

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Los asesinos del sistema inmunitario: linfocitos T citotóxicos (CTL) y células “asesinas naturales” (NK)



Alberto Anel
Laboratorio de Apoptosis del Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Zaragoza

Biografía *Resumen*

Alberto Anel se licenció en Ciencias Químicas (Química Orgánica) en la Universidad de Zaragoza, en junio de 1986. En noviembre de 1990 se doctoró en esta misma universidad (Departamento de Bioquímica). Ha sido Becario post-doctoral del MEC, Medical Biology Institute, La Jolla, California (1991-93), bajo la supervisión de Alan Kleinfeld y Matt Mescher, y becario post-doctoral de la UE, Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (1993-95), bajo la supervisión de Anne-Marie Schmitt-Verhulst y Pierre Golstein. Desde el año 2010, es catedrático en el Dpto. de Bioquímica de la Universidad de Zaragoza. Ha publicado más de 75 artículos y 10 capítulos de libro.

Los linfocitos T citotóxicos y las células NK son cruciales en la defensa del organismo contra infecciones virales y contra el desarrollo del cáncer. Una parte importante de esta función la desarrollan matando literalmente a las células infectadas o transformadas. Se resumen algunas de las aportaciones y perspectivas de nuestro grupo de investigación en este tema.

Summary

Cytotoxic T lymphocytes and NK cells are crucial in body's defense against viral infections and tumoral development. An important part of this function is achieved by these cells by literally killing infected or transformed cells. Several aportations and perspectives of our group of research are summarized below.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Los linfocitos T citotóxicos y las células NK son cruciales en la defensa del organismo contra infecciones virales y contra el desarrollo del cáncer. Una parte importante de esta función la desarrollan matando literalmente a las células infectadas o transformadas. Esta muerte suele ser apoptótica y se pone en marcha por dos mecanismos mayoritarios, uno mediado por la expresión en membrana de ligandos mortales, como el ligando de Fas (FasL) o el ligando de Apo2/TRAIL (Apo2L/TRAIL), y otro mediado por la secreción de gránulos que contienen proteínas citotóxicas como perforina, granzimas y granzulina (1). Teniendo en cuenta que la inmunidad antitumoral natural se lleva a cabo principalmente por estas células, es de vital importancia conocer en detalle sus mecanismos de activación, así como los mecanismos moleculares que inducen la eliminación de las células tumorales, para poder explotar estos conocimientos de cara a una mejora racional de la inmunoterapia anti-tumoral. Algunas de las aportaciones y perspectivas de nuestro grupo en este tema, obtenidas en colaboración con otros grupos de investigación, son las siguientes:

- En estudios pioneros sobre el mecanismo molecular de inducción de muerte por parte de los CTL a través del sistema perforina/granzimas, mediado sobre todo por la granzima B, demostramos que, a tiempo corto, ésta depende de la activación de caspasas, cisteín proteasas intracelulares. Esta activación se produce tanto de forma directa como a través de la vía apoptótica mitocondrial. Pero también demostramos que a tiempo largo la granzima B es capaz de inducir muerte a través de un mecanismo independiente de caspasas que no está aclarado todavía (2). Más recientemente, se ha mostrado que en este sistema la granzima B, a través de nuevo de la activación de las caspasas, induce la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) mediada por NADPH oxidasas, que contribuyen parcialmente a la muerte celular(3).

- La PKC- θ , una isoforma de PKC de gran importancia en la activación de los linfocitos T, participa en el control del desarrollo tumoral tanto por parte de los CTL como de las células NK (4). En el caso de las células NK, la activación de la PKC- θ depende de un factor soluble, presumiblemente una citoquina producida por células dendríticas o macrófagos, que no ha sido identificada todavía.

- Los CTL reconocen a sus células "diana" a través de su receptor específico de antígeno, que liga a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) portadoras del antígeno. Muchos tumores y virus escapan del sistema inmunitario reduciendo o eliminando la expresión del MHC-I, de forma que se evaden de la acción de los CTL. Pero si esta reducción es muy acusada, entonces se hacen sensibles a la citotoxicidad mediada por las células NK, las cuales no atacan a las células normales porque expresan unos receptores de inhibición (KIR) que son ligados por el MHC-I, expresado en condiciones normales por todas las células del organismo. Células leucémicas a las cuales se les había eliminado la expresión de la quinasa ERK5 ya no eran capaces de producir tumores en ratones singénicos, debido a que se hacían extremadamente sensibles a las células NK, que las eliminaban en 48h. Esto era debido a que perdían la expresión del MHC-I. Pero todavía más interesante, se observó que la inyección de estas células tumorales "atenuadas" producía un efecto vacunación, ya que estos ratones eran entonces resistentes al desarrollo de los tumores originales, que sí expresaban MHC-I, y que en condiciones normales resultaban letales para los ratones en unas pocas semanas (5). Está claro que estos datos abren una nueva e inesperada vía en la inmunoterapia antitumoral, que pretendemos explorar en colaboración con Martín Villalba, del IGM de Montpellier.

- Por otra parte, los ligandos mortales antes mencionados, sobre todo FasL, participan en el control de la activación del sistema inmunitario, evitando la aparición de enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, los linfocitos T presentes en el líquido sinovial (LS) de pacientes de artritis reumatoide (AR) son resistentes a la regulación por parte de Fas, por lo que persisten en el sinovio y contribuyen a la dolorosa inflamación crónica que caracteriza a esta enfermedad. En un estudio realizado en pacientes de AR demostramos que, curiosamente, estos linfocitos eran más sensibles a la regulación por parte de Apo2L/TRAIL que los linfocitos control. Apo2L/TRAIL se secreta en su forma bioactiva asociado a membrana, en asociación con pequeñas vesículas o exosomas. Hemos desarrollado y patentado una tecnología para la producción de liposomas portadores de Apo2L/TRAIL bioactivo en su superficie, que hemos ensayado con resultados muy prometedores en un modelo de artritis inducida por antígeno en conejos (6). Estos liposomas también tienen potencialidad para su uso en el tratamiento del cáncer y pretendemos explorar esta posibilidad.

Referencias

1. Kági D, Vignaux F, Ledermann B, Bürki K, Depraetere V, Nagata S, Hengartner H & Golstein P. Science. 265: 528. 1994
2. Pardo J, Bosque A, Brehm R, Wallich R, Naval J, Müllbacher A, Anel A & Simon MM. J. Cell Biol. 167:457. 2004
3. Aguiló JI, Anel A, Catalán E, Sebastián A, Acín-Pérez R, Naval J, Wallich R, Simon MM & Pardo J. Immunol Cell Biol. 88:545. 2010
4. Aguiló JI, Garaude J, Pardo J, Villalba M & Anel A. J. Immunol. 182:1972. 2009
5. Charni, S., Aguiló, JI, Garaude, J, de Bettignies, G, Jacquet, C, Hipskind, RA, Singer, D, Anel, A & Villalba, M. J. Immunol. 182: 3398. 2009
6. Martínez-Lostao L, García-Alvarez F, Basáñez G, Alegre-Aguarón E, Desportes P, Larrad L, Naval J, Martínez-Lorenzo MJ & Anel A. Arthritis Rheum. 62: 2272. 2010

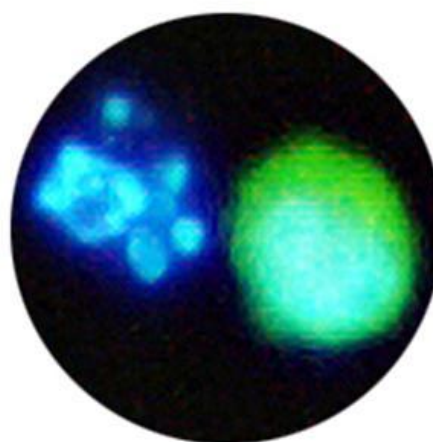


Figura- CTL (verde) matando una célula tumoral (núcleo azul).