

22 DE ABRIL DE 2007

Caparazones de cangrejos y hongos pueden tener la clave del asma

La quitina es la materia de los caparazones de los cangrejos y de las cubiertas de los ácaros del polvo, de las membranas celulares de los líquenes y de incluso las partes internas rígidas de gusanos parásitos. También podría ser la materia que inicia el asma.

A pesar de ser el biopolímero más común del planeta, detrás de la celulosa, la quitina nunca se encuentra naturalmente en los seres humanos ni en otros vertebrados. Sin embargo, según un nuevo estudio conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), Richard M. Locksley, nuestros sistemas inmunes poseen una capacidad natural de reconocer y eliminar la quitina de nuestros cuerpos. Los investigadores encontraron que cuando se arruina esta potente respuesta a las partículas ubicuas, se puede tener una respuesta alérgica que podría llevar al asma. Los nuevos resultados, publicados el 22 de abril de 2007, en la versión de Internet de la revista *Nature*, podrían ayudar a aclarar los mecanismos biológicos que subyacen al asma y proporcionar nuevas maneras de prevenirla y posiblemente de tratarla.

"¿Las personas con riesgo de desarrollar asma son menos eficientes para degradar la quitina?"

— Richard M. Locksley

La quitina es un polisacárido que actúa como cemento dándoles a muchos organismos su rigidez. Puede ser encontrada en las membranas celulares de hongos y en los exoesqueletos de los crustáceos, del plancton y de insectos, junto con cubiertas de huevos de insectos y poderosos trituradores y paredes rígidas en la faringe de gusanos. Cada año, la muda y la muerte de crustáceos, hongos e insectos generan miles de millones de toneladas de quitina. Pero los depósitos de quitina nunca se acumulan en el fondo del mar o en los bosques. En cambio, las bacterias que poseen enzimas quitinolíticas especializadas hacen que la quitina decaiga, ayudando a que se recicle rápidamente en el ambiente.

Si bien los seres humanos y otros vertebrados no producen quitina, nuestros cuerpos están equipados para reconocerla y eliminarla. Cuando nuestro sistema inmune innato —el sistema con el cual nacemos— es expuesto a la

quitina puede armar una respuesta que genera una enzima llamada quitinasa ácida de mamíferos (AMCase, por sus siglas en inglés), que degrada la quitina. El nuevo estudio indica que una forma menos activa de la AMCase podría permitir que nuestro sistema inmune adquirido, o adaptativo, reclute demasiadas células en su intento de librar al cuerpo de la quitina, lo que eventualmente inflamaría las vías aéreas e iniciaría el asma.

Un equipo conducido por Locksley, inmunólogo en la Universidad de California San Francisco, había rastreado previamente las vías involucradas en la inmunorrespuesta del cuerpo a las picaduras de helmintos, gusanos parasitarios comunes. Para estos estudios, desarrollaron ratones de laboratorio con sondas fluorescentes en su sistema inmune que se encienden cuando barreras mucosas, tales como el revestimiento de los intestinos o los pulmones, están bajo ataque. Locksley utilizó este ratón modelo para demostrar que el mismo proceso inmune que ocurre en respuesta a una picadura de gusano en los intestinos también ocurre después que los pulmones son expuestos a un alergen.

Como la mayoría de los gusanos, los helmintos sintetizan la quitina para su faringe. Curiosos por aprender cómo el sistema inmune responde a un alergen tan común en el ambiente, el equipo de Locksley aerosolizó la quitina purificada y roció los pulmones de los ratones de laboratorio. Esto causó una inmunorrespuesta rápida e intensa. Para librarse de la quitina, los ratones utilizaron la misma estrategia que utilizan para responder a otros alérgenos, mediante la cual células que responden a interleuquina (IL)-4 y IL-13, entre las que se encuentran los eosinófilos y basófilos, entran al tejido pulmonar para atacar al invasor. Dado que los ratones no habían sido expuestos previamente a la quitina, Locksley se preguntaba: ¿Qué detectaba realmente la quitina en los ratones?

Su equipo, que incluía a científicos de la Facultad de Medicina de Harvard y de la Universidad Libre en Ámsterdam, en los Países Bajos, entonces utilizó su ratón modelo para rastrear la vía necesaria para reconocer la quitina. Analizaron ratones con y sin un tipo de célula blanca que se encuentra en el revestimiento del pulmón conocido como macrófagos activados alternativamente, que son una parte del sistema inmune innato. Demostraron que los ratones sin las células no lanzaron una inmunorrespuesta, indicando que los macrófagos indicaban la presencia de las quitinas.

Los científicos observaron una diferencia importante con el proceso estándar para eliminar una partícula extraña, sin embargo, cuando observaron la activación de la AMCase. Los pulmones producen AMCase en respuesta a la presencia de IL-4 y de IL-13 luego de la exposición a la quitina. Los investigadores encontraron que cuando los ratones tienen más AMCase de lo normal, la inmunorrespuesta a la quitina es mucho menor. También observaron una inmunorrespuesta disminuida cuando expusieron la quitina a la AMCase antes de que los animales la inhalaran. Locksley cree que la AMCase, que es comparable a la enzima quitinolítica que se encuentra en bacterias marinas y del suelo —y probablemente conservada durante la evolución humana— atenúa la inmunorrespuesta innata inducida por la

quitina al degradarla. Esto quita el estímulo para el reclutamiento adicional de eosinófilos y basófilos más rápidamente y detiene la respuesta alérgica.

Locksley cree que su estudio muestra la importancia de la exposición a la quitina y una explicación plausible para la función de la AMCcase en el desarrollo del asma. ¿Las personas con riesgo de desarrollar asma son menos eficientes para degradar la quitina? pregunta. Sus resultados sobre la quitina y la AMCcase podrían ayudar a explicar los índices extremadamente altos de asma —tan altos como el 25 por ciento— que se encuentran en trabajadores, previamente asintomáticos, de plantas de procesamiento de crustáceos. Ha comenzado a estudiar la reacción *in vivo* de células humanas de pulmón a la exposición a la quitina y a buscar variantes de AMCcase en pacientes con asma.

Sus resultados podrían promover estudios adicionales de la función en el asma de la quitina ambiental de los ácaros del polvo, las cucarachas y otras fuentes, sobre las cuales poco se sabe actualmente. También es posible que la identificación de variantes humanas de la AMCcase responsables del asma pueda llevar a herramientas para predecir quién podría desarrollar asma y posiblemente a nuevos tratamientos para prevenir ataques de asma.