

08 DE JULIO DE 04

Se descubre nuevo tipo de sistema inmune en lampreas marinas

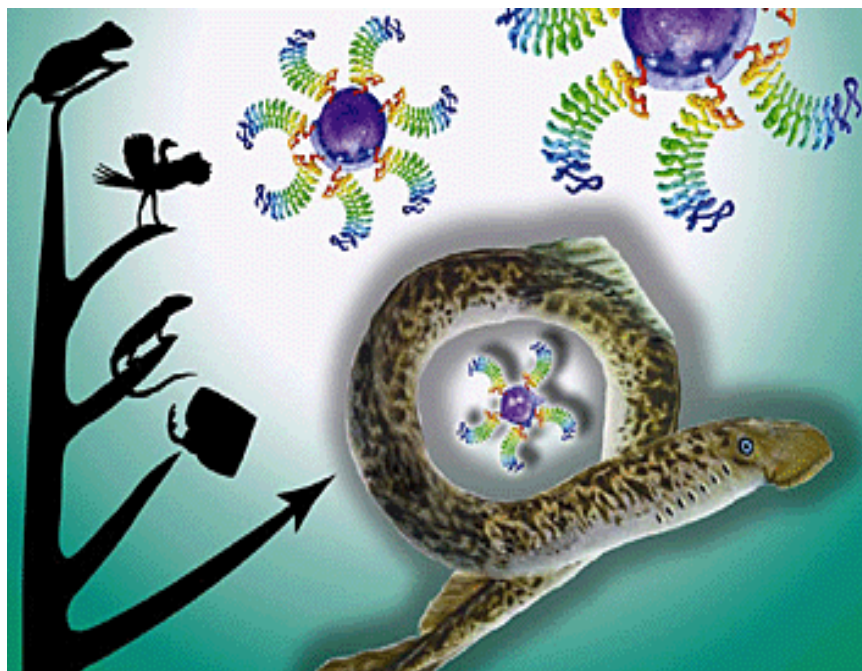


Image Title: - Laboratorio de Max Cooper, publicado en *Nature*, 08 de Julio de 2004, (Vol. 430, No. 6996)

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto que la lamprea marina, conocida en Estados Unidos por ser un depredador invasivo de peces en los Grandes Lagos, posee un sistema inmune primordial bastante diferente del que se encuentra en animales superiores. El descubrimiento invita a especular que este antiguo sistema inmune podría haber sobrevivido en organismos superiores, incluso en seres humanos.

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Max Cooper, describieron sus resultados en el número del 8 de julio de 2004, de la revista *Nature*. Cooper, Zeev Pancer y sus colegas de la Universidad de Alabama en Birmingham realizaron los estudios en colaboración con Chris Amemiya del Instituto Benaroya en Virginia Mason,

en Seattle.

Cooper dijo que a él y a sus colegas les intrigaba el sistema inmune de la lamprea marina porque se había publicado que tenía inmunorrespuestas adaptativas y que poseía células que se parecen a los linfocitos del sistema inmune de organismos superiores. La lamprea marina y la lamprea glutinosa son vertebrados sin mandíbulas que son más primitivos que los vertebrados con mandíbulas y son los únicos descendientes que sobrevivieron a la evolución más temprana de los vertebrados.

"Pareciera como si la naturaleza estuviera experimentando con distintas formas de construir receptores muy diversos para utilizarlos en sistemas de anticipación para reconocer potenciales patógenos."

- Max Cooper

Los estudios iniciales de los científicos sobre las células de lampreas semejantes a los linfocitos resultaron un tanto decepcionantes porque no revelaron ninguno de los genes de inmunoglobulinas ni de receptores de células T que subyacen a los sistemas inmunes de los animales superiores. Estos genes se encuentran en segmentos que se pueden reordenar para crear un gran número de proteínas receptoras únicas que se expresan en la superficie de células inmunes y ayudan a reconocer los antígenos proteicos en invasores tales como bacterias y virus.

Puesto que los investigadores no pudieron encontrar ninguno de los genes usuales del sistema inmune en las células de lamprea semejantes a linfocitos, procedieron a buscar genes que se activan cuando un invasor extraño desafiaba al sistema inmune de la lamprea.

“Dado que los estudios anteriores sugerían que las lampreas podían responder a los antígenos, decidimos que si realmente existían células en los animales que fueran capaces de generar inmunorrespuestas específicas, debíamos intentar detectarlas en el momento que estaban actuando”, dijo Cooper.

Para estimular las células inmunes de las lampreas, los investigadores expusieron larvas de lamprea a un “cóctel” de antígenos y de mitógenos vegetales que podrían estimular la división de linfocitos. Luego, los investigadores encontraron que las células de la corriente sanguínea de la lamprea respondían agrandándose y proliferando tal cual ocurre en los linfocitos de organismos superiores.

Para aislar a los genes que se expresaban, los investigadores crearon una biblioteca de genes utilizados por los linfocitos activados, y “substrajeron” de esa biblioteca los genes que estaban activos en los glóbulos rojos y los glóbulos blancos de tipo no linfoides. El resultado fue un conjunto de genes que codificaba para proteínas que los investigadores llamaron receptores variables de linfocitos (VLR, por sus siglas en inglés). Cooper dijo que las proteínas VLR consisten en varias combinaciones de segmentos llamados repeticiones ricas en leucinas (LRR, por sus siglas en inglés), junto con una región “tallo” que une la proteína con forma de arco a la superficie de los linfocitos de lamprea.

Luego, los investigadores buscaron las regiones, o loci, en los cromosomas de lamprea que contenían los genes VLR. “Nos volvimos a sorprender bastante cuando encontramos solamente un único locus VLR, no múltiples loci”, dijo Cooper. “Y este locus sólo tenía un gen VLR que está incompleto”. El gen incompleto está rodeado por segmentos de genes para secuencias de LRR y, en linfocitos, “estos casetes flanqueantes de LRR están de alguna manera unidos al gen VLR incompleto para hacer un gen VLR maduro”, dijo. “Es semejante a la forma en la que genes de anticuerpos y los genes de receptores de células T se crean en nuestros linfocitos, pero el gen VLR de lamprea utiliza distintos tipos de casetes que se reordenan por medio de un proceso distinto. En ambos casos es una forma eficiente de usar ladrillos para juntar una gran cantidad de receptores variables de linfocitos, pero usando unidades modulares muy distintas. Las lampreas utilizan LRRs y nosotros utilizamos segmentos de inmunoglobulinas”.

Cooper observó que las plantas y los animales utilizan LRRs como componentes de receptores invariables que reconocen determinantes comunes en patógenos, pero estos receptores están codificados por genes únicos que no se reordenan. La lamprea representa el primer animal en el cual sabemos que los reordenamientos génicos de LRR se utilizan para formar proteínas adaptativas del sistema inmune, dijo Cooper.

“Pareciera como si la naturaleza estuviera experimentando con distintas formas de construir receptores muy diversos para utilizarlos en sistemas de anticipación para reconocer potenciales patógenos”, dijo Cooper. “Y la naturaleza inventó el sistema de reordenamiento de LRR antes de que se inventara el que utilizamos nosotros”.

Un interrogante que intriga a Cooper y a sus colaboradores es si el antiguo sistema inmune de la lamprea podría haber sobrevivido en vertebrados con mandíbulas y posiblemente incluso en seres humanos.

“Parece poco probable que la naturaleza haya generado un sistema tan complicado y luego lo haya descartado”, dijo Cooper. “Por lo tanto, estamos observando organismos superiores para ver cuánto tiempo duró en la evolución este sistema variable. Es posible también que estos receptores variables de linfocitos se pudieran utilizar para los mismos propósitos prácticos que los anticuerpos -para reconocer una variedad de antígenos y

patógenos distintos-. Podrían incluso tener ventajas sobre los anticuerpos dado que se pueden desnaturalizar menos fácilmente”, dijo. Se puede pensar en muchos usos para los VLRS, pero éstos tendrán que ser verificados experimentalmente.