



Alfa-fetoproteína e inmunidad



JORGE LABORDA

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Castilla-la Mancha

Uno de los hechos más fascinantes en Biología es la presencia de genes y proteínas que funcionan solo durante la vida fetal y que, tras el nacimiento, son reemplazados por versiones “adultas” de esos mismos genes. Un ejemplo paradigmático de este fenómeno lo tenemos en los genes de la hemoglobina, como sabemos la proteína de los glóbulos rojos que transporta el oxígeno a los órganos. La hemoglobina fetal, la que emplea el feto para oxigenar sus órganos, no es igual que la hemoglobina adulta: para su fabricación necesita de un gen que solo funciona durante la vida en el útero materno. La característica más importante de este tipo de hemoglobina es que posee una fuerza de captación del oxígeno mayor que la hemoglobina adulta. La mayor fuerza con la que la hemoglobina fetal se une al oxígeno permite al feto “robar” a la hemoglobina materna parte del oxígeno que esta lleva unido. Podemos decir que la hemoglobina fetal “tira” del oxígeno con más fuerza que la hemoglobina adulta y esto le permite quitárselo a esta última para oxigenarse así en la placenta y transportar el oxígeno a todo el organismo del feto en crecimiento.

Si la función ejercida por la hemoglobina fetal ha sido suficientemente esclarecida, esto no sucede con todas las proteínas fetales que son sustituidas tras el nacimiento por sus correspondientes versiones adultas. Una de las proteínas fetales más estudiadas, pero de la que, sin embargo, aún no se conocen todos los secretos, es la llamada alfa-fetoproteína, y de ella quiero hablar hoy. La principal razón que explica mi interés por esta proteína es que realicé mi tesis doctoral sobre ella, allá por la década de los 80 del siglo pasado. ¡Cielos! ¡Qué mal suenan esas palabras cuando las escucho en voz alta!

En aquellos lejanos, pero más felices, años de mi carrera, cuando todavía no sabía lo que me esperaba y trabajaba con un entusiasmo impropio de un ser racional, dediqué grandes esfuerzos en el Instituto de Investigaciones Científicas sobre el Cáncer –localizado en la comuna de Villejuif, en las afueras de París–, a intentar comprender cuál era la función de esta proteína durante el embarazo. La idea que manejábamos era que la alfa-fetoproteína, una proteína de la sangre producida principalmente por el hígado del feto, era el principal transportador al cerebro en desarrollo de los ácidos grasos poliinsaturados, en particular de los ácidos grasos omega-tres. Si descartamos el agua, el cerebro contiene un 60% de grasa, un gran porcentaje de la cual es poliinsaturada, lo que resulta fundamental para mantener la fluidez de las membranas neuronales que transmiten el impulso nervioso. El transporte eficaz de los ácidos grasos omega-tres al órgano que más los necesita para desarrollarse debidamente durante la vida fetal no podía ser efectuado con suficiente eficacia por la albúmina. Esta es la versión adulta de la alfa-fetoproteína, y transporta, preferentemente, ácidos grasos saturados, como los presentes en la manteca y en la mantequilla. La situación era, por tanto, al menos sobre el papel, muy similar a la de las hemoglobinas fetal y adulta, y alfa-fetoproteína y la albúmina realizaban cada una su función con máxima eficacia en diferentes momentos de la vida.

La alfa-fetoproteína es también producida en elevadas cantidades por ciertos tumores del hígado, lo que la sitúa en la categoría de las llamadas *proteínas oncofetales*, es decir, proteínas producidas en la vida fetal, que desaparecen tras el nacimiento, pero que pueden volver a producirse en el caso del desarrollo de



ciertos tipos de tumores (de ahí el prefijo *onco*, compartido por la palabra oncología, para referirse a ellas). Los niveles de alfa-fetoproteína en la sangre adulta pueden, por tanto, ser indicativos de la presencia de un tumor del hígado. Además, niveles anormales de alfa-fetoproteína en la sangre materna pueden también indicar un síndrome de Down u otras anomalías que impactan en el desarrollo del sistema nervioso fetal.

Pocos, sin embargo, por aquellos años de finales del pasado siglo, estudiaban otras posibles funciones de la alfa-fetoproteína, relacionadas no tanto con el aporte de nutrientes esenciales al cerebro en desarrollo, sino con la modulación de la respuesta inmunitaria. En efecto, los ácidos grasos poliinsaturados transportados por la alfa-fetoproteína pueden ser precursores de moléculas con potente actividad moduladora de la actividad inmunitaria, como las llamadas prostaglandinas.

Pronto comenzaron a aparecer estudios que indicaban una función de la alfa-fetoproteína como inhibidora de la producción de anticuerpos o de la proliferación de los linfocitos. Recientemente, se ha publicado que la alfa-fetoproteína puede inhibir la actividad de las células denominadas *natural killer* (NK) o asesinas naturales. Estas células son muy importantes en la lucha contra los tumores y contra las infecciones víricas en la vida adulta. La inhibición de las células NK puede efectuarse mediante la acción directa de la alfa-fetoproteína sobre ellas, o mediante su acción sobre las células presentadoras de antígenos, las llamadas células dendríticas, las cuales, en presencia de alfa-fetoproteína, disminuyen la producción de factores estimuladores de las células NK.

Otros estudios sugieren que, además de los efectos anteriores, la alfa-fetoproteína puede potenciar la producción de los llamados linfocitos T reguladores,

La alfa-fetoproteína ejerce una importante función para conseguir que el sistema inmunitario de la madre no ataque y rechace al feto

cuya función está más relacionada con la tolerancia frente a nuestras propias células que con la lucha contra los microorganismos. Esta función puede estar relacionada con una actividad antiinflamatoria de la alfa-fetoproteína.

Los estudios anteriores y otros muy recientes sugieren que la alfa-fetoproteína ejerce una importante función para conseguir que el sistema inmunitario de la madre no ataque y rechace al feto, que, al fin y al cabo, no deja de ser un organismo extraño creciendo en el interior del cuerpo materno. De ser esto confirmado, el propio feto estimularía la tolerancia de la madre al producir elevadas cantidades de alfa-fetoproteína durante su desarrollo. Lo anterior sería también consistente con el hecho de que la producción de alfa-fetoproteína por ciertos tumores podría favorecer que estos escaparan asimismo de la actividad del sistema inmunitario para controlarlos.

Son necesarios estudios adicionales para detallar cuáles son las funciones de la alfa-fetoproteína en tanto que moduladora del sistema inmunitario. Comprender los mecanismos de acción de esta proteína en relación con la diversidad de moléculas que puede llevar unidas podría abrir nuevas vías para el tratamiento de los tumores mediante la potenciación de la inmunoterapia, con tratamientos que bloqueen su actividad inhibitoria, o también nuevas estrategias para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, potenciando, en este caso, la actividad inmunosupresora de esta proteína.

Aunque el pasado de la alfa-fetoproteína es ya remoto, como decía arriba con cierto aire de nostalgia, todavía se abre, sin embargo, un prometedor futuro conducente a comprender la importancia de las diversas funciones de esta fascinante proteína.

Referencia: Paul V. Munson, Juraj Adamik, Lisa H. Butterfield. Immunomodulatory impact of α -fetoprotein. *Cell* 2022; 43, 6: 438-448. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.04.001>

Este artículo está también disponible en el podcast del autor Quilo de Ciencia:

<https://ciencias.com/quilociencia/2022/06/16/alfafetoproteina/>

