

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



Células dendríticas: unos macrófagos altamente especializados

Ángel L. Corbí López
Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC

Biografía Resumen

Ángel Luis Corbí López (Madrid, 1957) se licenció en CC. Biológicas en la Universidad Complutense de Madrid, para posteriormente doctorarse en la misma universidad bajo la supervisión del Dr. José Carreira investigando la naturaleza de los alérgenos de pólenes en "Alergia e Inmunología Abelló". Entre 1985 y 1990 desarrolló su investigación posdoctoral en la Harvard Medical School, donde determinó la estructura primaria de las integrinas que median la migración leucocitaria. Tras 4 años en el Hospital de la Princesa, se incorporó al CSIC (1994), donde sus estudios se enfocaron a la identificación de factores que controlan la expresión de las integrinas leucocitarias. Desde 2000 lidera el grupo de "Biología de las células mieloides" en el CIB. Sus intereses actuales se centran en la disección molecular y celular de la iniciación y resolución de los procesos inmunitarios e inflamatorios comunes a enfermedades como la artritis reumatoide, la aterosclerosis y el cáncer.

La reciente concesión del Premio Nobel de Medicina a los Drs. Beutler, Hoffmann y Steinman ha atraído el foco de atención hacia unas células (dendríticas) cuya versatilidad funcional y agitado "ciclo vital" les permite controlar la generación de las respuestas inmunitarias, convirtiéndolas en excelentes dianas celulares para la re-educación del sistema inmunitario en situaciones patológicas como la infección por HIV y el cáncer.

Summary

The recent Nobel Prize award to Drs. Bruce Beutler, Jules Hoffmann and Ralph Steinman has brought the general attention to a cell type (dendritic cells) whose functional versatility and busy "life cycle" allow them to control the generation of immune responses and make them ideal cellular targets for manipulation of the immune system in pathologies as diverse as HIV infection and cancer.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

En 1974, Ralph Steinman descubrió un tipo celular cuya morfología le llevó a denominarlas como "células dendríticas" por poseer numerosas prolongaciones de su citoplasma (1). Steinman demostró que dichas células, inicialmente localizadas en tejidos expuestos al medio ambiente externo (piel y otros epitelios), eran capaces de promover respuestas inmunes frente a sustancias extrañas, lo que avaló su papel esencial en la generación de la respuesta inmunitaria. Sus trabajos, combinados con la identificación de receptores celulares que detectan estructuras típicas de microorganismos patogénicos (denominados Receptores de Patrones Moleculares Asociados a patógenos o PAMP), a la que contribuyeron los Drs. Beutler y Hoffmann, indujeron una auténtica avalancha de estudios que han permitido establecer que las células dendríticas son las responsables de determinar si un organismo genera, o no, respuestas inmunitarias frente a un microorganismo, así como el tipo de inmunidad a desencadenar (2). Una consecuencia inmediata del relevante papel fisiológico de las células dendríticas ha sido su priorización como diana celular para el desarrollo de estrategias de manipulación de la respuesta inmunitaria.

Pero, ¿cuál es la particularidad que tienen las células dendríticas que las hace tan atractivas como agentes terapéuticos?

Aunque es un tema controvertido, las células dendríticas pueden considerarse como un tipo de macrófagos muy especializados (3,4). Como éstos, las células dendríticas están dotadas de un gran arsenal de receptores (Receptores de PAMP) para la detección de agentes patogénicos exógenos (virus, bacterias, hongos...), así como de alteraciones en metabolitos endógenos (ácido úrico, por ejemplo). Pero mientras los macrófagos actúan de manera inmediata frente a estas alteraciones de la homeostasis tisular eliminando el agente patogénico (en la denominada respuesta inmunitaria innata), las células dendríticas actúan de forma más "sibilina" y "reflexiva" para permitir la generación de una respuesta inmunitaria selectiva y con "memoria" (respuesta inmunitaria adaptativa). Así, una vez detectada la alteración tisular o la presencia de agentes exógenos

potencialmente dañinos, las células dendríticas abandonan el tejido afectado y migran hacia el nódulo linfático más próximo, donde transfieren a los linfocitos T tanto la información antigénica del patógeno como la correspondiente al tejido afectado, en un proceso denominado de "presentación antigénica". Ello posibilita una respuesta inmunitaria localizada y altamente específica, por cuanto se ajusta a las particularidades del patógeno. Este particular "ciclo vital" de las células dendríticas (migrando desde los tejidos, donde ejecutan labores de vigilancia, a los nódulos linfáticos, donde actúan como transmisores de información) hace de ellas el nexo de unión entre el sistema inmunitario innato, que detecta y combate patógenos con gran rapidez pero poca especificidad, y el sistema adaptativo, que es más lento en su iniciación pero que garantiza especificidad y "memoria" para combatir de forma eficaz los sucesivos encuentros con ese mismo patógeno (5). En términos militares, las células dendríticas actuarían pues como vigías (detectando el patógeno en los tejidos), mensajeros (trasladando la información desde el tejido a los centros de mando-órganos linfoides), y mariscales de campo (coordinando la actividad del resto de células del sistema inmunitario y seleccionando las que deben actuar). En consecuencia, las células dendríticas son las mediadoras esenciales para que la vacunación frente a enfermedades como la viruela o la varicela sea efectiva, y prevenga la enfermedad cuando entramos en contacto con estos virus. Los avances en el conocimiento del "ciclo vital" de las células dendríticas en la última década han hecho que, en animales de experimentación, sea posible modificar la respuesta inmune casi a voluntad, encendiéndola (induciendo la generación de una respuesta inmunitaria) o apagándola (generando tolerancia) mediante su manipulación (6). Estos resultados han promovido su aplicabilidad clínica para generar vacunas e inmunoterapias más efectivas, lo que explica los numerosos ensayos clínicos actualmente en marcha para desarrollar y optimizar protocolos de vacunación para el tratamiento de enfermedades como el SIDA y el cáncer. Los resultados de laboratorio indican que, en efecto, las células dendríticas pueden emplearse para promover respuestas contra patógenos, e incluso, frente a células

tumorales (Figura 1). Sin embargo, en el caso del cáncer, los resultados clínicos obtenidos hasta la fecha con estas aproximaciones no han sido tan positivos como los resultados de laboratorio anticipaban. Pero la escasa eficacia de las vacunas anti-tumorales basadas en células dendríticas no pone en entredicho su papel crítico, sino que realza aún más su función. Y ello es así por cuanto las teorías actuales plantean que son las células tumorales las que, en último caso, alteran el correcto funcionamiento de las células dendríticas, impidiendo que puedan llevar a cabo su función de manera beneficiosa para el organismo. Irónicamente, es este fenómeno el que puede haber impedido que Steinman recogiese el Premio Nobel en persona: las células de su tumor pancreático han acabado "engañando" a las propias células dendríticas del investigador, que habían sido "re-educadas" en el laboratorio para combatir el tumor que sufría desde hacía cuatro años.

Referencias

- 1.- Steinman, R. M. & Cohn, Z. A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties in vitro. J. Exp. Med. 139:380-397, 1974.
- 2.- Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. Proc Natl Acad Sci U S A. 99:351-358, 2002.
- 3.- Geissmann F, Gordon S, Hume DA, Mowat AM, Randolph GJ. Unravelling mononuclear phagocyte heterogeneity. Nat Rev Immunol. 10:453-460, 2010.
- 4.- Hume DA. Macrophages as APC and the dendritic cell myth. J Immunol. 181:5829-5835, 2008. .
- 5.- Iwasaki, A. & Medzhitov, R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. Science 327:291-295, 2010.
- 6.- Nchinda G, Kuroiwa J, Oks M, Trumpfheller C, Park CG, Huang Y, Hannaman D, Schlesinger SJ, Mizenina O, Nussenzweig MC, Uberla K, Steinman RM. The efficacy of DNA vaccination is enhanced in mice by targeting the encoded protein to dendritic cells. J Clin Invest. 118:1427-1436, 2008.

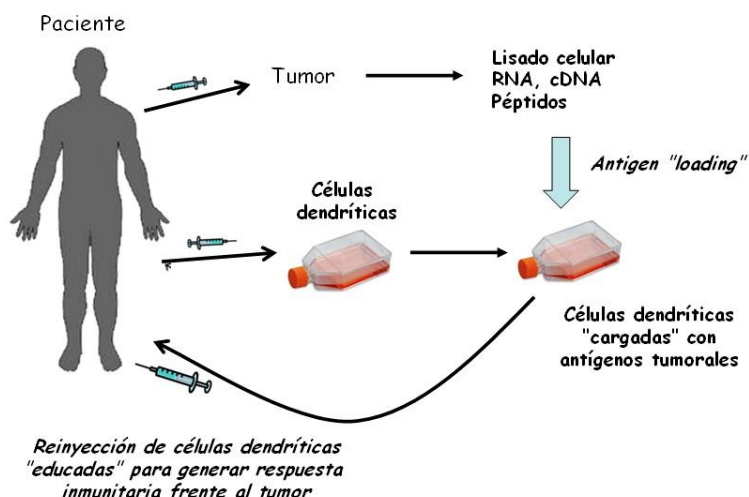


Figura. Esquema general de la vacunación anti-tumoral basada en células dendríticas.