

03 DE MARZO DE 00

El HIV ataca a las células inmunitarias para entrar al cuerpo

Los investigadores han descubierto cómo el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) entra por primera vez al cuerpo, a través de superficies mucosas tales como el recto, el cérvix y el útero.

Los hallazgos *in vitro* sugieren enfáticamente que el HIV entra al cuerpo uniéndose a células inmunitarias inmaduras, llamadas células dendríticas, presentes en las superficies mucosas. Entonces, luego de infectar a las células dendríticas, el HIV hace dedo para viajar hacia el interior de los tejidos linfoides, donde procede a infectar al resto del sistema inmune.

Las células dendríticas son normalmente los perros guardianes del sistema inmune, se encargan de patrullar la piel y las superficies mucosas. Cuando las células dendríticas "ven" a un invasor extranjero, tal como un microorganismo, lo capturan, lo destrozan y exhiben los pedazos de las proteínas del patógeno invasor en sus superficies. Estas proteínas exhibidas sirven para alertar a otras células del sistema inmune, tales como las células T, de que el cuerpo está siendo atacado.

"Hemos entendido razonablemente bien a las moléculas implicadas en permitir que el virus entre en la célula. Pero carecíamos de un conocimiento más amplio sobre lo que verdaderamente sucede en el cuerpo durante la infección, y esa ignorancia ha contribuido a nuestras dificultades para desarrollar terapias y vacunas."

- Dan R. Littman

En el número del 3 de marzo de 2000, de la revista *Cell*, equipos de investigación holandeses y estadounidenses informan que han identificado a

un receptor específico de la célula dendrítica, llamado DC-SIGN, al cual se une el HIV. En el artículo de *Cell*, los investigadores especulan que las drogas o las vacunas que apunten a este receptor, quizás impidan la entrada del virus al cuerpo.

Los equipos de investigación en colaboración, fueron dirigidos por Yvette van Kooyk y Teunis Geijtenbeek, del Centro Médico Universitario de St. Radboud en Nijmegen, en Holanda, y Douglas Kwon y Dan Littman, del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), en el Centro Médico de la Universidad de Nueva York.

"Hemos entendido razonablemente bien a las moléculas implicadas en permitir que el virus entre en la célula", dijo Littman. "Pero carecíamos de un conocimiento más amplio sobre lo que verdaderamente sucede en el cuerpo durante la infección, y esa ignorancia ha contribuido a nuestras dificultades para desarrollar terapias y vacunas".

"Espero que este hallazgo contribuya a una mejor comprensión del proceso infeccioso, como así también a un nuevo entendimiento sobre cómo el virus se ha adaptado a su huésped", dijo.

En 1992, los investigadores en el Instituto de Investigación Farmacéutica Bristol-Myers Squibb describieron una glicoproteína en la superficie del tejido placentario humano, que se une a la proteína gp120 de la cubierta del HIV. En estudios posteriores, el grupo de investigación de van Kooyk descubrió que la superficie de las células dendríticas inmaduras contenía una proteína receptora (que ahora se conoce como DC-SIGN) que normalmente permite que las células dendríticas se unan a las células T. Las moléculas estudiadas por el equipo de van Kooyk y por los investigadores en el Instituto de Investigación Farmacéutica Bristol-Myers Squibb, resultaron ser idénticas. Además, el equipo de van Kooyk mostró que los anticuerpos contra DC-SIGN podían inhibir la infección del HIV en grupos de células dendríticas y células T.

Debido a que la DC-SIGN se encuentra exclusivamente en las células dendríticas y a que tiene una alta afinidad por gp120, el grupo holandés contactó al laboratorio de Littman para iniciar una colaboración con el fin de determinar si la unión del HIV a la DC-SIGN podía servir como una puerta de entrada para el HIV.

Los estudios en el laboratorio de Littman realizados por Geijtenbeek y Kwon, revelaron que el virus, efectivamente, se unía a las células dendríticas a través de DC-SIGN, pero que no infectaba subsiguientemente a estas células. En cambio, el virus usa a la célula dendrítica como una ruta para infectar a las células T.

Además de tener un papel en etapas tempranas de la infección por HIV, DC-SIGN también puede ser explotada por el virus de otras formas, dijo

Littman. "Mientras que esta molécula es probablemente muy importante en la infección de HIV en membranas mucosas, puede ser también importante en los órganos linfoides, porque muchísimas células dendríticas también residen allí", dijo.

Los científicos dicen que planean estudiar si el bloqueo de DC-SIGN puede proporcionar las bases para una droga que prevenga la infección del HIV. "Debido a que estos estudios sólo se han hecho *in vitro*, ahora debemos validar su importancia en animales. Esto se puede hacer, por ejemplo, analizando en modelos de HIV en mono si podemos prevenir la infección de las mucosas, bloqueando la interacción del virus con la DC-SIGN".

"Si estos hallazgos se validan *in vivo*, la DC-SIGN podría llegar a ser un blanco clave para intentar bloquear, al menos, las etapas tempranas de la infección del HIV", dijo Littman. Debido a que los componentes claves de gp120 que se unen a DC-SIGN probablemente estén conservados a lo largo de muchas cepas de HIV, vacunas que produzcan anticuerpos que prevengan la unión entre gp120 y DC-SIGN, podrían resultar ser muy eficaces.

Los investigadores también planean explorar cómo el HIV evita la degradación cuando se une a las células dendríticas.

"Quizás el virus incapacite, de algún modo, al mecanismo destructivo de la célula dendrítica, creando para sí mismo un tipo de 'arma secreta' con la cual puede entrar al cuerpo", dijo Littman.

Otra posibilidad fascinante, dijo, es que las personas con variaciones genéticas en DC-SIGN quizás presenten resistencia a la infección del HIV, como se ha encontrado en otras personas con variaciones genéticas en otras moléculas importantes para la infección del HIV.