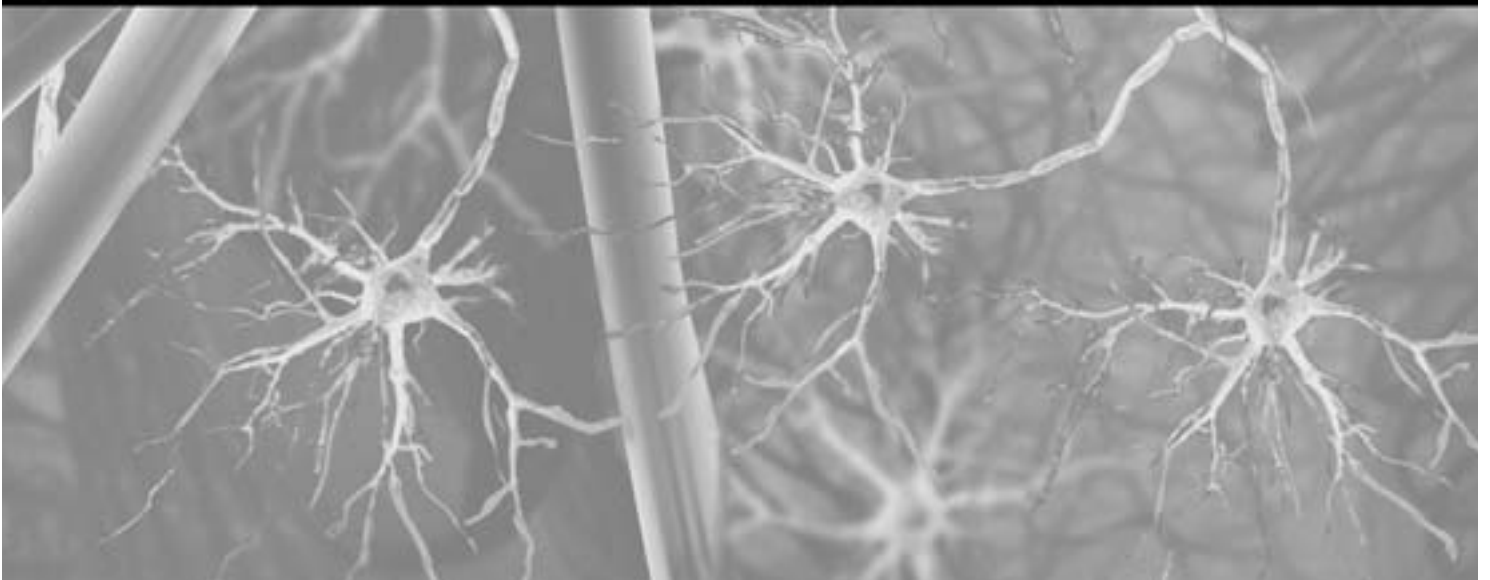


Parte I

Aspectos básicos



- Capítulo 1.** Avances en inmunobiología e integración del universo de células efectoras y reguladoras
- Capítulo 2.** Respuesta inmunitaria celular y humoral en el sistema nervioso.
- Capítulo 3.** Interacciones entre el sistema inmunitario y el sistema neuroendocrino
- Capítulo 4.** Papel del sistema inmunitario en los mecanismos de reparación del sistema nervioso
- Capítulo 5.** Fundamentos de autoinmunidad
- Capítulo 6.** Conceptos básicos de inmunoterapia
- Capítulo 7.** Genética de las enfermedades neurológicas inmunomediadas
- Capítulo 8.** Respuesta inmunológica en enfermedades neurodegenerativas





AVANCES EN INMUNOBIOLOGÍA E INTEGRACIÓN DEL UNIVERSO DE CÉLULAS EFECTORAS Y REGULADORAS

Gabriel A. Rabinovich, Susana A. Pesoa y Diego O. Croci

EL SISTEMA INMUNITARIO COMO ORQUESTA COORDINADA DE CÉLULAS Y MOLÉCULAS

El sistema inmunitario ha evolucionado como una red intrincada de células especializadas que se hallan en constante comunicación con el ambiente, captando las señales de peligro para el organismo. La respuesta de defensa contra esos agentes es mediada por una gran variedad de mecanismos efectores mediados, a su vez, por células y moléculas pertenecientes al sistema inmunitario innato y adaptativo. Una característica implícita en el control eficaz de los diversos agentes nocivos que invaden diariamente el organismo es la capacidad de discriminar entre componentes propios y extraños, fenómeno que constituyó, durante muchas décadas, el paradigma fundamental de la inmunología. Los estudios recientes que utilizaron estrategias de genómica, proteómica y glucómica, así como los experimentos de bioquímica, biología celular y genética clásica, han revelado la complejidad de estos circuitos y redes celulares. Estos experimentos han permitido discutir numerosos paradigmas y preconceptos, abrir nuevas fronteras y emprender desarrollos biotecnológicos. Los avances más importantes incluyen la identificación de una colección de nuevos receptores, citocinas y quimiocinas, como también la descripción de las vías moleculares que llevan a la diferenciación de nuevas células efectoras y reguladoras que controlan la erradicación de microbios y tumores, y la homeostasis de la respuesta inflamatoria. El conocimiento acerca de la diversidad, la plasticidad y la especialización de estas interacciones celulares revolucionó la visión que se tenía del sistema inmunitario y permitió el diseño de nuevas estrategias terapéuticas en las patologías originadas en él. En el presente capítulo se intenta integrar el universo de las subpoblaciones celulares efectoras y reguladoras (fig. 1-1) que participan en el desarrollo, la ejecución y el control de la respuesta inmunitaria, centrándose en los progresos de la última década que desafiaron a los paradigmas tradicionales.

REPERTORIO DE CÉLULAS DE LA INMUNIDAD INNATA

El sistema inmunitario de los mamíferos ha evolucionado como un complejo mecanismo de defensa que involucra

una gran diversidad de mecanismos efectores y que tiene, además, una exquisita especificidad. Tradicionalmente, y sobre la base de estos dos aspectos, se lo divide en innato y adaptativo. Sin embargo, el sistema inmunitario responde a las señales de peligro externas o internas en forma unificada y bidireccional, por lo cual esta división es más teórica que real. Así, la inmunidad innata orienta el perfil que desarrollará la inmunidad adaptativa y, a su vez, los mediadores de la inmunidad adaptativa determinan la activación o el silenciamiento de los componentes del sistema innato.

Si bien el sistema inmunitario adaptativo provee una inmunidad específica duradera, la primera línea de defensa está constituida por el sistema inmunitario innato que responde de manera consistente y rápida a una exposición antigénica en forma independiente de las exposiciones previas. Por otro lado, el sistema inmunitario adaptativo desarrolla una memoria, la cual determina mayor eficiencia en la respuesta frente a exposiciones antigénicas subsiguientes. Es interesante destacar que los componentes celulares del sistema inmunitario innato, en su mayoría células de origen mieloide, no requieren sensibilización previa para activarse; por lo tanto, la respuesta se manifiesta con rapidez y sus características son similares frente a estimulaciones repetidas. Estas células basan su estrategia para reconocer a los patógenos en el empleo de un número limitado de receptores, cuya especificidad no involucra fenómenos de recombinación o reordenamiento de segmentos génicos, pero les permite reconocer patrones moleculares globales asociados con señales de peligro (p. ej., lipopolisacáridos, flagelina bacteriana, RNA viral). Los componentes celulares del sistema inmunitario innato –neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, mastocitos y células dendríticas (DC)– exhiben el mismo tipo de receptores llamados patrones de reconocimiento de patógenos (PRP), los cuales permiten el reconocimiento de estructuras moleculares conservadas en un amplio espectro de microorganismos denominadas patrones moleculares asociados con patógenos (PMAP). La identificación de estas interacciones puso en duda el concepto clásico de inespecificidad de la respuesta inmunitaria innata con la demostración de que existe cierto grado de especificidad en el funcionamiento de la inmunidad innata.

En este contexto, gozan de un particular protagonismo las DC, las cuales cumplen una función crítica en la induc-

Parte I Aspectos básicos

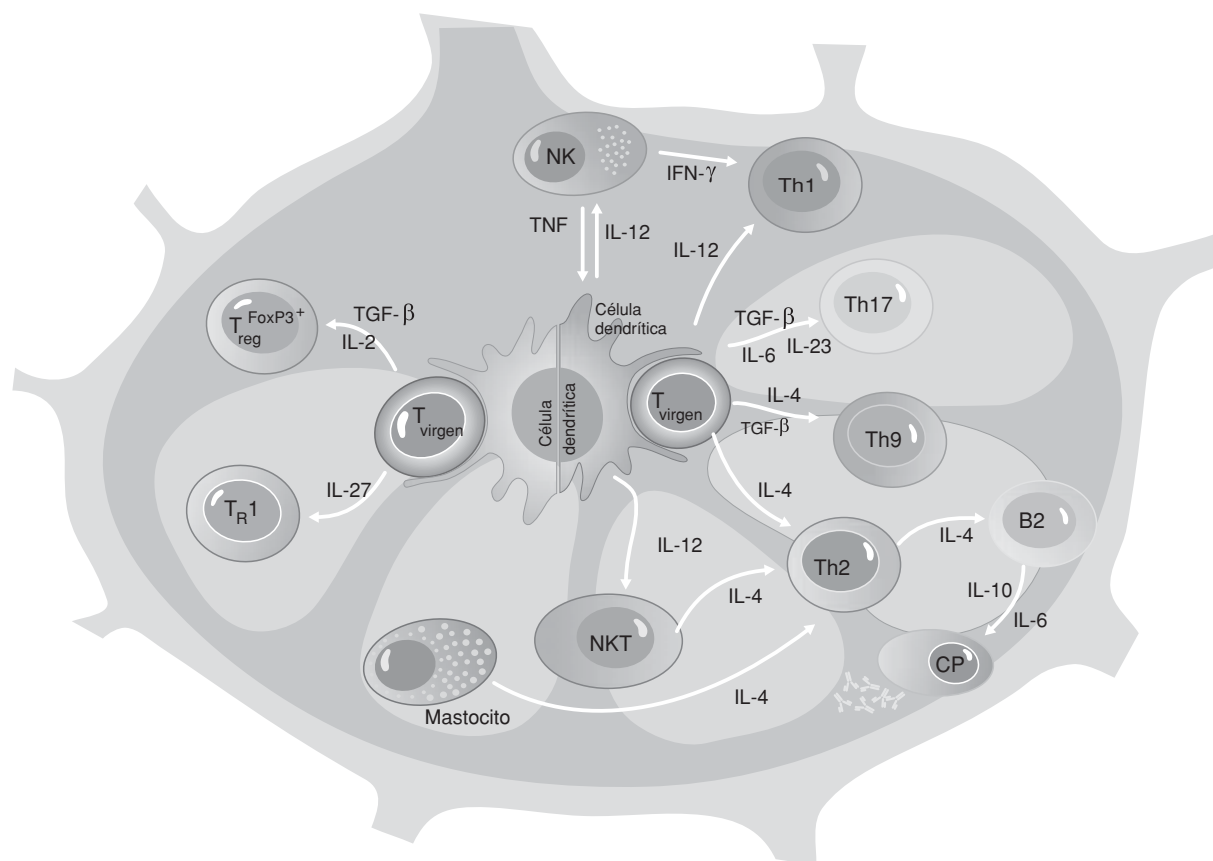


Fig. 1-1. Distintas poblaciones celulares efectoras y reguladoras que participan en la respuesta inmunitaria. Véanse aclaraciones en el texto. CP: células plasmáticas (plasmocitos). (Véanse también Láminas en color.)

ción, regulación y especialización de la respuesta inmunitaria adaptativa debido a su capacidad de estimular a los linfocitos T vírgenes (*naïve*) e iniciar la respuesta inmunitaria primaria.^{1,2} Las DC constituyen una población heterogénea de células cuyos precursores migran desde la médula ósea y residen en la mayoría de los tejidos periféricos, particularmente en sitios de contacto con el ambiente, como la piel y las mucosas. La característica común de las DC es su capacidad de captar, procesar y presentar antígenos a los linfocitos T vírgenes, perfilando el desarrollo de la respuesta inmunitaria efectora hacia diferentes fenotipos de células T CD4 (Th1, Th2, Th17, Th9, Th22 y ThF),³ como se verá más adelante. Esto dependerá de: a) el subtipo de DC involucradas; b) los receptores estimulados; c) el tipo y la dosis del antígeno; d) la vía de ingreso del antígeno y e) el microambiente circundante a la célula presentadora (citocinas y factores de transcripción predominantes). La captación de antígeno se realiza por macropinocitosis o endocitosis y de este modo, según la localización y el linaje particular, las DC expresan diferentes combinaciones de PRP que reconocen estructuras moleculares, conservadas en grupos muy amplios de microorganismos. Algunos PRP, como los receptores de lectina de tipo C (RLC), reconocen antígenos glucosilados presentes en las células eucariotas y proca-

riontes y pueden endocitarlos. Por otro lado, los receptores de tipo Toll (TLR) no son capaces de traducir señales de internalización en sí mismos pero, al reconocer un PAMP, activan vías de señalización intracelular que determinan la maduración de las DC, la secreción de citocinas proinflamatorias y la posterior inducción y diferenciación de la respuesta inmunitaria adaptativa.⁴ Asimismo, hay otro grupo de receptores que pueden reconocer microorganismos opsonizados. En este contexto, se destacan los receptores para la porción Fc de inmunoglobulinas (FcR), componentes del complemento (p. ej., CR1), cuerpos apoptóticos y lipoproteínas (*scavengers* y LOX-1) o proteínas provenientes de células necróticas, como CD91. Cabe destacar que otras señales de alerta en el microambiente, como los mediadores de la respuesta inflamatoria (TNF, IL-1 β , PGE₂, etc.) o moléculas intracelulares provenientes de células necróticas o dañadas (HSP, ATP, UTP, ácido úrico) pueden también inducir la activación indirecta de las DC. Estas moléculas, denominadas alarminas o DAMP (patrones moleculares asociados con el peligro), han logrado desafiar la hipótesis de “lo propio y lo no propio”, promoviendo la idea de que el sistema inmunitario reacciona frente a situaciones de alerta y peligros internos o externos más que a una distinción entre moléculas propias o extrañas.

C1 • AVANCES EN INMUNOBIOLOGÍA E INTEGRACIÓN DEL UNIVERSO DE CÉLULAS EFECTORAS

Además del papel fundamental que desempeñan las DC en el inicio de la respuesta y la generación de memoria inmunitaria, estas células cumplen un papel crítico en la inducción y el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria, tanto central como periférica. Hoy se sabe que las DC inmaduras o semimaduras residentes en los tejidos periféricos migran constantemente hacia los ganglios linfáticos en ausencia de señales inflamatorias. Estas células expresan niveles reducidos de CD40, CD80 y CD86, capacidad limitada para producir IL-12 y un aumento en la producción de IL-10. La presentación antigénica por parte de dichas DC conduce al silenciamiento de los linfocitos T activados, fenómeno que se denomina anergia clonal. Recientemente se ha demostrado que las DC semimaduras pueden inducir la expresión de las moléculas inhibitorias PD-1 y CTLA-4 para promover la tolerancia periférica en las células T CD8⁺.

Las DC tolerogénicas pueden encontrarse en diferentes estadios de maduración y activación e inhibir la polarización de la respuesta inmunitaria hacia perfiles inflamatorios, a la vez que facilitan la expansión de las células T reguladoras (T_{Reg}) naturales y son capaces de generar células T_{Reg} inducibles CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ (iT_{Reg}) o células Tr1 productoras de IL-10.^{5,6} Debido a su marcada plasticidad, las DC tolerogénicas se originan como resultado de distintas interacciones de estas células con microambientes inmunosupresores y sitios inmunológicamente privilegiados. Por ejemplo, el reconocimiento por parte de los receptores de lectina de tipo C en ausencia de procesos inflamatorios conduce a la diferenciación de las DC tolerogénicas. Asimismo, estudios recientes demuestran que diferentes factores de crecimiento, neuropéptidos y citocinas son capaces de originar DC tolerogénicas. Estos incluyen IL-10, TGF-β, péptido vasoactivo intestinal (VIP), vitamina D3 y galectina-1. Las DC pueden estimular la proliferación de células T_{Reg} a través de TGF-β y la inducción de células Tr1 mediante la secreción de IL-27.

Como ya se mencionó, las DC representan una población heterogénea de células con funciones biológicas diversas. Un subgrupo muy estudiado lo constituyen las DC plasmacitoides (DCp) que, a diferencia de las anteriores, conocidas como DC convencionales o mieloides, se originan de progenitores linfoides.⁷ Estas células circulan en muy bajo número y expresan selectivamente los receptores TLR7 y TLR9. Estos receptores permiten captar la presencia de ácidos nucleicos virales dentro de los endosomas tempranos desencadenando la producción de altos niveles de interferones (IFN) de tipo I, que constituyen importantes mediadores de la inmunidad antiviral. Además, mediante la producción de esta citocina, las DCp promueven una respuesta inmunitaria protectora al activar las DC convencionales, las células T, las células NK y los linfocitos B. Una vez activadas, las DCp pueden diferenciarse en DC maduras, lo cual contribuye a la regulación de la activación de linfocitos T. La contribución potencial de las DCp a la presentación antigénica in vivo

es todavía motivo de controversia y la mayoría de los estudios asignan a estas células una función inmunomoduladora mediada por la producción de IFN de tipo I.

Otra población celular que ha despertado gran interés en el contexto de la respuesta inmunitaria innata se halla representada por las células mieloides supresoras (MDSC, *myeloid derived suppressor cells*) que se definen fenotípicamente en forma general como células CD11b⁺Gr-1⁺.⁸ Estas células pertenecen al linaje mielóide, son inmaduras y presentan propiedades inmunosupresoras, como la producción de arginasa, IL-10 y TGF-β. Se observó un incremento importante de MDSC en la mayoría de los pacientes con cáncer y en varios modelos tumorales murinos, en los cuales estas células ejercen potentes efectos inmunosupresores sobre las células T efectoras.⁹ En modelos experimentales, se demostró que la IL-13 induce la secreción de TGF-β por parte de las MDSC, con lo que suprime la activación y la función efectora de las células T CD8⁺ específicas. En este contexto, las MDSC incubadas con péptidos antigénicos no logran inducir la activación de los linfocitos T CD8⁺ previniendo, además, la activación subsiguiente de dichas células citotóxicas por parte de DC pulsadas con el mismo péptido. Hallazgos recientes indican que las MDSC pueden inducir tolerancia específica de antígeno de células T CD8⁺ a través de un mecanismo postranscripcional que involucra la modificación o nitración del receptor de linfocitos T (TCR). Se observó que la incubación de MDSC con células T CD8⁺ promovió la disociación del TCR respecto de las moléculas CD3-ζ del complejo TCR a través de la nitración de residuos tirosina. Por otro lado, un mecanismo alternativo empleado por estas células se relaciona con la capacidad de las MDSC de secuestrar cistina, limitando la disponibilidad extracelular de este aminoácido. Se demostró que la cistina producida y exportada al medio extracelular por las células presentadoras de antígenos (CPA), como los macrófagos y las DC, es esencial para la activación de las células T, dada su incapacidad de producirlas. Las MDSC consumen cistina y no la retornan al microambiente, con lo que privan a las células T de este metabolito necesario para su activación y función. La inducción de estas células constituye un mecanismo clave de inmunosupresión, control homeostático de la inflamación y escape tumoral.

CÉLULAS NK: UN NEXO EVOLUTIVO Y FUNCIONAL ENTRE EL SISTEMA INMUNITARIO INNATO Y EL ADAPTATIVO

Las células *natural killer* (NK) desempeñan un papel central en la defensa frente a las infecciones virales y en los procesos de transformación neoplásica.¹⁰ Estas células fueron descritas hace ya tres décadas y su nombre refleja su capacidad de lisar en forma espontánea a las células tumo-

Parte I Aspectos básicos

rales sin condicionamiento previo. Más recientemente, se les asignó funciones importantes durante el embarazo. El estudio detallado de los mecanismos efectores implicados en funciones tan diversas reveló la capacidad de estas células de inducir la apoptosis de células diana o de producir citocinas y quimiocinas, como IFN- γ , IL-12 e IL-8. Sin embargo, el análisis de las fases de reconocimiento y activación de las células NK ha sido mucho más complicado debido, al menos en parte, a la alta complejidad y diversidad del repertorio de receptores que utilizan estas células para detectar su microambiente. A diferencia de los linfocitos T y B, las células NK no se reorganizan por recombinación sus genes y expresan una gran variedad de receptores activadores e inhibidores. La evolución ha seleccionado genes relacionados con funciones de células NK conservados, semiconservados o en rápida evolución para codificar sus receptores de membrana. Una característica compartida, aunque no exclusiva de los ligandos de estos receptores tan diversos, es que la gran mayoría de ellos son moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) o estructuralmente relacionadas.^{11,12} De estas familias se destacan los receptores de tipo lectina, como NKG2 (NKG2A, NKG2B y NKG2D); los receptores naturales de citotoxicidad (NCR), como NKp30, NKp44 y NKp46; y la familia de receptores KIR (*killer cells immunoglobulin-like receptors*), así llamados por presentar dominios análogos a las inmunoglobulinas. Estos receptores, cuya función es controlar la actividad de las células NK, interactúan en forma específica con diversas moléculas de clase I del CMH. La gran diversidad de los genes *KIR* surge de la combinación de varios factores: a) el número de genes en un cromosoma (haplotipo) varía ampliamente entre los individuos de una misma especie; b) los genes comunes a diferentes haplotipos exhiben un extenso polimorfismo alélico, lo cual deriva en importantes consecuencias funcionales; c) la expresión estocástica en las células NK individuales, lo cual implica que cada célula expresa diferentes combinaciones de genes *KIR* y genera así una población de células NK altamente heterogénea, capaz de erradicar infecciones virales y de eliminar tumores. En su conjunto, estos receptores les permiten a las células NK detectar los cambios en la expresión de las moléculas de clase I del CMH e integrar las señales de receptores activadores o inhibidores. En este sentido, diversos estudios demostraron que el estrés metabólico producido por las infecciones virales o bacterianas o por transformación maligna induce cambios en las glucoproteínas de la superficie celular y en la expresión de las moléculas del CMH. La expresión de moléculas de clase I del CMH constituye uno de los mecanismos por los cuales las células NK reconocen a las células infectadas o normales. Esta hipótesis, conocida como la teoría del *missing self*, fue propuesta por Klas Karre en 1984, en un intento por esclarecer los mecanismos que regulan la función de las células NK.

Las células NK comprenden entre el 5 y el 15% de los linfocitos de la sangre periférica. Se desarrollan dentro del

microambiente de la médula ósea, si bien estudios recientes han demostrado que pueden hacerlo en otros órganos. Dos subpoblaciones de células NK han sido definidas fenotípicamente en la sangre periférica. Por un lado, se destacan las que expresan altos niveles de CD16 y niveles intermedios de CD56 (CD56^{dim}CD16⁺), las cuales comprenden el 90 a 95% y presentan actividad citotóxica predominante, y aquellas que no expresan CD16 pero producen niveles altos de CD56. Estas últimas comprenden el 10% en la sangre periférica y son una fuente primaria de producción de citocinas inmunorreguladoras. Ambas subpoblaciones también difieren en cuanto a su capacidad proliferativa, expresión de receptores, moléculas de adhesión y receptores para quimiocinas. Un perfil diferencial de tráfico y adhesión celular le confiere a esta última población la capacidad de migrar a diferentes órganos, incluida la decidua, tejido donde se la ha estudiado de manera particular.

Las células NK cumplen una función central en la defensa del huésped en las primeras etapas de las infecciones por diversos patógenos intracelulares. Se demostró que tanto el IFN- γ como el IFN de tipo I, al igual que otras citocinas, como IL-12 o TNF producidos por DC o macrófagos, contribuyen a la activación de las células NK. La secreción temprana de IFN- γ por parte de las células NK es crítica para el control de algunas infecciones, antes del desarrollo de la inmunidad adaptativa mediada por los linfocitos T CD8⁺. Además, contribuye a la diferenciación de los linfocitos Th1, los que subsecuentemente activan a los macrófagos para que se desarrollen mecanismos de hipersensibilidad demorada. En cuanto a los mecanismos de citotoxicidad, estas células utilizan mecanismos similares a los empleados por los linfocitos T CD8⁺, incluida la liberación de gránulos citotóxicos (perforinas y granzimas) sobre la superficie de la célula diana. La combinación de las citocinas proinflamatorias IL-12 y TNF estimula a las células NK a producir IFN- γ .

Como ya se dijo, diversos estudios demostraron que las células NK CD56^{bright} se acumulan en la decidua materna durante el embarazo y residen en contacto directo con el trofoblasto fetal. Se propusieron diversos mecanismos para explicar la incapacidad de estas células de reconocer y lisar las células fetales alogénicas. Se sugirió que la falta de actividad citotóxica de las células NK deciduales (dNK) hacia las células trofoblásticas podría ser el resultado de interacciones inhibitorias entre las moléculas HLA-E y HLA-G y los receptores expresados sobre las células dNK, como LIR-1, CD94/NKG2A y KIR2DL4. Se señaló, además, que las células dNK no podrían formar sinapsis de activación madura, lo cual determinaría una falla para dirigir los gránulos citotóxicos hacia la zona de sinapsis. Sin embargo, el verdadero papel de las células dNK durante el embarazo se desconoce. Investigaciones recientes han demostrado que las células dNK, pero no las células NK de la sangre periférica, son capaces de regular la invasión del trofoblasto, tanto in vitro como in vivo, a través de la pro-

C1 • AVANCES EN INMUNOBIOLOGÍA E INTEGRACIÓN DEL UNIVERSO DE CÉLULAS EFECTORAS

ducción de IL-8 e IL-10. Más interesante aún: se ha descubierto que las células dNK secretan una amplia variedad de factores angiogénicos que inducen neovascularización en la decidua. Estas funciones son reguladas por interacciones específicas entre receptores activadores e inhibitorios de dNK y ligandos expresados exclusivamente en la interfaz materno-fetal. En este contexto, las células dNK pueden producir niveles elevados de galectina-1, una proteína que participa en los procesos de tolerancia y angiogénesis. Estas observaciones permiten generar un “modelo pacifista”, en el cual se han incorporado elementos de la “inmunidad innata” de una manera constructiva para sostener el desarrollo de los tejidos reproductivos.

Los resultados obtenidos en una serie de estudios más recientes permitieron desafiar uno de los paradigmas más ancestrales de la inmunología al demostrar colectivamente que las células NK –cuya diversidad de receptores no se genera por recombinación somática, sino en la línea germinal a través de variaciones en la estructura de los haplotipos, el contenido de los genes y el polimorfismo alélico– presentan características de memoria y especificidad. En un modelo de hipersensibilidad de contacto, Von Andrian y cols. comprobaron que las células NK pueden generar memoria a antígenos específicos, opuestamente a lo que se pensaba hasta hace muy poco. Esta memoria específica pudo ser transferida *in vivo*. Más sorprendente aún es el hecho de que las células NK inmaduras requieren interacciones entre sus receptores inhibitorios y moléculas de clase I del CMH para adquirir funcionalidad plena en los tejidos periféricos. En ausencia de estas interacciones, las células NK no pueden ejercer sus funciones efectoras. Por otro lado, de manera análoga a la selección negativa de timocitos y a los mecanismos de anergia periférica que operan en los linfocitos T, se observó que la presencia de ligandos virales específicos en la médula ósea durante la ontogenia pone en marcha mecanismos de tolerancia que llevan a la delección de estas células NK inmaduras o las mantienen anérgicas en la periferia.¹³ Los mecanismos reguladores que operan en el control de la tolerancia de las células NK aún no han sido definidos.^{14,15} En síntesis, las similitudes fenotípicas y funcionales entre el compartimento de células T y NK permiten postular a estas últimas como “el eslabón evolutivo perdido” entre la inmunidad innata y la adaptativa.

OTROS ESLABONES CELULARES EN LAS FRONTERAS DE LA INMUNIDAD INNATA Y LA ADAPTATIVA: CÉLULAS NKT, T γ δ Y MAIT

En los últimos años se ha comprobado que otros tipos celulares también contribuyen activamente a los mecanismos de defensa en la interfaz de la inmunidad innata y adaptativa. En este contexto, las células NKT desempeñan

funciones críticas en ambos compartimentos.¹⁶ Al igual que los linfocitos T, estas células expresan el receptor específico para el antígeno (TCR), pero a diferencia de los linfocitos T convencionales, que detectan péptidos antigénicos presentados por moléculas CMH convencionales o clásicas, las células NKT reconocen antígenos glucolipídicos presentados por la molécula CMH no clásica CD1d. Así, estas células constituyen una población celular única que le permite al sistema inmunitario reconocer estructuras glucolipídicas. Por otro lado, las células NKT pueden generar una respuesta rápida frente a diferentes estímulos, lo cual caracteriza la respuesta inmunitaria innata, reclusando posteriormente a otros componentes, como las células NK y las células T CD4⁺ o CD8⁺.

Estas células, aun cuando expresan el marcador CD3 característico de los linfocitos T, fueron definidas originalmente sobre la base de la expresión de marcadores de células NK como NK1.1 (CD161). Esta definición generó confusión, ya que las funciones de estas células son diametralmente diferentes de las asignadas a la población NK. Por otra parte, algunas células que podían definirse como NKT por la expresión del complejo TCR/CD3 y restricción por CD1d fueron, en varias ocasiones, negativas para el marcador NK1.1. Además, algunas células T convencionales pueden llegar a expresar NK1.1 como marcador de activación. En consecuencia, NK1.1 no constituye un marcador fiable para distinguir las células NKT de las células T convencionales restringidas por el CMH de clase I o II. Por estas razones, la definición de células NKT fue modificada recientemente y se aplica sólo a las células T que expresan TCR $\alpha\beta$ restringidos por la molécula CMH no clásica CD1d. Dentro de la población de células NKT se han distinguido diferentes subgrupos; los más importantes son: a) la población NKT clásica, también llamadas células NKT de tipo I o NKT invariables (iNKT), las cuales expresan el TCR invariable o canónico V α 14J α 18 TCR y un número limitado de cadenas TCR β V α 24J α 18 y V β 11 en los seres humanos, y b) las células NKT de tipo II, también restringidas al reconocimiento de CD1d con expresión de un repertorio de TCR más diverso, el cual no incluye el TCR canónico expresado por las células NKT de tipo I.

Estudios realizados antes de su identificación fenotípica caracterizaron a las células NKT por su producción abundante y rápida de citocinas de tipo Th1, como IFN γ o Th2 como IL-4 e IL-13. Más aún, estudios recientes revelaron que un subgrupo de células NKT de tipo I, negativas para NK1.1, son capaces de producir IL-17 y contribuyen así al reclutamiento de neutrófilos, en forma similar a lo que sucede con las células Th17 (véase la sección siguiente). Se propuso la producción temprana de citocinas por parte de las células NKT como una posible solución al dilema planteado acerca del origen de la IL-4 requerida para inducir una respuesta de tipo Th2. Además, se demostró que la IL-4 producida por las células NKT no sólo promueve las respuestas de tipo Th2, sino que ade-

Parte I Aspectos básicos

más favorece la producción de inmunoglobulina E, isotipo característico de las respuestas alérgicas.

Como ya se explicó, las células NKT desempeñan también funciones asociadas con la respuesta inmunitaria adaptativa. Es importante destacar que los receptores expresados en esta población, al reconocer antígenos de naturaleza lipídica, permiten completar y expandir el repertorio de células T convencionales que, como es ampliamente conocido, reconocen sólo epítopes peptídicos. En este contexto, la capacidad de reconocer glucolípidos bacterianos provee al compartimento adaptativo una estrategia adicional para defenderse de microorganismos invasores, detectando no sólo sus componentes proteicos sino, además, sus estructuras glucolípídicas. Por otro lado, la capacidad de algunas subpoblaciones de células NKT de reconocer antígenos glucolípídicos propios determina que estas células tengan un profundo efecto en la aparición de algunas enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple.

Se informó que diferentes subpoblaciones de células NKT desempeñan papeles opuestos en diversas condiciones fisiológicas y patológicas. En el cáncer, por ejemplo, las células NKT de tipo I estimulan la inmunidad antitumoral a través de la producción de IFN- γ , que a su vez activa células NK, células T CD8⁺ y DC productoras de IL-12. Opuestamente, las células NKT de tipo II inhiben la inmunidad frente a los tumores mediante la producción de IL-13 capaz de inducir macrófagos de tipo M2 productores de arginasa (activados alternativamente) e inhibiendo la producción de óxido nítrico por parte de los macrófagos de tipo M1. En resumen, las células NKT cumplen tanto funciones efectoras como reguladoras en una amplia variedad de situaciones patológicas, como cáncer, infecciones, alergia y autoinmunidad. Se demostró que las células NKT de tipo I y tipo II pueden regularse en forma recíproca y establecer así un nuevo circuito inmunorregulador.

Además de las células NKT existen otras subpoblaciones celulares que cumplen funciones especializadas en la interfaz de la respuesta innata y la adaptativa. Entre las que presentan características inherentes al compartimento T se destacan las células T $\gamma\delta$ y las células T $\alpha\beta$ asociadas con las mucosas (MAIT). Los linfocitos T $\gamma\delta$ constituyen un subgrupo minoritario de células, esencialmente homogéneas, que residen en los epitelios como la piel o los aparatos reproductivo, genitourinario y gastrointestinal, expresando un repertorio de receptores de diversidad muy limitada. Sobre la base de estas características se propuso que estas células reconocerían ligandos derivados del epitelio en el que residen y que se expresan sólo con posterioridad a la entrada de los agentes infecciosos. Es decir, en lugar de reconocer antígenos específicos presentes en los patógenos o péptidos antigénicos en el contexto de las moléculas CMH, como los linfocitos T $\alpha\beta$, los linfocitos T $\gamma\delta$ detectan moléculas alteradas o neoexpresadas como consecuencia de la infección. El hecho de reconocer a sus antígenos específicos directamente les permite responder con rapi-

dez a las alteraciones producidas en tipos celulares diferentes, lo cual las conecta con el compartimento inmunitario innato. Las células MAIT, de manera similar a las células NKT, expresan un TCR canónico, en este caso, la cadena V α 7.2J α 33, y desempeñan un papel crítico en la regulación de la respuesta inmunitaria. A diferencia de las células NKT, su desarrollo depende de la flora intestinal y se hallan ausentes en los ratones libres de gérmenes. En síntesis, las poblaciones celulares expuestas, denominadas en su conjunto ILL (*'innate like' lymphocytes*) expresan receptores generados por reordenamiento de segmentos génicos de diversidad limitada y residen en áreas anatómicas particulares. Esto les permite responder de manera eficaz a su antígeno específico sin necesidad de expandirse clonalmente en la misma magnitud que los linfocitos T y B convencionales.

EL UNIVERSO DE CÉLULAS T CD4⁺ EFECTORAS Y REGULADORAS

El paradigma clásico planteado por Mossman en 1986 postula que las células T CD4⁺ (*helper*) se diferencian en células Th1 y Th2 con distintas funciones efectoras en la erradicación de patógenos y tumores, y en la generación de manifestaciones inmunopatológicas, como autoinmunidad y alergia.¹⁷ Sin embargo, una variedad de nuevos linajes diferentes de las subpoblaciones clásicas Th1 y Th2 se han incorporado recientemente al universo de células T efectoras. Este nuevo repertorio de células T CD4⁺ incluye las células Th17, las células T *helper* foliculares (Thf) y las recién descritas células Th9 y Th22, que han enriquecido el espectro de células T *helper*.¹⁸ Cada linaje efector moviliza un módulo distinto de inmunidad innata/adaptativa que no sólo protege contra los patógenos invasores, sino que, además, modula la respuesta inmunitaria antitumoral o genera inmunopatología.

La subpoblación clásica Th1 conduce a la eliminación de patógenos intravesiculares, virus y tumores, y ha sido involucrada durante muchos años en la iniciación de las enfermedades autoinmunes y el rechazo de los trasplantes. Por otro lado, la subpoblación Th2 induce la erradicación de helmintos intestinales y contribuye a la patogenia de los trastornos alérgicos. Por su parte, las células Th17 promueven la resistencia a las bacterias intracelulares y los hongos, y son claves para perpetuar las alteraciones autoinmunes. Por último, las células CD4⁺ T reguladoras (T_{Reg}), encargadas de suprimir las reacciones exacerbadas, permiten la homeostasis del sistema inmunitario y aseguran que los linfocitos autoagresivos no generen respuestas contra los tejidos propios o los antígenos inocuos del ambiente.

Aunque las distintas subpoblaciones de células T *helper* suelen definirse según las citocinas que secretan, estas difieren, además, en su forma de inducción, patrones de

C1 • AVANCES EN INMUNOBIOLOGÍA E INTEGRACIÓN DEL UNIVERSO DE CÉLULAS EFECTORAS

circulación y mecanismos efectores. Como se ilustra en la figura 1-2, señales derivadas del TCR en conjunción con IL-12 producida por CPA, particularmente DC, activan el factor de transcripción STAT4 que induce la expresión del factor de transcripción T-bet específico del linaje Th1. El factor T-bet promueve la síntesis de IFN- γ y la expresión de los receptores de quimiocinas CCR6 y CXCR3. Por otro lado, la activación de linfocitos T CD4⁺ vírgenes (*naive*) en presencia de IL-4 producida por células NKT y mastocitos es capaz de activar, a través de la vía dependiente de STAT6, los factores de transcripción GATA-3 y c-Maf específicos del linaje Th2. Esto lleva a la producción de IL-4, IL-5 e IL-13 y a la expresión del receptor para quimiocinas CCR4, un marcador de migración característico de esta población celular.¹⁹

Las células Th17, por su parte, se desarrollan a partir de células T CD4⁺ vírgenes en presencia de TGF- β e IL-6.^{20, 21} La IL-6 activa el factor de transcripción STAT3 que aumenta la expresión del factor de transcripción ROR γ t, el cual, a su vez, promueve la transcripción de IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22, y de los receptores de quimiocinas CCR4 y CCR6. La IL-23, una citocina de la familia de IL-

12 producida por las DC y los macrófagos, estabiliza dicho fenotipo y contribuye a la expansión de las células Th17 aumentando su patogenicidad.²² La IL-21, una citocina también producida por las células Th 17, puede sustituir a la IL-6 en la inducción del linaje Th17 y, a través de una retroalimentación autocrina análoga a la observada en las células Th1 con IFN- γ y en Th2 con IL-4, es crítica para la diferenciación eficaz de los linfocitos Th17. Cabe destacar que en los seres humanos la inducción de células Th17 in vitro requiere las citocinas TGF- β e IL-1 β reemplazando los efectos de IL-6.

Hace poco se describió que TGF- β , la citocina central para la diferenciación de Th17, en combinación con IL-4, puede reprogramar a los linfocitos Th2 para que pierdan su perfil característico y comiencen a secretar IL-9 que, junto con IL-10 y la activación del factor de transcripción STAT6, generan una nueva subpoblación efectora denominada Th9. Más aún, TGF- β e IL-4 pueden conducir directamente a los precursores vírgenes a diferenciarse en Th9.²³ La función fisiológica de IL-9 parece estar conectada, de alguna manera, a las respuestas Th2, ya que IL-9 es importante en la defensa contra los helmintos. Las células

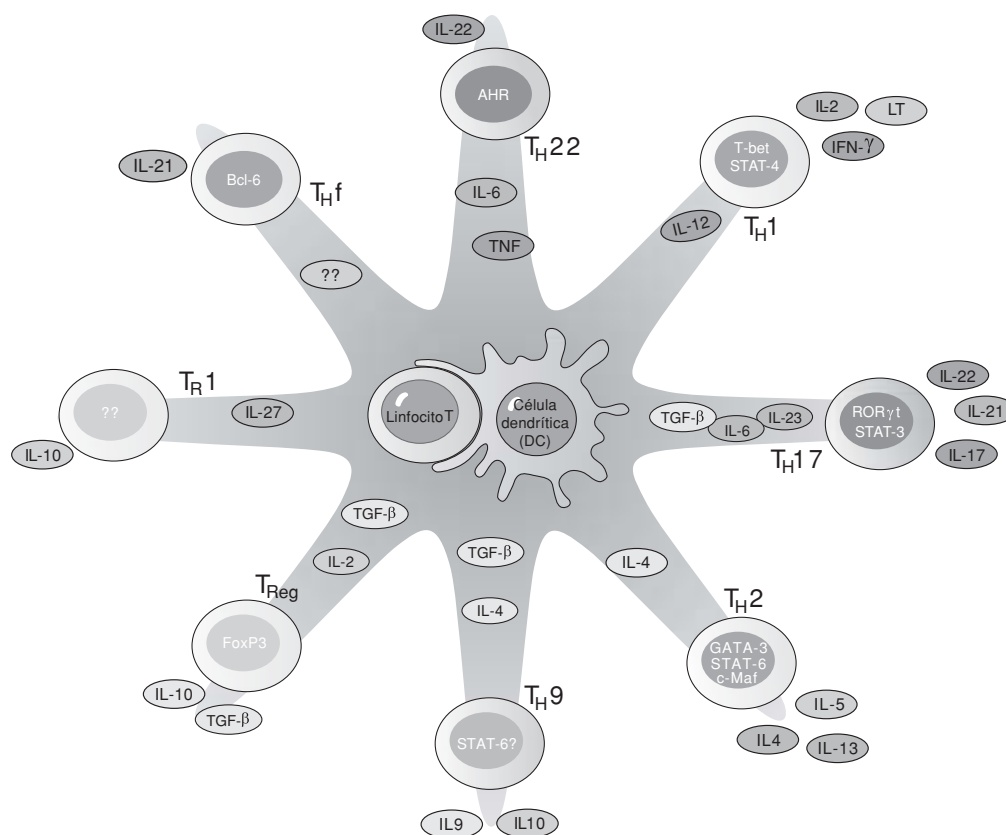


Fig. 1-2. Citocinas y factores de transcripción que inducen distintas subpoblaciones de células T helper. (Véanse explicaciones en el texto y véase también Láminas en color.)

Parte I Aspectos básicos

Th9 también aparecerían durante las reacciones alérgicas en el tejido pulmonar, lo que confirma su clara asociación con las respuestas de tipo Th2. Así, TGF- β constituye una “llave” reguladora central que, en combinación con otras citocinas, reprograma la diferenciación de células T CD4 efectoras a lo largo de diferentes vías. Según estudios recientes efectuados en nuestro laboratorio, estas subpoblaciones celulares exhiben en su superficie un perfil de glucanos distintivos que modulan, en forma diferencial, la supervivencia y la función efectora de estas células.²⁴

La cooperación de células T CD4⁺ con las células B es un aspecto fundamental para la producción de anticuerpos. Aunque esta función se ha asignado clásicamente a las células Th2 en forma global, los estudios recientes muestran que un subgrupo de células T CD4⁺, llamadas células T *helper* foliculares (ThF), proveen una función cooperadora a las células B y representan una de las subpoblaciones más numerosas en el tejido linfoide.²¹ En este contexto, y principalmente vinculada con las funciones de estimular los linfocitos B y promover su diferenciación en células productoras de anticuerpos (células plasmáticas), está la producción de IL-21. Otra característica fundamental de las células ThF es la expresión de CXCR5, que determina la migración y localización de estas células en los folículos secundarios o centros germinales, y la expresión de la molécula coestimuladora inducible (ICOS), que es crucial para la función de estas células. Las alteraciones en la función de las células ThF, así como el aumento o la disminución de ICOS o IL-21, contribuyen a la patogenia de las inmunodeficiencias o las enfermedades autoinmunitarias. A nivel molecular, Bcl-6, un factor de transcripción crítico en la formación de centros germinales, constituye el factor de transcripción característico de las células ThF.

Más recientemente, la IL-22, un miembro perteneciente a la familia de la IL-10, ha cobrado especial interés por su capacidad de actuar sobre las células no hematopoyéticas, como las células epiteliales del tubo digestivo, y también como un modulador potente de la inducción de la respuesta inmunitaria innata y de la homeostasis epitelial.²⁵ Aunque la producción de IL-22 suele considerarse una característica del linaje Th17, dos estudios recientes han identificado un subgrupo de células T CD4⁺ que producen IL-22 y cantidades despreciables o no detectables de IL-17.²⁶ Dada la importancia de IL-22 en la fisiopatología de piel, ambos grupos analizaron el perfil de producción de citocinas de linfocitos T CD4⁺ purificados a partir de la presencia o la ausencia de expresión de los receptores de quimiocinas CCR6, CCR4 y CCR10 característicos de las células T que infiltran la piel. Los resultados de ambos estudios fueron concordantes y demostraron que los linfocitos T que expresan estos receptores de quimiocinas producen altos niveles de IL-22, pero no de IL-17 ni IFN- γ . Más aún, Trifari y cols. demostraron que la producción de IL-17 e IL-22 se halla regulada diferencialmente a nivel transcripcional e involucra, además de RORC (el equivalente humano de ROR γ t), al factor de

transcripción AHR (receptor de aril-hidrocarbano), el cual interactúa con diversos ligandos que incluyen varias toxinas del ambiente.^{27,28} Aún queda mucho por investigar para dilucidar si esta población de linfocitos ‘Th22’ constituye una nueva subpoblación en el conjunto de linfocitos T *helper* efectores.

Por último, las células T CD4⁺ reguladoras (T_{Reg}) son fundamentales para controlar el desarrollo y la homeostasis de la respuesta inmunitaria.²⁹ Aunque varias subpoblaciones celulares pueden ejercer funciones supresoras, las células T_{Reg} se dividen, de acuerdo con su ontogenia, en células T_{Reg} naturales o inducibles. Las T_{Reg} naturales (nT_{Reg}) se desarrollan directamente a partir de precusores tímicos, se hallan presentes desde el nacimiento y representan alrededor del 1 al 2% del total de linfocitos T CD4⁺ de la sangre periférica en los seres humanos. Son cruciales para mantener la tolerancia periférica al suprimir las respuestas inmunitarias no deseadas o exacerbadas contra antígenos propios o extraños. El factor de transcripción específico que caracteriza a estas células es el FoxP3 y el fenotipo característico es CD4⁺ CD25^{high} CD127^{low}. Este último marcador, que corresponde a la cadena alfa del receptor de IL-7, permite diferenciar nT_{Reg} de linfocitos T CD4⁺CD25⁺, efectores recientemente activados. Se ha demostrado que las células nT_{Reg} (CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁺) son centrales en el mantenimiento de la tolerancia a lo propio, ya que el silenciamiento del factor de transcripción específico de linaje FoxP3 lleva a la aparición temprana de la enfermedad autoinmune linfoproliferativa multiorgánica mortal (síndrome denominado IPEX). Un síndrome similar se genera por deficiencia en el factor de transcripción AIRE (*autoimmune regulator*), cuya activación permite la expresión de autoantígenos ectópicos (p. ej., proteína S de retina, proteína básica de mielina) en el epitelio tímico, lo que contribuye a la selección negativa y la tolerancia central. La ausencia de este factor determina el desarrollo de una poliendocrinopatía autoinmune denominada APECED.

En la periferia, los linfocitos T CD4⁺CD25⁻ vírgenes pueden diferenciarse en células T_{Reg} en presencia de TGF- β e IL-2, que a través del factor de transcripción STAT5, induce la expresión de FoxP3. Estas células son conocidas como iT_{Reg} (T_{Reg} inducibles) y secretan altos niveles de IL-10 y TGF- β . Evidencias recientes revelaron que una subpoblación de células T_{Reg} con características supresoras particulares producen altos tenores de IL-35. Los estudios in vitro indican que estas células median la supresión por un mecanismo aún no definido que involucra el contacto célula-célula. Sin embargo, la supresión in vivo podría ser mediada por citocinas inmunosupresoras, como TGF- β e IL-10.

Aunque se observaron numerosas subpoblaciones supresoras diferentes de las células T_{Reg} (FoxP3⁺) en órganos linfoides y tejidos periféricos, las células Tr1 son las más estudiadas. Dichas células surgen en la periferia luego del encuentro con el antígeno en presencia de IL-10 e IL-27; esta última es una nueva citocina de la familia IL-12 con

C1 • AVANCES EN INMUNOBIOLOGÍA E INTEGRACIÓN DEL UNIVERSO DE CÉLULAS EFECTORAS

propiedades tolerogénicas. El perfil único de las citocinas que producen estas células (IL-2, IL-10 y TGF- β) permite distinguir, en ausencia de marcadores fenotípicos exclusivos, los linfocitos Tr1 de otras células T CD4⁺. Estas células ejercen su actividad inmunosupresora a través de la secreción de IL-10 y TGF- β , no sólo sobre las células T vírgenes sino también sobre las células T de memoria. Es importante destacar que las células Tr1 son inducibles por el antígeno específico y necesitan ser activadas a través de su TCR para ejercer su función. Sin embargo, una vez activadas logran mediar la supresión en forma colateral (*bystander suppression*) de manera independiente del antígeno específico que las generó.

Con respecto a la regulación de la función de los linfocitos T *helper*, está perfectamente demostrado que las citocinas producidas por las subclases principales de células Th1 (IFN- γ) y Th2 (IL-4 e IL-5) controlan en forma recíproca el desarrollo de la subpoblación opuesta. Recientemente, se ha establecido que las citocinas de tipo Th1 y Th2 inhiben, además, el desarrollo de las células Th17. Considerando el extraordinario potencial inflamatorio y patogénico de las células Th17 no es sorprendente que su desarrollo esté sujeto a varias influencias reguladoras. Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que la IL-27 es el más potente inmunosupresor de las células Th17 patogénicas, probablemente a través de la producción de IL-10. En este contexto, estudios recientes han permitido identificar un circuito tolerogénico, mediado por galectina-1, IL-27 e IL-10, que se perpetúa desde las DC hacia las células Tr1 favoreciendo microambientes inmunosupresores y promoviendo la resolución de patologías inflamatorias crónicas. Cabe destacar que si bien las células iT_{Reg} FoxP3⁺ son reguladoras centrales de la respuesta inmunitaria y controlan con eficacia la proliferación y la activación de las células Th1, no está claro aún si pueden suprimir la producción de IL-17. Más sorprendente es el hecho de que el desarrollo de las células Th17 e iT_{Reg} se halla estrechamente relacionado. Mientras la generación de células T FoxP3⁺ a partir de células T vírgenes requiere la presencia de TGF- β e IL-2, la inducción de ROR γ t requiere TGF β , pero es inhibida por IL-2. Por otro lado, la IL-6 favorece la expresión de ROR γ t e inhibe la activación de FoxP3. El conjunto de evidencias obtenidas durante estos últimos años permite visualizar un escenario paradójico en el cual las células T_{Reg} podrían estar involucradas en la inducción o exacerbación de la respuesta inflamatoria a través de la producción de TGF- β , una citocina a la que tradicionalmente se le adjudicaron propiedades inmunosupresoras. Sumando paradojas, IL-2 es vista desde siempre como una citocina que promueve la proliferación de los linfocitos T *in vitro*, mientras que es esencial para sostener el desarrollo y mantenimiento de las células T_{Reg} *in vivo*. De acuerdo con estas observaciones, los ratones deficientes en el gen codificante de IL-2 o IL2R no desarrollan células T_{Reg} y presentan fenómenos de autoinmunidad sistémica.

EXPLORACIÓN DEL COMPARTIMENTO DE CÉLULAS T CD8⁺ CITOTÓXICAS

Los linfocitos T CD8⁺ desempeñan un papel central en la inmunidad antiviral y participan, además, en la respuesta inmunitaria generada contra ciertas bacterias y parásitos que se localizan en el compartimento citosólico, reconociendo péptidos antigénicos en el contexto del CMH de clase I.³⁰ Estas células ejercen su función efectora a través de dos mecanismos: a) destruyen las células infectadas por citotoxicidad mediante interacciones reguladas por Fas (CD95)/Fas ligando (mecanismo no secretorio) o a través de la exocitosis de gránulos que contienen granzimas y perforinas (mecanismo secretorio) y b) producen la secreción de citocinas proinflamatorias (IFN- γ). Estudios recientes han identificado los factores de transcripción importantes en la generación de efectores citotóxicos. Los factores esenciales que participan en estos procesos son T-bet y eomesodermina (EOMES), los cuales son los reguladores claves de los programas de genes involucrados en la citotoxicidad. Por lo tanto, el factor T-bet no es exclusivo de los linfocitos Th1 sino que se expresa, además, en linajes de células T citotóxicas T CD8⁺ y NK regulando la transcripción del gen de IFN- γ . Por otro lado, el factor EOMES se expresa en forma selectiva en los linfocitos T CD8⁺ que cumplen una función citotóxica y son de importancia crucial para la producción de perforinas y granzimas. Aún queda un largo camino por recorrer para poder dilucidar si el amplio espectro de células efectoras y reguladoras identificadas en el compartimento de células T CD4⁺ podría ser extrapolable al compartimento de células T CD8⁺.

DELINEACIÓN DE NUEVOS PERFILES Y FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LAS CÉLULAS B

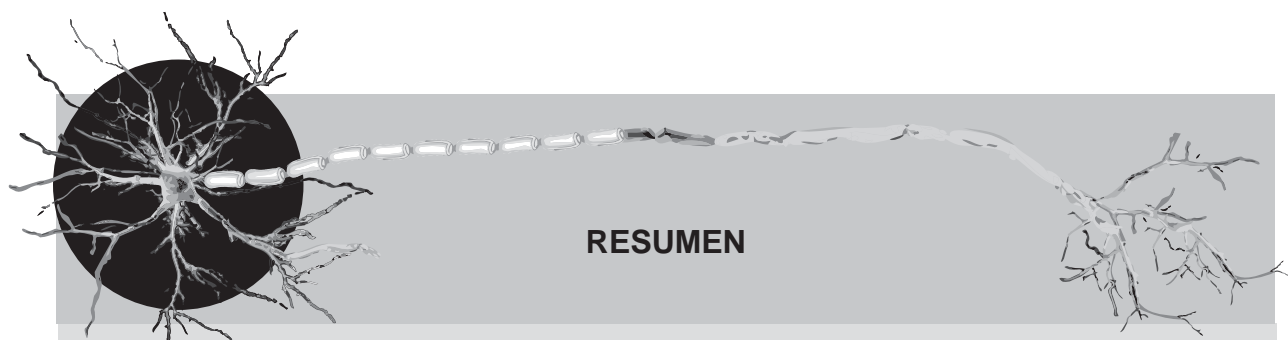
Las células B se diferencian a partir un progenitor linfóide común PU.1⁺ en estrecho contacto con las células estromales de la médula ósea. A diferencia de los linfocitos T, que completan su maduración en el órgano linfóide primario (timo), las células B emigran en forma inmadura al compartimento periférico y terminan de madurar en el bazo. Durante su ontogenia atraviesan diferentes estadios madurativos desde células pro-B a células pre-B, B inmaduras y B transicionales, de acuerdo con los reordenamientos efectivos de los segmentos génicos de las cadenas livianas y pesadas de inmunoglobulinas y la expresión diferencial de IgM e IgD en su superficie, lo cual constituye el receptor antigénico de estas células (BCR). Diversos factores de transcripción participan en el compromiso hacia el linaje B, entre los que se destacan E2A, EBF y Pax5,

Parte I Aspectos básicos

cuyas mutaciones impiden la generación de células B funcionales.

Las células B, de acuerdo con la concepción actual, se dividen en tres poblaciones (B1, BZM y B2) en función del tipo de antígeno que reconocen, su localización anatómica y los requerimientos particulares de células T *helper* para su activación. Las células B1 se generan en el hígado durante el período fetal y en la médula ósea durante la adultez y migran hacia la cavidad pleural y peritoneal, donde constituyen una primera línea de defensa para eliminar las bacterias que invaden el organismo a través de las mucosas. Estas células, que representan una interfaz entre la inmunidad innata y la adaptativa, reconocen epítopos repetitivos de polisacáridos bacterianos capaces de inducir un entrecruzamiento marcado del BCR. Este fenómeno no requiere la colaboración de los linfocitos Th2 y, por lo tanto, la mayoría de los anticuerpos producidos por las células plasmáticas diferenciadas a partir de las células B1 son de tipo IgM y contribuyen a la reserva de los llamados “anticuerpos naturales”. En función de estas características, las células B1 son análogas a las células T $\gamma\delta$, ya que surgen en forma temprana en el desarrollo embrionario, utilizan un conjunto distintivo y limitado de segmentos genéticos para generar sus receptores y pueden autorrenovarse fuera de los órganos linfáticos centrales. En forma similar a los linfocitos B1, los linfocitos B de la zona marginal del bazo (BZM) responden de preferencia a los polisacáridos de las bacterias capsulares y se hallan especialmente adaptados para producir grandes cantidades de

IgM específicas en los primeros 3 a 4 días de estimulación antigénica. Sin embargo, su localización anatómica es diferente de la de los linfocitos B1 y se alojan sobre todo en la zona marginal del bazo. Estos linfocitos son cruciales como primera línea de defensa antibacteriana, ya que pueden responder a las bacterias encapsuladas que ingresan por la sangre y producir anticuerpos en forma rápida sin la activación previa por parte de los linfocitos Th2. En los últimos años se han realizado importantes avances en el estudio de las citocinas que modulan de manera selectiva el comportamiento de las células B y se identificó la citocina BAFF como un factor crítico involucrado en su supervivencia; su objetivo principal son las células B transicionales y las células BZM. En este contexto, las células B inmaduras que emergen de la médula ósea se diferencian en células B transicionales (tipo I y tipo II), que luego se diferencian en células BZM o células B2 maduras. Las células B2 representan las células B convencionales (> 90% en la sangre periférica), cuya función principal es reconocer los antígenos proteicos en su forma nativa y diferenciarse en células productoras de anticuerpos merced a la colaboración de los linfocitos Th2. La primera cooperación entre linfocitos Th2 y B2 sucede en la zona paracortical de los ganglios linfáticos debido a la acción de quimiocinas (CCL19 y CCL21) y citocinas (IL-4) que permiten el acercamiento y establecimiento de interacciones entre estas células. Luego de esta primera colaboración, las células B2 pueden alojarse en los senos medulares del ganglio para producir el primer estallido de anticuerpos de



RESUMEN

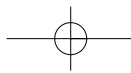
En el presente capítulo se ha intentado resumir algunos de los avances más importantes de los últimos años y que han revolucionado el campo de la inmunobiología. Dichos avances han permitido expandir en forma espectacular el universo de las células efectoras y reguladoras que tienen a su cargo controlar el desarrollo, la ejecución y la homeostasis de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, ampliar el espectro de citocinas, quimiocinas y moléculas encargadas de su función biológica, comprender los mecanismos moleculares involucrados en la diferenciación y la función efectora de estas células e introducir conceptos de plasticidad y regulación recíproca en cuanto a las funciones efectoras y reguladoras de estas células.³¹ Fundamentalmente, se han puesto en duda los paradigmas y preconceptos de la inmunología clásica, lo que permitirá acercarse cada vez más al diseño de estrategias terapéuticas racionales en las patologías autoinmunes, infecciosas y neoplásicas, basadas en la comprensión de los mecanismos moleculares que controlan la diferenciación, expansión, activación y homeostasis de este amplio universo de redes y circuitos celulares.

C1 • AVANCES EN INMUNOBIOLOGÍA E INTEGRACIÓN DEL UNIVERSO DE CÉLULAS EFECTORAS

tipo IgM (producción rápida y de baja afinidad) o migrar a los folículos primarios en respuesta a la quimiocina CXCL13 (BLC) para formar los centros germinales. En estas estructuras funcionales, los linfocitos B2 (también llamados centroblastos al ingresar en el centro germinal) podrán llevar a cabo procesos de hipermutación somática que les permitirán incrementar la afinidad de su BCR y procesos de cambios de isotipo que les posibilitarán adaptar la inmunoglobulina secretada a la función biológica requerida. En este proceso intervienen diferentes tipos celulares, como las células foliculares dendríticas (CFD), capaces de hacer un "muestreo" del antígeno (sin procesarlo ni presentarlo) y exponerlo en su superficie a través de los receptores para la porción Fc de inmunoglobulinas y del complemento, y células ThF que contribuyen a seleccionar a los linfocitos B2 cuyo BCR incrementó la afinidad por el antígeno. A partir de estos procesos, los linfocitos B2 seleccionados por su incrementada afinidad podrán diferenciarse en células B de memoria o células plasmáticas, que migrarán a la médula ósea para producir anticuerpos de larga vida. La diferenciación hacia células B de memoria involucrará la activación sostenida del factor de transcripción Bcl-6, mientras que el pasaje a células plasmáticas sindecan-1⁺ involucrará la activación de los factores Blimp-1 y XBP-1.

REFERENCIAS

- Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2003;21:685-711.
- Guermonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, Théry C, Amigorena S. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2002;20:621-67.
- van Kooyk Y, Rabinovich GA. Protein-glycan interactions in the control of innate and adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2008;6:593-601.
- Gallucci S, Matzinger P. Danger signals: SOS to the immune system. *Curr Opin Immunol* 2001;13:114-9.
- Ilarregui JM, Croci DO, Bianco GA, et al. Tolerogenic signals delivered by dendritic cells to T cells via a galectin-1-driven immunoregulatory circuit involving IL-27- and IL-10. *Nat Immunol* 2009;10:981-91.
- Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor E. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol* 2007;25:267-96.
- Lande R, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells: key players in the initiation and regulation of immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1183:89-103.
- Nagaraj S, Schrum AG, Cho HI, Celis E, Gabrilovich DI. Mechanism of T cell tolerance induced by myeloid-derived suppressor cells. *J Immunol* 2010;184:3106-16.
- Nagaraj S, Gabrilovich DI. Tumor escape mechanism governed by myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res* 2008;68:2561-3.
- O'Leary JG, Goodarzi M, Drayton DL, von Andrian UH. T cell and B cell-independent adaptive immunity mediated by natural killer cells. *Nat. Immunol.* 2006;7:507-16.
- Fernandez N.C, Treiner E, Vance RE, Jamieson AM, Lemieux S, Raulet DH. A subset of natural killer cells achieves self-tolerance without expressing inhibitory receptors specific for self-CMH molecules. *Blood* 2005;105:4416-23.
- Kim S, Poursine-Laurent J, Truscott SM, Lybarger L, Song YJ, Yang L, et al. Licensing of natural killer cells by host major histocompatibility complex class I molecules. *Nature* 2005;436:709-13.
- Sun JC, Lanier LL. Tolerance of NK cells encountering their viral ligand during development. *J Exp Med* 2008;205:1819-28.
- Parham P. Immunology. NK cells lose their inhibition. *Science* 2004;305:786-7.
- Tripathy SK, Keyel PA, Yang L, Pingel JT, Cheng TP, Schneeberger A, Yokoyama WM. Continuous engagement of a self-specific activation receptor induces NK cell tolerance. *J Exp Med* 2008;205:1829-41.
- Godfrey DI, Stankovic S, Baxter AG. Raising the NKT cell family. *Nat Immunol* 2010;11:197-206.
- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-57.
- Reiner SL. Decision making during the conception and career of CD4⁺ T cells. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:81-2.
- Rengarajan J, Szabo SJ, Glimcher LH. Transcriptional regulation of Th1/Th2 polarization. *Immunol Today* 2000;21:479-83.
- Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 2009;27:485-517.
- King C, Tangye SG, Mackay CR. T follicular helper (TFH) cells in normal and dysregulated immune responses. *Annu Rev Immunol* 2008;26:741-66.
- Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells. *Cell* 2006;126:1121-33.
- Veldhoen M, Uytendhoeve C, van Snick J, Helmsby H, Westendorp A, Buer J, et al. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol.* 2008;12:1341-46.
- Toscano MA, Bianco GA, Ilarregui JM, Croci D, Correale J, Hernandez J, et al. Differential glycosylation of Th1, Th2 and Th17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death. *Nat Immunol* 2007;8:825-34.
- Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, Crellin NK, Spits H. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat Immunol* 2009;10:864-71.
- Duhen T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009;10:857-63.
- Veldhoen M, Hirota K, Christensen J, O'Garra A, Stockinger B. Natural agonists for aryl hydrocarbon receptor in culture medium are essential for optimal differentiation of Th17 T cells. *J Exp Med* 2009;206:43-9.



Parte I Aspectos básicos

28. Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E, et al. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 2008;453:65-71.
29. Shevach EM. From vanilla to 28 flavors: multiple varieties of T regulatory cells. *Immunity*. 2006; 25:195-201.
30. Wong P, Pamer EG. CD8 T cell responses to infectious pathogens. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:29-70.
31. Von Boehmer H, Melchers F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. *Nat Immunol* 2010;11:14-20.

