LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

LZ205, un compuesto flavonoide de nueva síntesis, ejerce un efecto antiinflamatorio inhibiendo la polarización de los macrófagos M1 a través de la regulación de la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR - Revisión de las pruebas

Dott. A. Conte[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si el LZ205, un flavonoide de síntesis, puede atenuar la inflamación modificando el comportamiento de los macrófagos, células inmunitarias capaces de adoptar diferentes estados funcionales. En los experimentos celulares, el LZ205 redujo la secreción de citoquinas asociadas a los macrófagos M1, es decir, a un perfil proinflamatorio. En ratones, además, redujo los marcadores de polarización M1 en modelos de colitis inducida por dextrano sulfato sódico y de peritonitis inducida por alumbre. Paralelamente, disminuyeron la PI3K, la AKT fosforilada y la mTOR fosforilada, componentes de una red de señales que conecta la disponibilidad energética, el metabolismo celular y la respuesta inmunitaria.En el apartado 6.4 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye a la narrativa según la cual la supresión de la cascada PI3K/AKT/mTOR puede limitar la polarización de los macrófagos M1 y reducir la inflamación experimental. Estudios independientes en modelos de inflamación intestinal respaldan esta cadena, pero un trabajo sobre macrófagos humanos tratados con rapamicina muestra un resultado opuesto. En conjunto, la confirmación es mecanística: se refiere principalmente a células y animales, no a un beneficio clínico demostrado en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 25, 2026
Updated: November 25, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24531230

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si LZ205 podía reducir la inflamación actuando sobre los macrófagos. Los macrófagos son células de la inmunidad innata que eliminan microorganismos y desechos, pero que también pueden amplificar o limitar la inflamación. La definición M1 indica convencionalmente un conjunto de características asociadas a la producción de mediadores proinflamatorios; M2, en cambio, indica un conjunto de programas más asociados a la reparación de los tejidos y a la regulación de la respuesta inmunitaria. Esta clasificación es útil en los experimentos, pero en los organismos vivos los macrófagos pueden adoptar estados intermedios y cambiantes.La hipótesis de los autores era que LZ205 inhibía el programa M1 a través de PI3K/AKT/mTOR. Esta vía de señalización es una serie de proteínas que transmite a la célula información sobre nutrientes, crecimiento y estímulos externos. PI3K activa AKT, una proteína quinasa; AKT puede entonces favorecer la activación de mTOR, regulador del metabolismo y de la síntesis de proteínas. La publicación es pertinente al pasaje del párrafo 6.4 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi porque documenta, en el modelo estudiado, el segmento: reducción de la actividad PI3K/AKT/mTOR menor polarización M1 menores señales inflamatorias.El estudio puede demostrar que LZ205 está asociado a estas variaciones en las condiciones experimentales utilizadas y que tales variaciones son coherentes con el mecanismo propuesto. Sin embargo, no puede establecer que LZ205 sea eficaz o seguro en personas con colitis, peritonitis, enfermedades autoinmunes u otras patologías inflamatorias. Tampoco puede demostrar que cada inhibidor de mTOR produzca necesariamente el mismo efecto en todos los macrófagos y en todos los tejidos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible es únicamente el resumen; el texto completo no es accesible. En consecuencia, numerosos detalles metodológicos no se mencionan en el material disponible.Los autores realizaron experimentos *in vitro* en macrófagos, evaluando la secreción de citocinas asociadas al fenotipo M1 y los niveles de ARN mensajero de citocinas asociadas al fenotipo M2. El tipo preciso de macrófagos, el número de réplicas biológicas, las concentraciones de LZ205, la duración de los tratamientos, los controles farmacológicos y los procedimientos analíticos detallados no se mencionan en el material disponible.La parte *in vivo* utilizó ratones con colitis inducida por dextrano sulfato sódico, comúnmente abreviado como DSS, y ratones con peritonitis inducida por alumbre. La colitis por DSS es un modelo experimental de daño e inflamación del colon; la peritonitis inducida por alumbre, por su parte, provoca una respuesta inflamatoria en la cavidad abdominal. El número de animales, el sexo, la cepa, las dosis, la vía y la frecuencia de administración de LZ205, la duración del seguimiento, los criterios de aleatorización y de enmascaramiento no se mencionan en el material disponible.Según el resumen, en los tejidos del colon y en los macrófagos peritoneales se evaluaron PI3K, AKT fosforilada, indicada como p-AKT, y mTOR fosforilada, indicada como p-mTOR. La fosforilación es una modificación química que a menudo señala la activación o el cambio de función de una proteína. Las técnicas de laboratorio y el método estadístico empleado no se mencionan en el material disponible.

4. RESULTADOS

En los experimentos celulares, LZ205 redujo de forma estadísticamente significativa la secreción de citocinas proinflamatorias asociadas a los macrófagos M1. En términos sencillos, las células liberaron menos mensajeros químicos típicos de una respuesta inflamatoria. El resumen no indica qué citocinas individuales se midieron, ni informa sobre los valores absolutos, las variaciones porcentuales, los valores de *P* o los intervalos de confianza.En el mismo sistema experimental, LZ205 no modificó los niveles de ARN mensajero de las citocinas asociadas a los macrófagos M2. Este dato sugiere que el efecto observado fue más evidente en el programa M1 que en los marcadores M2 considerados por los autores. Sin embargo, sin el texto completo no es posible saber qué marcadores M2 se analizaron ni excluir efectos en otros aspectos de la función de los macrófagos.En ratones, LZ205 inhibió de forma estadísticamente significativa la polarización M1 tanto en el modelo de colitis por DSS como en el modelo de peritonitis inducida por alumbre.

Paralelamente, en el colon y en los macrófagos del peritoneo redujo la expresión de PI3K y las señales p-AKT y p-mTOR. El significado biológico es coherente con una menor actividad de la red PI3K/AKT/mTOR en los focos inflamados y con un menor perfil M1. El resumen no informa sobre puntuaciones histológicas de la colitis, peso corporal, gravedad clínica, supervivencia, concentraciones del compuesto, magnitud del efecto o datos cuantitativos sobre la inflamación.El resultado central, pertinente para el libro, no es, por tanto, una demostración clínica del tratamiento de la colitis o la peritonitis. Es la observación experimental de que la disminución de las señales PI3K/AKT/mTOR acompaña a la reducción de la polarización proinflamatoria de los macrófagos M1 y de las señales inflamatorias en los modelos examinados.

5. INTERPRETACIÓN

Para un lector no especializado, el mensaje esencial es que los macrófagos no están simplemente «encendidos» o «apagados»: reciben señales metabólicas e inmunitarias que modifican su comportamiento. En el estudio, el LZ205 se asoció con una menor activación de una red celular, PI3K/AKT/mTOR, y con una menor presencia o actividad del programa M1 proinflamatorio.La relación propuesta por los autores es biológicamente plausible. PI3K, AKT y mTOR pueden influir en el consumo de nutrientes, la síntesis de proteínas y la producción de mediadores inflamatorios. Sin embargo, la reducción simultánea de p-AKT, p-mTOR y marcadores M1 no demuestra por sí sola que el bloqueo de la vía sea la única causa del efecto del LZ205. Un compuesto puede actuar sobre múltiples dianas y una reducción de la inflamación general puede, a su vez, reducir secundariamente la activación de esta vía.El segmento documentado por la publicación objeto de la Revisión de las pruebas coincide con el expuesto en el libro: en los modelos celulares y murinos considerados, el LZ205 redujo la polarización M1 y la inflamación junto con la supresión de la cascada PI3K/AKT/mTOR. La publicación no demuestra la tesis más amplia de que intervenir sobre mTOR sea universalmente útil en las enfermedades inmunomediadas, ni permite trasladar automáticamente los efectos del LZ205 a la rapamicina u otros fármacos que actúan sobre mTOR.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación especialmente pertinente proviene de un estudio independiente sobre inflamación intestinal y macrófagos. Liao y sus colegas observaron que los productos proteicos oxidados avanzados aumentaban la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR, favorecían la polarización M1 y comprometían la autofagia, el sistema celular que elimina y recicla componentes dañados. Los experimentos incluyeron células RAW264.7, macrófagos derivados de la médula ósea y ratones expuestos a los productos oxidados. La inhibición de PI3K atenuó la alteración de la autofagia, redujo la polarización M1 y disminuyó la inflamación intestinal en los ratones. Este estudio respalda directamente el tramo de la cadena relativo a PI3K/AKT/mTOR M1 inflamación intestinal, mediante una intervención farmacológica en la vía. La limitación es que el modelo reproduce un contexto experimental de enfermedad de Crohn y no demuestra la eficacia de LZ205 en humanos [1].Un segundo estudio examinó ratones con colitis inducida por DSS tratados con esfingosina-1-fosfato, una molécula lipídica de señalización. En comparación con los ratones con colitis no tratados, los animales tratados mostraron menores signos de daño e inflamación del colon, una menor proporción de macrófagos F4/80+CD86+, utilizados como indicador de M1, y una mayor proporción de macrófagos F4/80+CD206+, utilizados como indicador de M2. En la misma comparación, el análisis de la expresión génica y los experimentos proteicos detectaron una reducción de las señales PI3K-AKT en el grupo tratado. Este resultado es coherente con la narrativa del libro y con el estudio original: en la colitis experimental, una menor actividad de la vía se acompaña de menores señales M1 y una menor inflamación. No obstante, los propios autores precisan que el nexo causal directo entre PI3K-AKT y la polarización inducida por la esfingosina-1-fosfato no ha sido definido; por tanto, la confirmación es convergente, pero no definitiva [2].En conjunto, estos estudios independientes no validan el LZ205 como terapia. En cambio, refuerzan el punto mecanístico específico: en algunos modelos de inflamación intestinal, el aumento de la señal PI3K/AKT/mTOR se asocia con características M1, y la inhibición o reducción de esta señal puede acompañarse de una

disminución de la inflamación. La fuerza de la confirmación sigue siendo limitada por el hecho de que los datos provienen principalmente de cultivos celulares y roedores.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

La dirección del efecto no es idéntica en todos los contextos experimentales. Mercalli y sus colegas estudiaron macrófagos obtenidos de la sangre de seis donantes sanos y detectaron que la rapamicina, un inhibidor de mTOR, aumentaba algunos marcadores y citoquinas M1 en macrófagos polarizados hacia M1. En particular, aumentaron CD86, CCR7, interleucina-6, TNF-a e interleucina-1b, mientras que disminuyeron algunos marcadores asociados a M2. En un pequeño grupo de 12 personas tratadas con rapamicina antes del trasplante de islotes pancreáticos, los autores describieron además un desplazamiento cuantitativo hacia un perfil M1 tras el tratamiento [3].Este resultado es directamente discordante con una lectura simple según la cual inhibir mTOR reduce siempre la polarización M1. No anula la correspondencia entre el estudio original y el párrafo del libro, pero muestra que el efecto depende del tipo de inhibidor, de la fase de diferenciación del macrófago, del estímulo inflamatorio, del tejido y, probablemente, del equilibrio entre los complejos mTORC1 y mTORC2. Además, la rapamicina no es LZ205 y actúa con una farmacología diferente. La pequeña muestra humana y la ausencia de una comparación clínica aleatorizada reducen aún más la posibilidad de generalizar dicho resultado.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes. La fuerza de la evidencia se refiere a la cadena específica descrita en el párrafo del libro, no a la eficacia terapéutica en humanos.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular y animal	Macrófagos; ratones con colitis por DSS y peritonitis inducida por alumbre	LZ205 redujo las citoquinas asociadas a M1, la polarización M1 y las señales PI3K, p-AKT y p-mTOR.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular, animal y observacional	Macrófagos RAW264.7, macrófagos derivados de médula ósea, ratones expuestos a productos proteicos oxidados; observaciones en personas con enfermedad de Crohn	La inhibición de PI3K redujo la polarización M1 y la inflamación intestinal en el modelo murino.	confirmación directa	moderada
[2]	Animal	Ratones C57BL/6 con colitis inducida por DSS	El tratamiento redujo las señales PI3K-AKT, los macrófagos M1 y la inflamación del colon, aumentando los indicadores M2.	confirmación indirecta	moderada

[3]	Celular y observacional	Macrófagos de seis donantes sanos; 12 personas tratadas con rapamicina antes de un trasplante de islotes pancreáticos	La rapamicina aumentó los marcadores y citoquinas M1 en condiciones experimentales específicas.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado respalda de forma coherente el paso específico para el que se cita: LZ205 redujo las señales PI3K/AKT/mTOR, la polarización de los macrófagos M1 y la inflamación en sistemas celulares y en dos modelos murinos. Evidencias independientes confirman que esta red puede contribuir a la polarización proinflamatoria de los macrófagos y a la colitis experimental.La conclusión más proporcionada es que el vínculo está confirmado a nivel mecanístico. No está demostrado que LZ205 prevenga o cure enfermedades inflamatorias en humanos, ni que la simple inhibición de mTOR tenga siempre un efecto antiinflamatorio. Los efectos pueden variar según el compuesto utilizado, el contexto biológico y el tipo de macrófago involucrado.

Aggiornato al 25/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Advanced oxidation protein products impair autophagic flux in macrophage by inducing lysosomal dysfunction via activation of PI3K-Akt-mTOR pathway in Crohn's disease**
Liao et al., 2021
Free Radical Biology and Medicine
DOI: https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.018

[2] **Rapamycin unbalances the polarization of human macrophages to M1**
Mercalli et al., 2013
Immunology
DOI: https://doi.org/10.1111/imm.12126

[3] **Sphingosine-1-phosphate alleviates colitis by regulating macrophage polarization and PI3k-Akt signaling**
Hu et al., 2025
Frontiers in Immunology
DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1622094