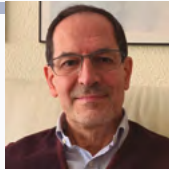


## Nuevos métodos para averiguar el origen y la función de las células inmunitarias



JORGE LABORDA

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

Una de las cuestiones más importantes para comprender el funcionamiento del sistema inmunitario es averiguar el origen de la totalidad de los diferentes tipos de células que lo forman y su destino en el organismo. No es tarea fácil, considerando que el sistema inmunitario contiene decenas de tipos celulares diferentes, que se localizan en diversos compartimentos y tejidos y que desarrollan funciones concretas y, en ocasiones, muy especializadas. ¿Cómo podemos averiguar el origen de cada uno de esos tipos celulares? En este artículo, vamos a describir la base de una de las tecnologías más punteras que se están utilizando para conseguir este objetivo y alguno de los descubrimientos a los que ha conducido.

Como sabemos, las células de un organismo poseen un idéntico genoma, es decir, todas cuentan con los mismos genes. Las diferencias entre unas células y otras se deben al diferente conjunto de genes que cada tipo celular tiene en funcionamiento. El conjunto de genes que va a funcionar en una célula adulta se determina mediante el seguimiento de un programa durante el desarrollo de los organismos. Las células madre embrionarias se comunican entre sí mediante señales moleculares y deciden, literalmente, cómo deben organizarse y situarse en el embrión y qué genes deben poner en marcha los distintos tipos de células hijas que derivarán de ellas, siguiendo el programa del desarrollo.

Para ponerse en marcha, los genes cuentan con unas regiones particulares de "letras", llamadas promotores, a las que se deben unir los llamados factores de transcripción. Estos son proteínas que se unen a las regiones promotoras y permiten la generación de ARN mensajero que, generalmente, será utilizado a continuación para fabricar una u otra proteína. Son estas, las proteínas, las que generan las maquinarias moleculares necesarias para que las células se localicen en el lugar adecuado

del organismo y realicen una función concreta. Así, durante el desarrollo, las células se van multiplicando, y a medida que lo hacen van también haciéndose diferentes y conformando los distintos órganos del animal adulto. Sin embargo, en el caso del sistema inmunitario, el programa de diferenciación celular no finaliza en el organismo adulto. En este caso, las células madre de la médula ósea generan continuamente sus diferentes tipos de células y las otras células de la sangre.

Puesto que cada tipo de célula inmunitaria posee un conjunto diferente de genes funcionando, con sus promotores correspondientes, ha sido posible identificar algunos cuyo funcionamiento se produce exclusivamente en un tipo celular concreto o incluso en un momento concreto del desarrollo de uno u otro tipo celular. Manipulando de manera ingeniosa la región promotora de uno de estos genes, podemos dejar marcada a la célula y a sus descendientes de una forma que facilita su visualización y seguimiento.

### *Mapeando el destino*

Esto es lo que se consigue con la técnica del mapeo del destino celular, que, como su nombre indica, persigue localizar en el organismo, como si sobre un mapa se tratara, a las células derivadas de un determinado ancestro. Veamos cómo se consigue.

Una vez identificado el promotor de un gen que funciona exclusivamente en la célula original y en sus descendientes, este promotor es utilizado para fabricar un sistema genético sintético. El sistema es a continuación introducido en el genoma de un ratón de laboratorio, que va a utilizarse como organismo modelo para estudiar el destino de las células.

El sistema funciona de manera que va a dirigir la generación de una proteína llamada Cre. Esta es un enzima



capaz de cortar el ADN entre dos secuencias idénticas de 38 “letras”, llamadas loxp, que también forman parte de este sistema. Una vez cortado el ADN, el corte es reparado por las células y el ADN es unido de nuevo, pero en este proceso de reparación la zona de ADN situada entre las dos secuencias loxp es eliminada. En resumen, por tanto, el sistema genético genera una “tijera” de ADN que solo lo corta entre dos puntos concretos, las secuencias loxp. Además, solo lo corta cuando la tijera es producida. La tijera es el enzima Cre, que únicamente puede ser fabricada cuando el promotor del gen elegido comienza a funcionar en la célula ancestral de la que derivarán las células inmunitarias de un tipo particular.

Las propiedades de este sistema de recombinación, es decir, de corte y unión del ADN, permiten utilizarlo de manera muy ingeniosa para marcar a las células, que no es otra cosa que identificarlas con una marca. Para ello, el ADN que se coloca delante y detrás de las dos secuencias loxp, las que van a ser cortadas por el enzima Cre, es un ADN de frenado, es decir, un ADN que mantiene detenido el funcionamiento de otro gen que también se introduce en el genoma del ratón. Este gen genera una proteína fluorescente que va a conferir un color particular a las células cuando el gen que la produce se ponga a funcionar.

Inicialmente, el sistema genético que va a producir el enzima Cre no funciona en las células madre porque el promotor aún no se ha puesto en funcionamiento al inicio del desarrollo. Cuando las células madre comienzan a convertirse en el tipo particular de células hijas que ponen en marcha el promotor elegido, el enzima Cre comienza a producirse. Esta actúa ahora sobre las secuencias loxp y corta la región entre ellas, eliminado de este modo la zona de ADN que impedía el funcionamiento del gen de la proteína fluorescente. Este gen se pone así en funcionamiento y produce la proteína fluorescente, lo que permite que las células se colorean cuando son iluminadas con cierto tipo de luz. En resumen, el sistema permite colorear solo a las células en las que el promotor del gen elegido se ha puesto a funcionar, y que, por tanto, son de un tipo concreto. De este modo, se pueden usar diversas técnicas de imagen, de microscopía etc., para estudiar dónde se encuentran las células coloreadas en el organismo del animal y qué hacen allí.

## Descubrimientos útiles

Esta tecnología, y evoluciones más sofisticadas de ella, se ha utilizado para generar ratones de laboratorio en los que se han marcado diferentes tipos de células del sistema inmunitario. El marcaje ha permitido realizar interesantes descubrimientos que hubieran sido imposibles sin el empleo de esta técnica de mapeo del destino celular. Entre ellos, podemos mencionar que los macrófagos del corazón se renuevan continuamente de manera autónoma, mientras que los macrófagos del riñón se han generado durante el desarrollo embrionario y proceden del saco vitelino.

La tecnología todavía no se ha empleado para estudiar tal vez a las células aún más misteriosas del sistema inmunitario: los eosinófilos y los basófilos. No obstante, se han identificado promotores específicos en los ancestros de esas células. Estos promotores serán en el futuro inmediato utilizados para desarrollar ratones transgénicos que permitirán marcar esos tipos de células y avanzar de manera importante en el estudio de su distribución y de su función. El conocimiento que se adquiera puede ser importante para el tratamiento o la prevención de las alergias, en las que estas células están muy involucradas.

La tecnología del mapeo del destino celular también se ha utilizado para estudiar a los linfocitos T desde el momento en que se generan en el timo y también cuando se activan para luchar contra una infección. La técnica ha permitido identificar una nueva clase de células T CD8 implicada en la lucha contra la bacteria *Listeria* y contra el cáncer. También ha permitido estudiar la función de las células T reguladoras en la prevención del rechazo a trasplantes de corazón.

El futuro empleo de esta tecnología y de sus derivados promete no solo averiguar nuevas y tal vez insospechadas propiedades o funciones de las células del sistema inmunitario, e incluso identificar nuevos tipos celulares, sino adquirir conocimientos fundamentales que pueden ser de gran importancia para el desarrollo de, por ejemplo, novedosas estrategias de inmunoterapia contra el cáncer, o mejores vacunas.

**Referencia:** Scarlett E. Lee, Brian D. Rudd, Norah L. Smith. Fate-mapping mice: new tools and technology for immune discovery. January 27, 2022 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.01.004>

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

[https://ciencias.com/quilociencia/2022/03/11/metodos\\_cel/](https://ciencias.com/quilociencia/2022/03/11/metodos_cel/)

