

## MASTOCITOS: MUCHO MÁS QUE SIMPLES CÉLULAS CEBADAS

Esther Melgarejo Páez\* e Ignacio Fajardo#

Doctoranda (\*) y Profesor Ayudante (#) del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga

Tal vez nos suene que los mastocitos intervienen en las alergias que muchos de nosotros sufrimos y que son tan molestas, ya que estas células producen y liberan gran cantidad de histamina. Sin embargo, los mastocitos son mucho más que eso y parecen intervenir en muchos más procesos y ser más importantes de lo que se creía en un principio: defensa frente a bacterias y parásitos, diversas enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el asma, las enfermedades inflamatorias intestinales, etc., así como otras enfermedades, entre las que se encuentran la hipercolesterolemia y las enfermedades neoplásicas.

Fue Paul Ehrlich quien, en 1877, describió los mastocitos por primera vez, llamándolos «células cebadas» al observar la gran cantidad de gránulos que llenaban el citoplasma. También los nombró, de forma más descriptiva, «células granulares del tejido conectivo». Así, lo que más llama la atención de los mastocitos son sus gránulos. Estos gránulos contienen gran cantidad de histamina, una amina biógena derivada de la histidina, que juega un papel importante en diversas situaciones normales y patógenas como la contracción del músculo liso, la secreción ácida del estómago, el crecimiento celular, la neurotransmisión y la inflamación. Pero además, los gránulos contienen otras sustancias, entre las que destacan diversas proteasas, principalmente dos tipos de proteasas características de los mastocitos, triptasas y quimasas, que son serínproteasas que se almacenan de forma activa en los gránulos. Entre sus efectos, la triptasa incrementa la permeabilidad vascular (Imamura y cols. 1996 *Lab Invest*, 74, 861-70) y degrada las proteínas de la matriz extracelular (Lohi y cols. 1992, *J Cell Biochem*, 50, 337-49), permitiendo la migración de las células a través de los tejidos. Entre las funciones de las quimasas se encuentra la de atraer linfocitos neutrófilos y eosinófilos (He y Walls, 1998, *Br J Pharmacol*, 125, 1491-500), la reorganización de la matriz extracelular por la degradación de la fibronectina (Tchougounova y cols., 2001 *FASEB J*, 15, 2763-5) y la activación de otras proteasas de la matriz (Tchougounova y cols., 2005 *J Biol Chem*, 280, 9291-6), como son las metaloproteasas, de las cuales habló una compañera de laboratorio en un artículo del mes de febrero (Martínez-Poveda 2006, *Encuentros en la Biología*, 108).

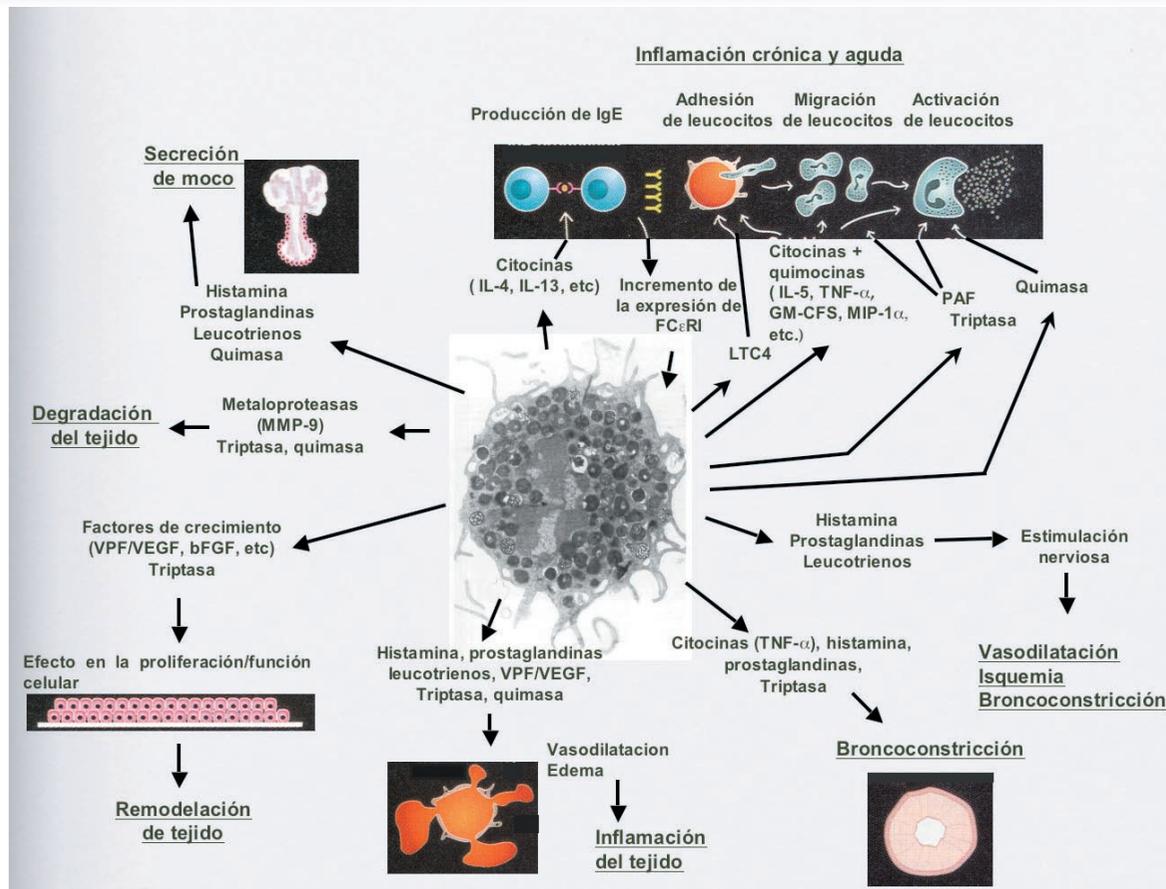
Los mastocitos representan, en un mismo organismo, una población muy heterogénea. Esto se debe a que estas células, originadas en la médula ósea a partir de células pluripotentes, se diferencian totalmente cuando han alcanzado el tejido que va a ser su destino final. Allí, los factores de crecimiento secretados por el propio

tejido hacen que el mastocito termine su maduración. De esta forma, las características definitivas de los mastocitos van a variar en función del tejido en el que hayan completado su maduración. Entre las diversas formas de clasificar los mastocitos en humanos, una de ellas está en función del contenido de sus gránulos (Galli, 1990, *Lab Invest*, 62, 5-33). Así, por ejemplo, las células designadas como MC<sub>TC</sub> contienen gran cantidad de triptasa, quimasa, carboxipeptidasa y otras proteasas como la catepsina G. Por otro lado, se denominan células MC<sub>T</sub> a las que contienen sólo triptasa y no quimasa. Con técnicas inmunohistoquímicas se han distinguido ambos tipos celulares en las mismas secciones de tejido, aunque las células MC<sub>T</sub> se encuentran predominantemente en los alvéolos y en la mucosa del intestino delgado, mientras las MC<sub>TC</sub> se localizan principalmente en la piel y en la submucosa del intestino delgado. Además, ambos subgrupos también presentan otras diferencias como, por ejemplo, la estructura de sus gránulos.

Otra característica de los mastocitos es que presentan en su superficie gran cantidad de moléculas de adhesión, receptores de la respuesta inmune y otros tipos de receptores que les confieren la capacidad de reaccionar frente a múltiples estímulos específicos e inespecíficos. La activación específica se produce al unirse un antígeno específico a las fracciones variables de la inmunoglobulina E, la cual está a su vez unida a través de sus fracciones constantes a un receptor de membrana denominado Fc RI. La activación inespecífica puede deberse al reconocimiento, por parte del mastocito, de componentes bacterianos, neuropéptidos o ionóforos de calcio, entre otros. Como respuesta a estos estímulos, los mastocitos pueden producir dos tipos de respuesta, la llamada respuesta inmediata y la respuesta en fase tardía. La respuesta inmediata consiste en liberar, mediante secreción y en pocos minutos, las sustancias almacenadas en los gránulos.

La respuesta en fase tardía implica la síntesis *de novo*, a 2-4 horas del estímulo inicial, de mediadores como por ejemplo los leucotrienos y las prostaglandinas, que forman parte de la familia de los eicosanoides. Estos mediadores participan en la respuesta inflamatoria e inician otras respuestas biológicas. Un tipo de eicosanoide, producido en esta respuesta en fase tardía, es la prostaglandina D<sub>2</sub> que juega un papel importante en las respuestas asmáticas. Además de eicosanoides, también se producen muchas citocinas como IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- $\alpha$ , etc., que regulan muchas funciones de las células inflamatorias.

El siguiente esquema resume los principales



mediadores liberados por los mastocitos, así como los efectos mejor conocidos.

La localización de los mastocitos también dice mucho acerca de la función que van a realizar. Por ejemplo, aquellos localizados en el tubo digestivo, la piel y las terminaciones nerviosas, podrían constituir una primera línea de defensa para el organismo contra ciertos parásitos y bacterias. De hecho, se ha demostrado, utilizando ratones deficientes en mastocitos, que éstos son necesarios para la defensa contra parásitos como *Trichinella spiralis* (Ha y cols., 1983, *Infect Immun*, 41, 445-7), *Nippostrongylus brasiliensis* (Crowle y cols., 1981, *Infect Immun*, 33, 54-8) o *Strongyloides venezuelensis* (Khan y cols., 1993, *Int J Parasitol*, 23, 551-5). También se ha demostrado su importancia en las infecciones bacterianas, ya que los mastocitos tienen capacidad de fagocitar bacterias y, además, algunos mediadores liberados por los mastocitos contribuyen a atraer neutrófilos. Pero, además del papel desempeñado en la defensa del organismo, el mastocito interviene en la reorganización de tejidos, por ejemplo, en la curación de heridas. La histamina liberada por los mastocitos incrementa la migración y la proliferación de los fibroblastos, a la vez que puede iniciar o modular por sí misma la angiogénesis—la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes, necesario en todo proceso de remodelación de tejidos—.

Pero ya habíamos comentado que los mastocitos son causa también de enfermedades cuando su función se ve alterada. De hecho, algunos «eruditos del mastocito» se han atrevido a afirmar que no existe enfermedad

completamente libre de la participación del mastocito. Dentro de estas enfermedades, citaremos algunas en las que el papel clave del mastocito está ampliamente documentado. Por ejemplo, existe un conjunto de patologías llamadas mastocitosis, caracterizadas por un incremento anormal en el número de los mastocitos, en las que se producen alteraciones con frecuencia en la piel, pero que pueden localizarse en otras zonas del organismo como el sistema digestivo, los huesos y el tejido conectivo (Valent y cols., 2001, *Leuk Res*, 25, 603-25). Los mastocitos también parecen jugar un papel muy importante en los procesos inflamatorios y en la desmielinización observada en los pacientes que sufren esclerosis múltiple (Zappulla y cols., 2002, *J Neuroimmunol*, 131, 5-20). Otras enfermedades relacionadas con los mastocitos son el asma y las alergias, cuando, localizándose en las zonas de contacto entre el medio externo y el medio interno del organismo, se activan por antígenos no inmunitarios presentes en el ambiente. Una vez liberados los componentes de los gránulos de los mastocitos, éstos contribuyen a incrementar la permeabilidad vascular y a atraer leucocitos, que forman parte de la respuesta inmune, tanto innata como adquirida. Los mastocitos también contribuyen a la artritis reumatoide (Malfait y cols., 1999, *J Immunol*, 162, 6278-83), caracterizada por la invasión de leucocitos y activación de las células que forman la membrana sinovial, seguida por una destrucción del cartílago y del hueso. La función angiogénica de los mastocitos, anteriormente comentada parece tener gran importancia en diferentes formas de cáncer, en las que

el crecimiento del tumor depende de su vascularización (Norrby, 2002, *APMIS*, 110, 355-71).

Con esta breve exposición, esperamos haber ampliado un poco la visión del lector en cuanto al mastocito, un

tipo celular poco considerado por la comunidad científica durante gran parte del siglo XX que, como hemos visto, posee una singular importancia en muchos procesos normales y patógenos, y no sólo en las alergias.

---

## VIRUS RNA: VIEJOS PATÓGENOS PARA NUEVAS ENFERMEDADES

---

Ester Lázaro

*Investigadora del Centro de Astrobiología (INTA-CSIC), Madrid*

---

Recientemente, nos hemos visto sorprendidos con las noticias sobre la aparición de nuevas enfermedades, en muchos casos causadas por virus desconocidos. Entre los ejemplos más llamativos tenemos el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) del que se comenzó a tener noticia en el año 1981 y cuyo agente causante resultó ser un virus con RNA como material genético: el virus de la inmunodeficiencia humana o VIH. Resulta sorprendente que, a pesar de los innegables avances científicos de las últimas décadas, no se haya conseguido ni una vacuna ni un tratamiento efectivo para erradicar esta enfermedad. Más recientemente, a finales del año 2002, surgió el síndrome respiratorio agudo y grave (SARS), también causado por un virus RNA, esta vez de la familia de los coronavirus. Casi al mismo tiempo que se inició la epidemia de SARS, comenzaron a producirse infecciones en nuestra especie debidas a otro virus RNA, el subtipo H5N1 de un virus de la gripe específico de las aves, que ocasionalmente puede infectar humanos, comportándose como un virus muy agresivo (más de la mitad de las infecciones registradas han resultado mortales). Aunque la gripe es considerada una enfermedad benigna de la que resulta fácil recuperarse, a lo largo de la historia se han producido varias pandemias (epidemias generalizadas a escala mundial) causadas por diversos subtipos del virus que eran nuevos para nuestra especie. La pandemia más grave de gripe que ha tenido lugar en el siglo XX ocurrió en 1918 y causó del orden de 50 millones de muertos. Posteriormente se registraron otras más leves en los años 1957 y 1968. El temor de que el virus H5N1 consiga transmitirse eficazmente entre humanos y causar una nueva pandemia cuyas consecuencias no se pueden predecir ha reavivado el interés por entender las razones que convierten los virus RNA en los patógenos que pueden establecerse con más éxito en distintas especies y adaptarse fácilmente a multiplicarse en presencia de inhibidores o de anticuerpos neutralizantes producidos por el sistema inmune del hospedador.

La posibilidad de que un organismo o un tipo celular sean infectados por un virus concreto depende de la existencia en la superficie celular de moléculas receptoras que faciliten la penetración del virus. La presencia de estos receptores es lo que determina el margen de especificidad del virus, es decir, los organismos que pueden actuar como sus hospedadores. Existen virus que se han especializado en la infección de un único hospedador,

cómo los causantes de la viruela o el sarampión. Sin embargo, existen otros, cómo el de la gripe, que poseen varios hospedadores y, aunque existan variantes mejor adaptadas a un hospedador concreto, la infección de las otras especies susceptibles es un proceso que puede ocurrir con relativa facilidad.

Además del proceso de multiplicación intracelular, para poder mantenerse en la naturaleza, los virus necesitan establecer cadenas de transmisión estables entre los organismos. En este proceso, es frecuente que el virus atenúe su virulencia, al mismo tiempo que el hospedador también evoluciona para hacerse más resistente al virus. De este modo, puede llegarse a una coexistencia pacífica entre el virus y el hospedador en la que éste último puede comportarse como un reservorio viral que permite la multiplicación del virus dentro de sus células sin desarrollar síntomas de enfermedad. El establecimiento de una interacción de este tipo es un proceso lento, que en muchos casos es el resultado de millones de años de evolución conjunta del patógeno y el hospedador. Aunque normalmente los virus no se salen de sus ciclos de transmisión habituales, a veces existen circunstancias que propician la infección de especies alternativas. Entre ellas, las más frecuentes son todas aquellas que favorecen los contactos del virus con especies diversas y la gran capacidad de variación genética de los virus RNA, lo cual se traduce en la generación de variantes víricas con nuevas capacidades, entre las que puede encontrarse la posibilidad de infectar hospedadores alternativos. En estos casos, la ausencia de una respuesta inmunitaria eficaz en la nueva especie puede provocar la aparición de una enfermedad con síntomas graves.

En la mayoría de las ocasiones en las que se produce un cambio de hospedador, el virus no puede propagarse eficazmente entre los organismos de la nueva especie y los individuos infectados representan un punto muerto en la cadena de transmisión. Sin embargo, la gran capacidad de variación de los virus RNA puede facilitar que el virus adquiera los cambios genéticos necesarios que faciliten su transmisión. Esto es lo que ha ocurrido en numerosas ocasiones y es lo que se teme que suceda ahora con el virus de la gripe H5N1.

Por lo que se ha descrito hasta ahora, es fácil deducir que muchos de los virus que consideramos nuevos, en realidad, pueden no serlo tanto. Hay muchos virus que pueden permanecer ocultos, multiplicándose en su