

Células dendríticas

Ali Roghanian, Facultad de Medicina de la Universidad de Southampton, Reino Unido

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

Las células dendríticas (DCs, por sus siglas en inglés), llamadas así por sus proyecciones en forma de “árbol” o dendritas, son responsables de la iniciación de las respuestas inmunitarias adaptativas, y funcionan como “centinelas” del sistema inmunitario. Paul Langerhans, en 1868, fue el primero en describir DCs en piel humana, aunque creía que se trataba de células nerviosas cutáneas. Las DCs son **leucocitos derivados de la médula ósea** y el tipo más potente de célula presentadora de antígeno. Pueden expandirse *in vitro* a partir de muestras de médula ósea y sangre usando combinaciones de varios factores de crecimiento, como el **factor estimulador de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF)** y el **ligando de Flt3**. Están especializadas en capturar y procesar antígeno, es decir, convertir proteínas en péptidos que pueden ser presentados en moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés), que son reconocidos por las células T. Las DCs son muy heterogéneas. Por ejemplo, existen **DCs mieloides** y **plasmacitoides**. Aunque todas son capaces de capturar antígeno, procesarlo y presentarlo a las células T naive, cada subtipo de DC presenta marcadores específicos y difieren en su localización en el organismo, vías de migración, función inmunológica y dependencia a infecciones o estímulos inflamatorios para su generación. Durante el desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa, el fenotipo y función de las DCs juega un papel muy importante en la iniciación de tolerancia, memoria, y polarización de respuestas T cooperadoras 1 (Th1), Th2 y Th17.

Las DCs sirven de puente entre la inmunidad innata y adaptativa

Dado que las DCs tienen numerosas proyecciones citoplasmáticas, poseen una amplia área de superficie que les permite un contacto íntimo con un gran número de células a su alrededor, como células T, células Natural Killer, neutrófilos, células epiteliales, etc. Por ejemplo, de forma experimental, solo una célula DC madura (**mDC**) es capaz de estimular entre 100 y 3000 células T. Los precursores de DCs migran desde la médula ósea a la sangre y hacia casi todos los tejidos no linfoides, donde residen en un estado inmaduro (**iDC**), y donde están continuamente escaneando su alrededor mediante procesos como **endocitosis**, **macropinocitosis** y **fagocitosis**. Pueden extender sus proyecciones a través de las uniones estrechas del epitelio para incrementar la captura de antígenos, incluso cuando no hay infección o inflamación. Durante una invasión patógena, las iDCs residentes detectan intrusos mediante los receptores que reconocen patrones (por ejemplo, los TLRs), captan los antígenos y rápidamente abandonan el tejido. Ruedan sobre las células, extravasan el endotelio de los vasos linfáticos y migran a los **nódulos linfáticos de drenaje** en respuesta a un amplio número de **quimiocinas**, como **CCL19** y **CCL21**. Durante la migración desde los tejidos periféricos, las DCs sufren un proceso de maduración fenotípico y funcional. A destacar, dejan de capturar antígenos, pero aumentan la expresión de **moléculas de estimulación** como **CD80** y **CD86** y el **receptor de quimiocinas CCR7**, y secretan citocinas proinflamatorias como **TNF- α** e **IL-12**. Después de alcanzar el **sino subcapsular** de los nódulos linfáticos, las DCs se mueven

hacia las **zonas de células T**, donde juegan un papel activo en la **presentación de antígenos**.

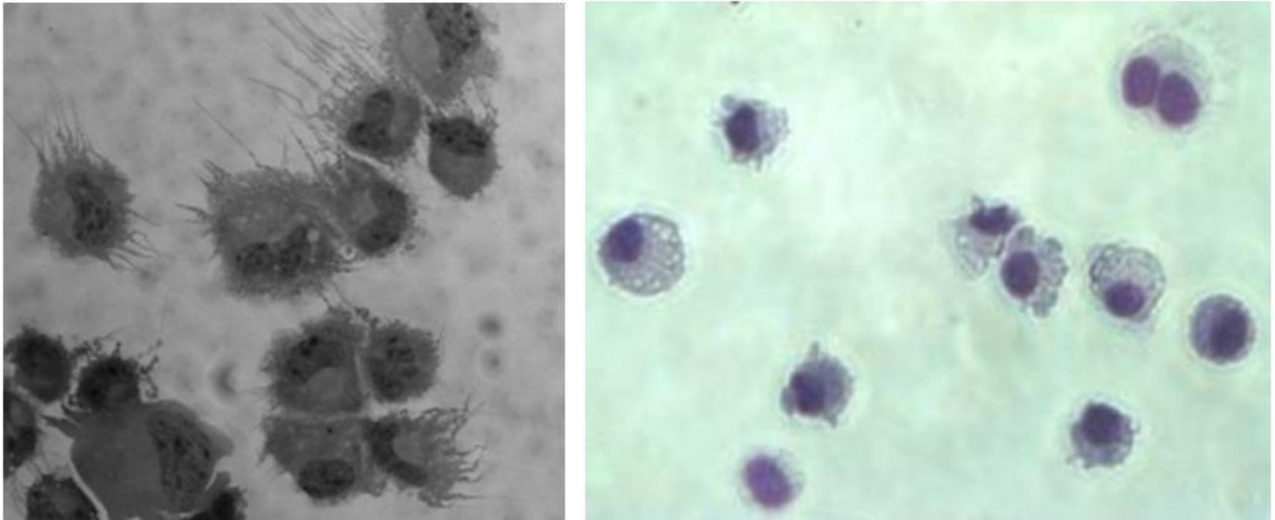


Figura 1. Morfología de las células dendríticas. Izquierda: DC derivada de médula ósea madurada con LPS. **Derecha:** DCs CD11c⁺ MHCII⁺ müridas del pulmón.

Inmunoterapia con DCs

Explotar **la capacidad inmunoreguladora de las DCs** es una gran oportunidad para el **tratamiento del cáncer, las enfermedades autoinmunes** y la **prevención de los rechazos de los trasplantes**. La manipulación de las DCs permite convertirlas en el adyuvante más efectivo para aumentar las defensas inmunitarias del hospedador. En el caso del cáncer, se ha visto que los **tumores** suprimen a las DCs mediante la liberación de **citocinas antiinflamatorias como la IL-10**, por lo que condicionan a las DCs del medio a originar células T supresoras. Para revertir estos mecanismos, se pueden generar DCs *ex vivo* expuestas con antígenos tumorales y reinyectarlas para reforzar la inmunidad del hospedador frente a las células tumorales. Las vacunas de DCs generadas mediante este procedimiento son seguras y con pocos efectos secundarios, y han demostrado ser un proceso posible y efectivo en algunos pacientes. Se han descrito otras estrategias que usan a las DCs para tratar desórdenes, las cuales están siendo investigadas en ensayos clínicos.