

INMUNOLOGÍA ANÁLISIS GENÓMICO CON MODELOS ANIMALES

El receptor NKp46, clave en la respuesta antiviral

→ La regulación de la función de la célula NK por el receptor NKp46 permite el óptimo desarrollo de las respuestas adaptativas inmunes, según un estudio con participación española que se publica hoy en *Science*.

■ Javier Granda Revilla Barcelona

La mutación que produce una pérdida de función en el gen codificador del receptor de activación NKp46 estimula el sistema inmunológico para que luche mejor contra tumores e infecciones virales. Los resultados de la investigación, coordinada por Eric Vivier y Sophie Ugolini, del Centro de Inmunología de Marseilla-Luminy, y que ha contado con participación del Centro Nacional de Análisis Genómico de Barcelona, se publican hoy en *Science*.

Los investigadores, utilizando la mutagénesis por N-etil-N-nitrosourea en ratones, identificaron un mutante con resistencia aumentada a las infecciones virales por la presencia de células NK que hiperrespondían. Como ha explicado la investigadora Marta Gut, directora del departamento de secuenciación del Centro Nacional de Análisis Genómico y coautora del trabajo,

las células NK están implicadas en la primera línea de defensa inmune. "Son innatas, porque son el sistema de defensa inmune más antiguo en el desarrollo de la inmunidad. Proporcionan las guías para el paso siguiente de la inmunidad, el adaptativo", ha precisado.

La secuenciación del genoma y el análisis funcional mostraron una mutación de pérdida de función en el gen Ncr1 que codifica el receptor NKp46. La disminución de la actividad celular de NK por NKp46 se asoció con el silenciamiento del factor de transcripción Helios en las células NK.

"Eric Vivier y Sophie Ugolini trabajan mutando genes de manera aleatoria en el genoma y posteriormente analizan los fenotipos que más les interesan: básicamente son aquellos que modulan la respuesta inmune innata o los fenotipos de las células NK. En este caso particular, han elegido el

Los investigadores han constatado que los ratones con este receptor de modulación responden de forma muy diferente a las infecciones

gen Ncr1, que modula la actividad y contribuye a la creación del receptor NKp46. Han encontrado que los ratones que tenían este receptor de modulación respondían de manera muy diferente a las infecciones", ha añadido Ivo Gut, director del Centro Nacional de Análisis Genómico.

Los animales fueron infectados artificialmente con un citomegalovirus que mató rápidamente a los ratones, aunque aquellos con la modulación en este gen en particular mostraron una respuesta inmune mucho más potente que en los ratones con el gen natural.



Ivo y Marta Gut, del Centro Nacional de Análisis Genómico de Barcelona.

Los investigadores confirmaron que NKp46 fue crítico para el desarrollo consiguiente de las respuestas antivirales y antibacterianas de las células T, lo que sugiere que la regulación de la función de la célula NK por NKp46 posibilita el óptimo desarrollo de las respuestas adaptativas inmunes.

Potencial terapéutico

De este modo, el bloqueo de NKp46 aumenta la reactividad de la célula NK *in vivo*, lo que podría permitir el diseño, en el futuro, de estrategias de inmunestimulación en humanos.

Para Marta Gut, uno de los puntos fuertes del trabajo que se acaba de publicar es que, si se bloquea en la

célula NK el receptor NKp46 no sólo por la mutación sino mediante un anticuerpo monoclonal, "puede obtenerse el mismo resultado que en la mutación: las células NK ofrecen una mayor respuesta al citomegalovirus, lo que tiene implicación en el tratamiento de infecciones virales y tumorales en pacientes con baja respuesta inmune".

El papel del Centro Nacional de Análisis Genómico en la investigación se ha centrado en la identificación de la variante del gen Ncr1 mediante la realización de la secuenciación del genoma del mutante, induciéndola en el ratón y siguiendo el fenotipo.

"Este tipo de análisis puede realizarse en un mes y re-

quiere un gran tratamiento informático posterior para identificar la variante. Es como buscar una aguja en un pajar, pero contamos con la tecnología adecuada para lograrlo en un periodo muy corto de tiempo", ha destacado el director del centro.

Ivo Gut ha recalorado la capacidad y calidad del trabajo realizado por su equipo y la experiencia del centro que dirige en Barcelona. "Estamos viviendo un momento crítico, pero debe destacarse la visión tanto del gobierno autonómico como del nacional en la puesta en marcha de organismos como el Centro Nacional de Análisis Genómico que impulsan investigaciones de esta importancia", ha subrayado.

NEFROLOGÍA CON 10 AÑOS DE ANTELACIÓN

Altos niveles de TNFR valoran el riesgo renal en diabéticos

■ Redacción

La presencia de altos niveles en sangre del receptor del factor de necrosis tumoral 1 y 2 (TNFR1 y TNFR2) predice el riesgo de insuficiencia renal en pacientes con diabetes tipo 1 y 2, según un estudio que se publica hoy en *Journal of the American Society of Nephrology*. Los autores, dirigidos por Andrzej Krolewski, del Centro de Diabetes Joslin de Boston (Estados Unidos), pudieron augurar la pérdida de la función renal con diez años de antelación.

El trabajo se basó, en primer lugar, en el seguimiento de 410 pacientes con diabetes tipo 2 durante doce años. Los que tenían riesgo de enfermedad renal terminal mostraban altas concentraciones de TNFR1 y 2 en sangre. Este hallazgo llevó a los investigadores a indagar si los receptores también actúan como factores pronósticos en la diabetes tipo 1 en estadios menos avanzados.

Para ello, realizaron un nuevo estudio con 628 pacientes con diabetes tipo 1 que reveló que aquellos con altos niveles de TNFR1 y TNFR2 tenían un mayor riesgo de insuficiencia renal incipiente.

Factor independiente

Los científicos comprobaron que la asociación entre los receptores y la enfermedad renal en los pacientes diabéticos era independiente de la presencia o ausencia de otros elementos considerados como factores pronósticos de la nefropatía diabética. "Elevados niveles de estos marcadores multiplican entre tres y cinco veces el riesgo de desarrollar complicaciones renales", precisa Monika Niewczas, investigadora del Centro Joslin y coautora del estudio.

Niewczas y Krolewski anuncian que se está desarrollando un test diagnóstico para medir los TNFR en sangre que estará disponible



Andrzej Krolewski y Monika Niewczas, del Centro Joslin.

próximamente. Según Krolewski, "en la actualidad uno de los problemas más importantes en lo que respecta a la atención médica de los pacientes con diabetes es la ausencia de una herramienta no invasiva para identificar a aquellos que tienen un mayor riesgo de insuficiencia renal".

En los últimos años el equipo del Centro Joslin ha analizado el valor pronóstico de docenas de marcadores inflamatorios en más de mil pacientes. Gracias a estas investigaciones han compro-

bado que el efecto de TNFR1 y 2 sobre la función renal es diferente al de otros marcadores y parámetros clínicos como la presión arterial, la albuminuria o la hemoglobina glucosilada.

El siguiente paso será dilucidar los mecanismos que hacen que estos receptores estén tan íntimamente relacionados con la función renal. De momento, los datos preliminares sugieren que sus repercusiones van más allá del simple efecto mediador del factor de necrosis tumoral alfa.

ONCOLOGÍA AÚN NO SE VE TEJIDO TUMORAL

Las células del cáncer de páncreas se diseminan rápido

■ Redacción

Ben Stanger, profesor de Medicina de la División de Gastroenterología de la Escuela de Medicina Perelman en la Universidad de Pensilvania, y Andrew Rhim, que trabaja con una beca de Gastroenterología en el laboratorio de Stanger, han descubierto en un modelo animal que las células del cáncer pancreático comienzan a diseminarse antes de que el tejido tumoral sea detectado clínicamente. Lo que es más, estos investigadores han mostrado que la inflamación potencia la progresión del cáncer en parte facilitando una transformación celular que conduce a la entrada de las células cancerígenas en la circulación. El hallazgo se publica esta semana en *Cell*.

Usando un modelo murino de cáncer pancreático desarrollado en la Universidad de Pensilvania en el

año 2005, el equipo produjo mutaciones en un oncogén y una proteína supresora de tumores, KRAS y p53 respectivamente, en el páncreas. También indujeron un marcador verde en el páncreas de los embriones de ratón que aún estaban formándose. Al transcurrir alrededor de uno o dos meses, los ratones jóvenes desarrollaron lesiones premalignas, y en torno a los cuatro o cinco meses el cáncer pancreático estaba completamente desarrollado. Durante este tiempo, las células epiteliales del páncreas del ratón perdieron sus características epiteliales y llegaron a ser células más parecidas a las mesenquimales, mezclándose y entrando en el torrente sanguíneo.

El equipo planea usar la metodología empleada en este estudio para potenciar la detección de diseminación de células en humanos.