

El lenguaje de signos de los glóbulos rojos

En busca de tratamientos antivirales ecosostenibles para la acuicultura



La investigadora del IDiBE UMH María del Mar Ortega-Villaizán junto a los miembros de su laboratorio.

Ángeles Gallar

Un proyecto europeo de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche avanza en el tratamiento de las infecciones virales que afectan al sector acuicultor. La clave de estas investigaciones se halla en cómo los glóbulos rojos dan la voz de alarma y comunican la necesidad de combatir los agentes patógenos. La investigadora del Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDiBE) de la UMH María del Mar Ortega-Villaizán ha encontrado mecanismos y proteínas que los glóbulos rojos usan para alertar y combatir el ataque del enemigo. Sus hallazgos servirán para reforzar el sistema inmunitario de los peces de piscifactoría de forma sostenible y así garantizar el consumo mundial de pescado.

En 1953, Robert A. Nelson describió un nuevo papel de los glóbulos rojos de mamíferos como parte del sistema inmunológico, más allá del transporte de oxígeno a los tejidos. Este fue el punto de partida del proyecto europeo BloodCellsCrosstalk de la investigadora de la UMH María del Mar Ortega-Villaizán: estudiar los mecanismos de comunicación entre los glóbulos rojos de los peces y su sistema inmune para frenar las enfermedades infecciosas que causan grandes pérdidas económicas en el sector acuicultor. Más adelante, se ha confirmado que los glóbulos rojos participan en el reconocimiento de patógenos, en su unión y en la producción de citoquinas, las proteínas responsables de la comunicación intercelular.

No es que los glóbulos rojos de peces y humanos sean idénticos. Los glóbulos rojos o eritrocitos son las células más numerosas de la sangre, de ahí su color. Pero, mientras que los eritrocitos de los mamíferos pierden su núcleo al alcanzar la madurez, los anfibios, reptiles y aves lo mantienen. La diferencia entre tener núcleo y no tenerlo, si eres un glóbulo rojo, es que puedes lanzar señales en forma de proteínas al exterior, en función de los estímulos que recibas. En el caso de los peces, sus glóbulos rojos tienen núcleo y son más grandes que los de los humanos.

Los peces son el grupo de vertebrados filogenéticamente más antiguo con un sistema inmune parecido al de los mamíferos. Sin embargo, todavía se desconocen muchos de los mecanismos de su respuesta a las enfermedades infecciosas. La sangre de los peces contiene muchas de las células que también se encuentran en la de los mamíferos: por ejemplo leucocitos o glóbulos blancos, que combaten las infecciones; así como trombocitos, para restaurar los tejidos ante una herida.

Una parte importante en la comunicación entre las células de la sangre de los peces son las citoquinas, las moléculas que se encargan de alertar al sistema inmune durante una infección.

Según explica Ortega-Villaizán, “los eritrocitos de los peces regulan la producción de citoquinas después de enfrentarse al patógeno, pero no es una respuesta muy elevada a nivel de una única célula, ya que si todos los eritrocitos de la sangre produjeran una respuesta exacerbada cuando hay una infección, el organismo entraría en choque séptico”. “No obstante, los eritrocitos actúan como altavoces que anuncian: ¡Hay un problema!”, continúa.

A la luz de estas evidencias, el proyecto BloodCellsCrosstalk de la UMH se planteó: ¿podrían los eritrocitos nucleados de los peces ser los mediadores clave de las respuestas antivirales? Para responder a esta pregunta, el proyecto se centra en la comunicación cruzada (en inglés crosstalk) entre los glóbulos rojos y blancos en el escenario de las infecciones virales y la profilaxis de los peces. En el laboratorio de Ortega-Villaizán trabajan con la trucha arcoíris (*Oncorhynchus mykiss*, una especie común en acuicultura), con el virus de la septicemia hemorrágica vírica (VHSV) y con el virus de la necrosis pancreática infecciosa (IPNV). Estas enfermedades causan grandes pérdidas económicas en el sector.

Cuando el pez se infecta puede hacer una reacción inflamatoria como en los humanos. Entonces, entra en acción el sistema inmunitario. La profesora de la UMH explica que la idea es fortalecer los mecanismos internos de la trucha arcoíris para prevenir el avance de la infección. Uno de sus descubrimientos destacados tiene que ver, precisamente, con el papel que desempeñan los glóbulos rojos en el sistema inmune de los peces. “Observamos que, cuando los virus VHSV o IPNV entran

en los eritrocitos de la trucha no conseguían desarrollar la infección”, explica Ortega-Villaizán. Algo dentro de los glóbulos rojos estaba impidiendo que el virus se replicase. “Descubrimos que ciertas proteínas del eritrocito se activaban y disminuían la replicación del virus”, relata la profesora.

El proyecto de Ortega-Villaizán también ha estudiado el papel de los eritrocitos ante la vacunación de ADN. El objetivo general de cualquier vacuna es exponer al sistema inmune a las partes más relevantes de un patógeno, llamadas antígenos, de forma segura. El antígeno es lo que entrena al sistema inmune para localizar la infección, de manera que esté mejor preparado para combatir dicha enfermedad en el futuro. Las vacunas convencionales contienen una versión debilitada o inerte del virus, pero las vacunas de ADN son distintas. En cierto sentido, este tipo de vacuna reprograma a las células para que fabriquen su propio antígeno. En el laboratorio de Ortega-Villaizán han analizado la respuesta de los glóbulos rojos de la trucha arcoíris a una vacunación con la glicoproteína G del virus VHSV. Según sus resultados, los glóbulos rojos de organismos vacunados demostraron generar una potente respuesta inmune antiviral.

No solo tienen un gran papel en la eliminación del virus, sino que también pueden transportar su glicoproteína G, esa parte importante que el sistema inmune debe recordar, el antígeno codificado por la vacuna de ADN.

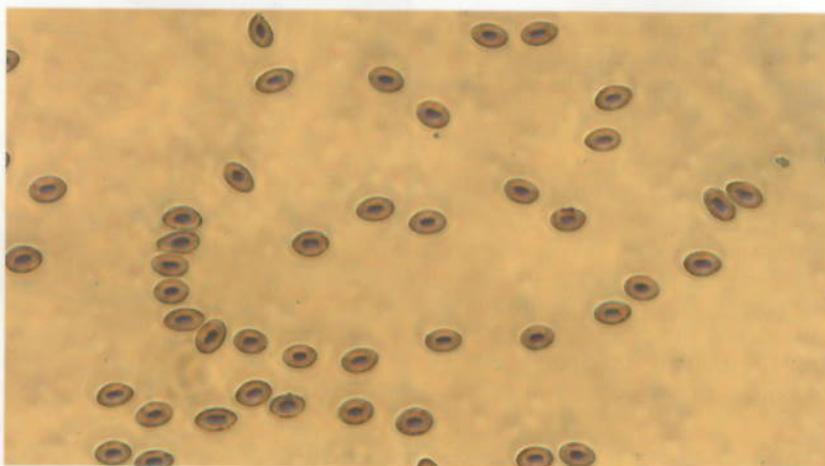
Las conclusiones del proyecto indican que, ante la infección, los glóbulos rojos de las truchas producen citoquinas y moléculas antivirales. La investigadora de la UMH ha identificado qué proteínas antivirales podrían utilizarse como tratamiento para reforzar el sistema inmunitario de los peces como alternativa a otras medicaciones, ya que su destino final es el consumo humano.

La aplicación industrial de estos resultados será necesaria para garantizar el

consumo de pescado en un contexto de cambio climático y crecimiento de la población. La captura de peces para el consumo ha alcanzado su máxima capacidad, por lo que el 47% del pescado que se consume en el mundo ya proviene de la acuicultura. Pero, a pesar del crecimiento que ha experimentado el sector en los últimos años, se estima que las piscifactorías sufren pérdidas de la mitad de sus especímenes cada año debido a enfermedades. Porque, si bien existen tratamientos antivirales preventivos como algunas vacunas, todavía no se dispone de tratamientos que puedan controlar la infección una vez se ha producido. La solución que propone el laboratorio de Ortega-Villaizán (IDiBE- UMH) es no introducir nada exógeno al pez sino favorecer que su organismo fabrique más proteínas antivirales frente al ataque de una infección.

Tal y como apunta la profesora Ortega-Villaizán, este sería un tratamiento ecosostenible, una solución efectiva y acorde a un uso responsable de los recursos naturales, que utiliza los mecanismos de comunicación de las células para después ayudarles a protegerse en su propio y complejo lenguaje ■

El proyecto BloodCellsCrosstalk se inició en abril de 2015 y finaliza en octubre de 2020. Ha sido financiado con 1.823.250€ del European Research Council (Consejo Europeo de Investigación) con fondos destinados a laboratorios de excelencia que están consolidando su labor investigadora.



Eritrocitos nucleados de trucha arcoíris. Fotografía: María del Mar Ortega-Villaizán

Las citoquinas se encargan de alertar al sistema inmune durante una infección