

ONCOLOGIA

CELULAS DENDRITICAS

¿Tienen futuro en Oncología?

(Revisión Bibliográfica)

Víctor Ml. Morales Matus

SUMMARY

Because of the widespread functions of dendritic cells, the aim of this review is to update the knowledge on dendritic cells (DC), as potent antigen-presenting cells (APC) expressing class II major histocompatibility (MHC) antigen. The different types of DC are derived from a common bone marrow precursor. They differentiate and migrate to lymphoid and non-lymphoid tissues under the influence of diverse stimuli. After binding antigen in their periphery they move to the lymph node activating T cells. Depending on the microenvironment, dendritic cells express several surface markers and secrete cytokines such as IL-12, IL-1

and TNF α . DC play a role in the pathogenesis of autoimmune and viral diseases being relevant in AIDS. These cells also infiltrate human tumors where they could be involved in the induction of anti-tumor immune response. The immunostimulatory properties of DC are currently applied in DC-based therapies of melanoma and lymphoma patients.

Key words: dendritic cells (DC), antigen presentation cells (APC), Langerhans cells (LC), follicular dendritic cells (FDC), follicular dendritic cells (FDC), interdigital dendritic cells (IDC), parafollicular dendritic cells (PFC).

INTRODUCCIÓN

Las células dendríticas, células foliculares dendroides, o células presentadoras de antígenos, corresponden a una familia heterogénea de células muy móviles y de forma irregular, y también ubicuas. Poseen gran capacidad ontogénica y funcional, por lo que se observan diferencias en su origen ontogénico, fenotipo, localización y función. Pueden, entre otras funciones, actuar como procesadoras de antígeno, que pueden activar o tolerizar (volver tolerantes) a los linfocitos T primarios (12). Algunas células dendríticas provocan la

* Laboratorios Clínicos Hospital México, CCSS.

Palabras claves: células dendríticas (CD), células presentadoras de antígeno (CPA), células de Langerhans (CL), células foliculares dendríticas (CFD), células interdigitales dendríticas (CID), células parafoliculares dendríticas (CPD).

destrucción directa de algunos virus secretando interferón alfa, no obstante algunos virus pueden inhibir la producción de interferón así como de caspasas para lograr sostener la vida de la célula y perpetuar su replicación, como es el caso de los papovavirus. En términos generales, tras capturar a los cuerpos extraños, estas células pueden causar daño al microorganismo, provocando lisis por vías proteolíticas y similares, y luego se movilizan, viajan al bazo por la sangre o hacia los ganglios linfáticos por la linfa, allí maduran y presentan los patrones de reconocimiento antigénico del cuerpo extraño en la superficie de sus membranas, unidos al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) para ser reconocidos por los linfocitos T (12, 13, 14).

METODOLOGÍA

En aras de buscar toda la información pertinente sobre una de las estirpes celulares más amplias y a la vez más desconocidas, el autor realiza varias visitas al Servicio de Anatomía Patológica con el propósito de observar diversos cortes de tejidos normales y patológicos, entre ellos varios dendrocitomas. A la vez, se procura obtener referencias personales de diversos anatomopatólogos de experiencia, asistentes del Servicio en cuestión. Desde el

inicio de la búsqueda, se evidencia que existen problemas varios de nomenclatura según las escuelas y lugares. Por ello se revisan alrededor de 55 trabajos primarios y tres revisiones comprensivas atinentes al estudio de estas especies celulares, con la ayuda de diversos motores de búsqueda en la Web. Así mismo se consultan varios textos de patología para aclarar posiciones convencionales y criterios controvertidos sobre el tema, entre ellos los alcances terapéuticos. Finalmente se presentan resúmenes cotejados en varias ventanas del procesador Word, para la redacción de un solo documento.

RESULTADOS

Creemos que, con base en los actuales conocimientos, las células dendríticas (CD), se les puede considerar como células accesorias de la respuesta inmune, las cuales intervienen en la base misma de la inflamación, desde la fase inespecífica, también llamada de resistencia, pero que normalmente van más allá sus funciones. Se las reconoce como las células presentadoras de antígenos por excelencia (CPA) y por lo tanto expresan antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) los cuales se relacionan, principalmente, con

microorganismos (4, 6, 7). Los diversos tipos de células dendríticas tienen, como se mencionó, un origen común en la médula ósea, diferenciándose luego bajo la influencia de variados estímulos (10, 11, 12). Luego migran tanto a órganos linfoides como no linfoides. Desde los tejidos periféricos también son capaces de migrar a los ganglios linfáticos donde se localizan con gran regularidad en el estroma y presentan el antígeno a los linfocitos T cooperadores principalmente (2). Dependiendo del microambiente de quimioquinas y del marco fisiológico, son capaces de expresar diversos marcadores de superficie con la presencia de los componentes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, participando, por ejemplo, en la secreción de citoquinas como IL-12, IL-1 y TNF α que dictan los procesos celulares de inflamación, Th1, o bien Th2 (13- 16). Como CPA cumplen un importante papel en la etiopatogenia de enfermedades autoinmunes y virales destacándose su participación en la infección por HIV (15). Se las encuentra en el infiltrado de numerosos cánceres humanos donde actuando como CPA podrían inducir una respuesta inmune antitumoral (17), (véase Fig. 1).

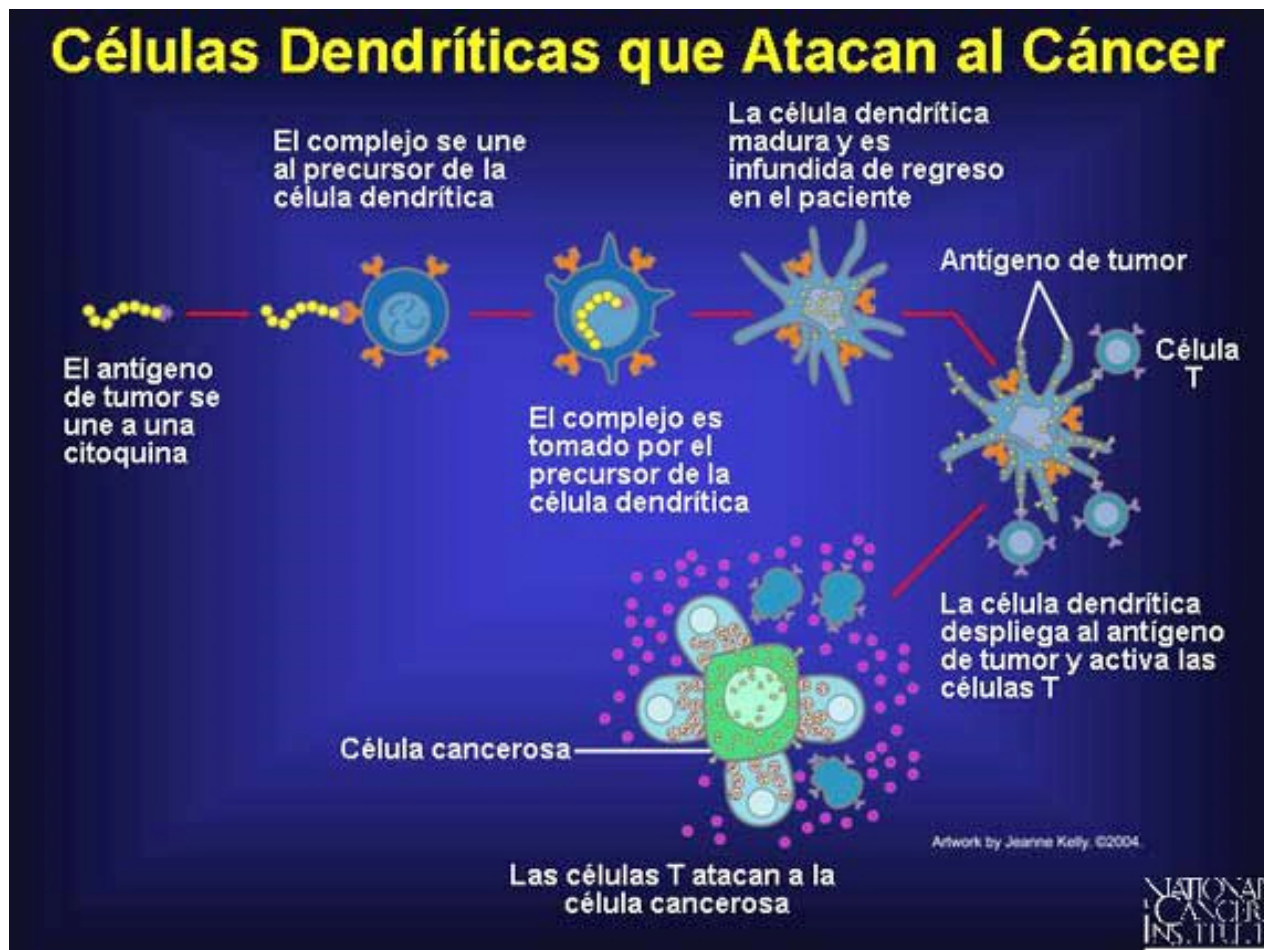


Fig. 1: Oncoterapia: dinámica actualizada de la activación extracorpórea y la subsiguiente aplicación de células dendríticas inmunocomprometidas.

Las células presentadoras de antígenos (APC) representan una heterogénea población formada por los macrófagos, los linfocitos B y las células dendríticas, que tienen en común una capacidad macrofágico-inmunoestimuladora específica (17). La primera descripción de células con morfología dendrítica, presentes en la piel, data de 1868, y fue hecha por Paul Langerhans, un estudiante de medicina. Estas células, posteriormente conocidas como células de Langerhans (CL), han eludido durante

mucho tiempo los colorantes convencionales, ya que se tiñen pobremente con la coloración habitual de hematoxilina y eosina, pero también una explicación clara de su función (1). Es así, que a lo largo de los años se han hecho intentos de asignarles un papel en la percepción sensorial, pigmentación, queratinización y en la patogenia de varias enfermedades (8, 9). El interés hacia las células dendríticas fue estimulado por los trabajos de R. M. Steinman de la Universidad Rockefeller en Nueva York, llevados a cabo a partir de la

década del setenta, quien afirmó que las CL correspondían a un linaje celular no reconocido hasta el momento. Las describió en órganos linfáticos, piel y mucosas y probó que juegan un papel preponderante en el reconocimiento de antígenos (2, 3). Sin embargo, dadas las grandes dificultades para obtener poblaciones puras de células dendríticas, y el escaso número de anticuerpos monoclonales específicos que se podían obtener a partir de ellas, se puso seriamente en duda su existencia. El hecho de que, una

vez aisladas fueran fácilmente confundidas con fagocitos mononucleares, complicaba aún más su identificación (5). Por otra parte existió un amplio debate acerca de la naturaleza del precursor de las CD ya que su origen se presentaba incierto. En la actualidad, se acepta que las CD derivan de una única célula progenitora de la médula ósea, que constituyen una familia de células caracterizada por la expresión de altos niveles de moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), y que su función específica es la de ser presentadoras de antígenos, e inmunoestimuladoras de linfocitos (6, 8).

CONCLUSIONES

Los corolarios de esta área de investigación están a la mano. Hay estudios en fases clínicas que auguran excelentes resultados. Al paciente con un tumor cancerígeno incipiente, por ejemplo un melanoma o un tumor sólido inclusive, se le dará un nuevo tratamiento celular. Así, se aprovecha la célula dendrítica como un educador inmune. Como vimos, las células dendríticas atrapan a antígenos de virus, bacterias u otros organismos y los presentan a las células T para reclutar su ayuda en una respuesta inmune de célula T inicial. Este comportamiento está fuertemente establecido evolutivamente. Esto funciona también en contra de células extrañas que entran

al cuerpo, pero las células cancerosas frecuentemente evaden al sistema de detección de “lo propio y lo extraño”. De este modo, modificando las células dendríticas, estas son capaces de activar una respuesta autoinmune de tipo especial que incluye un ataque de células T contra las células cancerosas. Debido a que un antígeno de cáncer por sí solo no es suficiente para reclutar las respuestas celulares inmunes, lo que se hace es primero fusionar una citoquina a un antígeno de tumor con la esperanza de que esto enviará una señal antigénica fuerte. A continuación, se cultivan las células dendríticas de un paciente en el incubador y les permiten tomar este antígeno de tumor-citoquina fusionado. Esto les permite a las células dendríticas estimularse, madurar y eventualmente desplegar los mismos antígenos de tumor como aparecen en las células cancerosas del paciente. Cuando estas células dendríticas maduras especiales son llevadas de regreso al paciente, ellas presentan sus nuevos antígenos de tumor adquiridos al sistema inmunológico del paciente y aquellas células T que pueden responder montan un ataque sobre las células cancerosas del paciente. En el mundo de hoy ya se aprovecha el rol de la célula dendrítica como material que se incorpora al tejido vascular que los tumores generan a gran velocidad para alimentarse del flujo sanguíneo del organismo. Recientemente, se ha conseguido

tener éxito en cargar células dendríticas con nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro, con tamaños entre 10 y 100 nanómetros. De este modo, se pueden cultivar células dendríticas extraídas de un paciente para tornarlas ‘magnéticas’, o sea, cargadas con Nanopartículas. Así, cuando se inyectan nuevamente en el torrente sanguíneo del propio paciente se dirigirán a las regiones tumorales para formar parte de su vasculatura. Una vez allí, se puede aplicar la Hipertermia Magnética para elevar la temperatura de las nanopartículas dentro del tumor, provocando la muerte del tejido maligno. Además, se mejora la seguridad y calidad de vida individual, a través de los aspectos relacionados con la aplicación de terapias emergentes de la medicina, nuevos equipos y materiales de uso clínico. Actualmente, existen una media docena de ensayos clínicos (de Fase III) en Europa y en Estados Unidos, involucrando el uso de nanopartículas magnéticas como agentes en Hipertermia Magnética, abarcando universos de 10 a 50 pacientes. En conclusión, es un hecho el desarrollo de nuevos nanomateriales de aplicación biomédica. El diseño de nuevos materiales y nueva instrumentación, así como la exploración de condiciones clínicas de aplicación para terapias oncológicas abrirán, asimismo, la posibilidad de fabricación de nuevos materiales de aplicación farmacológica, y los correspondientes equipamientos

de uso clínico. De esta manera, el empleo de nanopartículas magnéticas puede ser susceptible de generar patentes y de ser explotado comercialmente al ser un campo de reciente desarrollo y que se encuentra en expansión. Por otro lado, el estudio de la aportación de las células dendríticas a la vasculogénesis del tumor puede suponer describir un nuevo mecanismo de vascularización tumoral, un mecanismo imprescindible para el crecimiento y la dispersión del cáncer. Así, dada la importancia de estas células en la respuesta inmune este mecanismo puede explicar en parte la evasión inmune por parte del tumor. Además, si este mecanismo se confirma, podría obligar a replantearse las terapias de vacunas con células dendríticas autólogas.

RESUMEN

Debido a lo extenso de estas especies celulares, y a la gran importancia que revisten en la fisiología normal y patológica, en esta revisión se ha realizado un bosquejo de diversas fuentes, tratando de unificar tanto la parte de nomenclatura como el real protagonismo de las mismas. La célula dendrítica es una célula del sistema inmune, con perfiles de actividad innata. Proviene de células precursoras circulantes en médula ósea. Cuando aún son

inmaduras se asientan en la piel, las membranas mucosas, los pulmones y el bazo. Allí engullen vía fagocitosis a los microorganismos invasores y los neoantígenos de células tumorales, a través de los receptores caliciformes que poseen en su superficie, también ingieren vía pinocitosis el líquido que las rodea y por supuesto atrapan virus, bacterias y otros microorganismos. Las características inmunomoduladoras de estas células las presenta como alternativas futuras en terapias antitumorales, como melanomas y linfomas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Auslynn JM, Hankins DF, Larsen CP, Morris PJ, Rao AS, Roake JA. Isolation and characterization of dendritic cells from mouse heart and kidney. *J Immunol* 1994; 152,5:2401-10.
- 2.- Austyn JM, Kupiec-Weglinski JW, Hankins DF, Morris PJ. Migration patterns of dendritic cells in the mouse-Homing to T-cell-dependent areas of spleen and binding within marginal zone. *J Exp Med* 1988; 167: 646-51.
- 3.- Bernhard H, Disis ML, Heimfeld S, Hand S, Gralow JR, Cheever MA. Generation of immunostimulatory dendritic cells from human CD34+ hematopoietic progenitor cells of the bone marrow and peripheral blood. *Cancer Res* 1995; 55: 1099-104.
- 4.- Cella M, Sallusto F, Lanzavecchia A. Origin, maturation and antigen presenting function of dendritic cells. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 10-6.
- 5.- Czernielewski J, Vaigot P, Prunieras M. Epidermal Langerhans cells. A cycling cell population *J Invest Dermatol* 1985; 84: 424-6.
- 6.- Guery JC, Adorini L. Dendritic cells are the most efficient in presenting endogenous naturally processed self-epitopes to class II-restricted T cells. *J Immunol* 1995; 154: 536-44.
- 7.- Hauss P, Setz F, Cavazzana Calvo M, Fischer A. Characteristics of antigen-independent and antigen-dependent interaction of dendritic cells with CD4+ cells. *Eur J Immunol* 1995; 25: 2285-94.
- 8.- Klinkert ME. Lymphoid dendritic accessory cells of the rat, *Immunol Rev* 1990; 117: 103-20.
- 9.- Knight SC, Stagg A, Hill S, Fryer P, Griffiths S. Development and function of dendritic cells in health and disease. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 33s -8s.
- 10.- Robinson S, Patterson S. Dendritic cells: from basic studies to therapeutic applications. *Mol Med Today* 1997; 3: 100-1.
- 11.- Roitt I, Brostoff J, Male D. Development of the immune system. *Immunology, Fourth Edition*. London: Mosby, 1996 Chapter 10: 1-14.
- 12.- Roitt I, Brostoff J, Male D. Cell cooperation in the antibody response. *Immunology, Fourth Edition*. London: Mosby, 1996 Chapter 8: 1-13.
- 13.- Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol* 1991; 9: 271-96.
- 14.- Stingl G, Bergstresser PR. Dendritic cells: a major story unfolds. *Immunol Today* 1995; 16: 330-3.
- 15.- Szakal AK, Kapasi ZF, Masuda A, Tew JG. Follicular dendritic cells in the alternative antigen transport pathway: microenvironment, cellular events, age and retrovirus related alterations. *Semin Immunol* 1992; 4: 257-65.
- 16.- Szakal AK, Kosco MH, Tew JG. Microanatomy of lymphoid tissue during humoral immune responses. *Ann Rev Immunol* 1989; 7: 91-109.
- 17.- Winzler C, Rovere P, Rescigno M, Granucci F, Penna G, Adorini L et al. Maturation Stages of Mouse Dendritic Cells in Growth Factor-dependent Long-Term Cultures. *J Exp Med* 1997; 185: 317-28.