis y redirige macrófagos desde un estado M2 pro-fibrótico hacia un perfil M1 más anti-patógeno, acompañado por menor ROS y daño mitocondrial, Chen et al. (2025). Estas diferencias evidencian que la modificación de la actividad enzimática no necesariamente implica una repolarización de los macrófagos, por lo que resulta importante distinguir entre los cambios funcionales y las transiciones fenotípicas demostradas experimentalmente.

Otra aproximación consiste en modificar las condiciones metabólicas y oxidativas del microambiente mediante sistemas catalíticos capaces de regular la disponibilidad de metabolitos, oxígeno y ROS. Liao et al. (2021) y Guo et al. (2024) utilizaron nanomateriales con actividad catalítica para intervenir sobre estos componentes, aunque con objetivos terapéuticos diferentes.^(22,23) Liao et al. explotaron biocatálisis del microambiente: combinan nanopartículas de óxido de hierro con lactato oxidasa (LOX) para consumir lactato tumoral, y bajo condiciones ácidas reportan un efecto sinérgico que incrementa la fracción M1 y se asocia a inhibición de proliferación tumoral en co-cultivo, planteándose como un modo de potenciar respuestas inmunoterapéuticas.⁽²²⁾ En infección/cicatrización, Guo et al. (2024) construyeron una plataforma fototerapéutica con nanozima de dióxido de manganeso (MnO₂ nanozyme) que a la vez genera O₂ y secuestra ROS, lo que se traduce en un efecto antiinflamatorio con modulación del estado macrofágico (repolarización de M1-like en un sentido pro-resolutivo/M2 en el contexto de reparación) y aceleración de cicatrización; en conjunto, estos trabajos ilustran que lo “enzimático” puede actuar sobre nodos distintos (BTK, METTL3/ferroptosis, lactato/H₂O₂, y O₂/ROS) pero convergentes en cambiar el fenotipo efector del macrófago según la patología.⁽²³⁾ A diferencia de la estrategia de Liao et al., orientada a contrarrestar la inmunosupresión metabólica tumoral, la intervención de Guo et al. (2024) busca combinar la eliminación de agentes infecciosos con la modulación de la respuesta inflamatoria. En conjunto, estos trabajos muestran que la modificación catalítica del microambiente constituye una aproximación adaptable a diferentes patologías y que sus efectos sobre el comportamiento macrofágico dependen de las condiciones metabólicas y oxidativas del tejido.

Inhibición dirigida y terapia génica

Las estrategias de inhibición dirigida y terapia génica permiten modificar de manera selectiva vías moleculares

involucradas en la programación funcional de los macrófagos, mediante el silenciamiento génico, la regulación postranscripcional o la inhibición de receptores específicos. En este sentido, Zhang et al. (2024) utilizaron pequeño ARN de interferencia (siRNA) contra la subunidad beta de la quinasa de I κ B (IKK β), encapsulado en liposomas modificados con manosa para dirigirlo preferentemente a macrófagos M2, logrando una repolarización M2→M1 asociada con una disminución de la progresión de la neovascularización coroidea.⁽²⁴⁾ Aplicando una estrategia de direccionamiento similar, Jürgens et al. (2024) desarrollaron nanopartículas poliméricas conjugadas con manosa para favorecer la internalización y el escape endosomal de siRNA en macrófagos M2 derivados de línea celular humana de monocitos (THP-1).⁽²⁵⁾ En este caso, se demostró la capacidad de producir knockdown y modular vías asociadas con NF- κ B, estableciendo principalmente una plataforma para futuras estrategias de repolarización hacia perfiles M1, más que una demostración terapéutica equivalente a la observada por Zhang et al. Por otra parte, Rodríguez-Perdigón et al. (2022) abordaron la inhibición dirigida del factor estimulante de colonias de macrófagos 1 (CSF1R) mediante polimerosomas con captación preferencial por macrófagos M2-like, favoreciendo un cambio M2→M1-like con menor citotoxicidad que el inhibidor libre.⁽²⁶⁾ En sentido opuesto, Yang et al. (2025) emplearon exosomas enriquecidos en miR-103-3p, capaces de regular TLR4 y disminuir la activación de la vía TLR4/NF- κ B, suprimiendo el fenotipo M1 inducido por LPS y favoreciendo características asociadas con un perfil M2.⁽²⁷⁾ En conjunto, estos estudios muestran que la manipulación dirigida de la expresión y señalización celular puede modular el fenotipo macrofágico en ambas direcciones. Sin embargo, también evidencian que el éxito de estas estrategias depende no solo del blanco molecular seleccionado, sino de la capacidad de dirigir el sistema de entrega hacia la población macrofágica de interés.

Inmunomoduladores derivados de microorganismos y moléculas biológicas

Las moléculas bioactivas derivadas de microorganismos y helmintos constituyen otra estrategia para modular respuestas macrofágicas excesivamente inflamatorias. Smuts (2024) evaluó péptidos de distintos orígenes, incluido uno obtenido de *Aspergillus awamori*, en línea celular inmortalizada de macrófagos de ratón (RAW264.7) estimulados con lipopolisacarido (LPS), observando modificaciones en mediadores inflamatorios como óxido nítrico y TNF- α . Estos resultados sugieren un efecto inmunomodulador sobre la activación inducida por LPS, aunque no permiten establecer por sí mismos una repolarización fenotípica completa.⁽²⁸⁾ En cambio, Wang et al. (2022) caracterizaron la enzima de la familia de las glutatión S-transferasas omega 2 (GSTO2) recombinante de *fasciola hepática*, que fue internalizada por macrófagos y redujo citoquinas relacionadas con la activación M1, como IL-6, IL-12, IL-1 β , IFN- γ y TNF- α , al mismo tiempo que aumentó IL-10 y TGF- β , favoreciendo un perfil de tipo M2.⁽²⁹⁾ En la misma línea, Valdes-Fernandez et al. (2024) evaluaron una GST mu-class de *F. hepática* en un modelo murino de respuesta inducida por LPS, observando una reducción de la tormenta de citoquinas y de la activación clásica de los macrófagos.⁽³⁰⁾ En conjunto, estos trabajos muestran que moléculas derivadas de organismos biológicos pueden atenuar respuestas inflamatorias macrofágicas; sin embargo, el nivel de evidencia difiere entre estudios, ya que mientras Wang et al. (2022) describen cambios compatibles con una repolarización M1→M2, Smuts y Valdes-Fernandez demuestran principalmente una supresión de la activación proinflamatoria.

Inmunomoduladores de origen vegetal

Utilizando moléculas de origen vegetal, la repolarización se logra tanto por vesículas de tipo exosomas derivadas de plantas como por fitocompuestos/derivados y nanoformulaciones que mejoran direccionamiento y repolarizan/cambian el microambiente. Se ha integrado una plataforma biomimética: nanopartículas huecas de Fe_3O_4 cargadas con emodina (molécula de *Rheum ssp*) y recubiertas con membrana eritrocitaria con galactosa para dirigir las a TAM de tipo M2- vía Mgl-. Una vez allí, la emodina inhibe la conversión de piruvato a lactato (ensayado como inhibición funcional vinculada a lactato deshidrogenasa (LDH)), reduciendo lactato/acidosis tumoral, mientras que el componente férrico favorece el cambio (“switch”) de M2→M1 con aumento de citoquinas IL-12/TNF- α y reclutamiento/activación de linfocitos T, es decir, una repolarización apoyada en inmunometabolismo (lactato) y señalización proinflamatoria.⁽³¹⁾

Otros autores identificaron derivados de ácido pseudolárico B (molécula de *Pseudolarix amabilis*); el derivado amida hidrazinilo 12 reduce el fenotipo M2 arginasa 1/receptor de manosa (ARG1, CD206) e incrementa rasgos M1 como el óxido nítrico sintasa inducible/B7-2 (NOS2, CD86), además de revertir la supresión de proliferación/activación de CD8^+ iniciador de proliferación/interferón gamma/serina proteasa (Ki67/IFN γ /granzima B) inducida por macrófagos pro-tumorales; proponen que la proteína de choque térmico 90 (Hsp90) como blanco putativo, vinculando el cambio fenotípico con un posible nodo de control proteostático/señalizador en TAM.⁽³²⁾ Para revertir perfil inflamatorio crónico. Peng et al. (2025) muestran que nanopartículas exosome-like de *Platycodon grandiflorum* (PGLNs) son captadas por macrófagos RAW264.7 y favorecen una transición M1→M2, atenuando citoquinas proinflamatorias y elevando mediadores antiinflamatorios; mecanísticamente lo asocian a repolarización metabólica detectada por metabolómica, con huellas en glucólisis y metabolismo lipídico en un esquema de “fitocompuesto→vía señalizadora→fenotipo”.⁽³³⁾ Zhu et al. (2022) reportaron que el triptólido (derivada de *Tripterygium wilfordii*) revierte la activación por LPS y empuja M1→M2 principalmente al reprimir mTOR/STAT3 (y el rescate farmacológico de esa vía atenúa el efecto), conectando directamente el cambio fenotípico con un eje de señalización.⁽³⁴⁾

CONCLUSIÓN

Los macrófagos y su reversibilidad de fenotipo se perfilan como una estrategia terapéutica versátil que permite intervenir de un nodo común a múltiples patologías principalmente por su plasticidad funcional y su capacidad de sostener microambientes inflamatorios, fibrosantes o inmunosupresores. A partir de los enfoques revisados —físicoquímicos, enzimáticos, terapia génica e inmunomoduladores de origen microbiano y vegetal— se observa una convergencia en mecanismos como el control del balance redox/ROS, la hipoxia, rutas centrales de señalización (por ejemplo, NF- κ B) y cambios metabólicos que determinan el fenotipo del macrófago. Estas estrategias se destacan por sus mejoras en direccionamiento, dosificación local y selección de ventanas terapéuticas consolidándose no sólo como un concepto inmunológico, sino como un principio de diseño para repolarizar nichos patológicos en enfermedades inflamatorias, infecciosas y oncológicas. Muchos de estos estudios preclínicos (solo probados en modelo ratón) quizás no alcancen a probarse en ensayos clínicos y la

principal barrera a superar, radica en la heterogeneidad de la plasticidad de los macrófagos en tejido, así como el direccionamiento específico a en la zona afectada, el control de la durabilidad del efecto y la consecuente seguridad. Sin embargo, esta revisión destaca los numerosos avances innovadores desarrollados en los últimos años que proporcionan una nueva ventana terapéutica y la información asociada, sobre mecanismos involucrados en la repolarización y reprogramación de los macrófagos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:197-216. doi:10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359 PubMed PMID: 11861602.
2. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 24 de febrero de 2006;124(4):783-801. doi:10.1016/j.cell.2006.02.015 PubMed PMID: 16497588.
3. Sathe P, Metcalf D, Vremec D, Naik SH, Langdon WY, Huntington ND, et al. Lymphoid tissue and plasmacytoid dendritic cells and macrophages do not share a common macrophage-dendritic cell-restricted progenitor. *Immunity.* 17 de julio de 2014;41(1):104-15. doi:10.1016/j.immuni.2014.05.020 PubMed PMID: 25035955.
4. Ginhoux F, Guilliams M. Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis. *Immunity.* 15 de marzo de 2016;44(3):439-49. doi:10.1016/j.immuni.2016.02.024 PubMed PMID: 26982352.
5. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, Tetzlaff W, Rossi FMV. Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. *Nat Neurosci.* diciembre de 2007;10(12):1538-43. doi:10.1038/nn2014 PubMed PMID: 18026097.
6. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science.* 5 de noviembre de 2010;330(6005):841-5. doi:10.1126/science.1194637 PubMed PMID: 20966214; PubMed Central PMCID: PMC3719181.
7. Hoeffel G, Ginhoux F. Ontogeny of Tissue-Resident Macrophages. *Front Immunol.* 2015;6:486. doi:10.3389/fimmu.2015.00486 PubMed PMID: 26441990; PubMed Central PMCID: PMC4585135.
8. Stein M, Keshav S, Harris N, Gordon S. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J Exp Med.* 1 de julio de 1992;176(1):287-92. doi:10.1084/jem.176.1.287 PubMed PMID: 1613462; PubMed Central PMCID: PMC2119288.
9. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.* 2014;6:13. doi:10.12703/P6-13 PubMed PMID: 24669294; PubMed Central PMCID: PMC3944738.
10. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity.* 17 de julio de 2014;41(1):14-20. doi:10.1016/j.immuni.2014.06.008 PubMed PMID: 25035950; PubMed Central PMCID: PMC4123412.
11. Serhan CN, Chiang N, Dalli J, Levy BD. Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 30 de octubre de 2014;7(2):a016311. doi:10.1101/cshperspect.a016311 PubMed PMID: 25359497; PubMed Central PMCID: PMC4315926.

12. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 19 de marzo de 2010;140(6):805-20. doi:10.1016/j.cell.2010.01.022 PubMed PMID: 20303872.
13. Zhao H, Du F, Huang J, Guo R, Feng Z, Wang Z, et al. Biomimetic liposomal nanovesicles remodel the tumor immune microenvironment to augment sono-immunotherapy. *J Control Release*. 10 de julio de 2025;383:113830. doi:10.1016/j.jconrel.2025.113830 PubMed PMID: 40355046.
14. Zou YM, Li RT, Yu L, Huang T, Peng J, Meng W, et al. Reprogramming of the tumor microenvironment using a PCN-224@IrNCs/D-Arg nanoplatform for the synergistic PDT, NO, and radiosensitization therapy of breast cancer and improving anti-tumor immunity. *Nanoscale*. 30 de junio de 2023;15(25):10715-29. doi:10.1039/d3nr01050c PubMed PMID: 37318099.
15. Jia Y, Shi K, Dai L, He X, Deng H, Han R, et al. Gold Nanorods and Polymer Micelles Mediated Dual TLR Stimulators Delivery System CPG@Au NRs/M-R848 Regulate Macrophages Reprogramming and DC Maturation for Enhanced Photothermal Immunotherapy of Melanoma. *Small Methods*. mayo de 2023;7(5):e2201087. doi:10.1002/smt.202201087 PubMed PMID: 36572641.
16. Zhang M, Zhang R, Dong Y, Liu J, Gao Z, Zhou X, et al. Oxygen supplementation liposomes for rheumatoid arthritis treatment via synergistic phototherapy and repolarization of M1-to-M2 macrophages. *Chemical Engineering Journal*. 1 de marzo de 2023;459:141484. doi:10.1016/j.cej.2023.141484
17. Yang Y, Huang S, Ma Q, Li N, Li R, Wang Y, et al. Combined therapeutic strategy based on blocking the deleterious effects of AGEs for accelerating diabetic wound healing. *Regen Biomater*. 2024;11:rbae062. doi:10.1093/rb/rbae062 PubMed PMID: 39323743; PubMed Central PMCID: PMC11424028.
18. Bianconi S, Leppik L, Oppermann E, Marzi I, Henrich D. Direct Current Electrical Stimulation Shifts THP-1-Derived Macrophage Polarization towards Pro-Regenerative M2 Phenotype. *Int J Mol Sci*. 2 de julio de 2024;25(13):7272. doi:10.3390/ijms25137272 PubMed PMID: 39000377; PubMed Central PMCID: PMC11242703.
19. Zhang Q, Jiang Y, Zhang X, Wang Y, Ju R, Wei G. Injectable and Near-Infrared Light-Controllable Fibrin Hydrogels with Antimicrobial and Immunomodulating Properties for Infected Wound Healing. *Biomater Res*. 2024;28:0019. doi:10.34133/bmr.0019 PubMed PMID: 38938648; PubMed Central PMCID: PMC11210386.
20. Qiu Q, Li C, Song Y, Shi T, Luo X, Zhang H, et al. Targeted delivery of ibrutinib to tumor-associated macrophages by sialic acid-stearic acid conjugate modified nanocomplexes for cancer immunotherapy. *Acta Biomater*. 1 de julio de 2019;92:184-95. doi:10.1016/j.actbio.2019.05.030 PubMed PMID: 31108259.
21. Chen J, Ma Y, Fan B, Shi N, Sun Y, Zhou X, et al. Targeted inhibition of METTL3 reprograms alveolar echinococcosis progression: attenuating ferroptosis by downregulating ACSL4 and reversing macrophage M2 polarization. *Int Immunopharmacol*. 10 de diciembre de 2025;167:115660. doi:10.1016/j.intimp.2025.115660 PubMed PMID: 41092771.
22. Liao ZX, Ou DL, Hsieh MJ, Hsieh CC. Synergistic Effect of Repolarization of M2 to M1 Macrophages Induced by Iron Oxide Nanoparticles Combined with Lactate Oxidase. *Int J Mol Sci*. 12 de diciembre de 2021;22(24):13346. doi:10.3390/ijms222413346 PubMed PMID: 34948143; PubMed Central PMCID: PMC8705044.

23. Guo N, Wu Q, Gan H, Chen Y, Ran M, Chen J, et al. MnO₂ nanozyme boosts synergistic photodynamic/photothermal therapy of bacterial biofilm infections. *Chemical Engineering Journal*. noviembre de 2024;499:156172. doi:10.1016/j.cej.2024.156172
24. Zhang Y, Chu B, Fan Q, Song X, Xu Q, Qu Y. M2-type macrophage-targeted delivery of IKK β siRNA induces M2-to-M1 repolarization for CNV gene therapy. *Nanomedicine*. abril de 2024;57:102740. doi:10.1016/j.nano.2024.102740 PubMed PMID: 38458368.
25. Jürgens DC, Winkeljann B, Kolog Gulko M, Jin Y, Möller J, Winkeljann J, et al. Efficient and Targeted siRNA Delivery to M2 Macrophages by Smart Polymer Blends for M1 Macrophage Repolarization as a Promising Strategy for Future Cancer Treatment. *ACS Biomater Sci Eng*. 8 de enero de 2024;10(1):166-77. doi:10.1021/acsbiomaterials.3c01595 PubMed PMID: 37978912.
26. Rodriguez-Perdigon M, Jimaja S, Haeni L, Bruns N, Rothen-Rutishauser B, Rüegg C. Polymersomes-Mediated Delivery of CSF1R Inhibitor to Tumor Associated Macrophages Promotes M2 to M1-Like Macrophage Repolarization. *Macromol Biosci*. agosto de 2022;22(8):e2200168. doi:10.1002/mabi.202200168 PubMed PMID: 35624036.
27. Yang L, Chen T, Huang Y, Yang Y, Cheng X, Wei F. hnRNPA2B1 promotes the production of exosomal miR-103-3p from endothelial progenitor cells to alleviate macrophage M1 polarization in acute respiratory distress syndrome. *Int Immunopharmacol*. 17 de junio de 2025;158:114830. doi:10.1016/j.intimp.2025.114830 PubMed PMID: 40381491.
28. Investigating the in vitro cellular effects of small peptides on glucose uptake, inflammation, and lipid accumulation [Internet]. 22 de octubre de 2024 [citado 3 de octubre de 2026]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2263/99903>
29. Wang X, Zhao C, Zhang G, Zhang K, Li Z, Shang Y, et al. Molecular characterization of a novel GSTO2 of *Fasciola hepatica* and its roles in modulating murine macrophages. *Parasite*. 2022;29:16. doi:10.1051/parasite/2022016 PubMed PMID: 35315767; PubMed Central PMCID: PMC8939299.
30. Valdes-Fernandez BN, Ruiz-Jimenez C, Armina-Rodriguez A, Mendez LB, Espino AM. *Fasciola hepatica* GST mu-class suppresses the cytokine storm induced by *E. coli*-lipopolysaccharide, whereas it modulates the dynamic of peritoneal macrophages in a mouse model and suppresses the classical activation of macrophages. *Microbiol Spectr*. 11 de enero de 2024;12(1):e0347523. doi:10.1128/spectrum.03475-23 PubMed PMID: 38018982; PubMed Central PMCID: PMC10782955.
31. Zhang W, Li L, Wu Y, Li C, Xu Z, Zhang N, et al. Biomimetic Iron-Based Nanoparticles Remodel Immunosuppressive Tumor Microenvironment for Metabolic Immunotherapy. *Int J Nanomedicine*. 2024;19:9333-49. doi:10.2147/IJN.S473463 PubMed PMID: 39286354; PubMed Central PMCID: PMC11403131.
32. Fu J, Liu Z, Feng Z, Huang J, Shi J, Wang K, et al. Platycodon grandiflorum exosome-like nanoparticles: the material basis of fresh platycodon grandiflorum optimality and its mechanism in regulating acute lung injury. *J Nanobiotechnology*. 4 de abril de 2025;23(1):270. doi:10.1186/s12951-025-03331-z PubMed PMID: 40186259; PubMed Central PMCID: PMC11969861.
33. Peng X, Yu S, Xu L, Wang Q, Yang L, Su Y, et al. Discovery of Hydrazineyl Amide Derivative of Pseudolaric Acid B for Reprogramming Tumor-Associated Macrophages Against Tumor Growth.

Molecules. 8 de mayo de 2025;30(10):2088. doi:10.3390/molecules30102088 PubMed PMID: 40430260; PubMed Central PMCID: PMC12114375.

34. Zhu H, Tong S, Yan C, Zhou A, Wang M, Li C. Triptolide attenuates LPS-induced activation of RAW 264.7 macrophages by inducing M1-to-M2 repolarization via the mTOR/STAT3 signaling. Immunopharmacol Immunotoxicol. diciembre de 2022;44(6):894-901. doi:10.1080/08923973.2022.2093738 PubMed PMID: 35793125.

FINANCIACIÓN

La Dra. Capozzo cuenta con un subsidio otorgado por la Universidad Abierta Interamericana (UAI) (PS1 2024-2028 "Efecto de contaminantes en la inmunomodulación")

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Silvina Maidana, Alejandra Capozzo.

Curación de datos: Fermin Caione, Silvina Maidana.

Análisis formal: Fermin Caione, Silvina Maidana.

Investigación: Fermin Caione, Silvina Maidana.

Metodología: Fermin Caione.

Redacción – borrador original: Fermin Caione, Silvina Maidana.

Redacción – revisión y edición: Fermin Caione, Silvina Maidana, Alejandra Capozzo.