

05 DE ABRIL DE 2005

## La comprensión de asesinos por naturaleza podría conducir a nuevos tratamientos de hepatitis

Unos investigadores han descubierto que las células T asesinas naturales (NKT, por sus siglas en inglés), centinelas del sistema inmune, patrullan los laberínticos vasos sanguíneos del hígado en busca de invasores o de signos de daño tisular y presentan un comportamiento tenaz que no se había observado antes en otras células T.

Los nuevos estudios muestran que las células NKT se desplazan a lo largo de las paredes de los vasos, incluso contra la corriente del flujo sanguíneo. Sólo se detienen cuando reciben una señal química que les indica deben iniciar un ataque inmunitario sobre microbios merodeadores, otros invasores o tejidos dañados.

---

"Generalmente, estas células NKT podrían tener una función inflamatoria importante, particularmente en el caso de la hepatitis crónica."

— Dan R. Littman

---

Los resultados ofrecen una nueva forma de ver a esta clase importante de célula inmune, que es responsable de la inflamación y de la muerte celular hepática debido a la hepatitis. La hepatitis puede resultar de una reacción a virus, a parásitos tales como la malaria o a otras infecciones. El aprender cómo "suspender" la persecución y el ataque de las células NKT podría ofrecer un tratamiento contra la hepatitis y las complicaciones asociadas.

Los investigadores, conducidos por Dan Littman, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York (NYU, por sus siglas en inglés), publicaron sus resultados en Internet, el 5 de abril de 2005, en *Public Library of Science Biology*. Los autores principales del artículo fueron Frederick Geissman, del laboratorio de Littman, y Thomas Cameron, del laboratorio del coautor Michael L. Dustin, también de NYU. Otros coautores fueron del Instituto de La Jolla para Alergia e Inmunología y de Millennium Pharmaceuticals, en Cambridge,

Massachusetts.

Aunque se sabía que las células NKT eran más prevalentes en el hígado que en ningún otro órgano, dijo Littman, no se sabía cómo logran la tarea hercúlea de vigilancia inmunitaria en el hígado. El hígado desintoxica y quita residuos de la sangre. Dentro del hígado, los pasajes vasculares o “sinusoides”, se llenan con una gran variedad de nutrientes, toxinas, proteínas, lípidos y de otros productos químicos. Por lo tanto, los guardianes inmunes que patrullan el hígado deben tolerar muchas moléculas extrañas y no obstante deben responder rápidamente a las infecciones.

“No estaba clara la forma en la que las células NKT realizaban la inspección (del tejido) o incluso si la realizaban”, dijo Littman. Para visualizar la actividad de las células NKT del hígado, Geissman utilizó ratones en los cuales las células NKT fueron marcadas con un marcador fluorescente. Esto se logró al substituir el gen que codifica para un receptor característico de la superficie celular llamado CXCR6 con el gen para la proteína fluorescente verde. Aunque se sabe que el receptor CXCR6 es central para la función de las células NKT, su función completa no se conocía, dijo Littman.

Al trabajar con Geissman, Cameron adaptó una técnica llamada microscopia intravital fluorescente que les permitió observar en tiempo real el comportamiento de las células marcadas en los hígados de ratones.

“El descubrimiento asombroso fue que estas células NKT sólo se mueven en el interior de los sinusoides de forma intravascular” dijo Littman. Dijo que, por el contrario, las células inmunes en los nodos linfáticos y del bazo realizan la vigilancia ocultos dentro de compartimientos especializados protegidos de la agitación de la circulación sanguínea. “En este caso, parece que las células NKT realizan la vigilancia desde el interior de los vasos”, dijo.

Las observaciones revelaron que las células NKT se desplazan de forma aleatoria dentro de los sinusoides, incluso en contra del flujo sanguíneo, pasándose entre sí e incluso cambiando de dirección, dijo Littman. “Es muy diferente del tipo de mecanismo clásico de los linfocitos, que circulan en los vasos con el flujo de sangre y que en respuesta a una señal se activan, lo que hace que se detengan y que atraviesen las paredes de los vasos”.

Los investigadores observaron que las células NKT errantes detenían su movimiento cuando se les alertaba de la presencia de una proteína extraña, llamada antígeno. “Pensamos que esto refleja su función normal de búsqueda de antígenos”, dijo Littman. “Siempre que haya detección de antígenos que reflejen algún tipo de daño o de infección local, la célula se detiene cerca de esa señal y proporciona señales en forma de citoquinas que atraen otras células inflamatorias que destruyen al microorganismo invasor y que también podrían facilitar la reparación del daño”.

En otros experimentos, los investigadores exploraron la función del receptor CXCR6 en el comportamiento de la célula NKT. Los receptores son sensores proteicos que se encuentran en las membranas de las células y detectan

moléculas de señalización externas llamadas ligandos. Cuando los ligandos se unen al receptor, una señal química específica se transmite al interior de la célula.

En el caso de las células NKT, los investigadores encontraron que los ratones que fueron diseñados genéticamente para carecer de CXCR6 tenían una menor supervivencia de células NKT, pero no presentaban ningún cambio en la velocidad o patrón de patrullaje. Los estudios demostraron que la presencia de CXCR6 prolongaba la supervivencia de las células NKT. Los investigadores también encontraron que las células NKT de los ratones deficientes en CXCR6 presentaban un menor patrullaje, así como una menor severidad de hepatitis inducida artificialmente.

“Así que toda la evidencia que pudimos obtener hasta ahora indica que CXCR6 promueve la supervivencia de estas células NKT cuando entran en el ambiente hepático, y ésa es la forma en la que las células tienden a acumularse allí”, dijo Littman. “Nuestros datos no apoyan una función crítica de CXCR6 en el comportamiento de desplazamiento de las células”.

La evidencia de la función de CXCR6 en la supervivencia de las células NKT —así como también en el papel de las células en provocar la hepatitis— sugiere que los resultados podrían tener implicancia en la clínica, dijo Littman. “Generalmente, estas células NKT podrían tener una función inflamatoria importante, particularmente en el caso de la hepatitis crónica”, dijo. “Si éste es el caso, pensamos que se podría manipular la célula NKT, quizás interfiriendo con la función de CXCR6, para aminorar el proceso inflamatorio”, dijo.

Littman dijo que aún se desconoce qué antígenos alertan de las infecciones a las NKTs, así como la naturaleza de la maquinaria reguladora de desplazamiento y detención. El producto químico que utilizaron los investigadores en su experimento es un activador inmune general y no refleja lo que ocurre durante una infección real, hizo notar. Tal conocimiento ofrecería pistas importantes sobre el mecanismo de inflamación y de daño hepático debidos a infecciones, dijo.