

Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2011

SISTEMA INMUNE

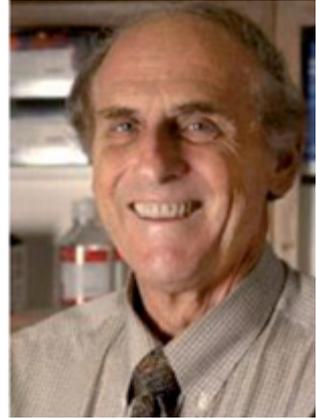
Consuelo Boticario Boticario
y María Cascales Angosto



Jules A. Hoffmann



Bruce A. Beutler



Ralf M. Steinman

Como otros años por esas fechas, el 3 octubre de 2011 el jurado de la Academia Sueca, concedió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina a tres investigadores: Bruce A. Beutler, Jules A. Hoffman y Ralf M. Steinman por sus investigaciones sobre: «Cómo se activa el sistema inmunitario innato y el papel de las células dendríticas en el sistema inmunitario adaptativo».

Jules A. Hoffmann, de nacionalidad francesa (Luxemburgo en 1941), es investigador del Centro Nacional de Investigación Científica (CNRS). Descubrió en 1996 en la mosca *Drosophila*, un gen **Toll** implicado en la activación del sistema inmune, ya que moscas con mutaciones en este gen eran incapaces de iniciar una defensa contra bacterias y hongos.

Bruce A Beutler nació en 1957 en Chicago (EE.UU.) y trabaja en el Scripps Research Institute en California. En 1998 descubrió que un receptor del gen Toll (Toll-like receptor o TLR) era el responsable de reconocer a ciertos productos bacterianos (lipopolisacá-

ridos). Este mecanismo se comprobó en células de mamíferos, y en la actualidad se han identificado una docena de TLR tanto en humanos como en ratones.

Ralf M. Steinman (1943 Montreal, Canadá - † 2011). Era profesor en la Universidad Rockefeller de Nueva York. En 1973 descubrió un nuevo tipo de célula del sistema inmune que bautizó como *célula dendrítica*, que activa la respuesta de los linfocitos T, las células del sistema inmune adaptativo responsables de la memoria inmunológica. Sus primeros estudios fueron vistos con escepticismo, pero su trabajo posterior demostró fuera de toda duda el papel tan importante de las células dendríticas.

El trabajo de los tres premiados ha sido fundamental en el estudio de la vacunas y de las enfermedades relacionadas con el sistema inmune.

Entre los quince premios Nobel concedidos por descubrimientos en inmunología el de 2011 pueden ser comparado con el que se concedió en 1908 a dos gigantes de la ciencia moderna Paul Ehrlich e Iliá Metchnikoff, quienes estudiaron dos aspectos diferentes de cómo el organismo se protege de los invasores externos. Las investigaciones del primero, que se concentraron en la *respuesta inmune adaptativa*, fueron las bases de la vacunación, la única intervención médica que ha erradicado enfermedades tales como la viruela; mientras que las del segundo se centraron en la capacidad universal de la vida multicelular, incluidas las plantas, de protegerse con medios muy efectivos, *la fagocitosis* (respuesta inmune innata), para eliminar los invasores utilizando la inflamación.

En el Premio Nobel de Medicina 2011 los laureados, Jules Hoffmann y Bruce Beutler han sido galardonados por sus descubrimientos concernientes a la activación de la inmunidad innata, mientras que Ralf Steinman por su descubrimiento de la célula dendrítica y su papel en la activación de la inmunidad adaptativa. Los descubrimientos de estos científicos representan el reconocimiento de la unidad de la respuesta inmune, porque mientras que el descubrimiento de Hoffman y Beutler se refiere a la inmunidad innata, el de Steinman se sitúa en el cruce entre la innata y la adaptativa.

El descubrimiento clave de Steinman, la célula dendrítica, en los años setenta, hizo despertar en los inmunólogos el interés por la inmunidad innata, pues poco se había investigado en este sistema desde los descubrimientos de Metchnikoff. Fue la teoría de la selección clonal emitida por David Talmage y Macfarlane Burnet en 1957 la que hizo que la mayoría de los investigadores se dedicaran al estudio del sistema adaptativo,

y la mayoría de otros premios Nobel en inmunología se concedieron por estudios sobre la inmunidad adaptativa. A pesar de esta gran atención dada al sistema adaptativo, era un hecho que no estaba del todo claro, cómo se iniciaba la respuesta inmune. El gran reto entonces era determinar por qué la simple introducción de una proteína antigénica conducía a una respuesta o tolerancia muy débil, a menos que un adyuvante fuera coadministrado para elevar la respuesta.

Aunque la idea de la necesidad de usar adyuvantes para conseguir una respuesta inmune robusta fue muy apreciada, Charles Janeway motivó a los inmunólogos a pensar sobre este problema y propuso que el sistema inmune necesitaba además de la interacción antígeno/receptor para iniciar la respuesta, un reconocimiento paralelo de las estructuras que expresaban los patógenos, es decir, modelos moleculares asociados al patógeno (PAMP), que tenían que ser reconocidos por receptores ampliamente expresados por las células, unos receptores de reconocimiento (*pattern recognition receptors* (PRR)). Y aquí están los receptores tipo Toll.

Fue Charles Janeway en 1989 quien propuso la existencia de un sensor microbiano que desencadenara la respuesta innata inmediata, que más tarde tenía que ser interpretada por los linfocitos T, las células clave del sistema inmune adaptativo, para montar otra respuesta al reconocer la sustancia antigénica. Esta propuesta del reconocimiento de las estructuras del patógeno, y de las interacciones patógeno-hospedador, tuvo entonces una enorme repercusión. El paso clave, encontrar entidades moleculares que representaran los PRR y los PAMP, fue un desafío para la comunidad inmunológica y condujo a una revolución para tratar de esclarecer estas interacciones que tenían que ser interpretadas por sistema adaptativo, y es aquí donde una célula, la célula dendrítica, descubierta en 1973 por Steinman, juega su verdadero papel al establecer un puente entre ambos sistemas el innato y el adaptativo. La función de la inmunidad innata es, por tanto, el *reconocimiento* de constituyentes microbianos, y es este reconocimiento lo que desencadena la respuesta celular y humoral caracterizada por la activación de neutrófilos, monocitos y macrófagos y la síntesis de citoquinas proinflamatorias y proteínas del complemento, que tiene como finalidad el control de la infección.

■ Sistema inmune innato y sistema inmune adaptativo

El cuerpo humano se enfrenta constantemente al ataque de microorganismos (bacterias, virus, hongos y parásitos), lo que supone una amenaza continua para nuestra

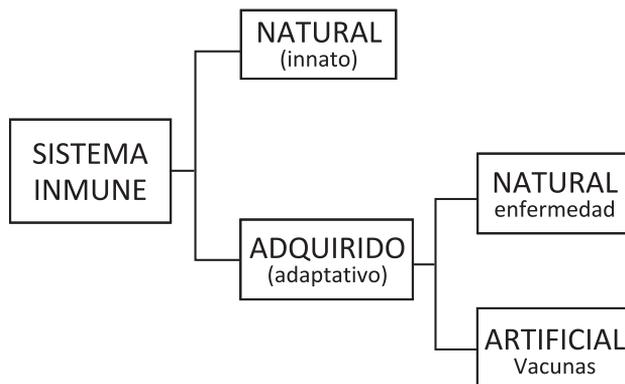


Figura 1. Esquema que muestra los dos brazos del sistema inmune: el natural o innato y el adquirido o adaptativo. Este último se divide en natural, cuando se induce por enfermedad o artificial cuando se induce por vacunas.

supervivencia. El sistema inmune, con sus dos líneas de defensa, la innata y la adaptativa, es la encargada de reconocer esta invasión y de reaccionar para su eliminación. La respuesta innata destruye los microorganismos y dispara un proceso inflamatorio que contribuye al bloqueo de la diseminación de la infección. Si los microorganismos superan esta primera barrera, la inmunidad adaptativa integrada por los linfocitos T y B es capaz de producir anticuerpos y células asesinas que podrán destruir las células infectadas.

El sistema inmune innato (fagocitario) es la primera línea de defensa del organismo, que impide la invasión y diseminación de los patógenos. Es filogenéticamente primitivo (vegetales y animales no vertebrados), realiza una respuesta rápida directa sobre el patógeno, no posee memoria e interviene en la sepsis. Las células del sistema inmune innato reconocen un patrón molecular común y constante de la superficie de los microorganismos, denominado patrón molecular asociado a patógenos (PAMP), a través de los receptores celulares conocidos como receptores de reconocimiento (PRR). Los PRR se expresan fundamentalmente en la superficie de las células fagocíticas (neutrófilos, monocitos y macrófagos y células dendríticas inmaduras) y de las células presentadoras de antígeno (células dendríticas maduras y monocitos/macrófagos), y su primera misión es la de entrar en contacto con el patógeno durante la infección.

Los productos microbianos que activan esta respuesta son: lipopolisacáridos, peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, lipoproteínas, DNA, glicolípidos, fragmentos de pared celular, y lipoarabinomanano, que en conjunto se denominan PAMP (*Pathogen-Asso-*

ciated Molecular Patterns). Los receptores celulares encargados del reconocimiento de los PAMP se denominan PRR (*Pattern Recognition Receptor*), los cuales se han seleccionado en el transcurso de la evolución para reconocer estructuras o productos microbianos, de los que forman parte los receptores tipo Toll.

El sistema inmune adaptativo, representa una respuesta tardía. Se inicia al establecerse una conexión entre el complejo MHCII-Antígeno en la superficie de las células presentadoras de antígenos (APC, *antigen presenting cell*) y el receptor de las células T (TCR), que se encuentra en la superficie de los linfocitos T. Por este medio los linfocitos T vírgenes resultan activados y se verifica en ellos una selección clonal de linfocitos específicos del antígeno, que poseen memoria y su protección es prolongada. El sistema inmune adaptativo se encuentra en los animales vertebrados.

Los neutrófilos se encuentran almacenados en la médula ósea. Mediante un estímulo (citoquinas circulantes), se reclutan y se liberan en la circulación. A partir de aquí

CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE

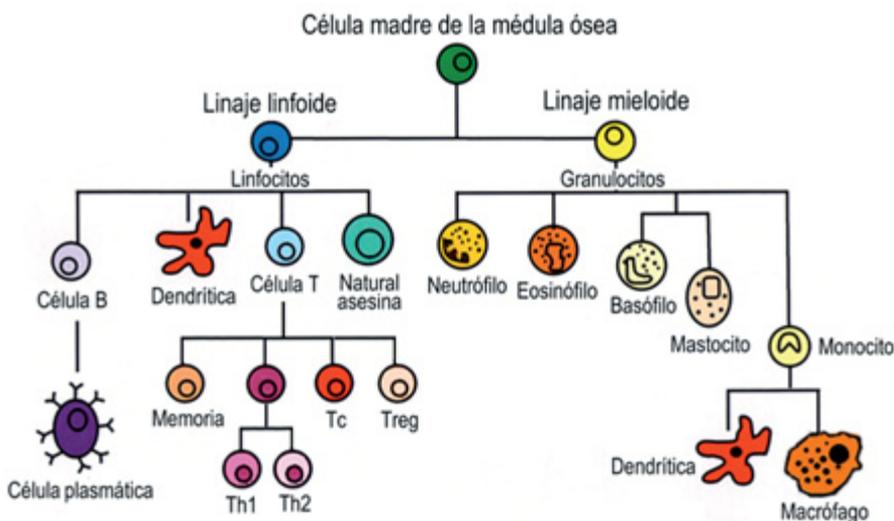


Figura 2. Células del sistema inmune. A partir de una célula madre en la médula ósea se desarrollan las células del linaje linfoide y del linaje mieloide. Las células fagocitarias principales son los macrófagos, los neutrófilos (polimorfonucleares PMN) y las células dendríticas inmaduras. Las células presentadoras de antígenos (APC) son los macrófagos, las células dendríticas maduras y los linfocitos B.

| Principales células del sistema innato | Origen y localización | Receptores de | Función |
|--|--|--------------------------------|---|
| Neutrófilos (PMN) | Médula ósea, sangre, tejidos | Complemento, anticuerpos | Rápidamente reclutados hacia el foco inflamatorio. Fagocitosis, inflamación |
| Monocitos y macrófagos | Médula ósea, sangre, tejidos | Complemento, anticuerpos, PAMP | Foco inflamatorio. Fagocitosis, presentan Ag (APC) |
| Células dendríticas | Médula ósea, tejidos y mucosas, vasos sanguíneos y ganglios linfáticos | Complemento, anticuerpos, PAMP | Fagocitosis (inmaduras) presentan Ag (APC) (maduras) |

Tabla 1. Células principales del sistema inmune. PMN, polimorfonucleares; APC, células presentadoras de antígenos; Ag, antígeno; PAMP patrones moleculares asociados a patógenos.

se dirigen al tejido lesionado, donde sufren una serie de procesos que conducen a la fagocitosis del patógeno y a su destrucción. Estos procesos en orden cronológico son: reclutamiento, adherencia a las células endoteliales (selectinas e integrinas), movilidad hacia el foco infeccioso quimiotaxis (quimioquinas), reconocimiento y unión, fagocitosis y destrucción.

Las *citoquinas* son moléculas producidas por células del sistema inmune encargadas de la comunicación intercelular, y en consecuencia afectan las funciones de muchas células distintas. Son sintetizadas en respuesta a un estímulo, por lo que tienen una vida media corta. Son polipéptidos solubles de peso molecular bajo, entre 8 a 15 kDa, y ejercen su acción en dosis muy pequeñas uniéndose a receptores específicos en la superficie de las células diana. Las citoquinas pueden actuar en forma local (efecto autocrino y paracrino) o en forma sistémica (efecto endocrino). Ciertas citoquinas pueden llegar a ser tóxicas cuando se encuentran en concentraciones elevadas. Las *quimioquinas*, a su vez, son proteínas pertenecientes a una familia de las citoquinas. Se llaman de este modo debido a la capacidad que tienen para inducir la quimiotaxis en las inmediaciones de las células sensibles, son por tanto, citoquinas quimiotácticas, que presentan una serie de características estructurales comunes, tales como su pequeño tamaño o la presencia de cuatro residuos de cisteína en regiones protegidas.

■ Receptores Tipo Toll

Ante la propuesta de Janeway, anteriormente mencionada, sobre la existencia de un sensor de reconocimiento del patógeno, fueron muchos los inmunólogos que cogiendo la “antorcha” se pusieron a investigar. Así, en 1996 Hoffman y colaboradores en el Instituto de Biología Celular y Molecular de Estrasburgo, descubrieron un papel para el gen Toll en el sistema inmune innato de la mosca *Drosophila*, puesto que si este gen sufría una mutación, las moscas se desarrollaban de manera anormal y eran más susceptibles a la infección por hongos. La activación del gen Toll originó la producción del péptido antifúngico drosomicina. Por otro lado se demostró, que la proteína Toll de la *Drosophila*, activaba un factor de transcripción denominado *dorsal* que es homólogo del factor de transcripción NF- κ B. También se encontró que el dominio citosólico señalizador de la proteína Toll de la *Drosophila* comparte homología con el receptor de la interleuquina 1 (IL-1R).

El primer homólogo de la proteína Toll en mamíferos fue descubierto un año después, en el laboratorio de Janeway, en 1997. En 1998 Beutler y colaboradores identificaron el receptor tipo Toll 4 (TLR4), que inducía la expresión de la vía señalizadora NF- κ B y la de genes inflamatorios tipo IL-1R. Se observó que los ratones resistentes a los efectos del lipopolisacárido (LPS) tenían una mutación en su gen TLR4. A partir de aquí se han identificado 13 TLR en ratón y 10 en humanos, siendo cada uno responsable de reconocimiento específico de los diferentes PAMP.

Los TLR son receptores de membrana que detectan y reconocen componentes de bacterias y virus, según se muestra en la Tabla 2.

Los receptores tipo Toll (TLR) son una familia de proteínas transmembrana caracterizadas por un dominio extracelular con repeticiones de leucina (LRR, *leucine rich repeat*) y un dominio intracelular que contiene una región conservada denominada dominio TIR (*Toll/IL-1 receptor*), homóloga al receptor de la IL-1 de los mamíferos, cuya función es el reconocimiento de los PAMP. La estructura del dominio extracelular de la TLR3 ha sido recientemente revelado con forma de herradura. En la figura 3 se muestra un homodímero TLR que se mantiene unido a un ácido nucleico.

Los receptores tipo Toll (TLR) se dividen en dos grupos: los que se localizan en la superficie celular o los que se localizan en vesículas del retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi. En la Figura 4 se muestran como ejemplo, el TLR4 que se encuen-

| PAMP | PRR | Patógeno |
|----------------------------|---|--|
| <i>Pam₃CSK4</i> | <ul style="list-style-type: none"> •TLR1 •TLR2 •TLR6 | Bacterias gram + (eg <i>S. aureus</i>) |
| <i>LTA & FSL-1</i> | | |
| <i>LPS, LipidA</i> | | |
| <i>flagelin</i> | •TLR5 | Bacteria, flagellum |
| <i>dsRNA</i> | <ul style="list-style-type: none"> •TLR3 •TLR7 •TLR8 | virus |
| <i>ssRNA</i> | | |
| <i>ssRNA</i> | | |
| <i>CpGDNA</i> | •TLR9 | Bacterias, DNA |
| <i>PepG</i> | <ul style="list-style-type: none"> •Nod1 •Nod2 | Bacterias gram +/- |
| | | |

Tabla 2. Relación entre los modelos moleculares asociados a patógenos (PAMP), los modelos de receptores de reconocimiento (PRR) y los patógenos. TLR, receptor tipo Toll; LTA, ácido lipoteicoico; LPS, lipopolisacárido, dsRNA y ssRNA, RNA de cadena doble o sencilla; PepG, peptidoglicano, CpG DNA, DNA citosina poliguanina.

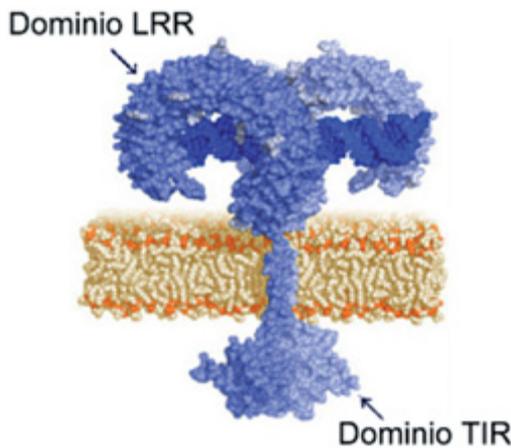


Figura 3. Homodímero de un receptor tipo Toll mostrando su unión a una doble cadena de DNA.

tra en la membrana celular y reacciona al estímulo extracelular del LPS, mientras que el TLR9 se encuentra en vesículas endosómicas y se estimula por ácidos nucleicos foráneos. La señalización desencadenada por el TLR4 finaliza en endocitosis, ubiquitinación y degradación (Figura 4).

Las vías señalizadoras iniciadas por Toll muestran una notable similitud con componentes de un activador clave de las respuestas inmune/inflamatorias de vertebrados, la vía señalizadora interleuquina 1/NFκB. La porción citosólica de Toll exhibe homología a la región comparable del receptor de la IL1 (IL1R).

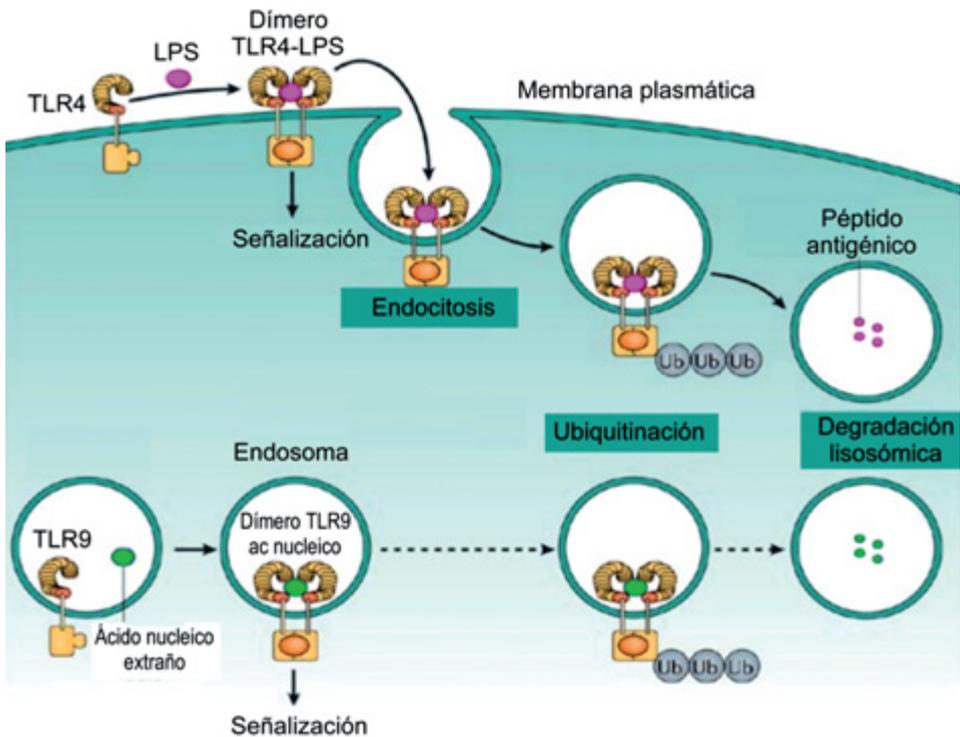


Figura 4. Los TLR se dividen en dos grupos: los que se localizan en la membrana plasmática y los que se localizan en vesículas del retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi. El TLR4 se encuentra en la membrana celular y reacciona frente al estímulo extracelular lipopolisacárido (LPS). El TLR9 se encuentra en vesículas endosómicas y se estimula por ácidos nucleicos foráneos. La señalización dependiente del TLR4 finaliza en endocitosis, ubiquitinación y degradación lisosómica, mecanismo que es compartido por todos los TLR. (Gay et al 2006, con modificaciones).

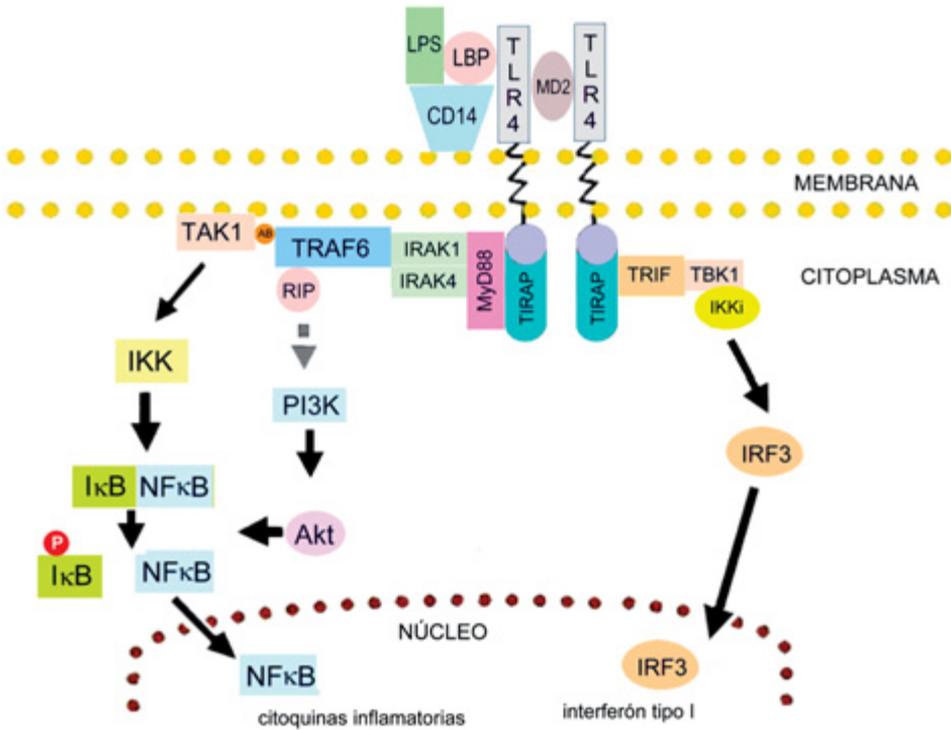


Figura 5. Vías señalizadoras de los receptores tipo Toll4. La señalización por los TLR puede realizarse a través de dos vías diferentes, la dependiente de MyD88 y la dependiente de TRIF. La dependiente de MyD88 ocurre con la dimerización del receptor TLR y se utiliza por cada uno de los TLR excepto el TLR3. Su efecto primario es la activación del factor de transcripción nuclear κB (NFκB). El reconocimiento del TLR4 por el LPS requiere la unión con las proteínas MD2, CD14 y LBP (proteína de unión al LPS). LBP facilita la presentación del LPS al MD2, y causa un cambio conformacional en el receptor que le hace unirse a la proteína adaptadora MyD88, un miembro de la familia TIR. MyD88 recluta a IRAK 4, IRAK1 e IRAK2. Las quinasas IRAK fosforilan y activan la proteína TRAF6, la cual, a su vez, poliubiquitina a la proteína TAK1, y también a sí misma, para facilitar la unión con IKKβ. Una vez establecida la unión, TAK1 fosforila a IKKβ, que, a su vez, fosforila a IκB causando su degradación y dejando libre al NFκB, el cual puede así traslocarse al núcleo y activar la transcripción de citoquinas proinflamatorias. La vía dependiente de TRIF que es utilizada por TLR3 y TLR4, se desencadena por el ds RNA y el LPS, respectivamente. El receptor una vez activo recluta al adaptador TRIF, el cual activa las quinasas TBK y RIP1 las cuales crean una rama en la vía señalizadora. El complejo TRIF/TBK1 fosforila a IRF3 y permite su traslocación al núcleo y la producción de interferones tipo I. Mientras tanto, la activación de RIP1 causa la poliubiquitinación y activación de TAK1 y la del factor de transcripción NFκB de la misma manera que ocurre en la vía dependiente del MyD88.

Los TLR cuando se activan reclutan moléculas adaptadoras presentes en el citoplasma de las células, que son necesarias para propagar la señal. Estas proteínas adaptadoras implicadas en la señalización son cuatro: MyD88, TIRAP, TRIF y TRAM. Los TLR suelen funcionar como dímeros, la mayoría como homodímeros, TLR2 forma heterodímeros con TLR1 o TLR6, teniendo cada dímero diferente especificidad de ligando. El receptor tipo Toll 4 (TLR4) es único entre los TLR por su capacidad de activar dos vías señalizadoras diferentes. Una se activa por los adaptadores y MyD88, que conduce a la inducción de citoquinas proinflamatorias y la segunda se activa por adaptadores TRIF y TRAM, que conduce a la inducción de interferones tipo I. Hasta hace poco se creía que estas dos vías señalizadoras se activaban simultáneamente en la membrana plasmática (Figura 5).

La señalización originada por los TLR conduce en sus últimas causas a la inducción o supresión de genes que orquestan la respuesta inflamatoria que, a través de cascadas señalizadoras, inducen la expresión de genes, que generan moléculas coestimuladoras

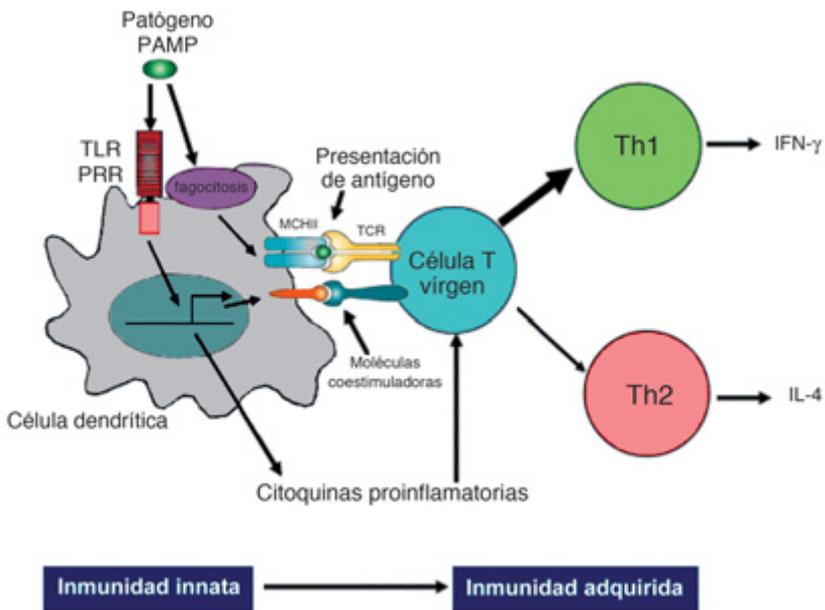


Figura 6. Las células del sistema inmune innato, tales como las células dendríticas inmaduras y los macrófagos, fagocitan los patógenos, los digieren y los péptidos derivados de la digestión del patógeno los presentan como antígenos a los linfocitos T vírgenes. Por otro lado, los TLR reconocen a los componentes derivados del patógeno (PAMP) y a través de cascadas señalizadoras, inducen la expresión de genes, que generan moléculas coestimuladoras y citoquinas proinflamatorias, e instruyen el desarrollo de la inmunidad adaptativa antígeno-específica en las células Th1.

y citoquinas proinflamatorias, e instruyen el desarrollo de la inmunidad adaptativa antígeno-específica en las células Th1 (Figura 6). Por tanto, son miles de genes los que se activan en el proceso de señalización inducido por los TLR. Los TLR constituyen una de las vías pleiotrópicas más estrictamente reguladas de la modulación genética.

■ Células dendríticas

Fue Paul Langerhans quién en 1868 describió por primera vez las células dendríticas, entonces denominadas células de Langerhans, como células de la epidermis con proyecciones citoplasmáticas similares a las dendritas de las neuronas. Tuvo que pasar más de un siglo para que Steinman y Cohn (1973) describieran unas células similares a las de Langerhans en el bazo de ratones, y que demostraran que dichas células eran capaces de iniciar la respuesta inmune. Ante este descubrimiento fueron muchos los investigadores interesados en este tema y en los años posteriores se realizaron numerosos estudios y se realizaron importantes hallazgos. Así en la década de los 80 se encontró que estas células estaban ampliamente distribuidas en tejidos linfoides y no linfoides, y en los años 90 las células dendríticas fueron designadas como las células presentadoras de antígenos (APC) más potentes en el proceso de estimulación de los linfocitos T. También se observó que estas células eran las responsables del interesante proceso de la tolerogénesis. Ya en los 2000 las células dendríticas se han considerado como importantes herramientas inmunoterapéuticas y se ha descubierto en ellas su heterogeneidad y la existencia de subpoblaciones diferentes.

La reciente concesión del Premio Nobel a Ralf Steinman ha atraído aún más la atención de muchos grupos de investigación hacia las células dendríticas, células del sistema inmune, cuya versatilidad y *ciclo vital* les permite controlar la respuesta inmune y las convierte en excelentes dianas celulares para la re-educación de dicho sistema en situaciones patológicas, tales como la infección por HIV y el cáncer. En 1974, Steinman descubrió un tipo celular diferente, cuya morfología le llevó a denominarlas *células dendríticas* por sus numerosas prolongaciones citoplasmáticas. Dichas células, inicialmente localizadas en tejidos expuestos al medio externo (piel y mucosas), eran capaces de promover la respuesta inmune frente a sustancias extrañas. Estos hallazgos unidos a la identificación de los receptores celulares tipo Toll, que detectaban estructuras típicas de microorganismos patogénicos, a la que contribuyeron los otros investigadores premiados con el Nobel 2011, Beutler y Hoffmann, produjeron una auténtica revolución y profusión de estudios, que han permitido establecer que las células dendríticas son

las responsables de determinar si un organismo genera, o no genera respuestas inmunes frente a un microorganismo, así como el tipo de inmunidad a desencadenar. Una consecuencia inmediata del relevante papel fisiológico de las células dendríticas ha sido considerarlas como diana celular para el desarrollo de estrategias de manipulación de la respuesta inmunitaria.

Las células dendríticas pueden considerarse como un tipo de macrófagos muy especializados. Al igual que los macrófagos estas células están dotadas de un arsenal de receptores PAMP para el reconocimiento de los patógenos de procedencia exógena (virus, bacterias, hongos...), así como de alteraciones endógenas. Pero mientras los macrófagos actúan de manera inmediata frente a las alteraciones de la homeostasis tisular, eliminando el patógeno directamente, las células dendríticas actúan de forma más *reflexiva* y generan una respuesta inmune selectiva y con *memoria* (respuesta inmune adaptativa). Así, una vez detectada la situación de peligro exógeno o endógeno, las células dendríticas abandonan el tejido afectado y migran hacia el nódulo linfático más próximo, donde transfieren a los linfocitos T la información antigénica recibida del patógeno y la del tejido afectado, en un proceso denominado de “presentación de antígenos”. Ello da lugar a una respuesta inmune localizada y específica, por cuanto se ajusta a las particularidades del patógeno

Las células dendríticas representan una familia heterogénea de células con gran movilidad, versátiles y de forma irregular. Poseen gran plasticidad, tanto desde el punto de vista ontogénico como funcional, como lo demuestran las diferencias observadas en su origen, en sus características fenotípicas, localización topográfica y en la regulación de la respuesta inmune. Estas células pueden originarse a partir de diferentes precursores y pueden obtenerse diferentes tipos funcionales de un mismo precursor, lo que determina que las diferentes subpoblaciones se encuentren en la sangre, órganos linfoides secundarios y en los sitios que son puerta de entrada de patógenos (piel y mucosas). Inicialmente se demostró que la célula dendrítica es una célula presentadora de antígenos con habilidad para activar a los linfocitos T vírgenes. Sin embargo, esta noción se amplió, puesto que se demostró que las células dendríticas, dependiendo de su origen, pueden activar o *hacer tolerantes* a los linfocitos T. Esta plasticidad funcional ha permitido a los inmunólogos defender dos puntos de vista aparentemente contradictorios en cuanto al papel inmunorregulador de estas células: unos piensan que cada tipo de célula dendrítica tiene una misión inmunorreguladora particular, mientras que otros sugieren que lo importante es que la presentación del antígeno dependa de la activación y maduración de la célula dendrítica, independientemente de su origen o subtipo. Cualquiera que sea el caso, es

evidente que los nuevos conocimientos sobre el papel de estas células en la respuesta inmune innata y adaptativa han revolucionado la panorámica sobre el sistema inmune y su fisiología a tal punto que han puesto en evidencia las debilidades de teorías tan aceptadas universalmente como la de la selección clonal y han apuntalado la aparición de otras, como la teoría del peligro, según la cual el sistema inmunitario responde más bien a *señales de alarma o peligro* independientemente si el antígeno es propio o extraño.

Las células dendríticas son células especializadas en la captura y procesamiento de antígenos, que presentan las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), para ser reconocidos por las células T. Las células dendríticas migran a las áreas de los ganglios linfáticos con mayor densidad de células T y allí, reaccionan con un receptor específico del linfocito T (TCR). Existen muchos millones de linfocitos T con receptores antigénicos diferentes. Una vez seleccionado el antígeno por las células T, tiene lugar una expansión clonal a un ritmo de 2-3 ciclos celulares por día. Los clones de células T también son susceptibles de ser eliminados o bloqueados por acción de las células dendríticas *tolerogénicas*.

A pesar de que las células dendríticas son un grupo heterogéneo de células que muestran diferencias en localización anatómica, fenotipo y función de la superficie celular, hay que reconocer que poseen varias características en común:

Primera, se originan a partir de células madre CD34 de la médula ósea y llegan, vía circulación sanguínea, a los tejidos donde dan lugar a células dendríticas inmaduras que incluyen las células de Langerhans y las intersticiales.

Segunda, las células dendríticas inmaduras poseen la capacidad de incorporar patógenos, vía mecanismos mediados o no por receptor y rápidamente los degradan en vesículas endocíticas para producir péptidos antigénicos capaces de unirse a moléculas de MHC II.

Tercera, en respuesta a señales de peligro (lesión tisular, productos derivados de patógenos o citoquinas inflamatorias), las células dendríticas maduran y migran a los órganos linfoides donde interactúan con linfocitos T CD4 antígeno-específicos para iniciar la respuesta inmune.

Cuarta, en las células inmaduras aparecen distintos receptores de quimioquinas, pero no en las maduras, los cuales regulan su transporte a los tejidos en respuesta a quimioquinas inflamatorias.

Quinta, en tanto en cuanto las células dendríticas maduran, expresan elevadas cantidades de moléculas MHC II, que forman complejo con el péptido antigénico para su reconocimiento por el receptor de los linfocitos T (TCR), expresados en la superficie de las células T CD4 y moléculas coestimuladoras que estimulan la proliferación de las T CD4.

Por último, se ha demostrado la existencia de otros factores en el momento de la maduración que dictan si las células dendríticas han de producir IL-12 para iniciar la respuesta Th1 o suprimir la producción de IL-12, para iniciar la respuesta de las Th2.

Dadas las grandes dificultades para obtener poblaciones puras de células dendríticas, y el escaso número de anticuerpos monoclonales específicos obtenidos a partir de ellas, se puso seriamente en duda su existencia. El hecho de que una vez aisladas fueran fácilmente confundidas con macrófagos, complicaba su identificación. También el origen del precursor de las células dendríticas se presentaba incierto. Por todo ello, en la actualidad, se acepta que las células dendríticas 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 principal de histocompatibilidad (MHC), y que su función específica es la de activar los linfocitos T.

■ Heterogeneidad de las células dendríticas

Las células dendríticas se dividen en tisulares y circulantes. Entre las primeras se encuentran las células de Langerhans, las tímicas y las foliculares. Entre las circulantes están las mieloides, las plasmacitoides y las derivadas de monocitos. Así, se pueden definir cinco tipos que son los propuestos por el mismo Steinman:

1. *Plasmacitoides (pDC)*, producen grandes cantidades de IFN tipo I en respuesta a virus mediante sensores de ácido nucleico y los receptores tipo Toll, TLR7 y TLR9.
2. *Clásicas o residentes en tejidos (cDC)*, se encuentran en los órganos linfoides (bazo y nódulos linfáticos).
3. *Migratorias*, se encuentran en órganos no linfoides (piel, pulmón, intestino). Cambian su medioambiente y migran hacia los nódulos linfáticos, donde actúan como centinelas presentando antígenos derivados de los tejidos a las células T para la inducción de la inmunidad o la tolerancia.

4. *Derivadas de monocitos (MoDC)*, los monocitos pueden convertirse en células dendríticas tipo MoDC, pero este subgrupo está aún por definir en varios tejidos.
5. *Langerhans (LC)*, finalmente, estas células dendríticas se encuentran dentro del epitelio escamoso, como la piel y epitelios análogos y en las superficies anal y genital.

Los diferentes subgrupos de células dendríticas tienen diferentes propiedades innatas. Esto significa que cada uno de ellos puede expresar receptores de superficie particulares, especialmente lectinas implicadas en la captación y presentación del antígeno, receptores de señalización, como receptores tipo Toll y citoquinas/quimioquinas.

■ Proceso de maduración de las células dendríticas

Las células dendríticas inmaduras residen en los tejidos periféricos, piel y mucosas que son sitios en contacto con el ambiente externo, donde ellas se encuentran en constante vigilancia para detectar la presencia de microorganismos invasores. Las células dendríticas inmaduras presentan una actividad fagocítica elevada, pero no son eficientes en el procesamiento y presentación del antígeno a las células T.

En un estado normal, ausencia de inflamación, estas células residen como APC intersticiales en la mayoría de los tejidos periféricos, con excepción de la cornea. Las células dendríticas inmaduras internalizan (fagocitan) antígenos exógenos eficientemente y exhiben una baja capacidad de estímulo para los linfocitos T vírgenes. Durante el proceso inflamatorio, se desencadena la maduración de las células dendríticas periféricas por la acción sinérgica de diferentes combinaciones de mediadores endógenos y exógenos liberados en el microambiente, tales como:

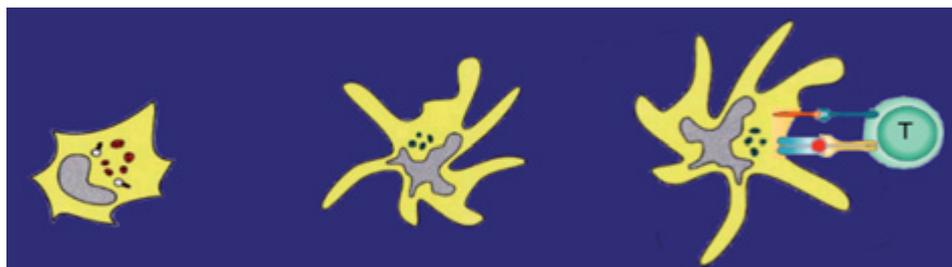
- (i) citoquinas pro-inflamatorias como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), IL-1, TNF α , IFN y prostaglandina E₂;
- (ii) componentes bacterianos y víricos, lipopolisacárido (LPS), motivos no metilados de citosina poli guanina (CpG), RNA de doble cadena; y
- (iii) la interacción con moléculas de la familia de receptores del TNF (TNFR), como CD40, el receptor activador del factor nuclear- κ B, etc.

La oligomerización de los receptores de la familia del TNF (TNFR, y CD40) y la unión de los receptores tipo Toll 2, 4 y 9 con sus ligandos, son dos de los mecanismos que inducen la translocación nuclear del NF- κ B, que se requiere para la activación de las células dendríticas inmaduras, lo que les permite dirigir una respuesta inmune, y les confiere la capacidad de migrar a los órganos linfoides secundarios. Las células maduras exhiben disminución en su capacidad de fagocitar antígenos extracelulares, pero adquieren la capacidad de traslocar a la membrana plasmática péptidos asociados a moléculas MHC clase I y II. Adicionalmente, sobreexpresan moléculas coestimuladoras para linfocitos T como CD80, CD86, etc., junto con moléculas de adhesión intercelular, requeridas para la interacción física con los linfocitos T en el ensamblaje de la sinapsis inmunológica, aumentando también la expresión de receptores de quimioquinas. Todo esto se traduce en que las células dendríticas maduras son células capaces de activar con alta eficiencia a linfocitos T vírgenes y de memoria, siendo capaces de estimular la migración de los linfocitos T a áreas específicas en los tejidos linfoides secundarios, en respuesta al ligando de CCR7 (CCL21 y CCL19) o la proteína inflamatoria macrofágica (MIP).

Los estímulos que promueven la maduración de las células dendríticas elevan la eficiencia del procesamiento del antígeno induciendo la expresión y síntesis de ambos tipos de MHC I y II y la vida media de los complejos MHC-péptidos antigénicos en la superficie de la célula. De otra manera, el complejo se internaliza y recicla. Así, gran número de complejos de péptidos unidos a moléculas de MHC I o MHC II permanecen en la superficie celular y hacen que la célula dendrítica sea capaz de estimular a los linfocitos T, incluso hasta después de varios días.

Durante la maduración, las células dendríticas pierden su capacidad fagocítica. Este fenómeno, regulado por el citoesqueleto de actina, se ha asociado con la activación de la una pequeña enzima, la GTPasa (guanosina trifosfatasa) Cdc42, también implicada, junto con Rho y Rac en la determinación de la arquitectura del citoesqueleto en células dendríticas derivadas de monocitos inmaduros humanos. Cdc42, Rho y Rac se encuentran implicadas en la formación de filopodia y podosomas, que son estructuras de adhesión muy especializadas e importantes para la motilidad celular típica de células dendríticas inmaduras. Estas estructuras están ausentes en las células dendríticas maduras.

La función de las células dendríticas presenta una enorme versatilidad. Las células inmaduras poseen receptores Fc, TLR, etc. Los antígenos pueden ser de procedencia



| Inmaduras | | Maduras |
|--|--|-----------------------------------|
| Perifería. <i>Tejidos no linfoides</i> | Migración Vasos linfáticos | Tejidos linfoides |
| Fagocitosis. <i>Internalización del patógeno</i> | Procesamiento del antígeno → MHC I y II | Presentación del Ag MHC/Ag/TCR |
| Vigilancia | Traslado información | Decisiones a tomar |

Figura 7. Cambios funcionales en las células dendríticas.

exógena o endógena. El proceso de internalización del patógeno por fagocitosis o endocitosis, promueve la síntesis en el retículo endoplásmico de los complejos MHC I y II. Una vez digerido el patógeno, los péptidos antigénicos se unen al MHC formando los complejos siguientes: MHC I/Ag endógenos y MHC II/Ag exógenos. Estos complejos se traslocan a la superficie celular para que el péptido antigénico pueda ser presentado al linfocito T. El linfocito T virgen se une al complejo MHC II/Ag mediante su receptor TCR, formándose una sinapsis MHC/Ag/TCR entre la célula dendrítica y el linfocito T.

En estos procesos va implícita la secreción de citoquinas inflamatorias CD40L, $TNF\alpha$, IL6, $IFN\alpha$, que promueve la migración desde la perifería a los tejidos linfoides y maduración (Figura 8).

Por tanto el ciclo vital de las células dendríticas presenta unas características especiales que hacen que estas células sean únicas. Su versatilidad es tanto funcional como migratoria. En los tejidos periféricos se encuentran cuando son inmaduras, cuya misión es la de captar información que, una vez detectada y captada, migran y actúan como mensajeros trasladando la información a través de sistema circulatorio linfático y llevándola hasta los nódulos linfáticos donde la célula madura se coordina

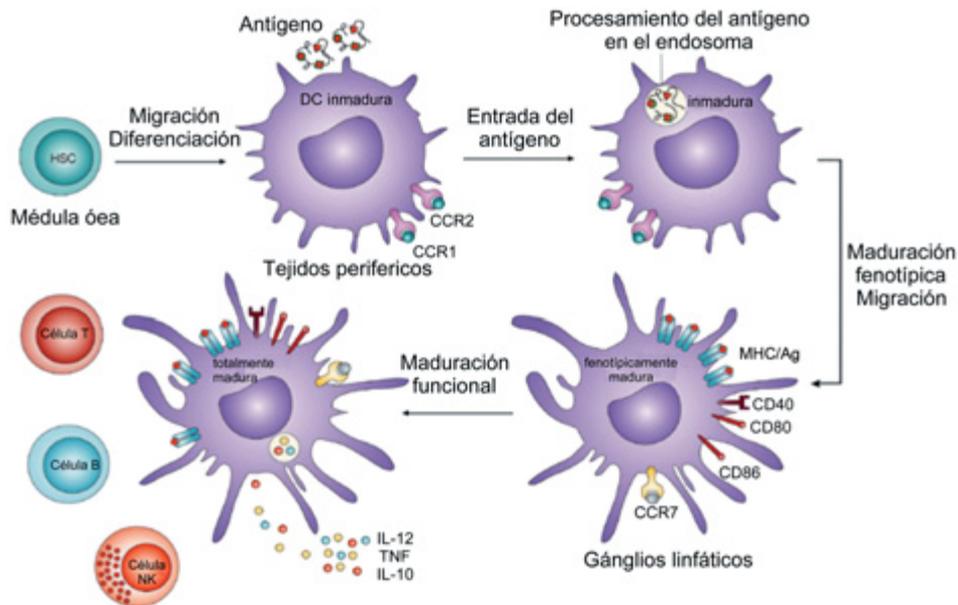


Figura 8. Las células madre hematopoyéticas (HSC) se diferencian en células dendríticas inmaduras que se reúnen en tejidos periféricos, donde internalizan antígenos que se procesan por vía endosómica restringida al MHC II. Después de la captura del antígeno la célula dendrítica migra al tejido linfoides y madura fenotípicamente, activando la expresión de CD40, CD80, CD86, MHC II y el receptor de quimioquinas CCR7. En el tejido linfoides las células dendríticas presentan complejos péptido-MHC II en la superficie celular, que interactúan con el linfocito T específico del antígeno y maduran funcionalmente, activando las células T, B y NK y produciendo citoquinas proinflamatorias IL-10, IL-12 y TNF α . (Hackstein y Thompson, con modificaciones (2004).

y selecciona la actividad del resto de las células del sistema inmune. Por tanto, la respuesta de las células dendríticas localizada, es altamente específica y con memoria. Tales propiedades las convierte en dianas celulares para la manipulación de la respuesta inmune.

La activación de las células T requiere tres señales. La unión del complejo MHC II/Antígeno al receptor TCR del linfocito T genera la primera señal, mientras que la unión CD80/86/CD28 proporciona la segunda señal. Una tercera señal es la secreción de IL-12, la cual facilita la respuesta de los linfocitos Th1, mientras que la no secreción de IL-12 facilita la respuesta de Th2.

La señal 3 es importante en la diferenciación de las T en Th1 o Th2.

| | Célula dendrítica | Linfocito T CD4 |
|----------------|---|--|
| Señal 1 | MHC II/péptido antigénico | TCR y CD4 |
| Señal 2 | CD80 CD86 | CD28/CTLA4 CD28/CTLA4 |
| Señal 3 | Secreción de IL-12 No secreción de IL-12 | Facilita la respuesta de Th1 Facilita la respuesta de Th2 |

Tabla 3. Modelo de interacción célula dendrítica-linfocito T.

■ Interacción de las células dendríticas con neutrófilos

Los neutrófilos (PMN) son instrumentos eficaces en la inmunidad innata porque median la inmediata eliminación de los patógenos. En el lugar de la inflamación los neutrófilos alargan su expectativa de vida de manera autocrina y el acumulo de neutrófilos en el tejido inflamado se equilibra entre el ritmo de su reclutamiento y el de su eliminación. Los neutrófilos son eliminados por apoptosis y posteriormente fagocitados por las mismas células presentadoras de antígenos residentes.

A pesar de que los neutrófilos y las células dendríticas se localizan en diferentes compartimentos, circulación sanguínea unos y tejidos periféricos las otras, durante la infección ambos tipos celulares se encuentran en el lugar de la inflamación. Los neutrófilos expresan varios receptores que funcionan en el reconocimiento del patógeno, tales como los tipo Toll, los Fc y los de complemento. Se ha demostrado que ambas células, las células dendríticas y los neutrófilos, interaccionan físicamente dándose una oportunidad de inspeccionar la superficie una del otro. La unión de los PMN a las células dendríticas inmaduras promueve la maduración de éstas últimas y las induce a producir IL-12, ambos procesos causan una mayor capacidad de las células dendríticas para activar los linfocitos T (Figura 9). La maduración de las células dendríticas inducida por los PMN está mediada por el TNF α producido por los propios PMN, como también por el contacto celular que se regula por una serie definida de receptores expresados por una y otra célula.

La comunicación se verifica a través de receptores de la superficie celular de los neutrófilos, Mac-1 y CEACAM (antígeno carcinoembrionario relacionado con las moléculas de adhesión), que interaccionan con lectinas tipo C tales como DC-SIGN (*dendritic*

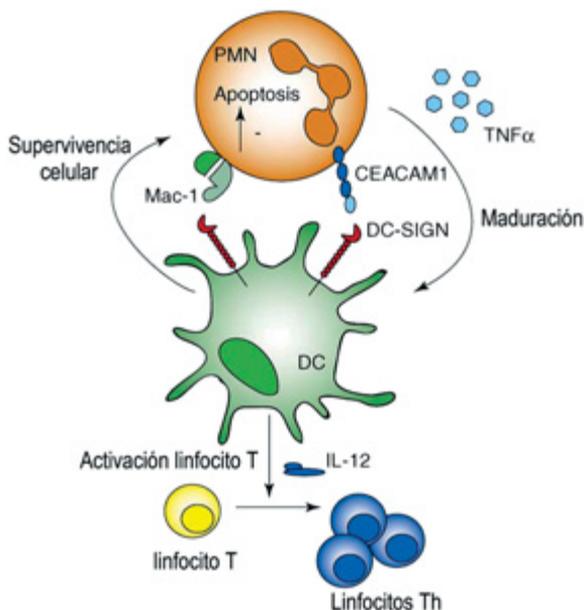


Figura 9. La interacción de las células dendríticas con los neutrófilos (PMN), origina influencias en la función de una y otro. DC-SIGN se une a Mac-1 y a CEACAM sobre la membrana del PMN y de esa manera se induce la supervivencia de los PMN, a la vez que los PMN inducen la maduración de las células dendríticas. Ambas interacciones y la producción de TNF α por las PMM promueven que la células dendríticas activen a los linfocitos T a Th1 (Ludwig *et al.*, 2006).

cell-specific ICAM-3 grabbing non integrin) de las células dendríticas. En este contacto las células dendríticas pueden prolongar la vida de los neutrófilos (Figura 9), que está limitada a varias horas. En consecuencia, la activación de los neutrófilos ha de estar estrictamente controlada pues su función es esencial en la eliminación de patógenos. Sin embargo sus propiedades destructivas de patógenos pueden dañar al medio tisular. Es un hecho reconocido que los neutrófilos se comunican con las células dendríticas y que ambos tipos celulares son atraídos al foco inflamado por la producción de citoquinas y quimioquinas. En este lugar de reunión los neutrófilos causan la maduración de las células dendríticas y las *instruyen* para que los linfocitos T se diferencian hacia la respuesta Th1. En contraposición, las células dendríticas retrasan la apoptosis espontánea de los neutrófilos mediante las interacciones DC-SIGN/Mac1, antes citadas. Una vez que los neutrófilos mueren por apoptosis y son fagocitados por las propias células dendríticas, éstas pueden aprovechar los antígenos digeridos por aquellos y presentarlos a las células T.

Tipos de linfocitos T

1. *Colaboradores (Th)*: Llevan la proteína CD4+. Al ser activados segregan citoquinas que inducen la proliferación de los linfocitos B y T. Una de las más importantes es la IL-2, que desencadena la multiplicación de las células T. Th1, colabora con macrófagos y células dendríticas (inmunidad celular); Th2, colabora con linfocitos B (inmunidad humoral).
2. *Citotóxicos T (Tc o CTL)*: Llevan la proteína CD8+ y son citolíticos. Para lisar las células extrañas requieren la activación por IL-2 y otras citoquinas producidas por los Th.
3. *Supresores o reguladores (Treg)*: tolerogénicos. Producen factores como el TGF- β que inhiben la proliferación de las células T y B y actúan contrarrestando la activación producida por las otras.
4. *De memoria*: están programados para reconocer el antígeno invasor original y reaccionar con enorme rapidez para su destrucción.

■ **Tolerancia inmune**

La tolerancia inmune es el proceso mediante el cual el sistema inmune no ataca a un antígeno. Puede ser tolerancia natural, autotolerancia o tolerancia inducida. La *tolerancia natural* es aquella que ocurre cuando el sistema inmune no ataca a un antígeno. La *autotolerancia*, es aquella en la cual el organismo no monta una respuesta inmune hacia los autoantígenos y la *tolerancia inducida*, es aquella en la que la tolerancia hacia señales externas puede ser creada manipulando el sistema inmune.

Esto ocurre de tres formas: por tolerancia central, por tolerancia periférica o por tolerancia adquirida. Defectos genéticos en estos procesos conducen a la autoinmunidad.

La *tolerancia central* ocurre durante el desarrollo de los linfocitos y opera en el timo y en la médula ósea. Aquí, los linfocitos T y B que reconocen los autoantígenos, son destruidos antes de que se desarrollen como células inmunocompetentes, previniendo así la autoinmunidad. Este proceso es más activo en la vida fetal, pero continúa a lo largo de la vida.

La *tolerancia periférica* es una tolerancia inmunológica desarrollada después que las células T y B maduran y salen a la periferia. Las células T que abandonan el timo se encuentran relativamente a salvo. Algunas tendrán receptores TCR, que pueden responder a autoantígenos que están presentes en tan alta concentración que se pueden unir a receptores débiles.

La *tolerancia inducida o adquirida* se refiere a la adaptación del sistema inmune a antígenos externos caracterizados por una no reactividad específica de los tejidos linfoides a un antígeno dado, que en otras circunstancias podría inducir inmunidad celular o humoral. Una de las clases naturales de tolerancia adquirida es la tolerancia inmune en la preñez, donde el feto y la placenta han de ser tolerados por el sistema inmune materno.

La tolerancia periférica por linfocitos T puede ser de tres clases (Figura 10):

Eliminación clonal, donde el receptor de muerte-ligando FAS produce la apoptosis;

Anergia clonal, donde la no expresión del CD80 promueve la no coestimulación, lo cual dá lugar a linfocitos T anérgicos que terminan en apoptosis, y

Linfocitos T reguladores que suprimen o impiden la activación de las células T.

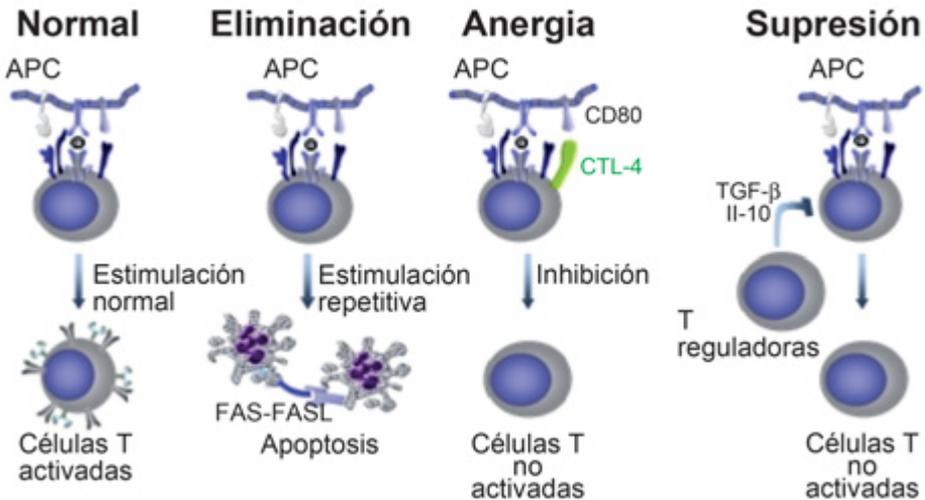


Figura 10. *Tipos de tolerancia periférica T:* Eliminación, por apoptosis mediante el sistema de muerte FAS-FasL; Anergia, no respuesta por acción de una molécula inhibidora CTL4, o por carencia de coestimulación, no CD80; Supresión, por aparición de las T reguladoras que producen las citoquinas TGFβ e IL-10. APC, célula presentadora de antígeno.

■ Células dendríticas en el tratamiento del cáncer

Los avances en los últimos años en el conocimiento del *ciclo vital* de las células dendríticas han hecho que sea posible modificar la respuesta inmune casi a voluntad en animales de experimentación, activándola o inactivándola (generando tolerancia). Estos datos han promovido su aplicación clínica, para generar vacunas e inmunoterapias efectivas, lo que explica los numerosos ensayos clínicos actualmente en marcha para desarrollar protocolos de vacunación para el tratamiento de enfermedades como el SIDA y el cáncer. Los resultados de laboratorio indican que las células dendríticas pueden emplearse para promover respuestas contra patógenos, e incluso frente a células tumorales (Figura 11). Sin embargo, en el caso del cáncer, los resultados clínicos obtenidos hasta la fecha no han sido tan positivos como anticipaban los resultados de

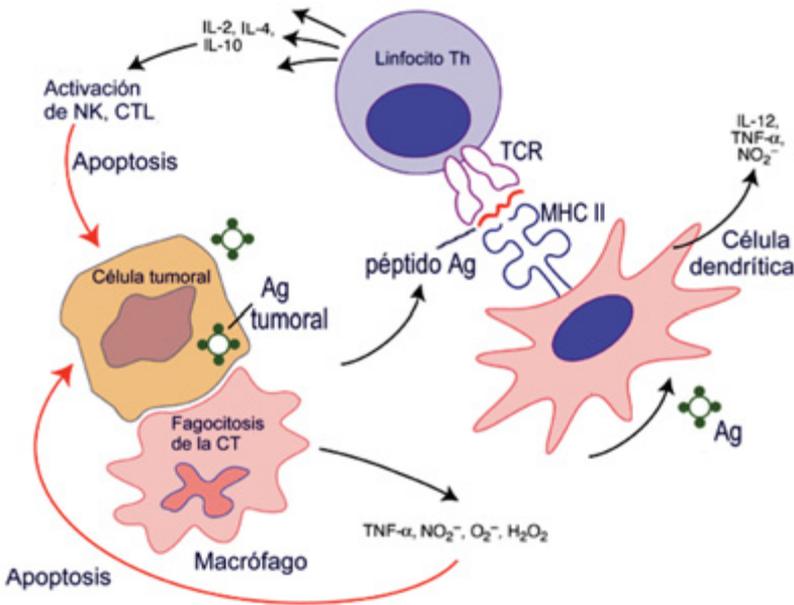


Figura 11. *Respuesta fagocítica a células tumorales.* Las células presentadoras de antígenos (APC), macrófagos y células dendríticas, engloban las células tumorales y sus productos. Los antígenos tumorales son procesados y presentados a los linfocitos T CD4, en el complejo el MHCII/antígeno, que interacciona con el TCR. Los linfocitos T responden secretando citoquinas, que activan otras células inmunes (NK y CTL). Los macrófagos secretan también moléculas líticas como, TNF α , NO₂⁻, O₂⁻, H₂O₂. Las células dendríticas secretan IL-12, TNF- α y NO₂⁻. NK, células naturales asesinas; CTL, linfocitos T citotóxicos. (Mittra *et al.*, 2003, con modificaciones).

laboratorio. 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, porque las teorías actuales plantean que son las células tumorales las que, en último término, alteran el correcto funcionamiento de las células dendríticas, impidiendo que puedan llevar a cabo su función de manera beneficiosa para el organismo.

Los tumores tienen multitud de antígenos potenciales que pueden ser presentados por las células dendríticas para desencadenar una respuesta inmune específica. Las células dendríticas pueden activar y potenciar respuestas mediadas por células NK y CTL que reconocen alteraciones en las células tumorales.

En la figura 11 se observa como un macrófago ataca y engloba a una célula tumoral. El macrófago con la ayuda de moléculas líticas (NO_2 , O^{2-} , H_2O_2 , $TNF-\alpha$), la colaboración de células naturales asesinas (NK) y linfocitos T citotóxicos, consigue producir muerte por apoptosis en la célula tumoral. De esta manera, los antígenos de la célula tumoral pueden ser obtenidos y presentados a los linfocitos T en el complejo principal de histocompatibilidad MHC II de la célula dendrítica. Este complejo que acarrea el antígeno tumoral interacciona con el receptor de los linfocitos T (TCR). Los linfocitos así activados, responden secretando citoquinas, IL-2, $TNF\alpha$, NO_2^- y agentes químicos citotóxicos, que activan a otras células inmunes como las NK y las CTL.

Con estos principios, en la actualidad se están desarrollando tratamientos que utilizan células dendríticas frente a las células tumorales. El proceso es el siguiente: se obtienen, por un lado las células dendríticas del paciente y se desarrollan *in vitro*, y por otro lado se obtienen células tumorales del mismo paciente que, a su vez, se procesan de modo que se consiga un lisado del tumor en el que se encuentran moléculas de RNA, cDNA y péptidos tumorales. Este lisado que posee *antígenos tumorales* del mismo paciente, se pone en contacto con las células dendríticas, lo que permite que las células dendríticas incorporen el antígeno tumoral. Estas células así cargadas con el antígeno tumoral se inyectan en el torrente sanguíneo del paciente, y las células dendríticas migran desde el lugar de la inyección, a los órganos linfoides donde desencadenan una potente reacción inmunológica que permite que las células T convenientemente activadas actúen selectivamente destruyendo las células del tumor (Figura 12).

Otra posibilidad de tratamiento es movilizar las células dendríticas y las del tumor hacia los ganglios linfáticos. Algunos ensayos en ratón utilizan *células tumorales irra-*

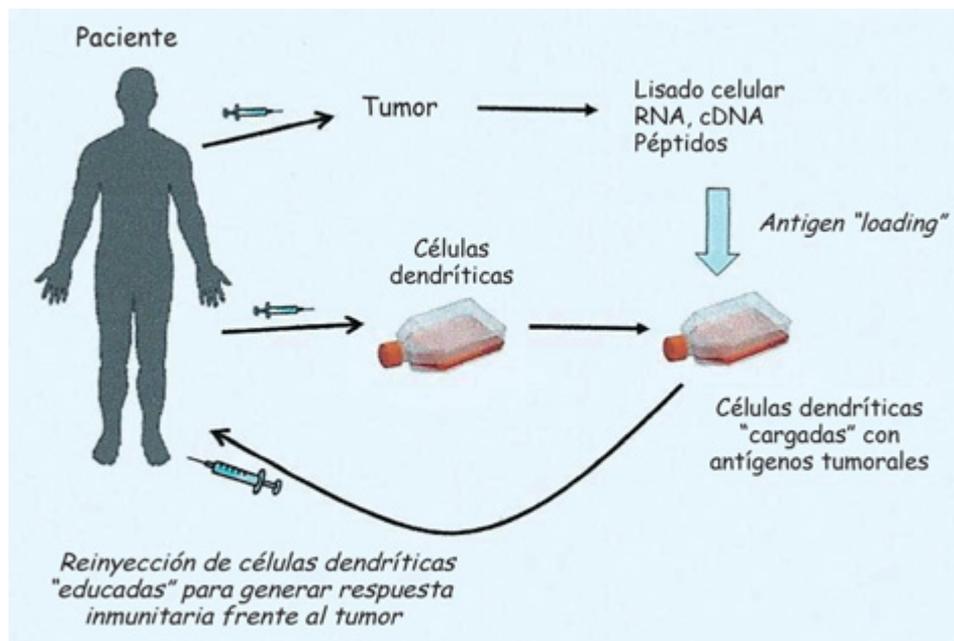


Figura 12. Esquema general de la vacunación antitumoral basada en células dendríticas (Corby-López, 2011 con modificaciones).

diadas que se inyectan para que las células dendríticas capten los antígenos tumorales y estimulen la proliferación clonal de linfocitos frente a tales antígenos.

■ Abreviaturas

APC, célula presentadora de antígenos; CTL, linfocito T citotóxico; DC, célula dendrítica; CEACAM, antígeno carcinoembrionario relacionado con las moléculas de adhesión; CpG, citosina poliguanina; DC-SIGN, ICAM no integrina, específico de las células dendríticas; GM-CSF, factor estimulante de granulocitos y macrófagos; GTPasa, guanosina trifosfatasa; ICAM, molécula de adhesión intercelular; IRAK, quinasa asociada al IL-1R; LBP, proteína de unión al LPS; LPS, lipopolisacárido; Mac1, receptor de la superficie celular; MCH I y MCH II, complejo principal de histocompatibilidad I y II; MIP, proteína inflamatoria macrófaga MyD88, molécula adaptadora que contiene el dominio TIR; NFκB, factor nuclear κB, factor de transcripción; IFN, interferon; IκB, inhibidor del NFκB; IKK, IκB quinasa; NK, células naturales asesinas; IL2, interleuquina 2 (citoquina); PAMP, modelos moleculares asociados

al patógeno; PMN, neutrófilos polimorfonucleares; PRR, modelo de receptor de reconocimiento; Th1, linfocito T colaborador (helper) 1; Th2, Linfocito T2 colaborador (helper) 2; RIP, quinasa; TAK, quinasa; TIR, dominio tipo IL-1 del receptor Toll; TIRAP, dominio TIR que contiene molécula adaptadora; TLR, receptor tipo Toll; TNF, factor de necrosis tumoral; TRAF, factor asociado al receptor del TNF; TRAM, molécula adaptadora relacionada con TRIF; TRIF, proteína adaptadora que contiene el dominio TIR e induce al IF β .

■ Agradecimientos

Queremos expresar nuestro reconocimiento a la inestimable ayuda prestada por Doña **Adoración Urrea Salazar** en la búsqueda de bibliografía y preparación de figuras.

■ Bibliografía consultada

- Akira, S., Hemmy, H., (2003). Recognition of Pathogens-associate molecular pattern by TLR family. *Immunol Lett.* 85, 85-95.
- Blasius, A. L., (2010). Intracellular Toll Like receptors. *Immunity* 32, 305-315.
- Corado, J. (2005). Células dendríticas, respuesta inmunitaria y señales de peligro. *Gac med Caracas* 113, nº 4.
- Corbí López, A. L., (2011). Células dendríticas: unos macrófagos altamente especializados (Especial Premios Nobel 2011). *Portal SEBBM* 37.
- Gay, N. J., Gangloff, M., y Weber, A. N. R., (2006). Toll-like receptors as molecular switches *Nature Reviews Immunology* 6, 693-698.
- Geissmann, F., Gordon, S., Hume, D. A., Mowat, A. M., y Randolph, G. J., (2010). Unraveling mononuclear phagocyte heterogeneity. *Nat. Rev. Immunol* 10, 453-460.
- Hackstein, H., y Thompson, A. W., (2004). Dendritic cells: emerging pharmacological targets of immunosuppressive drugs. *Nature Rev. Immunol.* 4, 24-34.
- Hume, D. A., (2008). Macrophages as APC and the dendritic cell myth. *J. Immunol.* 181, 5829-5835.

- Idoyaga, J., y Steinman, R. M., (2011). SnapShot: Dendritic cells. *Cell* 146, 666 -666e2.
- Iwasaki, A., y Medzhitov, R., (2010). Regulation of adaptative immunity by the innate immune system. *Science* 327, 291-295.
- Janeway, C. A., jr., Medzhitov, R., (2002). Innate immune recognition. *Ann. Rev. Immunol.* 20, 197-216.
- Lemaitre, B., Nicolas, E., Michaut, L., Reichhart, J. M., Hoffmann, J. A., (1996). The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *drosophila* adults. *Cell* 86: 973-983.
- Matzinger, P., (1994). Tolerance danger, and the extended family. *Ann. Rev. Immunol.* 12, 991-1045.
- Mitra, R., Singh, S., y Khar, A., (2003). The T helper (Th) cell and phagocytic response to tumor cells. *Expert Reviews in Molecular Medicine.* 5, 1-19.
- Nchinda, G., Kuroiwa, J., Oks, M., Trumfheller, C., y Steinman, R. M., (2008). The efficacy of DNA vaccination is enhanced in mice by targeting the encoded protein to dendritic cells. *J. Clin. Invest.* 118, 1427-1436.
- Paul, W. E., (2011). Bridging innate and adaptative immunity. *Cell* 147, 1212-1215.
- Ricart, E., Panés, J., y Benítez-Ribas, D., (2011). Células dendríticas. Un nuevo horizonte en la terapia celular intestinal. *Gastroenterol hepatol* 34, 100-106.
- Rossi, M., y Young, J. W., (2005). Human Dendritic Cells: Potent Antigen-Presenting Cells at the Crossroads of Innate and Adaptive Immunity *J. Immunol.* 175: 1373-1381.
- Sánchez Madrid, F., y Martín, P., (2012). Avizores del sistema inmune. Guardianes del organismo. *Anales Real Academia Nac. de Farmacia* 78, 62-81 (on line 9).
- Steinman, R. M., y Banchereau, J., (2007). Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 449 (7161): 419-426.
- Steinman, R. M., Cohn, Z. A., "Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice," *J. Exp. Med.* 137: 1142-1162, 1973.

- Steinman, R. M., Witmer, M. D., (1978). "Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice," Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75: 5132-5136.
- Steinman, R. M., Cohn, Z. A., (1973). Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. J. Exp. Med. 137, 1142-1162.
- Steinman, R. M., y Cohn, Z. A., (1974). Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties in Vitro. J. Exp. Med. 139, 380-397.
- Steinman, R. M., y Nussenzweig, M. C., (2002). Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. PNAS USA 99, 351-358.
- Steinman, R. M., Hawiger, D., Nussenzweig, M. C., (2003). Tolerogenic dendritic cells. Ann. Rev. Immunol. 21, 685-711.
- Tapia, F. J., Fermín, Z., Corado, J., (2000). Las células dendríticas de la piel: de Paul Langerhans al concepto de los inmunocitos viajeros. Piel 15, 419-427.