

18 DE SEPTIEMBRE DE 08

El sistema nervioso controla las fuerzas del sistema inmune contra patógeno invasores

Investigadores han descubierto una “línea directa” de comunicación que le permite al sistema nervioso de un gusano llamar al sistema inmune para coordinar la respuesta a patógenos infecciosos.

La nueva investigación presenta la primera evidencia directa de que células específicas del sistema nervioso coordinan las defensas iniciales contra bacterias tóxicas. Estas primeras respuestas son parte del sistema inmune innato, que es una clase de “sexto sentido” que está muy interconectado y que rechaza a los microbios invasores hasta que se moviliza la respuesta inmune adaptativa.

"Se ha sabido por al menos 20 años que debe haber una comunicación bidireccional entre los sistemas nerviosos e inmunes. Pero debido a la complejidad de la red de comunicaciones, esta conexión ha sido muy difícil de demostrar de forma concluyente."

- Alejandro Aballay

“Se ha sabido por al menos 20 años que debe haber una comunicación bidireccional entre los sistemas nerviosos e inmunes”, dice Alejandro Aballay del Centro Médico de la Universidad de Duke. “Pero debido a la complejidad de la red de comunicaciones, esta conexión ha sido muy difícil de demostrar de forma concluyente. La complejidad de los sistemas nerviosos e inmunes de mamíferos, entre los que se encuentran los seres humanos, hace que el descifrar las comunicaciones neurales-inmunes sea una tarea abrumadora”.

Para dejar de lado esta complejidad, Aballay y sus colegas utilizaron el simple gusano redondo, *C. elegans*. Resultó ser un modelo ideal para diseccionar esas evasivas conexiones —y para reunir a un diverso equipo de investigación cuya única conexión era una proteína de señalización conocida fundamentalmente por su efecto sobre la vida social de gusanos—. El equipo de investigación incluyó a Aballay, a Cornelia Bargmann, investigadora del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de Rockefeller, así como a Sarah Steele, estudiante de investigación de pregrado financiada por un subsidio de educación científica del HHMI otorgado a Duke. La investigación se publica en la edición del 18 de septiembre de 2008 de *Science Express*, que proporciona una publicación electrónica de artículos seleccionados de *Science*.

Aballay ha sido traductor al español de noticias de investigación del HHMI por mucho tiempo. Pero en su trabajo diario como Profesor Asistente de Genética Molecular y Microbiología, estudia el sistema inmune innato usando su organismo modelo de elección, el gusano redondo *C. elegans*. Como parte de este trabajo, Aballay examinó los gusanos redondos para encontrar cuales prosperaron y cuales murieron en un ambiente que contenía bacterias infecciosas. Sólo una de las 40 variedades que estudió sucumbió rápidamente a la infección bacteriana. Ese gusano en particular tenía una mutación en un gen llamado *npr-1*.

Bargmann había identificado *npr-1* unos años antes. Su investigación demostró que el gen codificaba para un receptor que se encuentra en al menos 20 neuronas que controlan si los gusanos prefieren alimentarse en soledad o en grupos. Pero el trabajo de Aballay sugirió que *npr-1* también podría estar implicado en la respuesta a la presencia de bacterias infecciosas.

Los grupos de Aballay y de Bargmann comenzaron a trabajar juntos para averiguar si la teoría de Aballay era correcta. Su estudiante de doctorado, Katie Styer, fue al laboratorio de Bargmann en la ciudad de Nueva York para aprender técnicas de investigación nuevas que le permitirían ver cómo los gusanos respondieron bajo distintas condiciones de oxígeno. Styer quería entender si el gen mutante estaba simplemente haciendo que los animales murieran más pronto que normal o si realmente estaba entorpeciendo la capacidad de los gusanos de montar una respuesta inmune contra las bacterias.

Durante ese tiempo, el laboratorio de Aballay recibió a Steele, quien es estudiante de pregrado con especialización en biología y miembro del programa de Becarios de Investigación de Howard Hughes en Duke. El programa, que se inició en 1991, es financiado mediante un subsidio del

HHMI al Trinity College de Duke. Es uno de los programas de investigación de verano que lleva más tiempo en la universidad.

Steele estaba interesada en neurobiología y deseaba trabajar en un proyecto de investigación durante el verano, entre el primer y segundo año. Se unió al laboratorio de Aballay cuando se estaba comenzando una serie de experimentos para determinar qué genes estaban afectados por la proteína NPR-1 normal y la forma mutante que Aballay había identificado.

Los investigadores sabían que el receptor NPR-1 pertenecía a una gran familia de proteínas que, en mamíferos, ayuda a gobernar procesos biológicos que van desde los sentidos del gusto y del olfato hasta el ritmo cardíaco. Pero no sabían cómo la forma mutante de *npr-1* estaba relacionada al sistema inmune o cambiaba la respuesta del gusano a bacterias infecciosas en su ambiente.

Para averiguarlo, Styer y Steele utilizaron microarreglos de expresión génica para medir el nivel de actividad de miles de genes bajo distintas condiciones experimentales. Los experimentos de los estudiantes demostraron que la proteína NPR-1 mutante afectaba un pequeño grupo de genes que estaban involucrados directamente en la respuesta del sistema inmune a las bacterias.

“Los resultados de los estudios con microarreglos me sorprendieron”, explica Aballay. “La mayor parte de los cambios que observamos se daban en genes que ya se sabía estaban involucrados en la inmunidad innata”.

Los investigadores encontraron que los genes afectados por NPR-1 están expresados en tejidos del gusano tales como el intestino que son los que más probablemente entren en contacto directo con bacterias durante una infección. Estos tejidos pueden secretar sustancias antimicrobianas que cumplen la función de -como parte del sistema inmune innato- proteger a los animales contra infecciones. Bajo circunstancias normales, hay mecanismos que actúan como frenos, evitando que los agentes antimicrobianos maten todo lo que está a su alrededor; NPR-1 suelta los frenos de modo que las sustancias antimicrobianas puedan matar a las bacterias ofensivas. Las células intestinales de los gusanos que llevan la forma mutante de NPR-1 nunca sueltan los frenos así que las sustancias antimicrobianas -y el sistema inmune- no pueden matar a los invasores. Esta observación sugiere que NPR-1 desempeña una función clave en la regulación del sistema inmune por el sistema nervioso, dice Aballay.

Bargmann dice que el descubrimiento se relaciona bien con su trabajo sobre la función de NPR-1 en gusanos, el cual demostró que el gen controla la forma en la que el animal responde a distintos niveles de oxígeno en el ambiente. “NPR-1 parece funcionar en un punto de intersección entre el sistema nervioso y la fisiología del animal”, hace notar Bargmann.

Bargmann explica que muchas de las cosas en cuya detección el sistema nervioso está involucrado son fisiológicamente relevantes para un organismo. “El apetito es un ejemplo excelente -combina la percepción del gusto y olor de una comida con la sensación interna de hambre, una señal de las necesidades del cuerpo-”, dice. “De forma similar, el sentido del dolor está involucrado íntimamente con lesión de tejidos y la protección contra distintas clases de daño -particularmente el dolor por inflamación-, que se genera en respuesta a señales del sistema inmune. Por lo tanto, tiene sentido la integración de señales nerviosas con una infección potencial y el estado del cuerpo”.

El laboratorio de Aballay continúa desentrañando la conversación biológica entre el sistema inmune innato y el sistema nervioso. Ahora se encuentran estudiando gusanos mutantes que pueden sobrevivir mejor la exposición a patógenos bacterianos. “Una mejor comprensión de estas vías podría llevar a nuevas dianas terapéuticas para enfermedades que involucren un sistema inmune innato hiperactivo, tales como la artritis, el lupus y la enfermedad de Crohn”, dijo Aballay. “Sabemos de estas enfermedades autoinmunes que, cuando el sistema inmune natural no está rigurosamente controlado, los resultados pueden ser desastrosos”.

Y Steele, que escribió un blog sobre su experiencia en el laboratorio de Aballay, continúa valorando el tiempo que pasó allí. “Mi aspecto favorito de la experiencia de investigación fue el entusiasmo de encontrar resultados diferentes de lo que había predicho”, dice Steele, que continuó trabajando parcialmente en el laboratorio durante su segundo año en la universidad. “Me gusta cómo la respuesta a una pregunta lleva a innumerables preguntas, mientras el investigador intenta desentrañar y comprender parte de un sistema biológico”.

A pesar de que encuentra frustrante esta lista de preguntas sin fin -“Como había tanto por descubrir, era difícil sentir que ya había terminado algún proyecto” - a ella le encantó trabajar en algo totalmente nuevo. “El estar entre los primeros en investigar el control nervioso de la inmunidad innata fue apasionante”.