Immunity: Descubren un “reloj” inmune que controla las infecciones y la enfermedad cardiovascular

30/01/2019

Los neutrófilos son la principal línea de defensa del organismo, pero también son capaces de causar daño a las células sanas y al sistema cardiovascular

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) han demostrado la existencia de un “reloj” inmune que coordina los ciclos día/noche con la actividad de un tipo de leucocito denominado neutrófilo. Los neutrófilos son la principal línea de defensa del organismo, pero también son capaces de causar daño a las células sanas y al sistema cardiovascular. **El reloj**

recién descubierto dicta cuándo éstas células deben ser activadas y cuándo eliminadas de la circulación sanguínea. Más exactamente, se ha identificado "una serie de moléculas en el núcleo y la membrana de los neutrófilos que responden a patrones diurnos de luz y oscuridad –es decir, circadianos- y regulan su migración y ubicación dentro del organismo", indica José María Adrover, primer autor del trabajo realizado por el grupo del CNIC de Andrés Hidalgo y que se publica en la prestigiosa revista *Immunity.*

Contrariamente a lo que se predica normalmente, el mundo no está dominado por los humanos sino por miles de billones de seres microscópicos (bacterias, hongos y virus) que están en todas partes, que son esenciales para la vida en el planeta y con los que necesariamente debemos convivir. Dicha convivencia se 'rompe' cuando algunos de estos seres diminutos se introducen en nuestra sangre y órganos y se convierten en patógenos que causan enfermedad y muerte.

El sistema inmune, y particularmente el neutrófilo, permite que esta convivencia sea pacífica al eliminar eficientemente los microorganismos que nos infectan. Sin embargo, esto genera un problema porque a menudo la respuesta inmune es desproporcionada y daña a los tejidos sanos. Esto, explica Andrés Hidalgo, "es lo que ocurre, por ejemplo, durante el infarto de miocardio, el ictus o el daño pulmonar agudo. El dil**ema biológico es cómo controlar al sistema inmune para que proteja frente las infecciones, pero no cause daños colaterales al organismo**". Y precisamente una respuesta a este problema biológico es lo que presenta el grupo de Hidalgo en el estudio que se publica en *Immunity*, y que puede tener importantes repercusiones en la salud.

Los autores han utilizado técnicas genéticas en ratones combinadas con imagen microscópica de alta resolución en animales vivos para seguir el comportamiento de estos leucocitos en distintos momentos del día. Además, en modelos animales de infarto, ictus e infecciones han demostrado que la manipulación de este reloj altera de manera dramática la respuesta inmune. "Los animales en los que manipulamos este reloj genéticamente de cierta manera se vuelven muy resistentes a infecciones, pero extremadamente sensibles a un infarto", señala Alejandra Aroca, una de las autoras del estudio. Finalmente, los autores también muestran que un reloj inmune similar puede existir en humanos.

Daños cardiovasculares

Esta observación no es trivial porque la mayoría de las muertes en países desarrollados ocurre por este tipo de daños cardiovasculares. Es más, la gran mayoría de estos eventos clínicos ocurren a primera hora de la mañana; es decir siguen un patrón circadiano. Puesto que los patrones circadianos en enfermedad cardiovascular, infecciones e inmunidad coincidían, el grupo estudió si había una relación causa-efecto entre ellos. "Observamos que, si eliminábamos el reloj en los neutrófilos de los ratones, entonces los patrones circadianos en la infección e infarto desaparecían", indica Adrover, "es decir, durante el día los neutrófilos causan más daño en caso de infarto, pero son más eficientes eliminando patógenos que invadan los tejidos. Si ahora somos capaces de controlar este reloj podemos aprovechar este fenómeno en favor de los pacientes".

Las implicaciones de este estudio pueden ser múltiples y de un alto valor clínico debido a la alta prevalencia de infecciones y enfermedades cardiovasculares en el mundo. "Por ejemplo -indica Hidalgo-, estamos buscando vías de manipular este reloj con fármacos para inducir un tipo de inmunidad diurna o nocturna, según interese en cada paciente". Por lo tanto, concluyen, esta aproximación terapéutica, podría ser válida para aquellas personas con riesgo de eventos cardiovasculares y también pacientes inmunocomprometidos susceptibles a infecciones.

Adrover, J. M., del Fresno, C., Crainiciuc, G., Cuartero, M. I., Casanova-Acebes, M., Weiss, L. A., . . . Hidalgo, A. A Neutrophil Timer Coordinates Immune Defense and Vascular Protection. Immunity. doi:10.1016/j.immuni.2019.01.002

URL de

origen:https://www.cnic.es/es/noticias/immunity-descubren-un-reloj-inmune-que-controla-infecciones-enfermedad-cardiovascular