



OTRI

Universidad Complutense de Madrid

OFICINA DE TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

Unidad de Información Científica y Divulgación de la Investigación

“Hay linfocitos que pueden ser una diana terapéutica para tratar la malaria cerebral”



Estudiar el impacto de un tipo poco conocido de linfocitos en la malaria y en enfermedades autoinmunitarias como psoriasis, colitis o esclerosis múltiple es el objeto de una investigación dirigida por la Universidad Complutense de Madrid y cuyos resultados se han publicado en la revista *Nature Immunology*. Edgar Fernández Malavé, miembro del Grupo de Inmunobiología Linfocitaria de la facultad de Medicina de la UCM y colíder del estudio, explica la función de estas células y la línea de trabajo que han seguido estos años.



El grupo de la UCM que ha participado en el estudio, de izquierda a derecha: José R. Regueiro, Miguel Muñoz Ruiz y Edgar Fernández Malavé. / E.F.M.

MARÍA MILÁN. | ¿Qué papel tienen los linfocitos en el cuerpo humano?

Los linfocitos son un tipo de leucocito o glóbulo blanco, y están implicados en las respuestas inmunitarias que nos protegen de los agentes infecciosos. Circulan por el cuerpo, a través de la sangre y la linfa –fluido que recorre los vasos linfáticos–, patrullando los tejidos para identificar y eliminar a los agentes infecciosos agresores que consiguen entrar en el organismo.

En su investigación estudia los linfocitos T y los receptores de antígeno (TCR). ¿Cuál es la relación entre ellos?

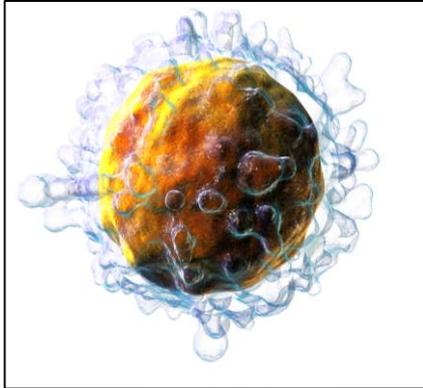


OTRI

Universidad Complutense de Madrid

OFICINA DE TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

Unidad de Información Científica y Divulgación de la Investigación



Animación de linfocito T. / BruceBlaus.

Existen dos tipos de linfocitos: los B que producen anticuerpos y los T, cuyas funciones son la destrucción de células infectadas o la producción de sustancias –llamadas citocinas– que activan a otras células del sistema inmunitario aunque, en ciertas circunstancias, también pueden generar respuestas inflamatorias causantes de enfermedad. Ambos se caracterizan por expresar sensores en la superficie celular que les permiten “sentir” la presencia de los patógenos y responder de forma efectiva. Estos sensores tienen la capacidad de unirse a una vasta variedad de moléculas de los agentes infecciosos llamadas, de forma genérica antígenos, por lo que se les conoce

como receptores de antígeno. Al receptor de antígeno de los linfocitos T se le denomina TCR (del inglés *T cell receptor*).

¿Por qué es importante el receptor de antígeno en los linfocitos T?

El TCR es crítico en dos momentos de la vida de los linfocitos T: primero, para su maduración en el timo –órgano del sistema inmunitario–, y posteriormente para su activación y función tras el reconocimiento de los patógenos. Existen dos tipos de TCR: el $TCR\alpha\beta$ y el $TCR\gamma\delta$, que definen a los dos grandes linajes de linfocitos T del mismo nombre. Se conoce con bastante detalle cómo el $TCR\alpha\beta$ desencadena la maduración y activación de los linfocitos $T\alpha\beta$. En el caso de los linfocitos $T\gamma\delta$, es poco lo que sabemos sobre el papel del $TCR\gamma\delta$ en estos eventos.

¿Qué resultado destacaría del artículo que acaban de publicar?

La conclusión fundamental del trabajo, que se basó en un modelo novedoso de ratones modificados genéticamente, es que la diferenciación en el timo de los linfocitos $T\gamma\delta$ productores de las citocinas proinflamatorias $IFN-\gamma$ (llamados $T\gamma\delta1$) o $IL-17$ (o $T\gamma\delta17$) depende de la expresión y la intensidad de la señalización intracelular del $TCR\gamma\delta$, lo que ha contribuido a resolver una polémica de los últimos años. A primera vista, existen dos contextos clínicos donde nuestros hallazgos podrían ser aplicables: en los procesos inflamatorios asociados a infecciones, y en las enfermedades autoinmunitarias que cursan con inflamación.

En su artículo destaca que los resultados pueden servir para tratar la malaria. ¿De qué manera?

La activación de los linfocitos T productores de $IFN-\gamma$ es crítica para el control de la infección por patógenos intracelulares, como el parásito *Plasmodium* causante de la malaria. Sin embargo, en ocasiones, esta respuesta inmunitaria puede generar enfermedad, como es el caso de la malaria cerebral, una complicación neurológica de la malaria severa que puede ser letal. De ahí la importancia de identificar qué



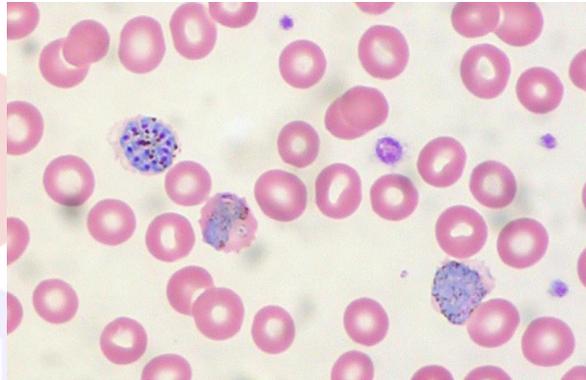
OTRI

Universidad Complutense de Madrid

OFICINA DE TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

Unidad de Información Científica y Divulgación de la Investigación

células son protectoras y cuáles son patogénicas. Los ratones modificados genéticamente que hemos generado para el estudio –que tienen linfocitos $T\alpha\beta$ productores de $IFN-\gamma$ pero carecen selectivamente del subtipo de linfocitos $T\gamma\delta$ que produce esta citocina– sobreviven a la malaria cerebral experimental, lo que demuestra que estos linfocitos son los responsables directos de las consecuencias letales de la infección. Los resultados son muy relevantes para la malaria humana, cuya evolución clínica se asocia con la abundancia o disfunción de los linfocitos $T\gamma\delta1$, e identifican a este subtipo como potencial diana terapéutica para prevenir o tratar la malaria cerebral, sobre todo, en niños afectados de forma severa que son más susceptibles de desarrollarla.



Muestra de malaria en sangre. / [Ed Uthman](#).

Además de enfermedades infecciosas como la malaria, ¿en qué otras patologías inflamatorias tienen aplicación estos resultados?

Los linfocitos $T\gamma\delta$ productores de $IFN-\gamma$ o $IL-17$ parecen contribuir de forma diferencial en la aparición y severidad de varias enfermedades autoinmunitarias que cursan con inflamación, como la psoriasis, la colitis y la esclerosis múltiple. También en este contexto nuestro modelo animal puede ser útil para la identificación de los subtipos patogénicos, y para el diseño y prueba de abordajes terapéuticos novedosos. Además, puede ser relevante para estudiar la inflamación en isquemia cerebral, e incluso para la terapia del cáncer.

Además de la UCM, en el estudio ha participado el Instituto de Medicina Molecular de la Universidad de Lisboa.

Efectivamente. Durante años, tanto el profesor José R. Regueiro como yo hemos estado interesados en el estudio de las deficiencias de linfocitos T en humanos y modelos de ratones, respectivamente. Desde 2007, hemos unido nuestra experiencia en el [Grupo de Inmunobiología Linfocitaria](#) de la facultad de Medicina de la UCM. La creación del modelo animal y su análisis inicial se realizó en Madrid. A raíz de los hallazgos se estableció una colaboración con el grupo de Bruno Silva-Santos del [Instituto de Medicina Molecular de la Universidad de Lisboa](#). La ejecución experimental, tanto en Madrid como en Lisboa, estuvo mayoritariamente a cargo de Miguel Muñoz Ruiz, becario predoctoral financiado por la UCM y primer firmante del trabajo que publicamos en *Nature Immunology*.



Referencia bibliográfica: Miguel Muñoz-Ruiz, Julie C Ribot, Ana R Grosso, Natacha Gonçalves-Sousa, Ana Pamplona, Daniel J Pennington, José R Regueiro, Edgar Fernández-Malavé y Bruno Silva-Santos. "TCR signal strength controls thymic differentiation of discrete proinflammatory $\gamma\delta$ T cell subsets", *Nature Immunology*, 4 de abril de 2016. [DOI: 10.1038/ni.3424](https://doi.org/10.1038/ni.3424).