

26 DE MAYO DE 2000

Un interruptor del sistema inmune controla el destino de los glóbulos blancos sanguíneos

Al aumentar o disminuir los niveles de una proteína específica, los investigadores pueden controlar el destino del desarrollo de los glóbulos blancos sanguíneos.

El descubrimiento representa la primera evidencia de que las células del sistema inmune de mamíferos responden a tal mecanismo dual de control. El descubrimiento genera la posibilidad de que los científicos puedan utilizar el interruptor del desarrollo para manipular el sistema inmune con el fin de producir las células que combaten enfermedades específicas. Además, el poder colocar el interruptor usando drogas o terapia génica puede impulsar el desarrollo apropiado de células sanguíneas inmaduras, cuyo desarrollo se encuentra obstruido en ciertos cánceres.

"Creemos que el desarrollo de los distintos linajes de células sanguíneas es activado por una combinación de conjuntos particulares de factores transcripcionales y de sus niveles relativos."

— Harinder Singh

En un artículo en el número del 26 de mayo de 2000, de la revista *Science*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Harinder Singh y su colega Rodney DeKoter informaron que la concentración del factor transcripcional PU.1, en células inmunitarias progenitoras, determina si esas células se convierten en macrófagos o en células B.

Los factores transcripcionales son proteínas que activan genes para transcribir su información a ARN mensajero. Los macrófagos son un tipo de glóbulos blancos sanguíneos que atacan a las bacterias y a otros invasores engulléndolos y digiriéndolos; mientras que las células B generan los anticuerpos que marcan a los patógenos que llevan proteínas extrañas, identificándolos para que sean atacados por otras células inmunitarias.

En estudios anteriores, Singh y sus colegas en la universidad de Chicago demostraron que la anulación del gen *PU.1* en ratones eliminó la capacidad de tales ratones de producir glóbulos blancos sanguíneos. Los científicos encontraron que *PU.1* activaba los genes específicos de los progenitores de los macrófagos o de las células B, que eran necesarios para diferenciarse normalmente dando lugar a células maduras.

"Esto nos dejó perplejos", dijo Singh. "Si este factor transcripcional es necesario para el desarrollo de los distintos tipos de células del sistema inmunitario—cada una de las cuales expresa grupos de genes muy diferentes—¿cómo podría un solo factor participar en la regulación de estos programas tan diversos de expresión génica?"

Al explorar la función de *PU.1* en el desarrollo, los investigadores crearon un método para aislar las células sanguíneas progenitoras del ratón mutante que carecía de *PU.1*. Una vez que hubieron cosechado las células deficientes en *PU.1*, utilizaron un vector viral para llevar los genes *PU.1* nuevamente adentro de las células.

"Encontramos que estas células que, de otra manera, estaban bloqueadas para continuar desarrollándose, recuperaban su capacidad para diferenciarse correctamente en macrófagos o en células B, cuando recibían el gen que codifica para *PU.1*," dijo Singh.

Un resultado llamativo de este experimento, dijo Singh, fue que los macrófagos resultantes expresaban altas concentraciones de la proteína *PU.1*, mientras que las células B expresaban concentraciones bajas.

"Fue una gran sorpresa", dijo Singh. "Aunque había habido algunos informes de que los niveles de *PU.1* eran diferentes en macrófagos y en células B, nadie había atribuido un significado funcional a esa diferencia."

Para explorar la función de los niveles de *PU.1* en la diferenciación de las células inmunitarias, luego, los investigadores incrementaron los niveles de *PU.1* en células progenitoras normales. Encontraron que niveles más altos de *PU.1* hacían que las células se convirtieran eficazmente en macrófagos, en vez de en células B.

Y en un tercer grupo de experimentos, los científicos insertaron una forma truncada de la proteína *PU.1* en las células que carecían de *PU.1* y encontraron que este factor transcripcional "debilitado" rescataba eficientemente el desarrollo de las células B, pero no el desarrollo de macrófagos.

"De esta manera, hemos demostrado que una concentración más baja o un estado más bajo de actividad se traduce en un tipo de desarrollo para estas células, convirtiéndolas en células B", dijo Singh. "E inversamente, concentraciones más altas del regulador producen macrófagos".

"La idea de que las concentraciones diferentes de un factor transcripcional pueden controlar el desarrollo de diversos tipos de células a partir de sus

progenitores, ha sido atractiva y comúnmente sostenida por los biólogos del desarrollo", dijo Singh. "Ha sido extremadamente difícil, sin embargo, demostrar que este principio es realmente válido en cualquier organismo dado".

Singh observó que a pesar de que los investigadores habían demostrado que las moscas de fruta en desarrollo usan niveles graduales de ciertos factores transcripcionales para controlar la generación de los diversos tipos de células embrionarias, "no existía una evidencia fuerte de este mecanismo en sistemas mamíferos. De este modo, proporcionamos una buena evidencia de que el control basado en la concentración existe en el sistema inmunitario y, por supuesto, en mamíferos en general".

Singh acentuó que a pesar de la importancia de PU.1, no es ciertamente el único determinante de la diferenciación de las células inmunitarias.

"Creemos que el desarrollo de los distintos linajes de células sanguíneas es activado por una combinación de conjuntos particulares de factores transcripcionales y de sus niveles relativos", dijo.

El entendimiento de cómo PU.1 controla el desarrollo de las células inmunitarias podría tener importantes implicaciones médicas, observó.

"Una vez que entendamos el circuito regulador que controla el desarrollo de las células inmunitarias, podremos explotar ese conocimiento para desarrollar tratamientos que lleven a las células progenitoras a diferenciarse en un tipo celular particular, con propósitos terapéuticos", dijo

"Además, muchos cánceres del sistema inmunitario involucran la interrupción de la diferenciación de las células sanguíneas. Es posible que las drogas o la terapia génica puedan ser desarrolladas para incrementar la actividad de PU.1 para desbloquear la diferenciación de esas células cancerígenas y para convertirlas en benignas".