

07 DE JUNIO DE 2004

Pistas sobre la inmunidad contra la viruela

Un equipo de científicos conducidos por un becario internacional de investigación del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) ha descubierto el mecanismo por el cual el sistema inmune hace que algunos ratones sean más susceptibles a la viruela del ratón que otros. El descubrimiento podría allanar el camino hacia una mejor protección para los seres humanos contra la amenaza de la viruela, virus relacionado, como arma de bioterrorismo.

El becario internacional de investigación del HHMI, Gunasegaran Karupiah, científico que se encuentra en la Facultad de Investigación Médica John Curtin de la Universidad Nacional Australiana, y sus colegas han identificado proteínas que determinan qué ratones sucumben a la viruela del ratón y cuáles no. Los nuevos descubrimientos sobre la inmunorrespuesta de ratones al virus de la viruela del ratón podrían permitir que los científicos combinen drogas antivirales y citoquinas tales como el interferón gama para aumentar la eficacia del tratamiento de infecciones por virus de infecciones eruptivas, incluyendo la viruela, dijo Karupiah.

Los investigadores encontraron que las cepas de ratones que son resistentes a la infección de la viruela del ratón generan tres tipos de proteínas reguladoras llamadas citoquinas que son liberadas por las células del sistema inmune para producir una inmunorrespuesta: interferón gama (IFN- γ), interleuquina-2 (IL-2) y factor de necrosis tumoral (TNF). En forma conjunta, esto se conoce como respuesta de citoquinas tipo 1. Las cepas de los ratones susceptibles a la infección producen pocas o ningunas de estas citoquinas, pero sí producen IL-4 -citoquina tipo 2-. Los resultados fueron publicados en Internet en la edición del 7 de junio de *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

Una aplicación potencialmente importante podría ser el tratamiento o la protección del número creciente de personas que están siendo vacunadas contra la viruela con el virus vaccinia -principalmente profesionales de la salud en los Estados Unidos y en otras partes del mundo que se encuentran particularmente expuestos a un potencial ataque bioterrorista-.

“Estamos interesados no sólo en la superación de una infección aguda para salvar al individuo, sino que al mismo tiempo deseamos ayudar a inducir inmunidad a largo plazo que proporcionará de protección contra una infección secundaria”, dijo Karupiah. El efecto citoquina podría aplicarse no sólo a los virus de infecciones eruptivas, según Karupiah, sino a otras

infecciones virales generalizadas.

Estudios anteriores han demostrado que todos los virus de infecciones eruptivas tales como la viruela, viruela del mono y vaccinia, virus utilizado para vacunar contra la viruela, hacen proteínas que se unen al IFN- γ para interferir con su vía de señalización. Los resultados de Karupiah refuerzan las sospechas de que el IFN- γ y otras citoquinas desempeñan funciones claves en la patogénesis de estas infecciones. Él y sus colegas son los primeros en caracterizar rigurosamente las distintas respuestas de citoquinas en ratones susceptibles y en compararlas a las observadas en ratones resistentes.

Muchos en el área creían que IL-4 era una característica distintiva de la respuesta de citoquinas tipo 2, y que el IFN- γ era característico de la respuesta tipo 1. El grupo de Karupiah demostró que la simple remoción de IL-4 en animales susceptibles no era suficiente para revertir la susceptibilidad por sí misma, “lo que quiere decir que es mucho más complicado de lo que se piensa”, dijo Karupiah. “Pero el requisito previo para la evacuación eficiente del virus parece ser la presencia de altos niveles de producción de interferón gama”.

Los científicos saben relativamente poco sobre la inmunorrespuesta a la viruela, sobre todo porque el virus ha sido erradicado hace años. Investigadores y funcionarios de salud pública, por lo tanto, tenían poca motivación para comprender las inmunorrespuestas generadas. Además, aunque el grupo de Karupiah ha estado trabajando con la viruela del ratón durante 15 años, investigadores en todo el mundo han sido generalmente reticentes a trabajar con el patógeno por miedo a que se propagara a otras colonias de ratones. “La viruela fue uno de los flagelos humanos más grandes”, dijo Karupiah, haciendo notar que en algunas poblaciones hubo una tasa de mortalidad del 30%. “Y sin embargo, como fue suprimido exitosamente, nadie estaba interesado en comprender la forma en la que los individuos se recuperaron. Pero ahora, por supuesto, el interés ha vuelto debido a la amenaza del bioterrorismo”.

El grupo de Karupiah utilizó inmunohistoquímica para buscar proteínas citoquinas *in vivo*, metodología que asegura que las citoquinas están realmente siendo producidas por el huésped durante el curso de la infección. Encontraron que a pesar de que el ARN mensajero para la mayoría de las citoquinas se expresa después de la infección, no siempre se produce la proteína -observación importante, dado que la citoquina sólo tiene un efecto biológico cuando se produce la proteína-. Por lo tanto, los investigadores han sido despiadados en algunas ocasiones al observar sólo la expresión génica.

Es interesante que el patrón de la producción de proteínas también difiera entre los órganos. Fue inesperado que en animales que producían IFN- γ , los investigadores encontraran la proteína en el bazo y no en los nódulos linfáticos, a pesar de que ambos órganos se asocian con la generación de una inmunorrespuesta. De modo inverso, encontraron IL-2 en los nódulos linfáticos pero no en el bazo. Los motivos por los que esto sucede siguen siendo confusos, dijo Karupiah, pero su comprensión podría ayudar a los

investigadores a determinar lo que constituye una inmunorrespuesta eficaz.

El modelo de viruela en ratón ha resultado ser una herramienta útil para el estudio de la biología de la viruela debido a la abundante cantidad de knock-outs genéticos de ratones que se encuentran disponibles. Karupiah también enfatiza la importancia del virus de la viruela del ratón ya que ha coevolucionado con el ratón, al igual que la viruela a coevolucionado con los humanos. Durante millones de años, el sistema inmune del ratón se ha adaptado al patógeno y, de la misma manera, el patógeno se ha adaptado a nuevas respuestas adaptativas generadas por el huésped. Los científicos no tienen la oportunidad de estudiar el resultado de tal antigua carrera armamentista inmunológica en el modelo en ratón de, por ejemplo, la gripe.

Karupiah y sus colegas continúan estudiando la respuesta inmune activada por la viruela del ratón. No sólo están investigando la respuesta del interferón, sino también las respuestas de las células T asesinas y de los anticuerpos.