

26 DE AGOSTO DE 2005

Plantas energéticas celulares también rechazan virus

Unos investigadores han descubierto una sorpresa que estaba escondida en las mitocondrias, que son las plantas energéticas de todas las células. Resulta que estos centros energéticos también contienen una proteína que activa el sistema inmune para que ataque a invasores virales.

Según los investigadores, la nueva función tiene un perfecto sentido biológico y evolutivo porque encaja bien con la función de las mitocondrias de ejecutores de una cascada bioquímica que causa la muerte celular programada o apoptosis.

"Pienso que ahora nuestro descubrimiento revela otra función importante de las mitocondrias, y esa función es en la inmunidad."

— Zhijian "James" Chen

“Ésta es la primera proteína que se sabe está involucrada en la inmunorrespuesta que se encuentra en las mitocondrias”, dijo Zhijian `James' Chen, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en el Centro Médico de la Universidad Texas Southwestern. Chen y sus colegas publicaron el descubrimiento el 25 de agosto de 2005, en una publicación adelantada inmediata de la revista *Cell*.

En sus estudios, Chen y sus colegas buscaban una molécula reguladora que proporcionara la unión que faltaba en la activación de dos activadores importantes del sistema inmune innato -NF-kB e IRF3-. De alguna manera, estas moléculas se activan en respuesta a una molécula receptora, llamada RIG-I, que detecta el material genético viral. RIG-I se une al ARN de virus tales como el virus de la gripe, el virus de la hepatitis C, el virus del Nilo Occidental y virus del SARS.

Los investigadores sabían que la molécula que buscaban estaba presente en alguna parte de una vía bioquímica que va desde RIG-I a otras moléculas reguladoras que se encuentran “en etapas posteriores”. Iniciaron una búsqueda de esta molécula faltante al buscar proteínas en la célula que

contenían un dominio molecular característico, llamado dominio CARD, que media interacciones entre distintas proteínas reguladoras. Su búsqueda produjo una proteína, a la que llamaron MAVS, por sus siglas en inglés que significan señalización antiviral mitocondrial.

Sus experimentos revelaron que MAVS activaba a NF-kB e IRF3 en cultivos de células. También encontraron que para que MAVS funcione, requiere el dominio CARD y otro dominio que la ancla a la membrana mitocondrial. Los estudios, que utilizaron indicadores fluorescentes, revelaron que MAVS estaba presente en las mitocondrias de las células. Y cuando los investigadores alteraron la molécula MAVS de forma tal que se evitara la unión de MAVS a las mitocondrias, la molécula no funcionó correctamente.

Los investigadores demostraron la importancia de MAVS en las respuestas inmunes al mostrar que las células sin MAVS eran vulnerables a la infección viral; mientras que las que tenían exceso de MAVS eran resistentes a tales infecciones.

Chen especuló que las mitocondrias podrían haber evolucionado originando centinelas inmunes debido a su ubicación cerca de las membranas celulares internas donde tiene lugar la replicación viral. “El tener a MAVS en la membrana mitocondrial, les proporciona a las células una posición estratégica para detectar la presencia de virus, especialmente la replicación viral”, dijo Chen.

“Además, MAVS es única en el sentido que tiene una secuencia de unión a las mitocondrias, así como también una secuencia de dominio CARD”, dijo Chen. “Se sabe que las proteínas con dominios CARD están involucradas en la apoptosis y también se sabe que las mitocondrias están involucradas en la apoptosis. Por lo tanto, a pesar de que en este momento es pura especulación, quizás la combinación de estos dos dominios en una proteína, MAVS, podría permitir que las células integren señales de alguna forma y coordinen respuestas apoptóticas o inmunorrespuestas, dependiendo del tipo de infección viral”. La apoptosis se activa cuando ya no se necesita una célula durante el desarrollo o está dañada y es irreparable. Sirve para proteger el cuerpo contra la acumulación de células dañadas o que funcionan incorrectamente.

Chen dijo que el servicio inmunológico recientemente descubierto que la mitocondria le brinda a la célula tiene un buen sentido biológico y evolutivo. “Evolutivamente, se cree que las mitocondrias se originaron a partir de bacterias antiguas, que formaron una relación simbiótica con las células eucarióticas”, dijo Chen. “Para que la simbiosis evolucione, la interacción entre las bacterias y el huésped debe ser beneficiosa para ambos. Se ha sabido por mucho tiempo que las mitocondrias cumplen la función principal de producir energía química para la célula, tanto como la de detectar daños y activar la apoptosis. Pienso que ahora nuestro descubrimiento revela otra función importante de las mitocondrias, y esa función es en la inmunidad”, dijo.

La comprensión de la forma en la que el incremento en la función de MAVS hace que las células resistan la infección viral podría tener implicaciones clínicas importantes, dijo Chen. “Tratamientos que mejoren la actividad de MAVS podrían resultar ser útiles para aumentar la inmunidad contra los virus”, dijo. “Además, sospechamos que MAVS podría ser un blanco de ataque fundamental para algunos virus que pueden evadir la vigilancia inmune. Si se comprueban esas sospechas, entonces los tratamientos que contrarresten esta evasión podrían proporcionar ventajas terapéuticas”, dijo. Chen también especuló que variaciones sutiles en la proteína MAVS podrían explicar por qué las personas pueden responder de forma diferente cuando son infectadas por el mismo virus.

Chen y sus colegas ahora están explorando tales interrogantes, así como también están examinando aún más los detalles moleculares del mecanismo de señalización por el cual MAVS activa el sistema inmune. “A largo plazo, quisiéramos comprender las interacciones entre el virus y el huésped que funcionan a través de MAVS, y la forma en la que MAVS les da inmunidad celular a los virus y cómo los virus intentan evadir esta función de MAVS. Quisiéramos explotar estos resultados para desarrollar estrategias antivirales más eficaces”.