

Células dendríticas específicas de tejido

Andrew Stagg, Instituto Blizard, Universidad Queen Mary de Londres, Reino Unido

Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)



Heterogeneidad de células dendríticas

Las células dendríticas (DCs, por sus siglas en inglés) pueden dividirse en dos subpoblaciones de acuerdo a los marcadores de superficie que expresan, su origen y localización tisular. Ambos tipos juegan distintos papeles en las respuestas inmunitarias. **Los tejidos linfoides secundarios** (nódulos linfáticos, bazo) contienen tanto **DC residentes**, derivadas directamente de precursores hematopoyéticos, como **DC migratorias**, que viajan desde los tejidos periféricos (piel, mucosas, etc.; ver **Figura 1**). En condiciones no inflamatorias, las DC migratorias tienen una habilidad superior para inducir **células T reguladoras (Tregs)** y juegan un importante papel en el mantenimiento de la tolerancia frente a autoantígenos.

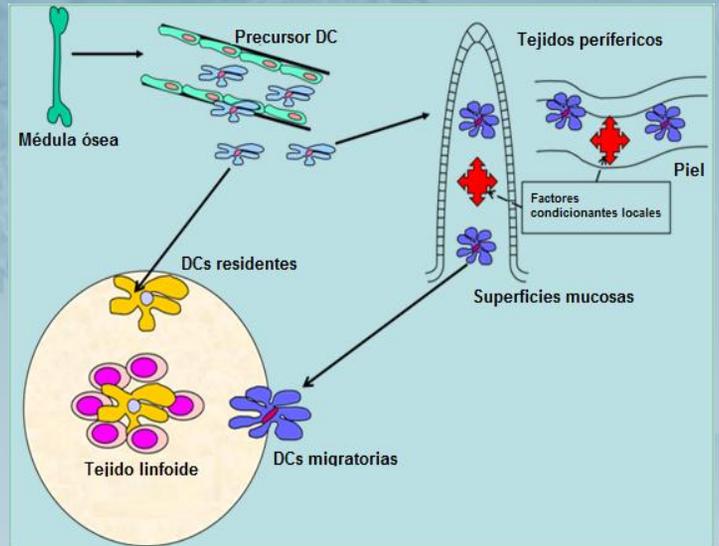


Figura 1. Distintas rutas de diferenciación en células dendríticas residentes y migratorias.

Propiedades tejido-específicas de DCs de la mucosa

Las superficies mucosas suponen un reto especial para el sistema inmunitario, ya que son los sitios de mayor exposición tanto a antígenos dañinos como propios. En la mucosa intestinal sana, las células dendríticas migratorias positivas para la **integrina CD103**, están especializadas en la generación de Tregs, que limitan las respuestas a bacterias comensales y antígenos de la dieta. Las DCs CD103+ producen **ácido trans-retinoico (ATR)** y **TGF-β**, que actúan conjuntamente para incrementar la generación de Tregs (**Figura 2**). La habilidad para producir ATR está restringida a las DCs intestinales, ya que solo estas células expresan la enzima retinaldehído deshidrogenasa requerida para la generación de ATR. Las DCs generan TGF-β activado tras la ruptura mediada por integrinas del precursor inactivo. El ATR también induce tropismo en **células T activadas** por DCs intestinales mediante la inducción, en las células Treg, de la integrina α4β7 y el receptor de quimiocinas CCR9 (**Figura 2**). Estas moléculas interactúan con MadCAM-1 y CCL25, respectivamente, presentes en la mucosa intestinal, facilitando su entrada. De este modo, la producción tejido-específica de ATR por las DCs intestinales incrementa la generación de células Tregs y favorece su entrada en el intestino. Además, la producción de **IL-10** por DCs de las placas de Peyer contribuye al desarrollo de respuestas reguladoras en el intestino sano. Las DCs del pulmón también tienen propiedades tejido-específicas, con la capacidad para generar respuestas mayoritariamente de tipo Th2.

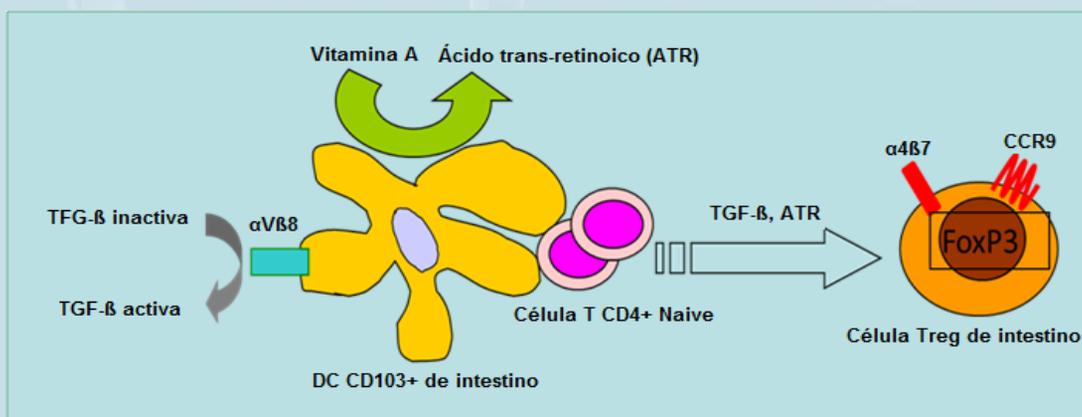


Figura 2. Inducción de células Treg mediada por células dendríticas CD103+

Las señales de las células epiteliales influyen la función de las DCs de tejido

Las propiedades de las DCs en los tejidos mucosos no están programadas, sino que se ven influenciadas por señales producidas por las **células epiteliales**, expresadas constitutivamente o en respuesta a señales microbianas. Las propiedades tolerogénicas que caracterizan a las DCs del intestino pueden inducirse mediante factores liberados por las células del epitelio, incluyendo ATR y TGF-β. La **linfopoyetina estromal tímica (LET)** producida por las células del epitelio intestinal, inhibe la producción de la citocina **IL-12** proinflamatoria por DCs y facilita la generación de respuestas Th2 en infecciones parasitarias. La pérdida de estas señales, puede provocar un fallo en las DCs para inducir tolerancia, lo que se traduce en la aparición de respuestas inflamatorias. En el pulmón, la activación de las células T epiteliales mediante ligandos de RRP produce la liberación de LET, **IL-25** e **IL-33** lo que, de hecho, conduce a las DCs a estimular **respuestas Th2 alérgeno-específicas**. De este modo, las DCs dentro de los tejidos son funcionalmente plásticas con propiedades que pueden tomar una u otra forma mediante interacciones específicas.