

**CROSS-TALK BETWEEN THE PROGESTERONE RECEPTOR AND
INTRACELLULAR SIGNALING PATHWAYS**

EDUARDO H. CHARREAU

*Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET)
Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales,
Universidad de Buenos Aires, Argentina.*

In classical models of nuclear steroid hormone receptor function, ligand binds receptor, heat shock proteins dissociate, and receptor dimmers enter or are withheld in the nucleus and interact with coregulatory molecules to mediate changes in gene expression. Recently, the idea that several protein kinases are activated in response to steroid hormone binding to cognate cytoplasmic or membrane-associated receptors has become fashionable. However, the precise role of steroid hormone receptor phosphorylation and our understanding of which cytoplasmic kinases are activated and their functional significance remain elusive.

Intracellular protein kinases are emerging as key mediators of steroid hormone receptor action. Cross-talk between steroid receptor and growth factor-initiated signaling events may explain how gene subsets are coordinately regulated by mitogenic stimuli in hormonally responsive normal tissues and is suspected to play a role in cancer biology.

The present study addressed links between progestin and growth factors of the Type I and II receptor tyrosine kinase families (RTKs) signaling pathways in mammary tumors. For this purpose we studied, on one hand, an experimental model of hormonal carcinogenesis in which the synthetic progestin medroxy-progesterone acetate (MPA) induced mammary adenocarcinomas in female BALB/c mice and, on the other hand, the human breast cancer cell lines T47D and MCF-7.

MPA induced an *in vivo* up-regulation of heregulin (HRG) mRNA expression in progestin-dependent (HD) tumor lines. Mammary tumor progression to a progestin-independent (HI) phenotype was accompanied by a high constitutive expression of HRG. The HRG message arose from the tumor epithelial cells. Primary cultures of malignant epithelial cells from a HD tumor line were used to investigate HRG involvement on cell proliferation. HRG induced a potent proliferative effect on these cells and potentiated MPA mitogenic effects. Blocking endogenous HRG synthesis by antisense oligodeoxynucleotides

(ASODNs) to HRG mRNA inhibited MPA-induced cell growth, indicating that HRG acts as a mediator of MPA-induced growth. High levels of ErbB-2 and ErbB-3 expression and low ErbB-4 levels were found in HD cells. Treatment of these cells with either MPA or HRG resulted in tyrosine phosphorylation of both ErbB-2 and ErbB-3. Furthermore, both HRG and MPA proliferative effects were abolished when cells were treated with ASODNs to ErbB-2 mRNA, providing evidence for a critical role of Erb-2 in HRG-induced growth.

Suppression of insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) expression by ASODNs resulted in complete abrogation of MPA-induced phosphorylation of ErbB-2 in C4HD cells, whereas blockage of ErbB-2 did not affect IGF-IR phosphorylation. These results show the existence of a hierarchical interaction between IGF-IR and ErbB-2, by means of which IGF-IR directs ErbB-2 phosphorylation. We demonstrated, for the first time, that this hierarchical interaction involves physical association of both receptors, resulting in the formation of a heteromeric complex. Furthermore, confocal laser microscopy experiments demonstrated that MPA was able to induce co-localization of ErbB-2 and IGF-IR. This hetero-oligomer was also found in MCF-7 human breast cancer cells in which association of IGF-IR and ErbB-2 was induced by heregulin and IGF-I.

HRG was able to exquisitely regulate biochemical attributes of PR in a way that mimicked PR activation by progestins. Thus, HRG treatment of primary cultures of epithelial cells of the progestin-dependent C4HD murine mammary tumor line and of T47D cells induced a decrease of protein levels of PRA and -B isoforms and the downregulation of progesterone-binding sites. HRG also promoted a significant increase in the percentage of PR localized in the nucleus in both cell types. DNA mobility shift assay revealed that HRG was able to induce PR binding to a progesterone response element (PRE) in C4HD and T47D cells. Transient transfections of C4HD and T47D cells with a plasmid containing a PRE upstream

of a chloramphenicol acetyltransferase (CAT) gene demonstrated that HRG promoted a significant increase in CAT activity. In order to assess the molecular mechanisms underlying PR transactivation by HRG, we blocked ErbB-2 expression in C4HD and T47D cells by using antisense oligodeoxynucleotides to Erb-2 mRNA, which resulted in the abolishment of HRG's capacity to induce PR binding to a PRE, as well as CAT activity in the transient-transfection assays. Although the inhibition of HRG binding to ErbB-3 by an anti-ErbB-3 monoclonal antibody suppressed HRG-induced PR activation, the abolishment of HRG binding to ErbB-4 had no effect on HRG activation of PR. To investigate the role of mitogen-activated protein kinases (MAPKs), we used the selective MEK1/MAPK inhibitor PD98059. Blockage of MAPK activation resulted in complete abrogation of HRG's capacity to induce PR binding to a PRE, as well as CAT activity. Finally, we demonstrate here for the first time that HRG-activated MAPK can phosphorylate both human and mouse PR *in vitro*.

Finally, we studied the effect of targeting type I insulin-like growth factor receptor (IGF-IR) with antisense strategies in *in vivo* growth of breast cancer cells. Our research was carried out on C4HD tumors from the experimental model already described. Administration of phosphorotilate antisense oligodeoxynucleotides (AS/S/ODNs) to IGF-IR mRNA resulted in a significant inhibition of tumor growth.

Tumors from AS/S/ODN – treated mice showed a significant inhibition of IGF-IR and ErbB-2, tyrosine phosphorylation: In addition, activation of two of the main IGF-IR signaling pathways, phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3K)/Akt and p42/p44 mitogen activated protein kinases (MAPK) was abolished in tumor growing in antisense treated animals.

On the other hand, we found no regulations of either progesterone receptor expression or activity. Our results for the first time demonstrated that breast cancer growth can be inhibited by *in vivo* administration of IGF-IR AS/S/ODNs.

CONFERENCIA "RANWEL CAPUTTO"

GROWTH CONE PATHFINDING AND THE REGULATION OF CELL ADHESION

KARL H. PFENNINGER

MD, Department of Cell and Developmental Biology, University of Colorado School of Medicine, Denver, CO, USA

The dynamic control of adhesion to the substrate is a prerequisite of amoeboid motility of cells and growth cones. Thus, adhesion plays a major role in pathfinding of the axonal growth cone, but the exact nature of the transient adhesion sites involved and their regulation are poorly understood at this time. A repellent gradient applied to a growth cone elicits a turning response (repulsion away from the gradient); full stimulation of repellent receptors causes growth cone collapse. Our work has shown that growth cone repellents, such as semaphorin 3A and thrombin, cause de-adhesion, and that the relevant signaling pathway involves the activation of phospholipase A2, conversion of the released arachidonic acid by 12/15-lipoxygenase into eicosanoid, and direct activation of protein kinase C epsilon (PKCε) by the eicosanoid. These steps are necessary and sufficient for growth cone detachment and collapse. More recent work shows that the primary substrate of PKCε is the adhesion-associated protein, MARCKS, and that its phosphorylation appears to de-stabilize attachment. Indeed, overexpression of phosphorylation-deficient

MARCKS blocks growth cone collapse and turns repulsion into attraction. Current work is focused on the identification and analysis of MARCKS- and integrin-containing complexes in the growth cone. We also have discovered that growth factors, such as IGF-1, stimulate growth cone synthesis of an octadecanoid that inhibits PKCε and, thus, modulates or inhibits growth cone repulsion. These studies are beginning to elucidate a signaling network, controlled by the balance between repellents and growth factors, that regulates dynamic cell adhesion and, thus, the growth cone's directed motility response. These mechanisms also operate in other highly motile amoeboid systems, such as certain cancer cells. (Support: NIH grant 5R01 NS041029)

References

- de la Houssaye BA, Mikule K, Nikolic D, Pfenninger KH (1999) Thrombin-induced growth cone collapse: involvement of phospholipase A2 and eicosanoid generation. *J Neurosci*, 19, 10843-10855.

- Mikule, K, Gatlin, JC, de la Houssaye, BA, Pfenninger, KH (2002) Semaphorin 3A-induced growth cone collapse requires 12/15-lipoxygenase activity. *J Neurosci*, 22, 4932-4941.
- Mikule K, Sunpaweravong S, Gatlin JC, Pfenninger KH (2003) Eicosanoid Activation of PKC?: Involvement in growth cone repellent signaling. *J Biol Chem* 278, 21,168 – 77. Epub 2003 Mar 28.

CONFERENCIA

"EDUARDO D. P. DE ROBERTIS"

RECEPTOR DE ACETILCOLINA: DE LA MOLÉCULA A LA CÉLULA

FRANCISCO J. BARRANTES

Instituto de Investigaciones Bioquímicas y Cátedra UNESCO de Biofísica y Neurobiología Molecular, C.C. 857, B8000FWB Bahía Blanca, Argentina.

Entre las virtudes científicas del profesor Eduardo de Robertis siempre se destacó su insuperable capacidad de aprehender los detalles más íntimos de un problema y proyectar, simultáneamente, otras facetas del mismo en generalizaciones biológicas de gran relevancia y amplitud. Probablemente el ejemplo más acabado de tal virtud pueda hallarse en su incursión en la complejidad de la sinapsis, claramente un problema multidimensional.

Esta conferencia en su honor incursiona en uno de sus temas favoritos: el paradigma de los receptores postsinápticos –el receptor de acetilcolina nicotínico (AChR)- e intentará describir el estado actual de la temática transitando algunas posibles rutas de la molécula a la célula, y viceversa.

El AChR ha servido como prototipo para aprender acerca de otros miembros de la superfamilia de receptores que incluye al de acetilcolina nicotínico, el de la glicina, GABA_A, y el 5-HT₃. La función esencial de esta clase de

proteínas es traducir la unión de un neurotransmisor en la apertura (o cierre) de un canal iónico, que es parte integral de las mismas.

Nuestra tarea ha tenido y tiene como uno de sus objetivos primordiales definir el «diálogo» estructura-función de este paradigmático receptor de membrana en diversos niveles de organización –molecular y celular en particular- y tratar de elucidar los cambios asociados a algunas de las patologías vinculadas al mismo.

Uno de los aspectos centrales de nuestros estudios atañen al efecto del microambiente lipídico sobre el AChR. Para investigar tales tópicos, aplicamos una combinación de bioquímica, biofísica, biología molecular y celular, espectroscopías de fluorescencia, paramagnética y de resonancia magnética nuclear, varias modalidades de microscopía de fluorescencia y métodos electrofisiológicos (patch-clamp), apoyados por modelado estático y dinámico de la estructura molecular de la proteína receptora y su microambiente lipídico.

CONFERENCIA

ER-PHAGOSOME FUSION DEFINES A CROSS PRESENTATION COMPARTMENT IN DENDRITIC CELLS

SEBASTIÁN AMIGORENA

INSERM U365, Immunité et Cancer, Pavillon Pasteur, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75245 PARIS Cedex 5

Using a systematic proteomic analysis of latex beads phagosomes in J774, the macrophage cell line, Garin et al. found numerous ER proteins, suggesting that ER membranes could participate in the biogenesis of phagosomes or fuse after their formation. Morphological

analysis of phagocytic cups stabilized with pharmacological inhibitors of PI3K, suggested that ER recruitment may occur by direct fusion between the ER and the plasma membrane, but this point remains controversial. The majority of the ER proteins recruited to phagosomes

undergo rapid degradation (within the first 30mn of uptake), possibly upon the action of active hydrolases involved in phagosome maturation. These findings were confirmed in murine DCs using latex beads as a phagocytic substrate although it is noticeable that the disappearance of ER proteins follow a slower kinetic than in macrophages, probably due to the slow kinetics of lysosomal maturation in immature DCs.

ER phagosome-fusion led to the hypothesis that phagosomes may represent competent organelles for TAP-dependent loading of proteasome derived peptides. Phagosomal MHC class I is integrated in a loading complex encompassing chaperones and oxydoreductases that participate to the assembly of peptide-MHC complexes (calreticulin, Erp57 and tapasine), which are physically linked to TAP. In vitro experiments indicate that after TAP-mediated import in the phagosomal lumen, peptides are loaded on phagosomal MHC class I. Peptide loading in phagosomes triggers MHC class I dissociation from the loading complex and exit to the cell surface, via an unknown pathways.

MHC class I molecules loaded with a peptide derived from phagocytosed antigen were detected in phagosomes, using both antigen-specific T cells and a mAb specific for the same complex. As for cell surface appearance of MHC class I-peptide complexes, phagosomal peptide-MHC class I complexes were not detected if the cells were treated with proteasome inhibitors, indicating that peptide generation occurred in the cytosol. These results show that phagosomes may serve as a TAP-dependent peptide-loading compartments, after cytosolic generation of peptides, maybe by phagosome associated pro-teasomes.

The contribution of this loading pathway, as compared to ER loading, to cross presentation remains unclear. We analyzed the localization of MHC loading in cells that had phagocytosed both antigen-coated beads and control beads devoid of antigen. In these cells specific peptide-MHC complexes were enriched in antigen-bearing phagosomes, as compared to control phagosomes in the same cells. These results suggest that MHC class I loading is favoured in antigen-bearing phagosomes, as compared to other compartments such as ER or phagosomes that do not contain antigen.

CONFERENCIA "ALBERTO TAQUINI"

COMPLEJOS INMUNES CIRCULANTES: FISIOLÓGÍA, FISIOPATOGENIA Y REGULACIÓN

MARTÍN A. ISTURIZ

Academia Nacional de Medicina

La formación de complejos inmunes circulantes (CIC) es la resultante de la interacción de anticuerpos con antígenos provenientes de microorganismos, u otras noxas, hecho que conduce a la neutralización y depuración («clearance») de los mismos por el sistema retículo endotelial.

Por otra parte, CIC también se generan en enfermedades autoinmunes como por ejemplo la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso y las vasculitis. En estos casos, la presencia de CIC está asociado a su rol fisiopatológico que, habitualmente, se manifiesta como lesiones vasculares y renales. Por lo tanto, la comprensión de procesos que involucren la formación y/o regulación de la actividad de los CIC son necesarios para poder aspirar a alternativas terapéuticas adecuadas.

Hacia principios de la década del 90 todavía se pensaba que la cuantificación de CIC era un parámetro adecuado para correlacionar la concentración de los mismos con la magnitud del daño producido y, así, establecer un factor de pronóstico y seguimiento de esas enfer-

medades. Sin embargo, estudios realizados en diferentes laboratorios y en enfermedades de distinta etiología establecieron que la cantidad de CIC no necesariamente se correlacionaba con el daño producido.

Esto planteaba una situación inédita en donde los agonistas, los CIC, y sus receptores específicos, los Fc α R (receptores celulares para los fragmentos Fc de IgG), podían compartir el mismo ámbito sin que por ello se produjeran eventos resultantes de esas interacciones. En efecto, funciones sensibles a la presencia de CIC como la fagocitosis y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), entre otras, eran normales en muchos individuos con alto contenido de CIC.

Nuestro objetivo inicial fue buscar razones que permitieran justificar la ausencia de efectos fisiopatológicos de los CIC en aquellos pacientes con alta concentración de los mismos. Además, nos planteamos estudiar si eso se debía a la inhibición de la interacción CIC-Fc α R, o si esas interacciones, por alguna razón, no se producían.

Como resultado de esos estudios observamos que la relación anticuerpo / antígeno era determinante en la actividad biológica de los CIC. Además, demostramos que la activación de la vía alternativa del sistema complemento, a través de la generación de C3b provocaba profundos efectos en el comportamiento de los CIC, disminuyendo su actividad. Luego, otros autores demostraron que la unión covalente del C3b a las moléculas de anticuerpo y/o el antígeno eran la causa de producir efectos estéricos incompatibles con la formación de agregados grandes de CIC. Nuestros estudios fueron complementados con el hallazgo de que la ciclofosfamida, un citostático utilizado en enfermedades de CIC, además de su efecto inmunosupresor con-

vencional producía una marcada aceleración de los mecanismos de «clearance» de CIC, impidiendo que éstos puedan, eventualmente, ejercer su reconocida capacidad fisiopatogénica.

Recientemente, hemos descrito que los CIC pueden actuar como quimioattractantes, incorporando otra propiedad proinflamatoria a los mismos. Sin embargo, la profundización de estos estudios nos llevó a la conclusión de que los CIC, paradójicamente, también pueden ejercer efectos claramente antiinflamatorios y reguladores de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y II, fundamentales en la respuesta inmune adaptativa, y de otras moléculas que ejercen un papel preponderantemente proinflamatorio como CD14, ICAM-1, CD40.

CONFERENCIA INTERNATIONAL SOCIETY FOR NEUROCHEMISTRY

MECHANISMS OF NEURAL PLASTICITY

ROBERTO MALINOW

Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY 11724, USA

Our laboratory is directed towards an understanding of the biological principles controlling synaptic function, synaptic plasticity and synaptic dysfunction. Through such an understanding we hope to elucidate how learning and memory is achieved in animals or prevented by diseases.

Much of our work concerns delineating the details by which synaptic receptors (AMPA-Rs and NMDA-Rs) are added (LTP) or removed (LTD) from synapses. We have identified subunit-specific rules that govern this trafficking as well as much of the underlying signaling. We are

also characterizing the role of the abundant synaptic scaffolding proteins in the trafficking of AMPA receptors occurring during LTP.

By employing a number of the principles and techniques previously used to analyze AMPA-Rs we have begun studies on the *in vivo* trafficking of AMPA-Rs. We have used the barrel cortex system to examine developmental experience-driven plasticity. More recently, we have shown that the trafficking that occurs *in vitro* also underlies a form of associative learning, Pavlovian fear conditioning.

CONFERENCIA PLENARIA

BRAIN ENERGY STORES AND THEIR POSSIBLE ROLE IN THE HOMEOSTATIC DRIVE TO SLEEP

JONATHAN D. GEIGER*

*Physiology and Therapeutics, University of North Dakota, Grand Forks, North Dakota, 58201,
(701) 777-2183(P), (701) 777-4490 (F)*

** Professor and Chair, Department of Pharmacology*

Sleep is thought to be restorative in function, but what is restored during sleep is unclear. Here we tested the

hypothesis that increased periods of wakefulness result in decreased levels of glycogen, the principal en-

ergy store in brain, and with recovery sleep levels of glycogen are replenished thus representing a homeostatic component of sleep drive. Using a high energy focused microwave irradiation method to kill animals and snap-inactivate glycogen-producing and -metabolizing enzymes, we determined, with accuracy and precision, levels of brain glycogen and showed these levels to decrease significantly by approximately 40% in brain of rats sleep-deprived for 12 or 24 hours. Recovery sleep of 15 hour duration following 12 hours of sleep deprivation reversed the decreases in glycogen. Using histochemical methods to stain brain glycogen, we found glycogen to be concentrated in white matter; this finding was confirmed biochemically in white matter dissected from rats killed with microwave

irradiation. Furthermore, the distribution pattern of brain glycogen correlated well with that of glial fibrillary acidic protein (GFAP)-immunopositive fibrous astrocytes. These astrocytes were localized predominantly in white matter and were immunopositive for glycogen synthase. Levels of glycogen, as determined histochemically, were significantly decreased in grey and white matter with sleep deprivation and these decreases were reversed with recovery sleep. The wakefulness-induced decreases in brain glycogen were observed in young adult (2 month old) and older (14-month-old) rats. Together, these results suggest that the drive to sleep may be governed by the relative levels of glycogen in brain. (Funded by NIH grants HL60287 and AG17628)

CONFERENCIA PLENARIA

USO, SELECCIÓN Y MANUFACTURA DE HERRAMIENTAS EN ANIMALES NO PRIMATES

ALEX KACELNIK

Universidad de Oxford

Es frecuente el asociar el uso y fabricación de herramientas a la sofisticación cognitiva. Las herramientas aparecen en todas las listas de atributos específicamente humanos, y la mayoría de los antropólogos ubican temporalmente el punto en que los seres humanos entraron en el proceso acelerado de evolución cultural en el periodo en que las herramientas se hicieron frecuentes, diversas, complejas en forma y sujetas a mejoras técnicas transmisibles a través de las generaciones. No es fácil, sin embargo, establecer una relación causa-efecto: La inclinación a hacer y utilizar herramientas puede haber surgido como consecuencia de un gran desarrollo intelectual evolucionado independientemente o puede haber promovido este desarrollo, dado que el uso de herramientas crea la necesidad y oportunidad de abstraer y explorar relaciones físicas entre objetos. Algunas de las incertidumbres asociadas con este problema pueden ser examinadas a la luz del uso de herramientas por

otras especies, especialmente especies que tienen que haber desarrollado sus habilidades en forma independiente a nuestros antecesores. Investigaciones recientes han demostrado que una especie de ave, el cuervo de Nueva Caledonia, supera a nuestros parientes más cercanos, los chimpancés, en la frecuencia, diversidad y complejidad de las herramientas que fabrican y utilizan, y hay indicios de que pueden ser capaces de transmitir mejoras técnicas en el diseño de las herramientas por vía cultural. En mi charla presentaré una serie de experimentos que exploran el rol de la creatividad individual, el razonamiento, el aprendizaje y la habilidad heredada en la fabricación, selección y uso de herramientas. La presentación será ilustrada con video clips y organizada en el contexto del una revisión del uso de herramientas en otras especies. Finalmente, utilizaré la oportunidad para especular sobre las condiciones ecológicas que facilitan la evolución de la inteligencia.

CONFERENCIA PLENARIA**LA INTERACCIÓN UNIVERSIDAD-INDUSTRIA DESDE LA PERSPECTIVA
DE UN FARMACÓLOGO BÁSICO****FRANCISCO STEFANO***Director de Desarrollo Científico. Amarin Technologies S.A. - Buenos Aires, Argentina*

La migración desde el área académico-científica a la empresaria-industrial, es como todo otro salto migratorio, un importante desafío cultural.

Estos ámbitos no sólo difieren en sus respectivas misiones sino que también lo hacen, marcadamente, en sus culturas de trabajo. El choque es de significativa magnitud y dificulta la adaptación del científico a su nuevo entorno.

Como ejemplo ilustrativo de las diferencias existentes se puede enunciar lo siguiente: el éxito comercial necesita la no divulgación de los resultados hasta que se han alcanzado etapas avanzadas que permitirán el acceso ventajoso al mercado. Por lo contrario la eficacia del avance científico necesita compartir el conocimiento a medida que este es generado. Mantener el equilibrio entre ambas posiciones es un paso en dirección correcta hacia la integración.

La experiencia recogida en el sector farmacéutico, en forma personal u observacional permite llegar a la conclusión que en la actualidad se ha logrado disminuir las barreras entre ambos sectores y existen en el país varias experiencias exitosas. Dentro del campo de acción en el que he participado, en mayor o menor grado, se pueden citar varios proyectos que alcanzaron al mercado: a) convenio CONICET- Universidad de Córdoba / Laboratorios BETA S.A. gangliósidos, b)) convenio CONICET / Labo-

ratorios BETA S.A., insulina recombinante humana, c) Laboratorios BETA S.A., sistemas de administración transdermal, d) AMARIN TECHNOLOGIES, transferencia de know-how para la fabricación de sistemas de administración transdermal en la INDIA, e) AMARIN TECHNOLOGIES sistemas de administración transdermal para la administración de opiáceos. Estos desarrollos lograron patentes en distintos países.

Metas modestas y realizables, comprensión de la problemática empresaria son las claves de la integración exitosa.

Tomando ideas ajenas (Vannevar Bush, Science, the endless frontier, report to the President, 1945), la investigación académica es de primordial importancia como vehículo para estimular la economía por la creación del conocimiento, y su flujo y captación posterior por el sector productivo de bienes y servicios. Debo agregar que la formación de recursos humanos complementa y perfecciona a la tarea de generación del conocimiento.

Sin embargo la Universidad y el CONICET no deben subrogar la excelencia de la investigación básica en pos de una actividad esencialmente tecnológica.

La contribución mayor de estas Instituciones, en nuestro país es, hoy, la formación de recursos humanos de excelencia que puedan migrar en alta proporción al sector productivo, estatal o privado.

CONFERENCIA PLENARIA**INMUNIDAD INNATA: ASPECTOS ESTRUCTURALES, FUNCIONALES Y EVOLUTIVOS****GERARDO R. VASTA***Center of Marine Biotechnology, University of Maryland Biotechnology Institute, Baltimore, Maryland, USA.*

Bajo el término «inmunidad innata» se incluye un amplio rango de mecanismos de reconocimiento y efectores, a cargo de componentes humorales y celulares que participan en respuestas locales y sistémicas

de defensa contra la infección microbiana o parasitaria. El interés sobre aspectos básicos de inmunidad innata, y la posibilidad de estimularla con fines terapéuticos se ha incrementado en forma exponencial

durante los últimos años, a pesar de que varios de sus componentes han sido descritos hace más de un siglo. En general, los mecanismos de inmunidad innata son comunes a los organismos multicelulares, invertebrados y vertebrados. Los últimos han desarrollado además mecanismos de inmunidad adaptativa que se integran, superponen y complementan a los de inmunidad innata. En éstos, la integridad funcional del sistema inmune se evidencia en numerosos componentes posicionados en la interfase entre inmunidad innata y adaptativa, tales como las células dendríticas y NK, las citocinas, y las vías de activación de complemento. Entre los mecanismos de reconocimiento de inmunidad innata, existe una gran variedad de receptores humorales y celulares que pueden reconocer la presencia de componentes «propios» o «no propios». Entre los mecanismos efectores, participan estructuras integradas a los factores de reconocimiento (por ejemplo, dominios tipo colágeno de las colectinas), factores que directamente inhiben o eliminan el desafío infeccioso, (péptidos antimicrobianos y factores de complemento), o factores que inducen, amplifican o inhiben respuestas inmunes innatas o adaptativas (receptores tipo Toll, citocinas, quimiocinas, y algunas galectinas). Recientemente, es-

tudios moleculares, estructurales, y genómicos en modelos animales no convencionales, tales como especies que carecen de inmunidad adaptativa (*Drosophila* sp., *C. elegans*, y *Clavelina* sp.) o vertebrados ectotérmicos (*Danio rerio* y *Fugu* spp.), han contribuido significativamente al conocimiento fundamental de los aspectos estructurales, funcionales y evolutivos de los mecanismos de inmunidad innata. Entre los factores de reconocimiento de mayor interés se encuentran las lectinas, proteínas que reconocen carbohidratos en la superficie microbiana o ligandos endógenos, y participan directa o indirectamente en respuestas inmunes innatas y adaptativas, y en su regulación. Desde el punto de vista estructural se han identificado varias familias de lectinas, incluyendo las de tipo C, I, P, galectinas, pentraxinas, y las recientemente descritas lectinas tipo F. Algunos miembros de las lectinas de tipo C y galectinas están estructuralmente y funcionalmente conservadas en su evolución desde los protistas e invertebrados hasta el hombre, mientras que otras mantienen similitud estructural, pero divergen funcionalmente. Mecanismos efectores asociados, tales como la activación de complemento, preceden evolutivamente al origen de la respuesta inmune adaptativa.