

Descubren el mecanismo genético que dispara enfermedades inmunes

Publicado el: 27-02-2018

Investigadores del Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, en Estados Unidos, han descubierto cómo una mutación genética afecta a la función de las células T para promover desórdenes inmunes y luego probaron un tratamiento basado en el descubrimiento: arreglar con éxito las células inmunes donadas de un niño de 16 años con un nivel anormalmente bajo de glóbulos blancos llamado linfopenia.

El descubrimiento, que se detalla en un artículo sobre el trabajo publicado en [Nature Communications](#), se centra en la mutación del gen *Gimap5*, que es importante para la formación y función saludables de las **células T CD4 +**.

La proteína asociada con el gen *Gimap5* es importante porque regula una proteína que inactiva una enzima llamada GSK3, según los investigadores. Si GSK3 no se inactiva, causa daño al **ADN** en las células T que se están expandiendo, haciendo que las células no sobrevivan o no funcionen correctamente. En ratones y células sanguíneas humanas, los científicos probaron **fármacos que inhiben GSK3**, mejorando la función del sistema inmune en ratones y restableciendo la función normal de las células T en las células humanas.

Los inhibidores de GSK3 **ya se usan para tratar otras enfermedades como el Alzheimer**, los trastornos del estado de ánimo y la diabetes mellitus. "Nuestros datos sugieren que los inhibidores de GSK3 mejorarán la supervivencia y la función de las células T y pueden prevenir o corregir trastornos relacionados con el sistema inmune en personas con mutaciones de pérdida de función de *Gimap5* -subraya uno de los autores, Kasper Hoebe, de la División de Inmunobiología-. **Dirigirse terapéuticamente a esta vía puede ser relevante para tratar a las personas con mutaciones *Gimap5*** relacionadas con la autoinmunidad en la diabetes tipo 1, el lupus eritematoso sistémico o el asma".

Hoebe dirigió el estudio junto con Andrew Patterson, estudiante de Doctorado en el Laboratorio de Hoebe, y Jack Bleesing, de la División de Trasplante de Médula Ósea e Inmunodeficiencia. Los trastornos del sistema inmune conducen a una actividad inmune anormalmente baja (deficiencia) o hiperactividad (autoinmunidad). Las enfermedades de inmunodeficiencia disminuyen la capacidad del cuerpo para combatir las infecciones, mientras que la autoinmunidad impulsa al cuerpo a atacar sus propios tejidos. Ambas son causas comunes de enfermedad y el mal funcionamiento de las células T está relacionado con las dos.

Evaluar el potencial terapéutico de los inhibidores enzimáticos

Los autores del estudio actual dijeron que se necesita investigación adicional antes de que los datos tengan relevancia clínica para los pacientes y se están realizando nuevos experimentos para traducir los hallazgos en la clínica, según Hoebe. Los científicos están investigando si las variantes genéticas en *Gimap5* y cómo afectan a la regulación de GSK3 causan el mal funcionamiento de las células T en pacientes con trastornos inmunes.

Asimismo, los investigadores están explorando el **potencial terapéutico de los inhibidores de GSK3 en modelos preclínicos de ratón de enfermedad pulmonar alérgica y lupus** para ver si

pueden mejorar los resultados del paciente. "Creemos que el uso de inhibidores de GSK3 para prevenir o corregir este tipo de patologías relacionadas con el sistema inmune posee un gran potencial", afirma Hoebe.

El gen *Gimap5* controla su proteína asociada (GTPasa de la proteína 5 asociada a la inmunidad). Como su nombre indica, su función se relaciona principalmente con la función del sistema inmunitario, la supervivencia de los glóbulos blancos de los linfocitos y la formación de células T en el timo.

Las **variantes genéticas en *Gimap5* ya se asociaron con autoinmunidad y colitis**, pero sus mecanismos biológicos específicos no se han aclarado. Hoebe y sus colegas muestran que *Gimap5* es esencial para inactivar la enzima GSK3 (conocida como glucógeno sintasa quinasa-3) cuando las células T se activan. De lo contrario, la actividad de GSK3 restringe otros procesos moleculares y evita que las células T completen su ciclo celular con completa funcionalidad.

Fuente: <https://netsaluti.com>