

15 DE NOVIEMBRE DE 05

## El ratón y el hombre tienen distintas inmunorrespuestas a virus

Pacientes que nacieron con una susceptibilidad rara a ciertas infecciones bacterianas que puede ser mortal están revelando idiosincrasias en su sistema inmune que los inmunólogos nunca habían sospechado. Esas idiosincrasias no existen en el ratón de laboratorio, que es utilizado frecuentemente como modelo para estudiar el sistema inmune humano, mostrando de nuevo que cuando se trata de comprender la causa de las enfermedades, no hay sólo semejanzas importantes sino también diferencias entre los seres humanos y los ratones.

El becario internacional de investigación del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) Jean-Laurent Casanova, de la Facultad de Medicina Necker en París, Francia, junto con un becario postdoctoral de su laboratorio llamado Kun Yang y sus colegas han estudiado a 18 pacientes jóvenes con una deficiencia hereditaria en IRAK-4, miembro de la familia de quinasas asociadas al receptor de interleuquina 1 (IRAK, por sus siglas en inglés) y molécula de señalización importante para las vías que median la inmunidad innata. Publican sus resultados en el número de noviembre de 2005 de la revista *Immunity*. La inmunidad innata, con la cual los seres humanos nacen, consiste en defensas contra los patógenos. La inmunidad adaptativa o adquirida se desarrolla sólo después de que el cuerpo se expone a ciertos antígenos -moléculas que llevan los patógenos que estimulan la producción de anticuerpos en el huésped-. A pesar de que se piensa que la inmunidad adquirida es específica para cada antígeno, siempre se ha pensado en la inmunidad innata como en una respuesta general que el cuerpo monta contra todos los patógenos -bacterias, virus, hongos y parásitos-.

La investigación de Casanova sugiere lo contrario. En 2003, su equipo publicó un artículo en *Science* que describía tres casos de niños sin IRAK-4 que, aunque son muy susceptibles al tipo de infecciones bacterianas que crean pus y que pueden llevar a la formación de abscesos, eran sanos con esa excepción. Explicaron esta susceptibilidad por el hecho de que IRAK-4 media la señalización por medio de moléculas de señalización antibacterianas producidas por las células inmunes, tales como la interleuquina 1. Pero se sabe que la IRAK-4 está involucrada en muchas vías de señalización de inmunidad innata y la teoría predominante sugería que los individuos que no la tenían también sucumbirían a las infecciones virales severas.

---

## "Son vulnerables a las bacterias, pero no son más vulnerables a los virus que nosotros."

- Jean-Laurent Casanova

---

Estos pacientes no lo hicieron. Sin embargo, tres es una muestra pequeña, así que Casanova buscó a más pacientes para ver si el patrón se mantenía en otros individuos con la misma deficiencia hereditaria. Dos años más tarde, su equipo ha rastreado a 18 niños y adultos jóvenes deficientes en IRAK-4 de 11 familias que no están relacionadas y que provienen de distintas partes del mundo -y el patrón, en efecto, se mantiene-. "Son vulnerables a las bacterias, pero no son más vulnerables a los virus que nosotros", dijo. "Ésa fue la primera sorpresa".

Se llevaron la segunda sorpresa cuando tomaron muestras de sangre de estos pacientes e incubaron sus células sanguíneas y fibroblastos con distintos virus. "A pesar de que carecen de IRAK-4, sus células sanguíneas pueden producir interferones de tipo I, que son potentes citoquinas antivirales", explicó Casanova.

Los virus llevan secuencias moleculares pequeñas que se unen a receptores de tipo toll (TLR, por sus siglas en inglés) de las células inmunes humanas, activándolas y poniendo en movimiento una línea de producción del interferón de tipo I. Se sabía que cinco de los 10 TLRs humanos inducían el interferón de tipo I, pero no se sabía si lo hacían mediante la señalización de IRAK-4. Los resultados más recientes sugieren que algunos TLRs actúan de forma independiente de IRAK-4 y que no todos son necesarios para conferir resistencia a los virus. Específicamente, los investigadores encontraron que cuando estimulaban a TLR-7, TLR-8 y TLR-9 al exponer las células sanguíneas de los pacientes a productos químicos que se asemejan a productos virales, no se producía ningún interferón -no obstante, los pacientes eran resistentes a los virus-. Cuando se estimuló a TLR-3 y TLR-4, por otra parte, se produjo interferón, aun cuando esa producción no podría haber estado mediada por IRAK-4, ya que los pacientes carecen de esa molécula.

"Esto significa que la vía de interferones TLR-7/TLR-8/TLR-9 es redundante o no es esencial para la inmunidad protectora contra los virus", dijo Casanova. En cambio, la vía de TLR-3/TLR-4 parece estar intacta en pacientes que carecen de IRAK-4, lo que indica que a pesar de que esta vía podría ser responsable de sintetizar el interferón que los protege contra los virus, no puede hacerlo mediante IRAK-4. Eso a su vez ofrece pistas importantes sobre el funcionamiento normal del sistema inmune humano.

A pesar de que el estudio de 2003 mostró la especificidad del sistema inmune innato contra ciertos patógenos, este estudio muestra que este sistema contiene un grado insospechado de capacidad extra. "La implicación es que

hay mucha redundancia en las vías de señalización que activan la producción de interferón de tipo I en respuesta a los virus”, dijo Casanova. “Esto es sorprendente porque se ha propuesto que TLR-7/TLR-8/TLR-9 son muy importantes para la inmunidad contra los virus. En los seres humanos, ese no parece ser el caso”.