

Pintado Sanjuán, C.O.

Valera Córdoba

M. y Llanes Ruiz, D.

Departamento de Genética. Facultad de Veterinaria.  
Universidad de Córdoba

## Clusters de diferenciación en animales domésticos

### Resumen

*Durante los últimos 15 años, se ha realizado un enorme progreso en el estudio de la diferenciación de las células del sistema hematopoyético y de los clusters de diferenciación (CD) de la superficie de la membrana plasmática de las mismas, que controlan y definen los distintos estadios madurativos. El conocimiento de estos CD en animales domésticos será de gran interés veterinario por su aplicación, en un próximo futuro en el ámbito de la sanidad animal.*

### ¿Qué es un CD?

La estructura básica de la membrana plasmática de las células de mamíferos es una bicapa lipídica intercalada con proteínas y cadenas laterales de carbohidratos que se extienden desde la superficie externa de la membrana.

En esta estructura se pueden definir desde el punto de vista inmunogenético, varias categorías de estructuras de superficie que aportan diferentes tipos de diversidad a las células (Rettig Old 1989).

El primer lugar la diversidad xenogénica que refleja diferencias genotípicas entre miembros de distinta especie. Incluye ejemplos en los que moléculas de superficie homólogas muestran diferencias estructurales y otros en los que un antígeno de una especie no tiene un homólogo aparente en otras.

En segundo lugar, el descubrimiento del sistema de grupos sanguíneos humano ABO y el descubrimiento del sistema mayor de histocompatibilidad en ratón, estableció las bases de la diversidad alogénica, que implica un

polimorfismo genético, con diferentes alelos en un mismo gen, en miembros de la misma especie.

En tercer lugar la diversidad clonogénica, determinada por los cambios somáticos en la estructura de los genes, como mutaciones y procesos de recombinación. La recombinación génica es un proceso normal en la expresión de las inmunoglobulinas y el receptor para antígenos de células T. La mutación, por efecto de un mutágeno o por fallos en la replicación, puede afectar a cualquier antígeno de superficie en las células somáticas. Estos cambios generalmente pasaron desapercibidos a menos que estas células afectadas degeneren en una expansión clonal (cáncer).

Por último, la diversidad en la superficie celular, puede deberse a una diversidad relacionada con la diferenciación o epigénica y refleja diferencias en la expresión genética más que en la estructura de los genes.

El término diferenciación, se refiere en este caso a todos los procesos que conducen a una diversidad en el patrón de proteína sintetizada por las células que tienen el mismo genoma, incluyendo fenómenos biológicos tan diversos como, el desarrollo embrionario y fetal, la renovación normal de tejidos adultos, regeneración, cicatrización, inflamación, recirculación y procesos neoplásicos.

Está claro que una determinada molécula de superficie, sea un antígeno de diferenciación o no, puede combinar rasgos estructurales que sean de naturaleza xenogénica, alogénica y clonogénica.

El desarrollo de la técnica de producción de anticuerpos monoclonales (Köhler y Milstein 1975) representó la apertura de una nueva manera de identificación de leucocitos y se han generado hasta el momento, cientos de estos reactivos que definen toda una serie de antígenos de superficie. Al generarse una gran cantidad de información

sobre las estructuras que reconocen estos antígenos, ha sido necesario la organización de diversos talleres internacionales para comparar y homologar los patrones de reacción de estos anticuerpos con diferentes líneas celulares. En el último Taller Internacional, celebrado en Boston en 1993, se han agrupado estos anticuerpos en 130 grupos que reconocen otros tantos antígenos de superficie diferentes denominados Clusters de Diferenciación, donde se excluyen los receptores específicos de antígeno (Ig de superficie y TCR), los receptores del complejo mayor de histocompatibilidad y receptores para una serie de factores del crecimiento (Lane y cols. 1990).

El descubrimiento de estos antígenos condujo a la idea de que la superficie celular refleja su estado de diferenciación y que las células que siguen distintas vías de diferenciación poseen marcadores de superficie únicos. Sin embargo, los antígenos que comúnmente se han encontrado son aquéllos cuya distribución no corresponde con la procedencia embrionaria o con la línea celular de que deriva.

Hoy día se contempla estas moléculas de diferenciación como elementos modulares que, en conjunto, producen una única y compleja combinación de antígenos que generan y definen el fenotipo de las células diferenciadas. Además, aunque el fenotipo de estas células es bastante estable, hay una considerable flexibilidad en la reprogramación de CD individuales. Estos receptores no son irreversiblemente silenciados o expresados durante la diferenciación, sino que pueden ser inducidos o suprimidos por signos extrínsecos o intrínsecos específicos.

Más recientemente se ha producido también un notable avance en el estudio de estos receptores de superficie en animales domésticos. Este estudio tiene una relevancia que trasciende los aspectos puramente teóricos de detección de los receptores homólogos a los humanos y que podríamos resumir a dos niveles:

**El animal doméstico como modelo.** Los animales de experimentación en inmunología han sido tradicionalmente los animales convencionales de laboratorio. Sin embargo, ciertos aspectos inmunológicos no pueden ser fácilmente investigados usando estos animales dado las limitaciones de tamaño y otras diferencias fisiológicas importantes entre estos roedores y otras especies de animales mayores.

Los animales domésticos ya han tenido una aplicación extensa en ciertas áreas de inmunología, particularmente en el estudio de la recirculación linfocitaria. Las técnicas de canulación de los conductos linfáticos permitió, con relativa facilidad, el estudio separado de las distintas poblaciones linfoides en la linfa aferente e eferente.

Por otra parte, grandes cantidades de tejido linfoide pueden ser recogidos de adultos y fetos para una caracterización bioquímica detallada de los antígenos leucocitarios.

Estas características, unidas a la disponibilidad de reactivos específicos podrían permitir profundizar en algunos aspectos importantes del sistema inmune de mamíferos.

Uno de los grandes retos con que se encuentra la industria farmacológica humana, hoy en día, es el de ensayar la ingente cantidad de productos químicos de que dispone. Estos productos son testados en ensayos «in vitro» donde la información que se obtiene no es siempre útil para el conocimiento de sus efectos en el organismo. Es primordial, el disponer de enfermedades experimentales en animales domésticos, homólogas a las humanas, donde puedan ser testados los efectos sistémicos en organismos vivos. El conocimiento sobre los CD en animales domésticos es imprescindible para desarrollar y definir estos modelos de enfermedades experimentales.

**Sanidad animal.** Conforme se ha progresado en el estudio de los antígenos de superficie, se ha descubierto la relación entre ciertos síndromes humanos importantes y la anomalía en algunos de estos receptores, bien como causa o como efecto. Por ejemplo el defecto genético en el gen que codifica para el CD18 produce unas profundas anormalidades en el sistema inmune. Este defecto ya ha sido detectado en bovinos, presentándolo una alta población de vacas Holstein en EEUU. En otros síndromes, como el de Wiskott-Aldrich, el problema reside en otro gen, pero una de sus manifestaciones es la presencia de un CD43 con glicosilaciones anormales.

Por tanto, el estudio en estos receptores puede llevarnos a la determinación de la etiología de ciertas patologías o de la susceptibilidad a padecer ciertas enfermedades que no podían ser detectadas anteriormente.

Pero además, para desarrollar eficazmente medios de lucha contra enfermedades inmunológicas e infecciosas que afectan a los animales, hemos de disponer de herramientas que posibiliten el estudio de las interrelaciones existentes en el sistema inmune de estos animales tanto sanos como enfermos y los mecanismos de que estos agentes infecciosos se valen para interaccionar con el organismo del animal y que desencadenan la patología.

La primera molécula que un virus encuentra cuando comienza su asalto a la célula hospedadora, es el receptor viral. Este receptor es frecuentemente la clave y en algunos casos el único determinante del tropismo viral. A este respecto, hoy se conocen algunos CD en las células que son igualmente receptores para virus.

Así el virus HIV, se une al CD4, produciendo la muerte de los linfocitos T helper, y se difunde por fusión de células infectadas con otras no infectadas, lo que requiere CD4 y LFA-I (CD11a).

El 90% de los Rinovirus causantes del resfriado común, se unen al receptor ICAM-1 (CD54) y puede ser utilizado por el virus para estimular la secreción nasal, produciéndose así una difusión del mismo.

El virus de la influenza se une a los residuos de ácido siálico de los carbohidratos en glicoproteínas y glicolípidos de la superficie celular, que forman parte de numerosos CD. También el virus de Epstein Barr utiliza una glicoproteína, CR2 (CD21), receptor del factor del complemento C3d, como receptor.

Recientemente, se ha demostrado que en el genoma del virus de la peste porcina africana existe una porción homóloga al gen que codifica el CD2 (Rodríguez, J.M. y cols). No se sabe aún las implicaciones que este hecho pueda tener en la patogenia del virus y su estudio se ve retrasado por la carencia de anticuerpos específicos frente a LFA-3 (CD58) de cerdo, principal receptor de CD2.

Todos estos ejemplos reflejan la importancia de disponer de anticuerpos específicos de receptores de superficie para abordar el estudio de las virosis animales.

También en enfermedades infecciosas bacterianas se ha descrito la implicación de algunos receptores en la unión y fagocitosis de las bacterias por células no fagocíticas. Presumiblemente el receptor de la célula elegido por la bacteria es el determinante fundamental para la internalización o no de la misma. La identificación del receptor implicado en esta internalización es fundamental para comprender cómo las bacterias intracelulares son capaces de romper la barrera que supone la membrana plasmática de las células de organismos superiores.

Así mismo, en estudios realizados en mamitis ovinas, se ha descrito cómo algunas cepas de *S. aureus* y *E. Coli* poseen receptores específicos para determinadas proteínas que se encuentran en la membrana basal, como fibronectina, laminina, colágeno y vitronectina. Estos son ligandos de varios CD cuyas implicaciones en el desarrollo de esta enfermedad podrán ser estudiados sólo cuando se disponga de anticuerpos monoclonales específicos para estos receptores.

De todo lo anterior se deduce el interés de contar con la suficiente información sobre CD de animales domésticos y de las implicaciones interdisciplinarias que de su estudio se deducen.

## Bibliografía

KÖHLER y C. MILSTEIN 1975: Continuous cultures of fused cells secreting antibodies of predefined specificity. *Nature* 256, 495-497.

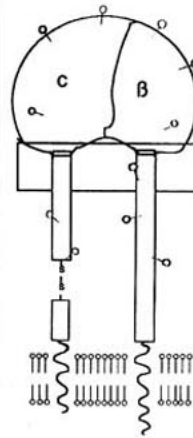
LANE P. J. L.; M. A. VALENTINE; T. BARRETT; F. McCONNELL; K.E. MEIER y E.A. Clark 1990: Surface molecules and signal transduction events in human B cells, en «Ligands, receptors and signal transduction events in regulation of lymphocyte function». Editado por J. C. Cambier, Washington, D. C., 117-148.

RETTIG W. J. y L. J. OLD 1989: Immunogenetics of human cell surface differentiation. *Annual Review of Immunology* 7, 481 -511.

RODRÍGUEZ, J. M.; YÁNEZ, R. J.; ALMAZÁN, F.; VIÑUELA, E. and RODRÍGUEZ, J. F. 1993: African swinefever virus encodes a CD2 homolog responsible for the adhesion of erythrocytes to infected cells. *Journal of Virology* 67, 5312-5320.

## GRÁFICAS

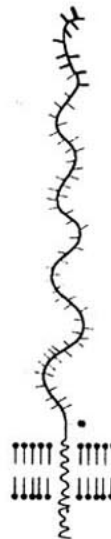
### CD41/CD61



Peso molecular reducido:  
 CD41: 120, 22  
 CD61: 105  
 Carbohidratos:  
 Ligados a O: desconocido  
 Ligados a N: 11 (5 en CD41, 6 en CD61)  
 Localización de los genes en humano y tamaño  
 CD41: 17q21.32; 60 Kb  
 CD61: 17 q21.32; 17 Kb

↘ Puntos de glicosilación en N

### CD43



Peso molecular reducido:  
 95-115 Kd  
 Carbohidratos:  
 Ligados a O: 70-80  
 Ligados a N:1  
 Localización e los genes en humano y tamaño  
 16p 11.2; 6,6 Kg  
 Comentarios:  
 El peso molucular de la molécula y su antigenicidad varían dependiendo de la naturaleza y complejidad de los carbohidratos unidos a O

• Puntos de glicosilación en N

↘ Puntos de glicosilación en O

## PIENSOS ESPUNY

LA MEJOR RELACION CALIDAD - PRECIO

\*PULPA DE ACEITUNA MELAZADA

\*MEZCLA ESPUNY Nº 1

\*MEZCLA ESPUNY Nº 2

\*MEZCLA ESPUNY Nº 3

\*PIENSO MANTENIMIENTO RUMIANTES

\*PIENSO CONCENTRADO RUMIANTES

Servimos a granel, envasados y/o peletizados  
 Consulten precios

Fabricante: DANIEL ESPUNY, S.A.  
 Estación LINARES -BAEZA (JAEN) - Apartado 10  
 Teléfonos: (953) 69 08 00 y 69 47 63