



Células linfoides innatas



Coordinaciones de Enseñanza y
Evaluación de Inmunología

Las células linfoides innatas (ILC, por las siglas en inglés de *innate lymphoid cells*) son linfocitos que, a diferencia de las células T y B, no expresan receptores para antígeno a pesar de que un porcentaje de ellos puede expresar RAG; fenotípicamente son células Lin⁻, ya que no tienen marcadores de diferenciación de linaje linfóide ni mieloide, se caracterizan por la expresión de CD45⁺ y CD127⁺ (IL-7Rα⁺). Al igual que los linfocitos T, las ILC se pueden dividir en dos grandes subpoblaciones: ILC citotóxicas, análogas a los linfocitos T CD8⁺ e ILC cooperadoras, análogas a los linfocitos T CD4⁺.

Las ILC citotóxicas están representadas por las células NK, las cuales median inmunidad en contra de células infectadas por virus y células tumorales, liberando moléculas como perforina y granzima, aunque también pueden producir citocinas, de manera importante IFNγ.

Las ILC cooperadoras se clasifican en diferentes subpoblaciones ILC1, ILC2 e ILC3 de manera análoga a los linfocitos Th1, Th2 y Th17.

Células linfoides innatas tipo 1 (ILC1)

Las ILC1 expresan el factor de transcripción T-bet y secretan TNF-α e IFN-γ, al igual que las células Th1, por lo que son una fuente temprana de estas citocinas cuando aún no se ha puesto en marcha la inmunidad adaptativa. Al igual que en el caso de las células Th1, las citocinas necesarias para la generación de esta subpoblación celular son la IL-12 e IL-18. Algunos investigadores consideran a las células NK como una subpoblación de ILC, sin embargo, las ILC1 difieren de las NK porque carecen de actividad citotóxica y del factor de transcripción Eomes, el cual promueve esta actividad.

Las ILC1 expresan receptores de citotoxicidad natural (NCR) y las integrinas α4, β7 y α1. Están presentes en el tracto gastrointestinal, tonsilas, piel y decidua. Están involucradas en la respuesta inmune contra microorganismos intracelulares y en reacciones de hipersensibilidad tipo IV como la dermatitis por contacto.

Se puede concluir que las células NK son análogas a los linfocitos T citotóxicos, mientras que las ILC1 son análogas a los linfocitos Th1.

Células linfoides innatas tipo 2 (ILC2)

Originalmente llamadas nuocitos, estas células expresan el factor de transcripción GATA3 y secretan IL-4, IL-5 e IL-13 al igual que las células Th2. También secretan anfiregulina (AREG) la cual promueve la reparación tisular. Estas células responden a las alarminas IL-25, IL-33 y TSLP. Estas células contribuyen a la inmunidad frente a helmintos y están involucradas en las reacciones de hipersensibilidad tipo I como el asma, dermatitis atópica y pólipos nasales en pacientes con sinusitis crónica.

Células linfoides innatas tipo 3 (ILC3)

Las ILC3 a su vez se subdividen en células inductoras de tejido linfóide (LTi) e ILC3 postnatales. Las primeras se encargan de la embriogénesis de órganos linfoides secundarios mediante la producción de IL-17 e IL-22. Las ILC3 postnatales también producen IL-17 e IL-22 (al igual que las células Th17). Ambas subpoblaciones expresan el factor de transcripción RORγt.

Las ILC3 postnatales están involucradas en la inmunidad contra microorganismos extracelulares y en la homeostasis de tejidos. Las citocinas polarizantes de esta subpoblación son IL-23 e IL-1β. Se dividen a su vez en dos subpoblaciones con base en su expresión de receptores de citotoxicidad (NCR).

Las ILC3 NCR⁺ (también conocidas como ILC22) se caracterizan por producir IL-22, la cual favorece la liberación de péptidos antimicrobianos por las células epiteliales intestinales. De esta manera las ILC3 juegan un papel muy importante en la regulación de la microbiota.

Las ILC3 NCR⁻ (también conocidas como ILC17) se caracterizan por la producción de IL-17, la cual está involucrada en la respuesta frente a bacterias extracelulares y hongos. En el intestino, estas células expresan el receptor para aril hidrocarburos (AhR) y moléculas del MHC II en donde presentan antígenos de la microbiota, induciendo apoptosis de las células T que reconocen estos antígenos, participando así en la inducción de tolerancia.

Desarrollo de las ILC

Las ILC provienen de un progenitor linfoide común, el cual al expresar Id2 pierde la capacidad de expresar un receptor antigénico (TCR alfa-beta y sus variantes). Apartir de este, las células que tengan a la cadena β del receptor para IL-15 (CD122⁺) serán precursores de células NK (NKP), mientras que aquellas que expresen la cadena alfa del receptor de IL-7 (CD127) serán el progenitor común de las ILC cooperadoras (CHILP).

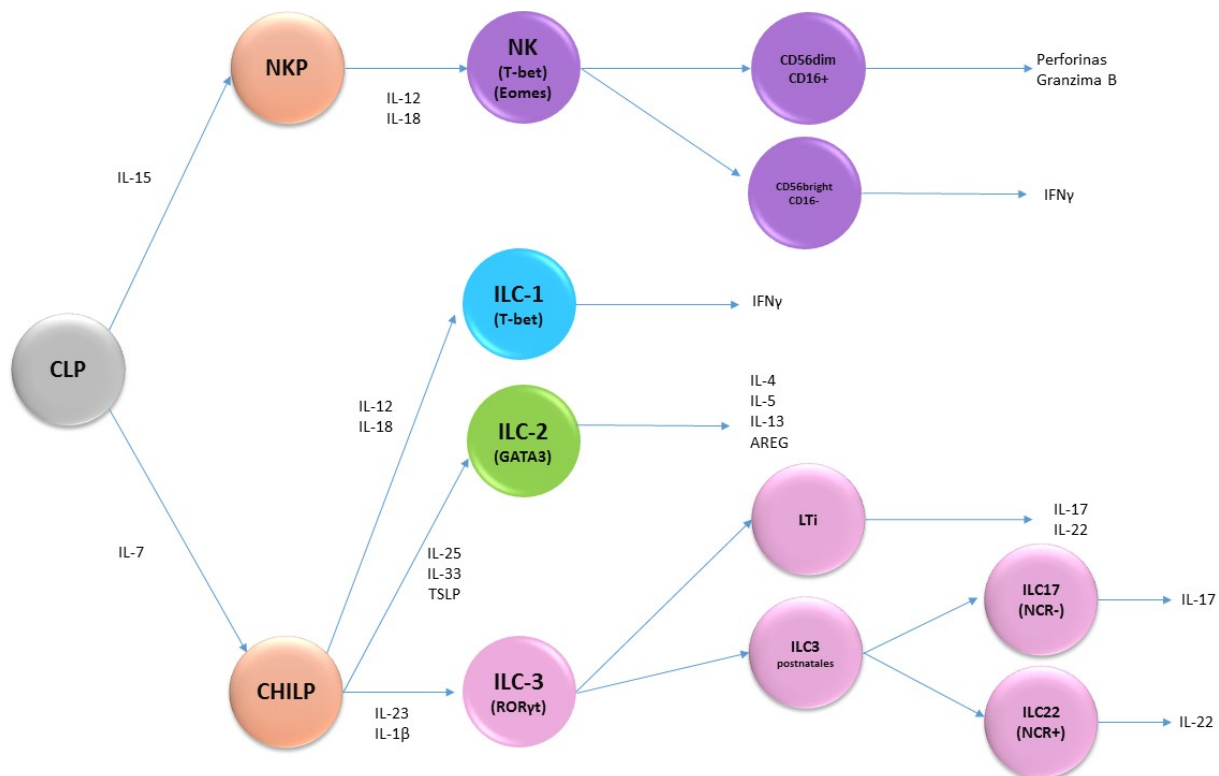


Figura 1: Desarrollo de las células NK y las células linfoides innatas (ILC).

Distribución de las ILC

Las células NK representan hasta el 15% de los linfocitos circulantes en sangre, mientras que las demás ILC en conjunto representan del 0.01 al 0.1%; de este porcentaje, la mayoría está compuesto por ILC2. Aún así, la mayor parte de los linfocitos que se encuentran en las mucosas son ILC y desempeñan un papel fundamental en la inmunidad de los tractos gastrointestinal, respiratorio y genitourinario.

Papel de las ILC en la inmunopatología

ILC en la defensa contra agentes infecciosos. Debido a que la localización de las ILC es predominantemente en mucosas, estas células se encuentran constantemente expuestas a agentes infecciosos. Las ILC2 juegan un papel muy importante en la defensa contra helmintos intestinales mediante la producción de citocinas de tipo 2. Las ILC productoras de IL-17 juegan un papel importante en las fases iniciales de la infección por *Candida albicans* y la candidiasis mucocutánea crónica se ha relacionado a defectos en esta población celular. Las ILC1 son indispensables para la producción de IFN- γ durante las fases iniciales de infecciones bacterianas entéricas como la salmonelosis.

ILC en enfermedades alérgicas. La presencia de las ILC2 se relaciona a persistencia de hiperreactividad bronquial en pacientes asmáticos ocasionando asma crónica, ya que favorecen el reclutamiento de eosinófilos. Las citocinas producidas por esta población celular están involucradas en enfermedades pulmonares que cursan con fibrosis e infiltración eosinofílica en los pulmones. También se ha visto que en pacientes con pólipos nasales secundarios a rinosinusitis crónica hay infiltración de ILC-2 así como en la piel de pacientes con dermatitis atópica.

ILC en cáncer. La producción de IL-22 por parte de las ILC3 favorece un microambiente que promueve el crecimiento tumoral, como se ha demostrado en el carcinoma colorrectal.

ILC en enfermedades autoinmunes. La producción de IL-17 e IL-22 por parte de las ILC3 contribuye en la patogénesis de algunas enfermedades autoinmunes como la psoriasis y la artritis reumatoide. En el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, la producción de IFN- γ por parte de las ILC1 contribuye a la cronicidad de la inflamación, mientras que la producción de IL-22 por parte de las ILC3 se considera un factor protector. Con esto se puede concluir que las citocinas producidas por las ILC pueden tener tanto funciones inflamatorias como antiinflamatorias.

ILC en el metabolismo de la insulina. Se ha observado que las ILC2 pueden estar presentes en el tejido adiposo y polarizan a los macrófagos hacia un fenotipo M2, los cuales favorecen la sensibilidad a la insulina en tejido muscular y adiposo.

Referencias

1. Bedoui, Sammy et al. Parallels and differences between innate and adaptive lymphocytes. *Nat. Persp. Immunol.* 17, 490-497 (2016)
2. Hazenberg, Mette D. et al. Human innate lymphoid cells. *Blood Journal.* 124, 700-709 (2014)
3. Hepworth M et al. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4+ T cells. *Science.* 2015 May 29;348(6238):1031-35
4. Juelke, Kerstin et al. Differentiation of human innate lymphoid cells (ILCs). *Current Opinion in Immunology.* 38, 75-85 (2016)
5. Montaldo, Elisa et al. Human innate lymphoid cells. *Immunology Letters.* 179, 2-8 (2016)
6. Yazdani, Reza et al. Characteristics of innate lymphoid cells (ILCs) and their role in immunological disorders (an update). *Cellular Immunology.* 298, 66-76 (2015)
7. Zook, Erin C et al. Development of innate lymphoid cells. *Nat. Rev. Immunol.* 17, 775-782 (2016)

Última revisión: Octubre de 2019