

## Las células dendríticas y su papel de centinelas del sistema inmune

### Dendritic cells and its role as sentinels of the immune system

MELITZA IGLESIAS, ANTONIO IGLESIAS BOGOTÁ, D. Ó.

Las células dendríticas (CDe) son células presentadoras de antígeno de origen hematopoyético, reconocidas por su capacidad de iniciar una respuesta inmune y estimular respuestas de memoria al activar linfocitos T vírgenes y linfocitos T activados y/o efectores, respectivamente.

La historia natural de estas células se divide en dos: células inmaduras y células maduras. Las CDe inmaduras se encuentran distribuidas ampliamente en tejidos linfoides y no linfoides y con una tasa de recambio relativamente rápida (vida media menos de dos días). Esta alta tasa de recambio está asociada con una de las características particulares de esta población celular, que es su capacidad de "transitar" y "migrar" de un tejido a otro junto con cambios fenotípicos y funcionales en su ontogenia y filogenia, instrumento fundamental para ejercer su función como centinelas del sistema inmune.

Las CDe dentro de la población de leucocitos son las células mejor equipadas para ejercer su papel de inmuno vigilantes, ya que se encuentran localizadas en lugares estratégicos: vía aérea, piel, espacio intersticial, tejidos linfoides y sangre y a su vez expresan diferentes moléculas de adhesión que les permite migrar literalmente a todos los tejidos de nuestro cuerpo y penetrar en los diferentes epitelios sin alterar la barrera epitelial. Durante su migración de tejidos no linfoides a tejidos linfoides (área de células T), las CDe pasan por varios cambios fenotípicos llamado "proceso de maduración". El primer paso en este proceso de maduración es la captación y endocitosis del antígeno, que a su vez es la primera función de la CDe inmadura de baja inmunogenicidad. Posteriormente y con la ayuda de mediadores proinflamatorios, de señales inducidas por el antígeno (microbios u auto-antígenos) y del CD40L se transforma en una célula madura altamente inmunogénica, ejerciendo su segunda función como células presentadoras de antígeno, con la capacidad de inducir LT efectores y células de memoria de alta afinidad. Esta etapa de la CDe se destaca por la expresión en su membrana de complejos péptido antigénico HLA estables, expresión de moléculas coestimuladoras y de moléculas de adhesión y secreción de citoquinas y quemoquinas.

Actualmente se han definido dos subpoblaciones de CDe en humanos, ambas derivadas de un precursor en médula ósea a partir de una célula madre hematopoyética. Esta célula se diferencia en célula CD14+CD11c+ también llamada monocito y que en respuesta a GM-CSF e IL-4 en la periferia origina CDe derivada de monocitos, los cuales expresan CD11c, CD11b, CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, CXCR1 y CXCR4. Una vez llegan a los órganos linfoides secundarios se convierten en CDe maduras que expresan CCR7 y CD11c. A su vez esta célula mielóide progenitora CD34+ también da origen a los precursores de CDe mielóide-relacionadas (CDeM) y precursores de CDe plasmocito-relacionada (CDeP). Los precursores de CDeM, expresan CCR1, CCR3, CCR5, CXCR1, CXCR4 y CD11c que al migrar a la periferia (piel) dan origen a las células de Langerhans que expresan CD1a, CCR6, E-cadherina y en órganos linfoides secundarios se diferencian en CDe maduras CCR7 y CD11c. Las células precursoras de CDeP expresan CD62L (L-selectina), CD123

Dra. Melitza Iglesias: Inmunóloga clínica, Departamento de Reumatología, Hospital San Juan de Dios. Santiago de Chile, Chile; Dr. Antonio Iglesias Gamarra: Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá, D. C.

(cadena  $\alpha$  del receptor de IL-3), receptor de quemoquinas CCR7, al migrar a los órganos linfoides secundarios se diferencian en célula CDe plasmocitoide CD123, CCR7.

Las CDeM son las clásicas células presentadoras de antígeno profesionales (CPA) del sistema inmune y las responsables de la activación del LT,

Estas células inician su proceso de maduración en el contexto de un proceso inflamatorio como consecuencia de invasión patógena, mediado por componentes relacionados a bacterias o virus como: lipopolisacáridos (LPS), RNA doble hebra, DNA con motivos CpG y HSP gp96 (proteínas de estrés térmico), activando los TLR (Toll-like receptors) o mediado por receptores Fc. Otra forma de iniciar su maduración es a través de citoquinas como TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  e IL-1 $\beta$ , así como también prostaglandinas secretadas cuando existe daño tisular y el CD40L expresado en la membrana del LT activado. En este momento la CDe expresa en su membrana las moléculas relevantes para la estimulación del LT, moléculas coestimuladoras (2a. señal) como CD80, CD86 y CD40 y moléculas de adhesión necesarias para su migración como CD44 y  $\alpha$ 6 $\beta$ 1 integrina que le permite a las CDe llegar a los compartimientos anatómicos de los órganos linfoides secundarios donde los LT vírgenes se encuentran para iniciar la interacción LT-CPA.

Se ha demostrado a su vez que las CDeM expresan CD8 $\alpha$  y se encuentran en las áreas de LT de los órganos linfoides secundarios. Existe una dicotomía funcional entre las diferentes subpoblaciones de las CDe CD8 $\alpha$ : CDe CD8 $\alpha$ <sup>+</sup>, secretan IL-12 necesaria para un perfil de citoquinas Th1 y las CDe CD8 $\alpha$ <sup>-</sup> inductoras de una respuesta de tipo Th2.

Las CDeP primero fueron identificadas como células T plasmocitoides, por la abundancia de retículo endoplásmico rugoso y por encontrarse en el área de células T de los órganos linfoides secundarios. Posteriormente se demostró que estas células expresaban marcadores de línea mieloide lo que hizo que se reclasificaran como monocitos-plasmocitoides y más recientemente se demostró su habilidad de presentar antígeno, se han subclasificado como CDe plasmocitoide. Esta subpoblación celular realiza un papel importante en la respuesta inmune innata en contra de patógenos y en la respuesta inmune adaptativa como CPA, son la principal fuente de INF tipo I (INF $\alpha$ ) en respuesta a infecciones virales e inducen una respuesta Th1 posterior a su exposición a microbios, dependen de IL3 y de CD40L para su supervivencia. Se ha demostrado que estas células tienen la capacidad de migrar bajo condiciones inflamatorias a tejidos no linfoides por ejemplo: tejido sinovial en artritis reumatoide, piel en lupus cutáneo y en sitios de inflamación alérgica en rinitis alérgica.

En los últimos años se ha estudiado la función de las CDe y su papel en el control de autoinmunidad y tolerancia. La inducción de tolerancia T antígeno-específica y la mantenimiento de la tolerancia en la periferia es un hecho crítico para la prevención de fenómenos y patologías autoinmunes. Re-

cientemente se ha demostrado que las CDe no sólo inician la respuesta inmune al presentar el antígeno sino que también son las encargadas de "silenciar" la respuesta del LT. Como hemos mencionado anteriormente la actividad funcional de la CDe depende de su estado de activación y maduración, es así que las CDe maduras están encargadas de inducir LT efectoras, las CDe inmaduras son las encargadas de mantener la tolerancia inmunológica a nivel periférico, al inducir LT anérgicos y LT con propiedades regulatorias (LT CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) secretores de citoquinas inmunomoduladoras como IL-10 y TGF $\beta$ .

En este número de la revista las doctoras Katherine Gilchrist Ramelli y Sara María Robledo Restrepo del Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales o PECET, realizan una excelente revisión del papel de las CDe y su interacción con los parásitos de *Leishmania* y el papel de estos patógenos en el desarrollo de enfermedad clínica. En esta revisión se detalla con sutileza y claridad los pasos por seguir de la *Leishmania* hasta su contacto con las CDe y la posterior activación del LT, concluyendo que en la infección por *Leishmania* las CDe participan activamente en la iniciación y regulación de la respuesta inmunitaria, aunque su rol específico permanece aún por definirse.

Las CDe desempeñan un papel central en el sistema inmune, no sólo como inductoras de la respuesta inmune en contra de antígenos foráneos y tumorales sino también en la mantención de la autotolerancia en la periferia. El proceso inflamatorio induce la maduración de CDe para que éstas migren a los órganos linfoides y allí activar a los LT para convertirlos en células efectoras. En ausencia de inflamación pequeñas cantidades de CDe inmaduras pero no inactivas circulan continuamente a través de los tejidos y los órganos linfoides, capturando autoantígenos así como también proteínas inocuas. Estas células inmaduras cargadas de antígeno "silencian" al LT ya sea por delección o por la inducción de LT regulatorios, de esta forma el sistema inmune sobrevive al riesgo de desarrollar autoinmunidad o inflamación crónica.

En enfermedades infecciosas, el papel tolerogénico de las CDe inmaduras puede ser explotado por patógenos que se replican crónicamente y tienen acceso a las CDe inmaduras. Un ejemplo de tales patógenos es la *Leishmania major* que es CDe-trópica y su capacidad de inducir LT supresores/regulatorios, productores de IL-10 y son anérgicos, es decir, no proliferan ante un estímulo específico y suprimen la respuesta de otros LT efectoras.

Entender la inmunobiología molecular de las CDe a través de las diferentes moléculas asociadas y de sus diferentes etapas de diferenciación y el papel que desempeñan las diferentes subpoblaciones tanto en la presentación antigénica y activación del LT como en su papel de inductores de tolerancia periférica para mantener la homeostasis del sistema inmune, es una de las áreas de gran importancia en el área de la inmunobiología molecular importante para el desarrollo de vacunas e inmunoterapias específicas.