

04 DE MAYO DE 01

Entendiendo cómo las células asesinas naturales detienen las infecciones virales

Unos investigadores han identificado un receptor que se encuentra en la superficie de las células asesinas naturales de ratones, y que es vital para resistir a las infecciones virales. El descubrimiento de los científicos ofrece nuevos conocimientos sobre la inmunidad innata, un sistema de respuesta rápida que le permite al huésped detener a los microorganismos invasores hasta que se movilizan otras armas del sistema inmune.

En un artículo publicado en el número del 4 de mayo de 2001, de la revista *Science*, investigadores liderados por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, [Wayne M. Yokoyama](#) informaron que identificaron un receptor, llamado Ly-49H, que parece buscar células infectadas con citomegalovirus murino (MCMV) y activar a las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés) para que ataquen a las células infectadas. También formaban parte del equipo de investigación los colegas de Yokoyama en la Facultad de Medicina de la Universidad Washington, en St. Louis, y Anthony A. Scalzo de la Universidad Western Australia.

“Las células asesinas naturales son muy conocidas por su capacidad de eliminar células tumorales antes de que formen parte de cánceres consolidados”, dijo Yokoyama. “Pero, por mucho tiempo, también han existido muchas evidencias de su función en el control de las infecciones en las fases iniciales de la inmunorrespuesta corporal”.

"En este trabajo hemos identificado por primera vez un receptor que parece estar totalmente involucrado en la defensa del huésped contra un virus."

- Wayne M. Yokoyama

“Sin embargo, el entender cómo las células asesinas naturales responden a los patógenos ha sido un tema central”, dijo. “A pesar de que había datos que

sugerían que las células responden a citoquinas producidas por otras células involucradas en la inmunidad innata, tales como macrófagos, nuestra hipótesis ha sido que los receptores de las células NK, involucrados en la eliminación de los tumores, también están involucrados en la defensa antiviral. En este trabajo, hemos identificado por primera vez que dicho receptor parece estar totalmente involucrado en la defensa del huésped contra un virus”, dijo Yokoyama.

Los científicos comenzaron la búsqueda para el receptor explorando la región llamada complejo génico NK (NKC, por sus siglas en inglés), que se encuentra en el cromosoma 6 de ratón y que se sabía contenía un gran grupo de genes para receptores encontrados en las células NK. El coautor Anthony Scalzo, de la Universidad Western Australia, había identificado previamente el locus, llamado gen de resistencia *Cmv1*, que controla la resistencia a MCMV.

Inicialmente, Yokoyama y sus colegas no tenían pistas sobre el receptor que buscaban porque la región NKC contenía muchos genes. “El complejo génico NK tiene muchos receptores, la mayoría de los cuales son receptores huérfanos porque su función fisiológica exacta y lo que reconocen no se entiende claramente”, dijo. “En realidad, teníamos demasiados genes candidatos”.

Las células NK son controladas por la interacción entre receptores inhibidores y activadores, lo que complicaba más el asunto, haciendo que la búsqueda para los receptores fuera aún más difícil. Sin embargo, afortunadamente Yokoyama y sus colegas identificaron una cepa de ratones en el laboratorio de Jackson, lo que les facilitó la búsqueda del receptor NK.

Esta cepa de ratón, llamada BXD-8, fue generada a través de una serie de cruces que dieron lugar a una cepa que era susceptible a MCMV, incluso aunque el ratón todavía tenía una gran porción del NKC presente en ratones resistentes al virus. “Basándonos en la genética, habríamos predicho que debía ser resistente al virus, pero era susceptible”, dijo Yokoyama.

Después de estudios genéticos adicionales, los investigadores sospecharon que la causa de la susceptibilidad viral era un solo gen defectuoso dentro de la región NKC. “Esos resultados nos dieron un objetivo, y pensamos que si podíamos identificar al gen que estaba selectivamente interrumpido en los ratones BXD-8, después encontraríamos el gen que confiere normalmente resistencia”, dijo Yokoyama.

Al analizar una gran cantidad de anticuerpos monoclonales que se sabe se unen a receptores específicos NK, los investigadores finalmente determinaron que el BXD-8 de las células NK de ratón únicamente no presentaba reactividad ante un anticuerpo monoclonal específico para Ly-49H. Otros análisis confirmaron que los ratones no producían el ARN mensajero para la proteína Ly-49H, debido a una anomalía estructural en el gen *Ly-49H*.

Estudios inmunológicos con ratones que normalmente son resistentes al virus demostraron que la inyección de anticuerpos contra Ly-49H los hacía susceptibles al virus.

“Hemos demostrado que Ly-49H está involucrado críticamente en la resistencia al citomegalovirus de ratón”, concluyó Yokoyama. “En la ausencia genética del receptor, o cuando inyectamos un anticuerpo que parece bloquear la función de reconocimiento del receptor, los animales sucumben ante la infección viral, según lo evidenciado por la alta replicación viral y mortalidad”.

Según Yokoyama, el descubrimiento de Ly-49H y su función también sugiere que las células NK pueden estar más relacionadas con las células B y T de lo que se pensaba anteriormente. “El sistema receptor y la cascada de activación que las células NK parecen utilizar en este aspecto de la defensa antiviral, son diferentes de los que los macrófagos utilizan en la inmunidad innata”, dijo Yokoyama. “Es irónico que, a pesar de que las células NK están implicadas en inmunidad innata y no en la inmunidad específica, utilicen la misma vía, o una vía similar, de señalización que la que utilizan las células específicas B y T”.

La identificación de Ly-49H es el principio de lo que Yokoyama espera será un sistema modelo prometedor, en el cual se podrá estudiar la activación de las células NK en un área clínica importante. Yokoyama y sus colegas planean realizar futuros estudios para explorar la sensibilidad de Ly-49H a otras infecciones virales y entender exactamente cómo reconoce a las células infectadas por virus para activar el ataque de las células NK.

La comprensión básica de la activación de las células NK podría ayudar al desarrollo de nuevas metodologías clínicas para incrementar la resistencia a los virus, dijo Yokoyama. “Virus tales como el CMV son particularmente peligrosos para pacientes con SIDA o para individuos inmunocomprometidos, como los que reciben trasplantes de médula o los que están siendo inmunosuprimidos para el tratamiento de otras enfermedades”, dijo.