

Caracterización fenotípica y funcional de células dendríticas circulantes y de su contrapartida neoplásica.

Alberto Orfao, Julia Almeida, Clara Bueno, María de Santiago, Antonio López, José Miguel Vaquero, Sergio Matarranz, Belen Vidriales, Ana Isabel Rasillo, José María Sayagues, María Dolores Tabernero

Servicio General de Citometría, Centro de Investigación del Cáncer y Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca y Servicio de Hematología y Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.



CONFERENCIA

HEMATOLOGIA, Vol. 7 N° 2 72-77
Mayo-Octubre, 2003

Las células dendríticas desempeñan un papel central en la respuesta inmunológica al ser la célula más eficiente en la presentación de antígenos a los linfocitos T. A diferencia de otras células presentadoras de antígenos, las células dendríticas son capaces de inducir respuestas T primarias. Esta capacidad funcional se ha relacionado con el patrón de expresión en estas células de proteínas del sistema HLA y de moléculas coestimuladoras, así como con el tipo de citoquinas que secretan.

En los últimos años se ha incrementado de forma notable el interés por el estudio de las células dendríticas, especialmente por su papel en el control de la respuesta inmune y la posibilidad de utilizarlas como herramientas terapéuticas en un amplio abanico de enfermedades distintas incluyendo protocolos de vacunación anti-tumoral, la modulación de la respuesta inmune frente a virus y otros microorganismos y la inducción de tolerancia en enfermedades autoinmunes y el trasplante alogénico. Debido a que existen precursores de células dendríticas circulando, la sangre periférica se ha convertido en la principal fuente de células dendríticas humanas.

Pese a que en la literatura se ha incrementado de forma notable el número de trabajos en los que se analizan las células dendríticas de sangre periférica, existe gran heterogeneidad, e incluso controversia, en los resultados obtenidos sobre la ontogenia de estas células y sus características fenotípicas y funcionales. Tal variabilidad, está habitualmente relacionada con la utilización de diferentes estrategias metodológicas para el estudio de estas células así como con el hecho de que las células dendríticas presentes en la circula-

ción sanguínea no constituyan una población celular homogénea, incluyendo, al menos, tres subpoblaciones mayoritarias de células dendríticas diferentes. Resultados recientes, fruto del estudio de la contrapartida leucémica de las células dendríticas circulantes, apoyarían la hipótesis de que estas subpoblaciones de células dendríticas podrían tener un origen en precursores hematopoyéticos de médula ósea claramente diferenciados. De todas las subpoblaciones, la más abundante está constituida por células dendríticas que expresan el antígeno M-DC8, pudiendo distinguirse estas células de las demás subpoblaciones de células dendríticas por la coexpresión del receptor de baja afinidad para la IgG (CD16). Durante muchos años, este tipo de células dendríticas fue considerado como una subpoblación minoritaria de monocitos. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que las células dendríticas MDC8+/CD16+/HLADR+ poseen una elevada capacidad para inducir in vitro activación de linfocitos T vírgenes; además, en contraposición con los monocitos, estas células carecen de expresión de esterasas específicas, lisozima y mieloperoxidasa.

Las otras dos subpoblaciones de células dendríticas de sangre periférica referidas anteriormente, desde hace algún tiempo que son reconocidas como tal y han recibido la denominación de células dendríticas mieloides o DC1 y células dendríticas linfoplasmocitoides o DC2. Característicamente, las primeras coexpresan los antígenos CD11c, BDCA3 y CD33 de alta intensidad, mientras que las células dendríticas linfoplasmocitoides presentan expresión intensa de CD123 junto con reactividad para BDCA2 y BDCA4 y niveles indetectables/expresión débil de CD33, CD13 y CD11c. Desde el punto de vista funcional, el

papel exacto de cada una de estas subpoblaciones de **células** dendríticas dista de ser conocido en **profundidad**. En términos generales, se cree que estas **células** probablemente incluyen un compartimiento **mayoritario** de precursores de células dendríticas **recientemente** producidas en la médula ósea junto con una **minoría** de células dendríticas recirculantes, más **maduras**. Además se ha sugerido que las diferentes **subpoblaciones** de células dendríticas circulantes **podrían** desarrollar distintas funciones. En este **sentido**, las células dendríticas DC2 producirían **grandes** cantidades de interferón-alfa y tendrían un **papel** esencial en la inducción de respuestas **inmunológicas** de tipo Th2; por el contrario, las células **dendríticas** DC1, favorecerían la secreción de **citoquinas** de tipo Th1. No obstante, debe decirse que **hoy** se cree que ambas subpoblaciones de células **dendríticas** podrían inducir respuestas tanto de tipo **Th1** como Th2. Otro aspecto que permanece lejos de **ser** conocido en profundidad es el **papel** que cada **una** de estas subpoblaciones de células dendríticas **pueda** desempeñar en la inducción de tolerancia **inmunológica**.

En 1999, Lucio et al (Ann Int Med) describieron **un** caso de un linfoma cutáneo que correspondía a **un** linfoma de células dendríticas linfoplasmocitoides. Posteriormente, el grupo francés GEIL **describió** de forma más extensa una serie de hasta 21 **pacientes** con neoplasias de células dendríticas **linfoplasmocitoides** y que en su mayoría correspon-

dian a pacientes clasificados como leucemia/linfoma **agresivo** de células NK. Característicamente estas células mostraban coexpresión de CD4 y CD56 **junto** con reactividad intensa para HLADR en ausencia de reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas o del receptor de célula T. Además hoy se sabe que de forma característica estos pacientes muestran expresión aberrante del antígeno 7.1, **habitualmente** en ausencia de anomalías cromosómicas a nivel de 11q23 o de otras alteraciones citogenéticas **recurrentes**. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad es **más** habitual en adultos y puede presentarse o bien como una leucemia aguda morfológicamente **indiferenciada** o con blastos de aspecto **linfoide**, o como un linfoma cutáneo. Aunque, **habitualmente** estos pacientes responden a la quimioterapia alcanzando remisión completa clínica y morfológica, la enfermedad suele recaer de forma **precoz**. Aunque la gran mayoría de los casos de neoplasias de precursores de células dendríticas **descritos** hasta la fecha corresponden a células dendríticas linfoplasmocitoides, recientemente se ha sugerido que pudieran existir también neoplasias de células dendríticas mieloides e incluso de células dendríticas CD16+.

En esta presentación, revisaremos los conocimientos actuales sobre las características fenotípicas y funcionales de las distintas subpoblaciones de células dendríticas presentes en sangre periférica y su **contrapartida** neoplásica.