

# TEMAS 48

## INVESTIGACION CIENCIA

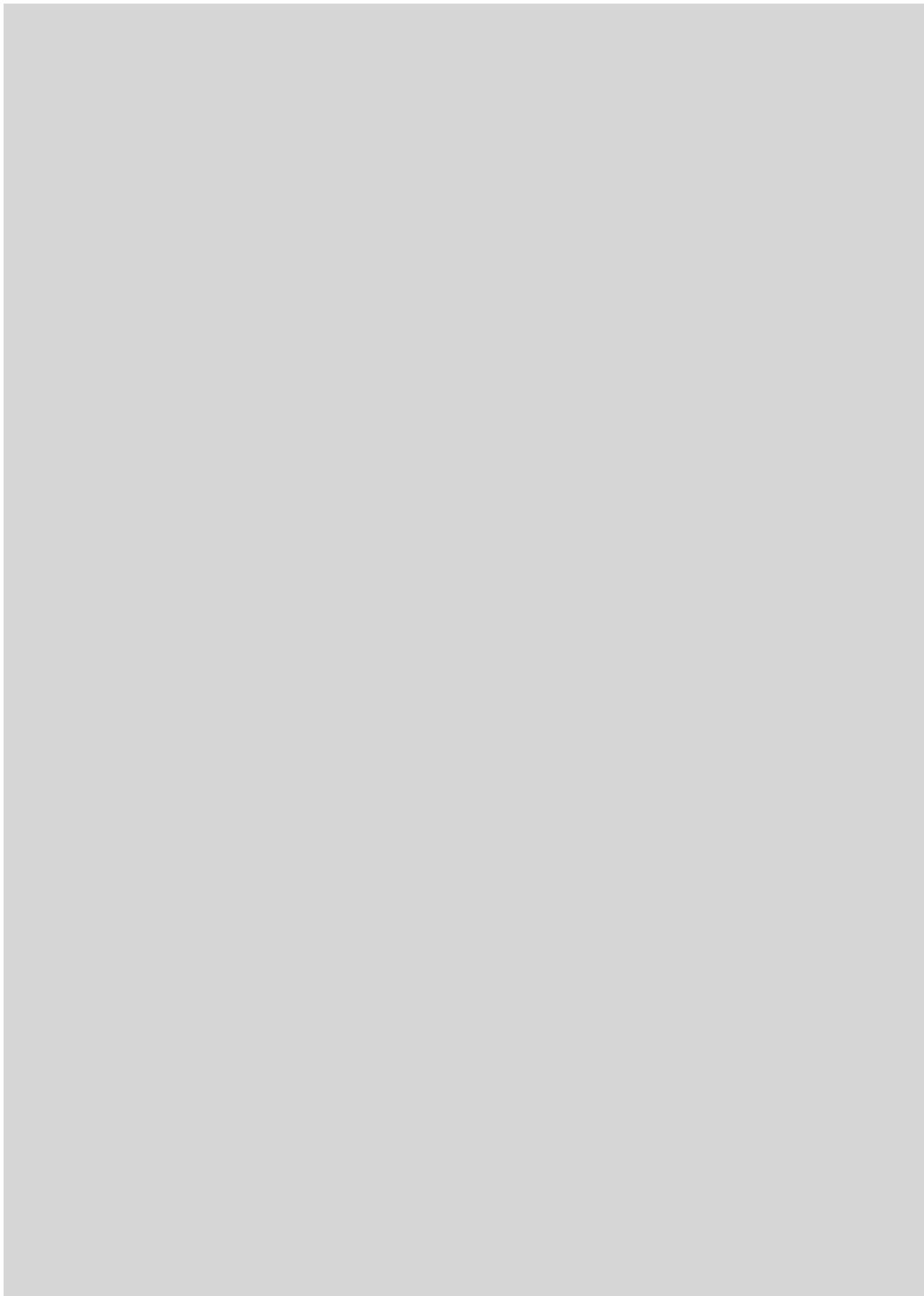
Edición española de SCIENTIFIC AMERICAN

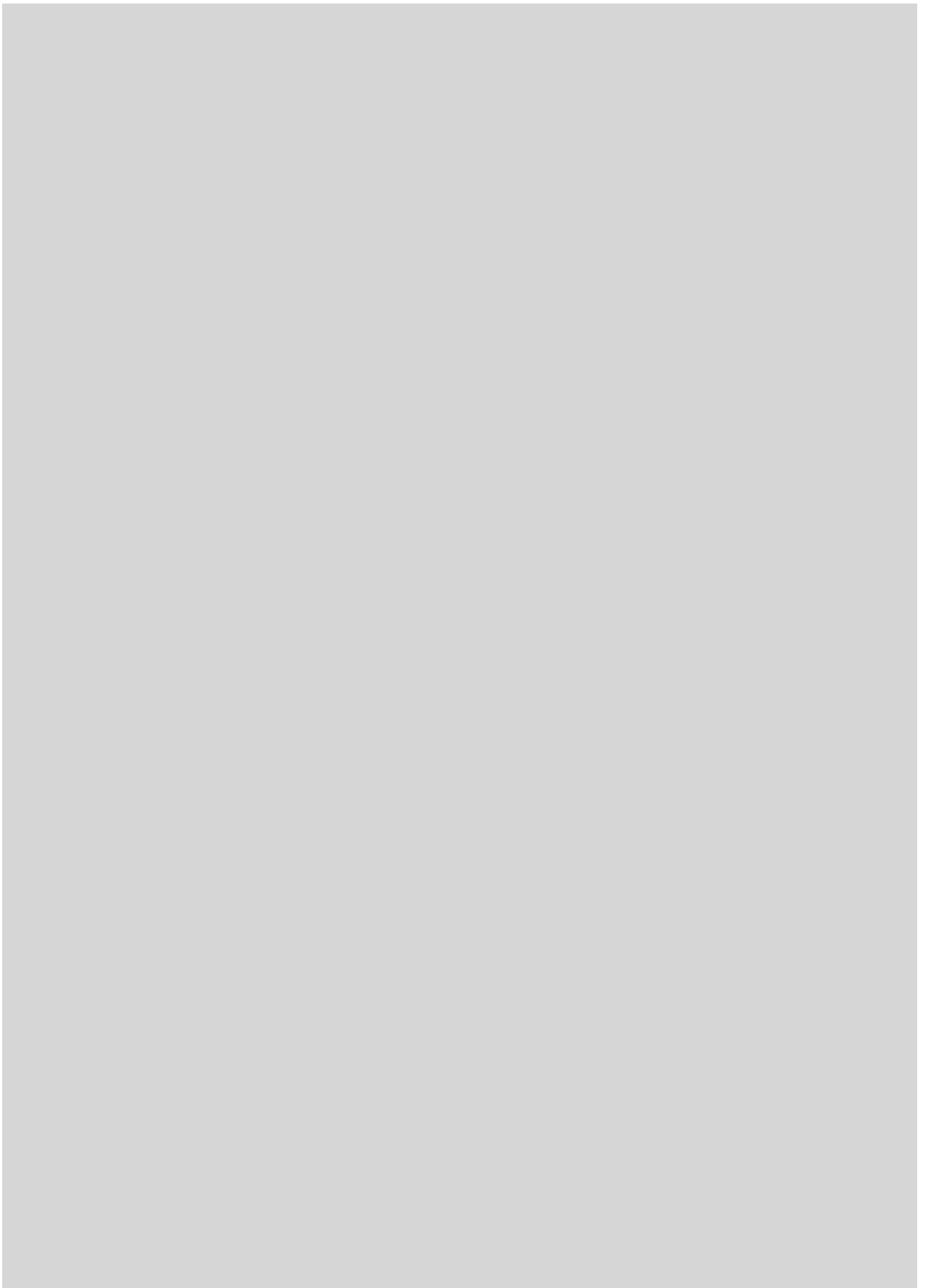
# VIRUS Y BACTERIAS



2º trimestre 2007

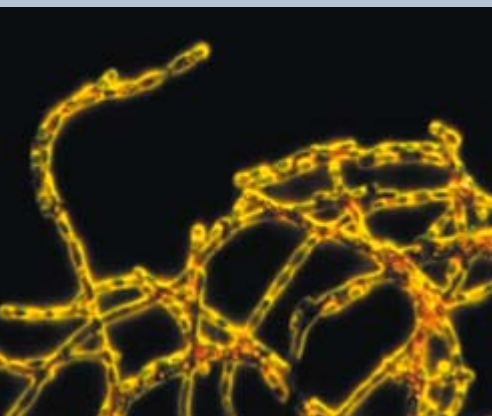
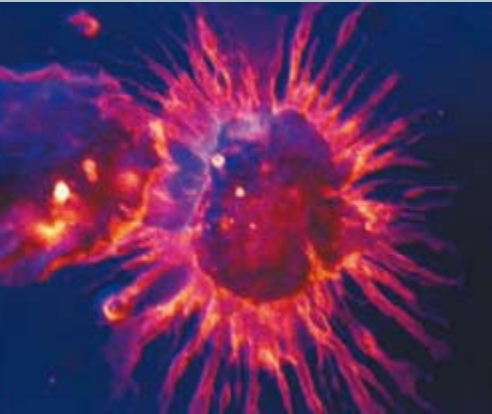
6,50 EURO





# Sumario TEMAS 48

2º trimestre 2007



## **ASI OPERAN LAS DEFENSAS DEL ORGANISMO**

### **4 El largo brazo del sistema inmunitario**

*Jacques Banchereau*

### **12 El sistema inmunitario de alerta precoz**

*Luke A. J. O'Neill*

### **20 Sinapsis inmunitaria**

*Daniel M. Davis*

## **LA LUCHA CONTRA LOS VIRUS**

### **30 Fármacos contra virus**

*William A. Haseltine*

### **39 Evolución y adaptación de los virus de ARN**

*Santiago F. Elena*

### **48 Combatir el VIH**

*Gary Stix*

### **52 Vacunas contra los rotavirus**

*Roger I. Glass*

### **60 El virus de la gripe de 1918**

*Jeffery K. Taubenberger, Ann H. Reid  
y Thomas G. Fanning*

## **LA LUCHA CONTRA LAS BACTERIAS**

### **72 Mutación y resistencia a los antibióticos**

*Fernando Baquero, Jesús Blázquez, José Luis Martínez*

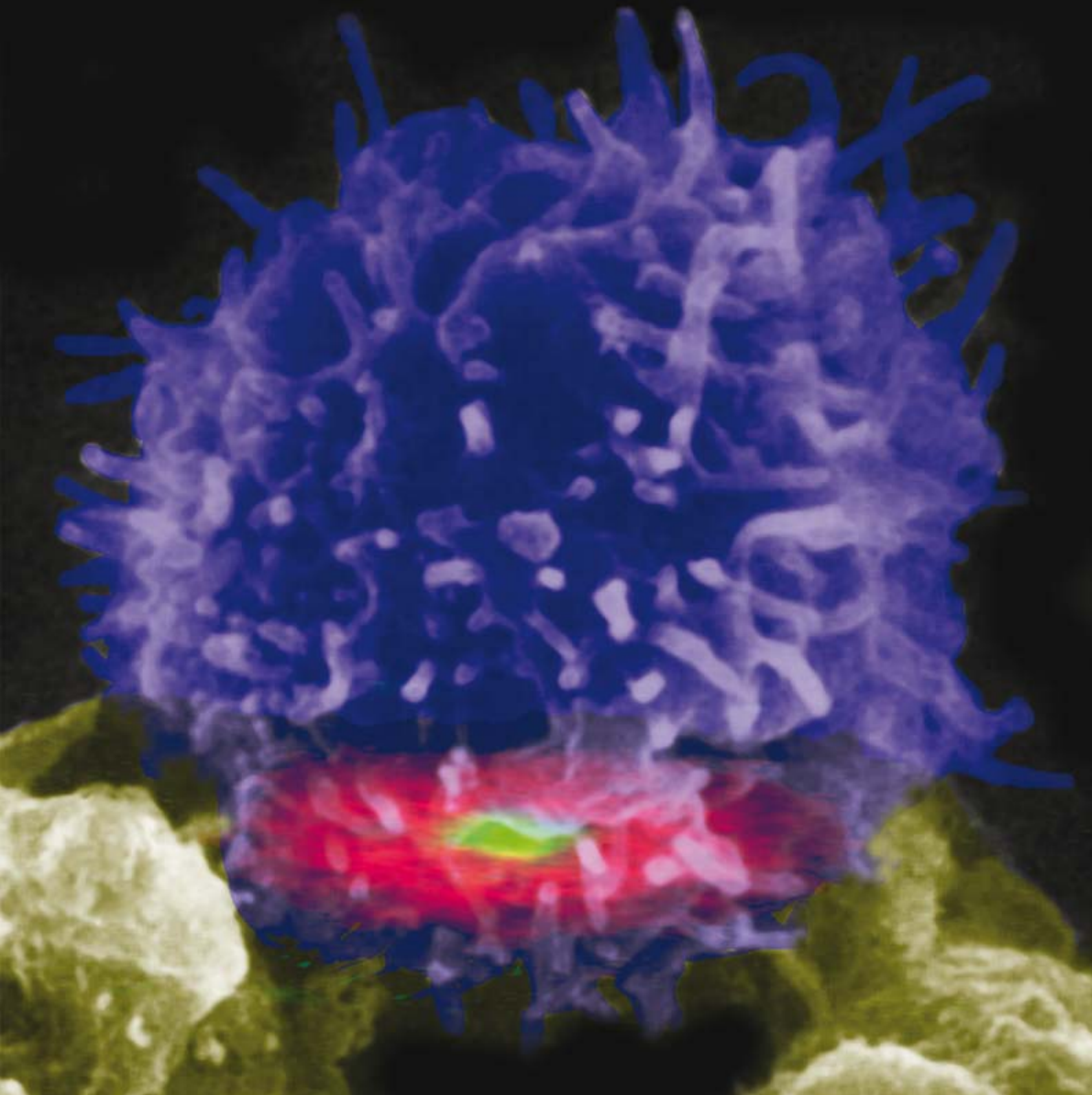
### **80 La lucha contra el carbunco**

*John A. T. Young y R. John Collier*

### **88 ¿Se puede detener a las clamidias?**

*David M. Ojcius, Toni Darville y Patrik M. Bavoil*

# ASÍ OPERAN LAS DEFENSAS DEL ORGANISMO



A microscopic image showing several dendritic cells, which are part of the immune system. These cells are characterized by their long, branching processes and are shown in shades of blue and purple. The background is a light, almost white, color. The text is overlaid on the image.

# El largo brazo del sistema inmunitario

*Las células dendríticas atrapan a los invasores y comunican al sistema inmunitario cuándo y cómo debe responder. De ellas depende la eficacia de las vacunas y en ellas se confía para potenciar la inmunidad contra el cáncer*

Jacques Banchereau



**P**ermanecen escondidas, desplegadas sus largos tentáculos, en todos los tejidos de nuestro organismo que se hallan en contacto con el entorno. En el revestimiento de la mucosa nasal y en los pulmones, por si inhalamos el virus de la gripe mientras viajamos en un apretado vagón de metro. En el tracto gastrointestinal, para alertar al sistema inmunitario si nos tragamos una dosis de bacteria salmonela. Y, sobre todo, en la piel, siempre al acecho, por si algún microorganismo penetra a través de un corte.

Son las células dendríticas, una clase de leucocitos entre los que encontramos algunos de los actores más fascinantes, aunque poco comprendidos, del sistema inmunitario. En estos últimos años, la investigación ha comenzado a descubrir los mecanismos de que se valen las células dendríticas para educar al sistema inmunitario sobre lo que pertenece a nuestro organismo y qué le es extraño, cuando no dañino. Se ha visto que las células dendríticas inician y controlan la respuesta inmunitaria. Así, resultan indispensables para el establecimiento de la “memoria” inmunitaria, que es la base de todas las vacunas. Médicos y profesionales de los laboratorios farmacéuticos se apoyan en la función que ellas desempeñan en la inmunización y “vacunan” a pacientes de cáncer con células dendríticas cargadas con trozos de sus propios tumores y, de ese modo, activan el sistema inmunitario contra el cáncer. Las células dendríticas son también responsables del fenómeno de la tolerancia inmunitaria, el proceso por el que el sistema inmunita-

rio aprende a respetar otros componentes del organismo.

Pero las células dendríticas esconden una cara oscura. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se introduce en las células dendríticas para alcanzar los ganglios linfáticos, donde infecta y elimina las células T coadyuvantes, causando el sida. Por su parte, las células que se activan en el momento inoportuno podrían dar lugar a alteraciones autoinmunitarias; ocurre en el lupus. En estos casos, la supresión de la actividad de las células dendríticas podría abrirnos la puerta a nuevos tratamientos.

### Escasas y valiosas

Las células dendríticas no abundan. Apenas constituyen el 0,2 por ciento de los leucocitos de la sangre y están presentes en menores proporciones aún en la piel. Por culpa de su exiguo número se ha escapado su verdadera función a los científicos durante más de un siglo desde que en 1868 las identificara Paul Langerhans, anatomista alemán que, sin embargo, las confundió con terminaciones nerviosas de la piel.

En 1973, Ralph M. Steinman, de la Universidad Rockefeller, las redescubrió en el bazo del ratón y reconoció que formaban parte del sistema inmunitario. Las células estimulaban, con una potencia inusitada, la inmunidad en animales de experimentación. Las llamó “dendríticas” en razón de sus brazos espinosos; pese a todo, se siguen denominando células de Langerhans a las dendríticas del subgrupo presente en la epidermis.

A lo largo de los 20 años subsiguientes al redescubrimiento de estas células, tenían que aislarse, para su

investigación, a partir de tejido fresco mediante un proceso lento y meticuloso. Pero en 1992, cuando trabajaba en el Laboratorio francés de Schering-Plough de Investigaciones Inmunológicas en Dardilly, pergeñé, con mis colaboradores, métodos para cultivar grandes cantidades de células dendríticas a partir de células madre de médula ósea en placas de cultivo. Casi simultáneamente, Steinman junto con Kayo Inaba, de la Universidad de Kyoto, publicaron que habían inventado una técnica para el cultivo de células dendríticas de ratón.

En 1994 un equipo dirigido por Antonio Lanzavecchia, ahora en el Instituto suizo de Investigación en Biomedicina en Bellinzona, y Gerold Schuller, hoy en la Universidad de Erlangen-Nuremberg, encontraron una vía para cultivar células a partir de monocitos, células leucocitarias. Sabemos ya que puede promoverse la diferenciación de los monocitos en células dendríticas, que “excitan” o “bloquean” el sistema inmunitario, o en macrófagos, que reptan por todo el organismo eliminando células muertas y microorganismos.

La posibilidad de cultivar células dendríticas ofrecía la oportunidad de investigarlas de un modo exhaustivo. Algunos de los descubrimientos iniciales ampliaron nuestra comprensión, tenue entonces, del mecanismo de operación de las células dendríticas.

Hay varios subgrupos de células dendríticas, que emergen de precursores circulantes por la sangre y se asientan, todavía inmaduras, en la piel, membranas mucosas, pulmones y bazo. Las células dendríticas inmaduras disponen de una serie de mecanismos para capturar microorganismos invasores; engullen invasores a través de receptores calciformes en su superficie, ingieren sorbos del líquido que les rodea y succionan virus o bacterias después de encerrarlos en vacuolas. Yong-Jun Liu, antiguo compañero mío en Schering-Plough, que ahora trabaja en el Instituto de Investigación DNAX en Palo Alto, ha descubierto que algunas células dendríticas inmaduras provocan la destrucción inmediata de virus con la secreción de interferón alfa.

Una vez que han engullido los cuerpos extraños, las células inmaduras los trocean en fragmentos (antígenos) que el sistema inmunitario puede reconocer. Las células hacen uso del

## RESUMEN/CÉLULAS DENDRÍTICAS

- ▶ Las células dendríticas se llaman así por sus ramificaciones alargadas. Se las observa en diversos tejidos; de una manera particular en la piel y membranas mucosas. Capturan a los invasores, los trocean en antígenos y exponen los fragmentos en su superficie.
- ▶ Las células dendríticas portadoras de antígenos viajan hasta los ganglios linfáticos o hacia el bazo. Interaccionan allí con otras células del sistema inmunitario: linfocitos B, que producen anticuerpos, y células T asesinas, que atacan a los microorganismos y células infectadas.
- ▶ Las vacunas contra el cáncer preparadas con células dendríticas portadoras de antígenos tumorales se encuentran en fase de pruebas clínicas con pacientes. Se espera también poder inactivar las células dendríticas para combatir el lupus y otras enfermedades autoinmunitarias.