

# Células T Gamma Delta ( $\gamma\delta$ )

Matthias Eberl, Universidad de Cardiff, Reino Unido

Adrian Hayday, King's College London, Reino Unido

Traducción: Isabel Cortegano, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

Revisión: Jesús Gil, Instituto de Biología Molecular, Mainz, Alemania

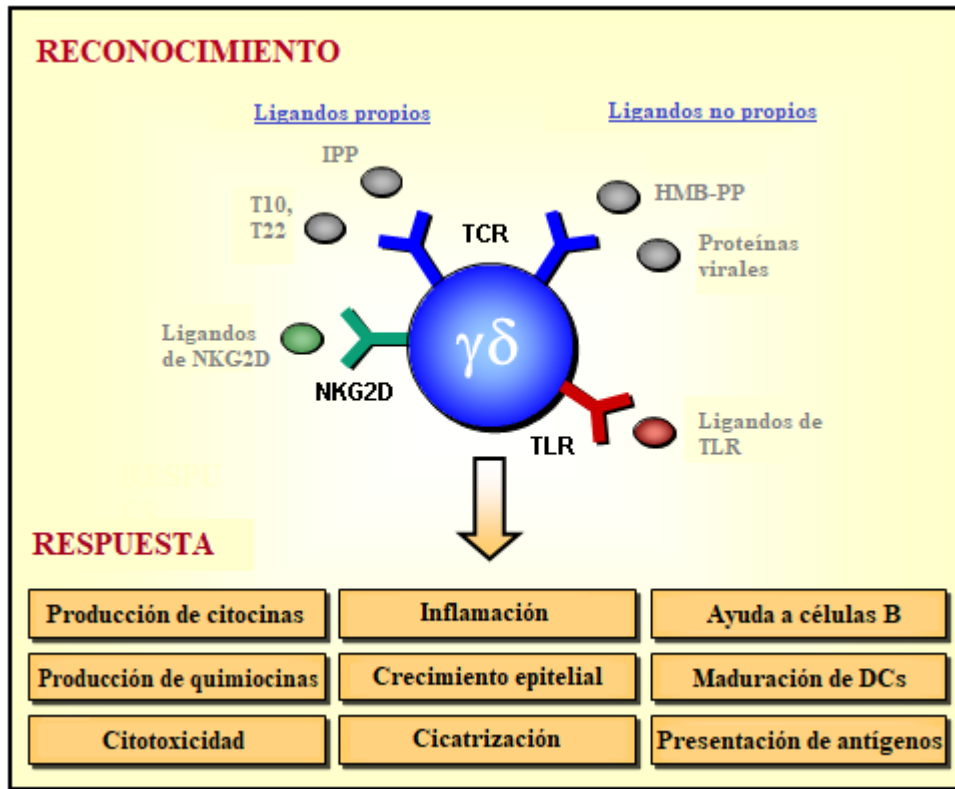
Las células T gamma delta ( $\gamma\delta$ ) son el prototipo de células T no convencionales, y representan sólo un pequeño porcentaje del total de células T en sangre periférica. Se caracterizan por la expresión de un receptor de célula T (TCR) heterodimérico, formado por las cadenas  $\gamma$  y  $\delta$ . Este receptor las distingue de las células T clásicas, mucho mejor caracterizadas, cómo son las células T CD4+, o cooperadoras, y las células T CD8+, o citotóxicas, que expresan un TCR formado por las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ . El mecanismo de selección (tímica) de las células T  $\gamma\delta$  es todavía, en gran parte, desconocido.

## Poblaciones de células T $\gamma\delta$ asociadas a tejidos

Las poblaciones oligoclonales de células T  $\gamma\delta$ , que comparten las mismas cadenas de TCR, a menudo muestran una localización específica en los tejidos. Por ejemplo, las células T  $\gamma\delta$  de sangre periférica humana son mayoritariamente V $\gamma$ 9/V $\delta$ 2+, y las células T  $\gamma\delta$  de piel de ratón, también llamadas **células T epidermales dendríticas** (CTED), son mayoritariamente V $\gamma$ 5/V $\delta$ 1+. En general, las células T  $\gamma\delta$  se encuentran preferencialmente en epitelios y mucosas, dónde se piensa que actúan como primera línea de defensa frente a patógenos.

## Reconocimiento de células diana por células T $\gamma\delta$

La mayoría de las células T  $\gamma\delta$  no precisan de interacción con moléculas de MHC para activarse, a diferencia de lo que ocurre con las células T  $\alpha\beta$ . Los antígenos que reconocen las células T  $\gamma\delta$  son en gran parte desconocidos. Una pequeña proporción de células T  $\gamma\delta$  de ratón (<1%) se unen a las proteínas T10 y T22 (presentadas por moléculas de MHC-I), que se encuentran en células muy activadas. Las células T humanas V $\gamma$ 9/V $\delta$ 2+ muestran una activación TCR-dependiente mediada por ciertos metabolitos fosforilados, como la proteína microbiana HMB-PP o el precursor de isoprenoides eucariótico IPP. La desregulación metabólica que se produce en las células del cáncer hace que se acumule IPP en ellas. Algunas células T  $\gamma\delta$  son capaces de reconocer marcadores de estrés celular, que aparecen como resultado de procesos infecciosos o tumorales. Se piensa que la vigilancia del estrés celular por parte de las células T  $\gamma\delta$  depende no solo de su molécula de TCR, sino también de señales coestimuladoras, como por ejemplo los receptores de tipo NK. Finalmente, los TCR de las células T  $\gamma\delta$  son capaces de reconocer antígenos lipídicos presentados por moléculas de CD1, en particular de CD1d.



## Respuesta inmunitaria mediada por células T $\gamma\delta$

Las células T  $\gamma\delta$  poseen una amplia plasticidad funcional tras reconocer células infectadas o transformadas, ya que son capaces de producir **citocinas** (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17) y **quimiocinas** (RANTES, IP-10, linfotactina), provocar la citólisis de las células diana (perforinas, granzimas, TRAIL), e interactuar con otras células, como por ejemplo células epiteliales, monocitos, células dendríticas, neutrófilos y células B. Además, las células T humanas V $\gamma$ 9/V $\delta$ 2+ son capaces de funcionar como células profesionales presentadoras de antígeno.

En algunas infecciones, como por el ejemplo la producida por el citomegalovirus humano, se produce una expansión clonal de células T  $\gamma\delta$  periféricas que tienen TCRs específicos, lo cual indica la naturaleza adaptativa de la respuesta inmunitaria mediada por éstas células.

## Uso de células T $\gamma\delta$ T para inmunoterapia

A diferencia de las células T  $\alpha\beta$ , que son MHC-dependientes, las células T  $\gamma\delta$  son capaces de reconocer y lisar de forma MHC-independiente algunas células cancerígenas, lo que pone de manifiesto su potencial uso en inmunoterapia. Algunos ensayos clínicos realizados hace años se centraron en el uso de células T V $\gamma$ 9/V $\delta$ 2+ expandidas con metabolitos fosforilados y, aunque mostraron una elevada seguridad, la eficacia clínica no fue la esperada. El potencial de las células T  $\gamma\delta$  como inmunoterapia se está evaluando a través de nuevos ensayos clínicos que están usando distintas poblaciones de células T  $\gamma\delta$  o  $\gamma\delta$ -TCRs específicos.