

17 DE JUNIO DE 05

Nuevas pistas sobre la forma en la que las células T se preparan para la guerra

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto la forma en la que la célula T, el principal guerrero del sistema inmune del cuerpo, organiza las moléculas de señalización que movilizan el armamento utilizado para atacar a invasores extraños. Los investigadores dijeron que sus descubrimientos básicos aportan nuevo conocimiento que podría ayudar al desarrollo de drogas que modulen el ensamblaje de moléculas del sistema inmune en complejos funcionales. El investigador del HHMI, Ronald Vale y el colega Adam Douglass, en la Universidad de California, en San Francisco, publicaron sus resultados en el número del 17 de junio de 2005, de la revista *Cell*. “Históricamente, los investigadores pensaban en las vías de señalización sin tener mucho en cuenta la organización espacial”, dijo Vale. “Estaban interesados en qué moléculas “hablan” entre sí sin tener en cuenta que estas moléculas podrían necesitar estar organizadas en disposiciones espaciales particulares en la célula para funcionar de forma óptima”. Las células T han sido blancos de ataque importantes para tales estudios porque experimentan una reorganización crítica de su estructura y de sus moléculas de señalización de superficie para coordinar una inmunorrespuesta, dijo Vale. Dijo que una teoría popular ha sido que los componentes de esta maquinaria de señalización están organizados en “balsas lipídicas” -islas de moléculas de lípidos que se atraen mutuamente y que flotan en la membrana plasmática semilíquida que demarca el límite de la célula-. “Hay una idea popular de que las balsas lipídicas permiten que las células T mejoren las inmunorrespuestas concentrando las moléculas de señalización en subdominios funcionales, en lugar de hacer que se muevan aleatoriamente para encontrarse dentro de la membrana plasmática. Pero la mayor parte de los datos derivan de experimentos bioquímicos en lugar de observaciones en células vivas”, dijo. En sus experimentos, Douglass y Vale utilizaron microscopia de células vivas para determinar si las balsas lipídicas dentro de las membranas plasmáticas, efectivamente, crean tales “microdominios” de moléculas de señalización. Utilizaron dos tipos de microscopia para rastrear los movimientos de las moléculas de señalización de células T marcadas fluorescentemente. Una técnica, llamada microscopia confocal láser, “nos dio una especie de vista satelital para ver si había concentraciones de proteínas particulares en la membrana plasmática -como mirar desde arriba al Océano Pacífico para localizar islas-”, dijo Vale. La otra técnica, llamada fluorescencia de reflectancia interna total, les permitió a los investigadores enfocar de cerca a las moléculas individuales para seguir sus movimientos en la membrana

plasmática. Los investigadores localizaron “islas” que estaban muy enriquecidas en moléculas de señalización. También rastrearon los movimientos de las moléculas de señalización aisladas que fueron marcadas fluorescentemente y cuyas características bioquímicas sugerían que estarían asociadas o no con las balsas lipídicas. “Si estas moléculas de señalización estuvieran libres y libres de trabas, rebotarían rápidamente y aleatoriamente en la membrana. Pero si se asociaran a un microdominio grande y organizado, entonces se entecerían o incluso parecerían estar fijas en su posición”, dijo Vale. Los experimentos de los investigadores revelaron que los microdominios de señalización que salpicaban la superficie de la membrana no eran balsas lipídicas, dijo Vale. “Observamos moléculas individuales moviéndose rápidamente por momentos y otras veces quedando atrapadas en un lugar en la membrana. Pero los tipos de moléculas que constituían estas fases estacionarias no se correlacionaba con la clasificación, basada en criterios bioquímicos, que indicaba que estaban asociadas a balsas lipídicas”, dijo.

Douglass y Vale también desarrollaron un método de microscopia nuevo de sobreposición de las huellas de proteínas de señalización individuales cuando se mueven a través de la membrana utilizando la vista “satelital”, lo que reveló la ubicación de las “islas” de moléculas de señalización. Sorprendentemente, encontraron que algunas proteínas quedaban atrapadas cuando entraban en un microdominio de señalización, pero podían librarse nuevamente después y moverse a través de la membrana. Por lo tanto, los microdominios de señalización son dinámicos, con moléculas que van y vienen. Otras moléculas parecen estar excluidas de estos microdominios privilegiados, ya que golpean la puerta pero se les niega la entrada. “Pensamos que este comportamiento de detención y marcha refleja moléculas de señalización que se unen a los microdominios al formar interacciones entre proteínas, y que eventualmente luego se liberan de estas conexiones”, dijo Vale. Vale dijo que sus experimentos sugieren que las interacciones moleculares entre las proteínas gobiernan estas asociaciones y la creación de microdominios proteicos. “Una de las proteínas que seguimos, llamada LAT, es una proteína adaptadora”, dijo. “Es como un pulpo ya que tiene muchos dominios que permiten que LAT una varias proteínas a la vez. Encontramos que las células que carecen de LAT tienen una habilidad muy reducida de formar microdominios”. Vale enfatizó que sus descubrimientos no eliminan la existencia o función de las balsas lipídicas. “En distintos sistemas biológicos, las balsas lipídicas pueden ser importantes”, dijo. “Además, nuestras técnicas de microscopia tienen limitaciones espaciales y temporales. Si las balsas lipídicas son excesivamente pequeñas y de breve duración, como algunas personas creen, entonces habrían sido difíciles de detectar con las técnicas que utilizamos”. “Sin embargo, podemos decir que un mecanismo prominente para la formación de microdominios -y que es bastante obvio gracias a estas técnicas- involucra la creación de una red de interacciones entre proteínas”, dijo Vale. “Se ha sabido por muchos años que tales mecanismos para crear microdominios de señalización existen en bacterias quimiotácticas, y podrían ser más prominentes en la creación de microdominios de moléculas de señalización en células mamíferas de lo que

se creía antes”. Los descubrimientos sobre la organización espacial son importantes para la comprensión básica de la señalización y quizás tendrán implicancias clínicas. “La organización espacial de estas moléculas de señalización -es decir, la capacidad de concentrar moléculas particulares y de excluir a otras- podría afectar dramáticamente la forma en la que los sistemas de señalización responden a estímulos externos”, dijo. “Y aunque es totalmente especulativo en este momento, si entendiéramos los principios de esta organización espacial, podríamos manipularla con propósitos terapéuticos. Sin embargo, ahora estamos en una etapa muy temprana de comprensión del patrón espacial de microdominios de moléculas de señalización -por ejemplo, el inventario de moléculas que se encuentran dentro de estos microdominios, cómo se mantienen juntas y, lo más importante, su impacto en las funciones celulares y en la señalización-”, dijo Vale.

"Podemos decir que un mecanismo prominente para la formación de microdominios y que es bastante obvio gracias a estas técnicas involucra la creación de una red de interacciones entre proteínas."

- Ronald D. Vale
