

04 DE ENERO DE 01

Una molécula podría mantener al sistema inmune bajo control

Al anular una molécula que se encuentra en la superficie de las células T activadas, los investigadores pueden haber encontrado una forma de disminuir la respuesta inmune exagerada que causa una variedad de reacciones alérgicas y enfermedades autoinmunes.

Los descubrimientos indican que la molécula coestimuladora inducible (ICOS, por sus siglas en inglés) puede convertirse en un blanco de ataque importante para nuevas drogas que traten el asma, la inflamación asociada a la esclerosis múltiple y otros trastornos relacionados con el sistema inmune. En un artículo publicado en el número del 4 de enero de 2001, de la revista *Nature*, los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes, [Richard Flavell](#), de la Universidad de Yale, y [James P. Allison](#), de la Universidad de California, en Berkeley, y sus colegas describen los experimentos en los cuales anularon el gen *ICOS* en ratones.

Cuando las células del sistema inmune encuentran a un invasor extraño, lo reducen a fragmentos llamados antígenos, que son exhibidos en la superficie de las células que presentan antígenos (CPA), como por ejemplo macrófagos y células dendríticas. Las células T se activan parcialmente cuando las CPAs les presentan un fragmento de proteína extraño. Sin embargo, para que ocurra la activación completa, las células T deben recibir señales adicionales de las moléculas "coestimuladoras" presentes en la CPA. Cuando las células T reciben la señal coestimuladora, proliferan y secretan citoquinas, que son moléculas de señalización intracelular.

"ICOS pareciera hacer mucho más que ayudar a que las células B produzcan anticuerpos; también desempeña una función reguladora importante en el control de la respuesta inmune en general."

- Richard A. Flavell

Durante el proceso de activación de las células T, las moléculas ICOS aparecen en la superficie de las células T. ICOS es un receptor altamente específico para la proteína B7H/B7RP-1, que se expresa en la superficie de las células B y de los macrófagos. La estimulación de la célula B y la subsecuente producción de anticuerpos ocurre después de que el receptor ICOS se une a su molécula B7RP-1 compañera. De este modo, las moléculas coestimuladoras ICOS y B7H/B7RP-1, proporcionan una especificidad importante para el proceso de activación del sistema inmune.

Antes de estos estudios, se sabía poco sobre cómo funcionaba ICOS en el sistema inmune. "Se sabía que ICOS existía, se sabía que estaba presente en las células T activadas y también se sabía que estimulaba la producción de ciertas citoquinas, pero su función biológica no era muy clara", dijo Flavell.

Para comenzar a estudiar la función biológica de ICOS, los científicos primero examinaron cómo se desarrollaban las células T en ratones, en los que se había inactivado el gen ICOS. Descubrieron que la ausencia de ICOS no parecía afectar el desarrollo de la célula T en el timo. Luego observaron cultivos de células T deficientes en ICOS y encontraron que esas células no podían proliferar o funcionar normalmente cuando eran estimuladas por moléculas tales como B7H/B7RP-1. Además, las células T deficientes presentaban niveles anormalmente bajos o ausencia completa de citoquinas, que son necesarias para activar la proliferación y diferenciación de la célula T. Entre las citoquinas "efectoras" ausentes se encontraban las interleuquinas 4 y 13, que son fundamentales en la amplificación de la respuesta inmune.

Luego, los científicos observaron más de cerca a los ratones deficientes en ICOS para ver si podían encontrar un déficit en la función del sistema inmune. "Cuando inmunizamos los ratones knock-out en ICOS para activar sus sistemas inmunes, encontramos la misma deficiencia en la producción de interleuquina 4 que habíamos encontrado en los cultivos de células. Y también encontramos que las respuestas a los anticuerpos dependientes de interleuquina 4 eran deficientes".

Notablemente, los científicos advirtieron que los ratones knock-out inmunizados no podían producir el anticuerpo inmunoglobulina E, que es importante en el asma y en las reacciones alérgicas. Este descubrimiento, dijo Flavell, sugiere que drogas que bloqueen a ICOS pueden resultar ser potentes medicamentos para el asma.

Estudios adicionales de los ratones knock-out en ICOS revelaron que éstos presentaban centros germinales muy reducidos en número y tamaño-áreas ubicadas en el bazo donde se desarrollan las células B que producen los anticuerpos.

En otro grupo de experimentos, los científicos activaron los sistemas inmunes de los ratones knock-out inyectando una proteína llamada MOG, que es la proteína que se expresa en las vainas de las neuronas. La estimulación de una

respuesta inmune contra MOG imita la reacción autoinmune causada por la esclerosis múltiple.

"Cuando inmunizamos ratones normales con MOG, desarrollaron una reacción autoinmune suave", dijo Flavell. "Sin embargo, para nuestra gran sorpresa, los ratones deficientes en ICOS desarrollaron una enfermedad extremadamente agresiva. Sus tejidos presentaban una infiltración mucho más drástica de las células T activadas, que entonces producían más citoquinas asociadas a la enfermedad autoinmune".

Los ratones normales parecían estar protegidos contra el desarrollo de la enfermedad inflamatoria por la interleuquina 13, dijo Flavell. Otros investigadores habían demostrado que la interleuquina 13 protege contra las reacciones autoinmunes. La interleuquina 13 estaba ausente después de que los ratones deficientes en ICOS habían sido inmunizados con MOG.

"De esta manera, encontramos que ICOS desempeña una función protectora en la prevención de las respuestas inmunes exageradas -- función que nadie había anticipado".

La explicación para esta función protectora, dijo Flavell, sería que las citoquinas activadas por la inmunización pueden inducir a que los tejidos expresen al compañero de ICOS, B7H/B7RP-1. Una vez que aparece este compañero molecular de ICOS, estimula a las células T activadas para que se produzca una respuesta inflamatoria.

Flavell y sus colegas también creen que ICOS puede aminorar esta respuesta inflamatoria. "Si no se tiene ICOS, no se puede aminorar la respuesta; no se puede inactivar el sistema", dijo Flavell. "Y de esta manera se sale de control y se convierte en una enfermedad extremadamente agresiva. Por consiguiente, ICOS pareciera hacer mucho más que ayudar a que las células B produzcan anticuerpos; también desempeña una función reguladora importante en el control de la respuesta inmune en general".

Flavell dijo que son necesarios estudios adicionales para determinar si el bloqueo de ICOS puede ser un tratamiento eficaz para el asma. Asimismo, queda mucho trabajo por delante hasta poder descubrir si ICOS desempeña una función más general en enfermedades autoinmunes, y si las drogas que activan la producción de ICOS pueden ser útiles para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.