

04 DE AGOSTO DE 05

## Con licencia para matar

Células inmunes merodeadoras llamadas células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), que atacan y matan a los invasores y arrojan sustancias inflamatorias llamadas citoquinas, necesitan recibir una “licencia” para realizar correctamente su trabajo, han descubierto unos investigadores. Irónicamente, dijeron que su descubrimiento sobre la forma en la que estas células maduran explica cómo están entrenadas para no atacar a los tejidos del propio cuerpo.

Los investigadores, entre los que se encuentra el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Wayne M. Yokoyama, publicaron sus resultados en el número del 4 de agosto de 2005, de la revista *Nature*. El otro autor senior fue Ted Hansen, colega de Yokoyama en la Facultad de Medicina de la Universidad Washington, en St. Louis.

Un interrogante importante en inmunología, dijo Yokoyama, ha sido la forma en la que las células NK desarrollan tolerancia a los tejidos del propio cuerpo, conocidos simplemente como “propios”. Se sabía que las proteínas de la superficie de las células propias evitan que las células NK las ataquen. Estas proteínas, conocidas como moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) de clase I, se conectan a receptores inhibitorios en la superficie de las células NK, haciéndolas incapaces de atacar a lo que se reconoce como propio. Las moléculas que se conectan a los receptores de esta forma se conocen como ligandos.

---

"El enigma era: ¿cómo es posible que se tenga receptores que sean altamente polimórficos que reconozcan ligandos altamente polimórficos? La probabilidad de heredar el receptor correcto para la molécula MHC de clase 1 correcta es casi una ocurrencia fortuita."

- Wayne M. Yokoyama

---

Los genes para las proteínas del MHC y los receptores de las células NK se heredan independientemente unos de otros y pueden variar ampliamente. Hasta este momento, los investigadores no comprendían la forma en la que la coordinación de los dos conjuntos de componentes de señalización altamente variables, o polimórficos, se desarrollaban a medida que las células NK se hacían funcionales. “El enigma era: ¿cómo es posible que se tenga receptores que sean altamente polimórficos que reconozcan ligandos altamente polimórficos?”, dijo Yokoyama. “La probabilidad de heredar el receptor correcto para la molécula MHC de clase I correcta es casi una ocurrencia fortuita”.

Lo que es incluso más extraño, dijo Yokoyama, es que las células NK de ratones diseñados para que no tengan moléculas MHC de clase I no se comportan como si hubieran “perdido el control” y destruyen los tejidos como se esperaría. Tal destrucción tampoco ocurre en los pocos seres humanos que carecen de moléculas MHC.

Para explorar la posibilidad de que existiera un proceso de comparación que permita que las células NK se vuelvan funcionales, Yokoyama y sus colegas estudiaron un ratón desarrollado por el laboratorio de Hansen. Normalmente, los individuos expresan muchas moléculas MHC de clase I diferentes que consisten en conglomerados de varias proteínas que son producidas por varios genes. Para simplificar sus estudios, Hansen y sus colegas produjeron el equivalente funcional de una molécula MHC de clase I completa utilizando sólo un gen. Esto les permitió generar moléculas MHC de clase I en células de ratón insertando sólo ese gen. Dado que las células del ratón habían sido diseñadas para que carecieran de expresión de todos los otros genes MHC de clase I, esto les permitió que probaran de forma precisa cómo una sola molécula MHC de clase I afectaba el desarrollo de las células NK.

Los estudios de los investigadores resultaron en el sorprendente descubrimiento de que las células NK en desarrollo son inducidas para volverse funcionales por un receptor “de dos caras” que se encuentra en su superficie. En las células NK maduras y funcionales, este receptor, llamado Ly49, es un receptor inhibitorio. Pero este mismo receptor puede activar, o dar licencia, al permitir que las células NK inmaduras se desarrollen en células funcionales y tolerantes de lo propio. “Por lo tanto, paradójicamente, este receptor inhibitorio confiere un resultado positivo con respecto a la maduración en células NK funcionales”, dijo Yokoyama.

El concepto de otorgar licencia podría explicar las diferencias en la respuesta de los pacientes humanos con infecciones de hepatitis C, explicó Yokoyama. “Este virus causa en muchos individuos una infección duradera y crónica que dura varias décadas”, dijo. “No obstante, en otros individuos, el virus parece estar bajo control y erradicarse”. La diferencia, dijo, podría ser que las personas que se libran del virus tienen células NK “con una mejor licencia” que montan una respuesta mejor al virus. Los resultados de algunos estudios inmunológicos y genéticos en seres humanos con hepatitis C han sido consistentes con tal concepto, hizo notar.

La licencia también podría explicar la razón por la que las células NK de donantes que se dan a pacientes con leucemia mediante trasplantes de médula ósea, que se utilizan como tratamiento, no siempre tienen un efecto antitumoral, dijo Yokoyama. A pesar de que los médicos esperan que las células NK de donantes ataquen a las células leucémicas como si “no fueran propias”, en algunas situaciones el resultado no es el esperado, “quizás porque se debe considerar la licencia”, dijo.

Según Yokoyama, otros estudios de su laboratorio tienen el objetivo no sólo de comprender los detalles moleculares de la licencia, sino también el desarrollo de estudios inmunológicos para determinar si la licencia se puede utilizar para predecir la erradicación exitosa de infecciones virales o de efectos antileucémicos.