

Repolarización de macrófagos: diferentes estrategias como terapias a patologías

Macrophage Repolarization: different strategies as therapies for pathologies

Fermin Caione ¹, Silvina Soledad Maidana ^{1,2*}, Alejandra Capozzo ¹

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

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

*Autor de correspondencia: Silvina Soledad Maidana, silvinasoledad.maidana@uai.edu.ar

Resumen

La plasticidad funcional de los macrófagos permite que estas células adopten perfiles proinflamatorios, antimicrobianos, reparativos o inmunosupresores según las señales del microambiente. Aunque la clasificación M1/M2 continúa siendo útil como marco conceptual, actualmente se reconoce que estos fenotipos forman parte de un continuo dinámico dependiente del tejido, del estímulo y del contexto patológico. En esta revisión se analizan estrategias recientes orientadas a modular la repolarización de macrófagos con fines terapéuticos en enfermedades oncológicas, infecciosas, inflamatorias y de reparación tisular. Los enfoques descritos incluyen plataformas físicoquímicas, intervenciones enzimáticas y metabólicas, terapia génica e inmunomoduladores de origen biológico o vegetal. En conjunto, estas estrategias actúan sobre procesos centrales como el balance redox, la hipoxia, la señalización inflamatoria y el inmunometabolismo, con el objetivo de revertir microambientes patológicos o favorecer la resolución de la inflamación. La evidencia disponible, principalmente preclínica, sugiere que la repolarización de macrófagos constituye una aproximación terapéutica prometedora, aunque su aplicación clínica requiere optimizar la selectividad celular, la seguridad, la dosificación y la validación en modelos traslacionales.

Palabras claves: Macrófagos, Repolarización fenotípica, Estrategias terapéuticas

Abstract

The functional plasticity of macrophages enables these cells to adopt proinflammatory, antimicrobial, reparative, or immunosuppressive profiles depending on microenvironmental signals. Although the M1/M2 classification remains useful as a conceptual framework, these phenotypes are currently understood as part of a dynamic continuum influenced by tissue context, stimuli, and pathological conditions. This review analyzes recent strategies aimed at modulating macrophage repolarization for therapeutic purposes in oncological, infectious, inflammatory, and tissue repair-related diseases. The approaches discussed include physicochemical platforms, enzymatic and metabolic interventions, gene therapy,

and immunomodulators of biological or plant origin. Collectively, these strategies act on central processes such as redox balance, hypoxia, inflammatory signaling, and immunometabolism, with the aim of reversing pathological microenvironments or promoting the resolution of inflammation. The available evidence, mainly preclinical, suggests that macrophage repolarization represents a promising therapeutic approach; however, its clinical application requires further optimization of cellular selectivity, safety, dosing, and validation in translational models.

Key words: Macrophages, Phenotypic repolarization and Therapeutic strategies.

1. Introducción

El sistema inmune innato constituye la primera línea de defensa frente a infecciones y daño tisular. A diferencia de la inmunidad adaptativa, cuya especificidad depende de reordenamientos somáticos y expansión clonal, la respuesta innata actúa de manera rápida mediante receptores codificados en la línea germinal y circuitos conservados evolutivamente. Esta arquitectura permite reconocer amenazas de forma eficiente y, al mismo tiempo, condicionar la respuesta adaptativa posterior a través de la presentación de antígenos, la coestimulación y el perfil de citoquinas del microambiente. Janeway y Medzhitov, (2002); Akira et al., (2006).

Dentro de este sistema, los monocitos y macrófagos ocupan un rol central por su capacidad de integrar señales microbianas, metabólicas y tisulares, coordinando fagocitosis, producción de citoquinas, remodelación del tejido y resolución inflamatoria. Actualmente se reconoce que no todos los macrófagos derivan de monocitos circulantes: varias poblaciones residentes se establecen durante el desarrollo embrionario y pueden mantenerse por autorrenovación en homeostasis, mientras que en inflamación se incorporan macrófagos derivados de monocitos infiltrantes. Este marco ontogénico explica la especialización funcional de los macrófagos según el nicho tisular y su contribución variable a distintos procesos patológicos. Hoeffel y Ginhoux, (2015); Ginhoux y Guilliams, (2016).

La plasticidad de los macrófagos se describió clásicamente mediante los estados “M1/M”, en los que estímulos como LPS e IFN- γ favorecen perfiles proinflamatorios y microbicidas, mientras que IL-4/IL-13 promueven programas asociados a reparación tisular y resolución. Sin embargo, hoy se considera que estos estados forman parte de un continuo dependiente del origen celular, el estímulo, el tiempo de exposición y el microambiente local, más que de categorías rígidas. Murray et al., (2014). Además, la respuesta inflamatoria no culmina solo con la eliminación del estímulo, sino con una fase activa de resolución mediada, entre otros factores, por mediadores lipídicos pro-resolutivos especializados y por macrófagos con funciones de limpieza y reparación. Serhan et al., (2014). En este contexto, la repolarización de macrófagos surge como una estrategia terapéutica atractiva para redirigir inmunofenotipos patológicos en cáncer, infecciones, inflamación crónica y reparación tisular. Takeuchi y Akira, (2010).

2. Método

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos: Google Scholar, Pubmed, SciELO, Elsevier con los siguientes filtros: free full text, sin restricción de idioma, publicados en el último año.

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”, así como sus equivalentes en idioma inglés. De los documentos resultantes se seleccionaron aquellos que aportaran información teórica y empírica, en idioma español o inglés. De un total de 11400 artículos fueron seleccionados 27 artículos; se realizó lectura de todos estos artículos.

3. Resultados y Discusión: estrategias evaluadas para la repolarización de macrófagos

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 mostraron 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, génicas, inmunomoduladores de origen microbiano y vegetal con perspectivas a utilizarse para tratar diferentes patologías Figura 1, Tabla 1.

Figura 1. Estrategias terapéuticas para la repolarización de macrófagos en el espectro M1/M2. Representación esquemática de los enfoques desarrollados y utilizados los últimos años, para modular el fenotipo de los macrófagos. El panel izquierdo (azul) detalla las estrategias para la repolarización hacia un fenotipo antiinflamatorio/pro-resolutivo (M2-like), mientras que el panel derecho (rojo) ilustra las intervenciones dirigidas a inducir un perfil proinflamatorio/antitumoral (M1-like). Las categorías se organizan en arcos concéntricos que abarcan métodos fisicoquímicos, enzimáticos, terapia génica, microorganismos y derivados vegetales.

Resumen	Repolarización de MACROFAGOS
Estrategias	Mecanismos moleculares y resultado inmunológico
Fisicoquímicas	Actúan modificando directamente el microambiente físico y redox. Inducen cambios en ROS, hipoxia y estabilidad mitocondrial mediante nanopartículas (IONPs), fototerapia, ultrasonido o liberación controlada de oxígeno. Activan o inhiben rutas como NF- κ B, Nrf2, STAT6, AMPK/mTOR, generando reprogramación metabólica.
Enzimáticas	Se basan en la inhibición o modulación de enzimas claves que sostienen el fenotipo patológico. Ejemplos: 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 . Actúan principalmente sobre metabolismo celular (lactato, hierro, redox) y nodos catalíticos que controlan la identidad funcional del macrófago.
Inhibición dirigida / Terapia génica	Reprogramación a nivel post-transcripcional o transcripcional. Uso de siRNA o miRNA dirigidos a blancos como IKK β , CSF1R, TLR4, alterando la activación de NF- κ B u otras vías inflamatorias. La clave es la entrega/delivery selectivo a subpoblaciones M2/TAMs mediante nanopartículas o exosomas. Modifican directamente la expresión génica, cambiando el perfil de citoquinas, moléculas coestimuladoras y metabolismo inmunológico.
Inmunomoduladores microbianos	Moléculas derivadas de microorganismos (péptidos, GSTs parasitarias, triptólido) que interfieren con la señalización inducida por PAMPs. Modulan ejes como mTOR/STAT3 o TLR4/NF- κ B, reduciendo producción de IL-6, TNF- α , IL-1 β y promoviendo IL-10 y TGF- β . Actúan como reguladores “fisiológicos” del sistema inmune, favoreciendo estados pro-resolutivos o antiinflamatorios.
Inmunomoduladores de origen vegetal	Actúan principalmente sobre inmunometabolismo y señalización intracelular. Fitocompuestos y nanopartículas vegetales alteran rutas metabólicas como glucólisis, metabolismo lipídico y producción de lactato. Algunos inhiben LDH o modulan Hsp90, reduciendo ARG1/CD206 (M2) e incrementando NOS2/CD86 (M1). Combinan efectos metabólicos con activación/inhibición de vías inflamatorias centrales.

Tabla 1: Resumen de las diferentes estrategias desarrolladas los últimos años para el tratamiento a diferentes inmunofenotipos patológicos, basados principalmente en la repolarización de macrófagos y regulación del microambiente.

3.1. Estrategias fisicoquímicas

Existen diferentes artículos que propusieron metodologías fisicoquímicas innovadoras centradas en la modulación del microambiente inmunológico y la repolarización de macrófagos para tratar diferentes patologías. Zhao et al. (2025) propuso nanovesículas liposomales (NP) biomiméticas para sono-inmunoterapia en tumores, estas NP están recubierta con membranas de células de melanoma, contiene perfluoropentano como núcleo y está cargada con el sonosensibilizador hematoporfirina monometil éter y el adyuvante inmunitario resiquimod, originales por su capacidad de remodelar el microambiente tumoral mediante ondas ultrasónicas que liberan inmunoestimulantes, promoviendo infiltración y repolarización de macrófagos. Esta estrategia aumentó los niveles de especies reactivas de oxígeno en los tumores, induciendo preferentemente la apoptosis y maximizando la muerte celular por acción del sistema inmune, al combinarse con el bloqueo de PD-L1, esta sinergia promueve la maduración de las células dendríticas y altera diversas poblaciones inmunitarias, impulsando la infiltración de linfocitos T, a la vez que mejora la polarización de los macrófagos M1 y reduce la presencia de linfocitos T reguladores.

Zou et al. (2023) presentó una nanoplataforma PCN-224/IrNCs/D-Arg para cáncer de mama, única por triple sinergia PDT-NO-radiosensibilización que reprograma el microambiente tumoral que inhibe HIF-1 α /NF- κ B y activa PPAR γ /STAT6, repolarizando macrófagos vía arginina y óxido nítrico para potenciar inmunidad anti-tumoral. Jia et al. (2023) innovaron en melanoma con nanorods de oro y micelas poliméricas entregando dual TLR-estimuladores (CPG/R848), este trabajo sugirió un gran potencial en la inmunoterapia tumoral al regular la polarización de los macrófagos asociados al tumor, desencadenando la maduración de las células DC e inducir la muerte celular inmunogénica vía ablación fototérmica de Au NRs sinérgizando un efecto de vacunación *in situ* con CPG ODN y R848 con inmunidad antitumoral sistémica y duradera. Además, los autores describieron que el tratamiento con CPG@Au NRs/m-R848 inhibe el crecimiento tumoral en el modelo de tumores bilaterales B16F10 al provocar una respuesta de células T CD8 $^{+}$. Mediante el uso de nanopartículas de óxido de hierro (IONPs) y la inducción de estrés oxidativo, un grupo en 2024 describió la repolarización de macrófagos del fenotipo M2 (permisivo a la infección) al fenotipo M1 (antimicrobiano) para tratar leishmaniasis, una vez internalizadas, las IONPs se degradan en los fagolisosomas, liberando cationes de hierro al citosol que activan la reacción de Fenton, lo que genera una producción masiva de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la activación de la vía NF- κ B, desencadenando una respuesta transcripcional proinflamatoria restaurando la actividad leishmanicida del macrófago, contrarrestando el ambiente inmunosupresor inducido por el parásito y facilitando la eliminación de los amastigotes Palomino-Cano et al. (2024).

Zhang et al. (2023) introdujo liposomas de suplementación de oxígeno, cuya novedad radica en la combinación sinérgica de fototerapia que alivia la hipoxia articular, induciendo selectivamente la transición M1 a M2, vía reducción de ROS y estabilización mitocondrial, la repolarización ocurre inhibiendo NF- κ B y activando vías antioxidantes como Nrf2, reduciendo citoquinas pro-inflamatorias y promoviendo IL-10. Por otro lado, se desarrolló una estrategia combinada bloqueando efectos deletéreos de los productos finales de glicosilación avanzada (AGEs) con biomateriales regenerativos, innovando al integrar inhibidores glicosilación-específicos que activa TLR4/NF- κ B, favoreciendo TGF- β /Smad para M2 pro-angiogénico y reduciendo inflamación crónica útil en la cicatrización de heridas en diabéticos Yang et al. (2024). De la misma manera, mediante la estimulación eléctrica de corriente directa (DC) en macrófagos THP-1 para activar vía STAT6/arginasa-1 e inhibición

iNOS/STAT1 pro-regenerativas M2, sin fármacos, demostrando shifts fenotípicos en modelos *in vitro* para heridas, un modelo biofísico no invasivo. Bianconi et al. (2024).

Zhang Q et al. (2024) describieron hidrogeles de fibrina inyectables controlados por luz de infrarrojo cercano (NIR) con propiedades inmunomoduladoras para heridas infectadas, induciendo M2 vía liberación foto-controlada de factores antimicrobianos, modulando AMPK/mTOR para metabolismo anti-inflamatorio y reducción ROS.

3.2. Tratamientos enzimáticos

Las estrategias enzimáticas apuntan principalmente a la inhibición farmacológica de blancos catalíticos y/o el uso de enzimas/nanoenzimas para reprogramar metabolitos del microambiente que sostienen un fenotipo patológico. En oncología, diseñaron una entrega dirigida de ibrutinib a macrófagos asociados a tumor (TAMs) 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; aquí, la repolarización se conceptualizó como una reprogramación funcional por inhibición de señalización enzimática (quinasa) más que como un estímulo clásico polarizante. Qiu et al. (2019). Complementariamente, Liao et al. (2021) explotaron biocatálisis del microambiente: combinan nanopartículas de óxido de hierro con lactato oxidase (LOX) para consumir lactato tumoral (LOX oxida lactato a piruvato y genera H_2O_2), y bajo condiciones ácidas reportan un efecto sinérgico que incrementa la fracción M1 (p. ej., iNOS; paneles $F4/80^+iNOS^+CD206^-$ vs $F4/80^+iNOS^-CD206^+$) y se asocia a inhibición de proliferación tumoral en co-cultivo, planteándolo como un modo de potenciar respuestas inmunoterapéuticas. En equinococosis alveolar una patología fibrosante/infecciosa, mostraron que inhibir la metiltransferasa epitranscriptómica METTL3 (STM2457) reduce la firma de ferroptosis (incluyendo genes como ACSL4), 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 (conectando regulación “enzimática” de m6A con metabolismo redox y destino funcional macrofágico) Chen et al. (2025). En infección/cicatrización, Guo et al. (2024) construyeron una plataforma fototerapéutica con MnO_2 nanozyme (actividad tipo catalasa) que a la vez genera O_2 (favoreciendo PDT dependiente de oxígeno) 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/ H_2O_2 , y O_2 /ROS—pero convergentes en cambiar el programa efector del macrófago según la patología.

3.3. Inhibición dirigida y terapia génica

Utilizando las técnicas de terapia génica, la repolarización se plantea como una reprogramación dirigida al macrófago mediante silenciamiento génico (siRNA) o regulación post-transcripcional (miRNA), donde el punto crítico no es solo el ácido nucleico sino su entrega selectiva a subpoblaciones relevantes (p. ej., M2-like/TAMs) para sesgar funciones efectoras. Un enfoque innovador se plateó con RNAi en neovascularización coroidea, encapsulando siRNA contra IKK β en liposomas modificados con manosa para dirigirlos a macrófagos M2; al inhibir IKK β (nodo del eje inflamatorio canónico), demuestran repolarización M2→M1 e inhibición de la progresión de la lesión, conectando un blanco de señalización con un cambio fenotípico terapéutico, Zhang et al. (2024).

Aplicando la misma lógica de direccionamiento, se desarrollaron nanopartículas poliméricas basadas en PEI conjugadas con manosa, internalizadas por interacción manosa–receptor de manosa (MMR) en macrófagos M2 (THP-1 polarizados), optimizando escape endosomal para mejorar la entrega de siRNA; como prueba funcional realizaron knockdown (incluyendo $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$) y corroboran modulación asociada a NF- κB , sosteniendo la viabilidad de usar plataformas RNAi para convertir TAMs M2 pro-tumorales hacia perfiles M1 antitumorales cuando el blanco terapéutico se seleccione en esa dirección Jürgens et al. (2024). Complementariamente, se abordó la “interferencia” de un eje de programación TAM desde el receptor CSF1R, mostrando que encapsular un inhibidor de CSF1R en polimerosomas permite una captación preferencial por macrófagos M2-like y favorece repolarización M2→M1-like con menor citotoxicidad que el fármaco libre, enfatizando que controlar biodisponibilidad y exposición del blanco puede ser determinante para obtener reeducación (y no solo depleción) del compartimento TAM Rodríguez-Perdigon et al. (2022). Yang et al. (2025) extendieron el concepto hacia miRNA vehiculizado por exosomas: exosomas de células endoteliales progenitoras (EPCs) enriquecidos en miR-103-3p transferidos a macrófagos donde el miRNA se une al 3'UTR de TLR4, inactivando la vía TLR4/NF- κB ; esto se asocia a supresión del programa M1 inducido por LPS y favorecimiento de perfiles más resolutivos (M2), donde hnRNPA2B1 regula su carga/secreción exosomal, aportando una vía endógena de terapia génica basada en comunicación intercelular.

3.4. Inmunomoduladores derivados de microorganismos y moléculas biológicas

En las estrategias basadas en moléculas provenientes de microorganismos, la repolarización se entiende como la capacidad de modular macrófagos inducidos por señales tipo PAMP (p. ej., estímulo por LPS) y/o reprogramar el microambiente mediante vehículos biológicos con carga activa. En un modelo inflamatorio LPS/RAW264.7, Zhu et al. (2022) demostraron que el triptólido atenúa la activación del macrófago promoviendo un cambio M1→M2 por represión del eje mTOR/STAT3, ya que la activación de mTOR/STAT3 revierte el efecto sobre polarización. En paralelo, en el campo de “biológicos” de baja masa molecular/peptídicos, Smuts (2024) evaluó péptidos con origen diverso (incluyendo uno extraído de *Aspergillus awamori*) en el sistema LPS/RAW264.7, cuantificando salidas inflamatorias como NO (Griess) y TNF- α (ELISA); este tipo de evidencia es útil para discutir cómo moléculas bioactivas de origen microbiano pueden amortiguar el programa proinflamatorio inducido por PAMPs.

En el contexto de moléculas inmunomoduladoras derivadas de helmintos, Wang et al. (2022) caracterizó la GSTO2 (glutathione S-transferase omega 2) de *Fasciola hepatica* —una enzima asociada a productos excretor-secretorios del parásito— en su forma recombinante (rFhGSTO2) es internalizada por macrófagos y reprograma su respuesta inflamatoria: bloquea el programa tipo M1 inducido por LPS ($\downarrow$ IL-6, IL-12, IL-1 β , IFN- γ , TNF- α) y favorece un perfil antiinflamatorio tipo M2 ($\uparrow$ IL-10, TGF- β). Además, reduce viabilidad e induce apoptosis en macrófagos, contribuyendo a la evasión inmune del helminto. En línea con esto, una preparación nativa de GST mu-class (nFhGST) administrada antes del desafío LPS–TLR4 en un modelo murino de shock séptico reduce la “cytokine storm” ($\downarrow$ TNF- α , IL-12, IFN- γ , entre otras) y suprime la activación clásica de macrófagos, reforzando que GSTs derivadas del parásito pueden repolarizar la respuesta hacia estados pro-resolutivos (Valdes-Fernandez et al., 2024).

3.5 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 reprograman el microambiente. Se ha integrado una plataforma biomimética: nanopartículas huecas de Fe₃O₄ cargadas con emodina (molécula de *Rheum ssp.*) y recubiertas con membrana eritrocitaria con galactosa para dirigirlas a TAMs de tipo M2- vía Mgl- Una vez allí, la emodina inhibe la conversión de piruvato a lactato (ensayado como inhibición funcional vinculada a LDH), reduciendo lactato/acidosis tumoral, mientras que el componente férrico favorece el cambio (“switch”) de M2→M1 con aumento de IL-12/TNF-α y reclutamiento/activación de linfocitos T, es decir, una repolarización apoyada en inmunometabolismo (lactato) y señalización proinflamatoria Zhang et al. (2024).

Otros autores identificaron derivados de ácido pseudolárico B (molécula de *Pseudolarix amabilis*); el derivado amida hidrazinilo 12 reduce el programa M2 (ARG1, CD206) e incrementa rasgos M1 (NOS2, CD86), además de revertir la supresión de proliferación/activación de CD8⁺ (Ki67/IFNγ/granzima B) inducida por macrófagos pro-tumorales; proponen Hsp90 como blanco putativo, vinculando el cambio fenotípico con un posible nodo de control proteostático/señalizador en TAMs Fu et al. (2025). Para revertir perfil inflamatorio crónico Peng et al. (2025) mostraron 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 reprogramación metabólica detectada por metabolómica, con huellas en glucólisis y metabolismo lipídico. En un esquema de “fitocompuesto→vía señalizadora→fenotipo”, 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.

4. Conclusión

La repolarización de macrófagos se perfila como una estrategia terapéutica versátil porque permite intervenir un nodo común de múltiples patologías: la plasticidad funcional de estas células 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-κB) y programas metabólicos que determinan el fenotipo del macrófago. Con mejoras en direccionamiento, dosificación local y selección de ventanas terapéuticas, la repolarización podría consolidarse no solo como un concepto inmunológico, sino como un principio de diseño para reprogramar de manera controlada nichos patológicos en enfermedades inflamatorias, infecciosas y oncológicas.

5. Referencias

1. Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu Rev Immunol 2002 [cited 2026 Jan 18];20:197–216. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11861602/>
2. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell 2006 Feb 24 [cited 2026 Jan 18];124(4):783–801. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16497588/>

- 305 3. Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell* [Internet].
306 2010 [cited 2026 Jan 18];140(6):805–20. Available from:
307 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303872/>
- 308 4. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update
309 on Toll-like receptors. *Nature Immunology* 2010 11:5 [Internet]. 2010 Apr 20 [cited
310 2026 Jan 18];11(5):373–84. Available from: <https://www.nature.com/articles/ni.1863>
- 311 5. Ricklin D, Reis ES, Lambris JD. Complement in disease: a defence system turning
312 offensive. *Nature Reviews Nephrology* 2016 12:7 [Internet]. 2016 May 23 [cited 2026
313 Jan 18];12(7):383–401. Available from:
314 <https://www.nature.com/articles/nrneph.2016.70>
- 315 6. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for
316 immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2026
317 Jan 18];11(9):785–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20720586/>
- 318 7. Ginhoux F, Guilliams M. Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis.
319 *Immunity* [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2026 Jan 18];44(3):439–49. Available from:
320 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26982352/>
- 321 8. Guilliams M, Ginhoux F, Jakubzick C, Naik SH, Onai N, Schraml BU, et al. Dendritic
322 cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. *Nat*
323 *Rev Immunol* [Internet]. 2014 [cited 2026 Jan 18];14(8):571–8. Available from:
324 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25033907/>
- 325 9. Hoeffel G, Ginhoux F. Ontogeny of Tissue-Resident Macrophages. *Front Immunol*
326 [Internet]. 2015 [cited 2026 Jan 18];6(SEP). Available from:
327 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26441990/>
- 328 10. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdts S, et al. Macrophage
329 Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity*
330 [Internet]. 2014 Jul 17 [cited 2026 Jan 18];41(1):14–20. Available from:
331 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25035950/>
- 332 11. Serhan CN, Chiang N, Dalli J, Levy BD. Lipid mediators in the resolution of
333 inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2014 [cited 2026 Jan
334 18];7(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359497/>
- 335 12. Zhang M, Zhang R, Dong Y, Liu J, Gao Z, Zhou X, et al. Oxygen supplementation
336 liposomes for rheumatoid arthritis treatment via synergistic phototherapy and
337 repolarization of M1-to-M2 macrophages. *Chemical Engineering Journal* [Internet].
338 2023 Mar 1 [cited 2026 Jan 18];459:141484. Available from:
339 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1385894723002152>
- 340 13. Zhao H, Du F, Huang J, Guo R, Feng Z, Wang Z, et al. Biomimetic liposomal
341 nanovesicles remodel the tumor immune microenvironment to augment sono-
342 immunotherapy. *Journal of Controlled Release* [Internet]. 2025 Jul 10 [cited 2026 Jan
343 18];383:113830. Available from:
344 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016836592500450X>
- 345 14. Yang Y, Huang S, Ma Q, Li N, Li R, Wang Y, et al. Combined therapeutic strategy
346 based on blocking the deleterious effects of AGEs for accelerating diabetic wound
347 healing. *Regen Biomater* [Internet]. 2024 Jan 2 [cited 2026 Jan 18];11. Available from:
348 <https://dx.doi.org/10.1093/rb/rbae062>
- 349 15. Bianconi S, Leppik L, Oppermann E, Marzi I, Henrich D. Direct Current Electrical
350 Stimulation Shifts THP-1-Derived Macrophage Polarization towards Pro-

- Regenerative M2 Phenotype. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2026 Jan 18];25(13):7272. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/13/7272/htm>
16. 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 nanoplatfor for the synergistic PDT, NO, and radiosensitization therapy of breast cancer and improving anti-tumor immunity. *Nanoscale* [Internet]. 2023 Jun 30 [cited 2026 Jan 18];15(25):10715–29. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2023/nr/d3nr01050c>
17. Jia YP, Shi K, Dai LQ, He XL, Deng HZ, Han RX, 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* [Internet]. 2023 May 19 [cited 2026 Jan 18];7(5):2201087. Available from: [/doi/pdf/10.1002/smt.202201087](https://doi.org/10.1002/smt.202201087)
18. 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* [Internet]. 2024 Jun 27 [cited 2026 Jan 18];28. Available from: [/doi/pdf/10.34133/bmr.0019?download=true](https://doi.org/10.34133/bmr.0019?download=true)
19. Palomino-Cano C, Moreno E, Irache JM, Espuelas S. Targeting and activation of macrophages in leishmaniasis. A focus on iron oxide nanoparticles. *Front Immunol*. 2024 Aug 15;15:1437430.
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* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2026 Jan 18];92:184–95. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706119303575?via%3Dihub>
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* [Internet]. 2025 Dec 10 [cited 2026 Jan 18];167:115660. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576925016510?via%3Dihub>
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. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 13346 [Internet]. 2021 Dec 12 [cited 2026 Jan 18];22(24):13346. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/24/13346/htm>
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* [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2026 Jan 18];499:156172. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1385894724076630>
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* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2026 Jan 18];57:102740. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1549963424000091>

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* [Internet]. 2023 Jan 8 [cited 2026 Jan 18];10(1):166–77. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsbiomaterials.3c01595>
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* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2026 Jan 18];22(8):2200168. Available from: [/doi/pdf/10.1002/mabi.202200168](https://doi/pdf/10.1002/mabi.202200168)
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* [Internet]. 2025 Jun 17 [cited 2026 Jan 18];158. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40381491/>
28. Smuts H, Ibrahim M. Investigating the in vitro cellular effects of small peptides on glucose uptake, inflammation, and lipid accumulation [Internet]. University of Pretoria; 2024 [cited 2026 Jan 18]. Available from: <http://hdl.handle.net/2263/99903>
29. 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* [Internet]. 2022 [cited 2026 Jan 18];44(6):894–901. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08923973.2022.2093738>
30. 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* [Internet]. 2025 May 1 [cited 2026 Jan 18];30(10):2088. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12114375/>
31. 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* [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2026 Jan 18];23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40186259/>
32. 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* [Internet]. 2024 [cited 2026 Jan 18];19:9333–49. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.2147/IJN.S473463>
33. 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* [Internet]. 2022 Mar 22 [cited 2026 Jan 18];29:16. doi:10.1051/parasite/2022016
34. 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 [Internet]. 2024 Jan 11 [cited 2026 Jan 18];12(1):e0347523.
doi:10.1128/spectrum.03475-23.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORIA

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.